



**KAHRAMANMARAŞ  
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Cilt / Volume: 17  
Sayı / Number: 2  
e- ISSN: 2547-9598

**2022**

**KSU MEDICAL JOURNAL**





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





**Dergi Sahibi**  
Prof.Dr. Niyazi CAN

**Yayın Kurulu**  
**Baş Editör**  
Doç.Dr. Orçun ALTUNÖREN  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**Editörler**  
Doç.Dr. Selçuk NAZİK  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Mahmut ARSLAN  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Ashı YAYLALI  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç.Dr. Nurhan ATİLLA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç.Dr. Selma URFALIOĞLU  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Dr. Öğretim Üyesi Sezgin TOPUZ  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Dr. Öğretim Üyesi Burcu AKKÖK  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**Yabancı Dil Editörü**  
Doç.Dr. Tuba Tülay KOCA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**İstatistik Editörü**  
Doç.Dr. Adem DOĞANER  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**Sekreter**  
Mustafa TÜRKER

**Yazışma Adresi**  
KSÜ Tıp Fakültesi  
Dekanlık Dergi Editörlüğü  
46100 Kahramanmaraş

**Mail**  
orcunaltunoren@hotmail.com  
**Tel:** 0344 300 34 08  
**Faks:** 0344 300 34 09

# DERGİ DANIŞMA Kurulu

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

## AMAÇ

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

## KAPSAM

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

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

## AIM

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

## SCOPE

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

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

## YAYIN KURALLARI

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

## BİLİMSEL SORUMLULUK

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

## ETİK SORUMLULUK

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

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

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

## PUBLICATION GUIDELINES

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

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

## SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

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

## ETHICAL RESPONSIBILITY

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

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

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

## YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

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

## MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

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

## YAYIN HAKKI

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

## STATISTICAL EVALUATION

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

## EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

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

## FOR SUBMITTING AN ARTICLE

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

## COPYRIGHT STATEMENT

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

## YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

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

### Yapısı:

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

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

### Derleme:

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

### Yapısı:

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

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

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

### Yapısı:

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

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

## CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

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

### Content:

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

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

### Review Articles:

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

### Content:

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

Titles on related topics

References

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

### Content:

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

Introduction

Case report

Discussion

References

## YAZIM KURALLARI

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

## KISALTMALAR

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

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

## ŞEKİL, RESİM, TABLO

### ve GRAFİKLER

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

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

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

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

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

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

## MANUSCRIPT PREPARATION

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

## ABBREVIATIONS

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

## FIGURES, PICTURES, TABLES and GRAPHICS

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

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

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

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

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



## BAŞLIK SAYFASI

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

## ÖZETLER

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

## ANAHTAR KELİMELER

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

## TEŞEKKÜR

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

## KAYNAKLAR

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

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

Makale için;

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

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

## TITLE PAGE

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

## ABSTRACT

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

## KEYWORDS

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

## ACKNOWLEDGEMENTS:

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

## REFERENCES

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

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

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

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

**Kitap için:**

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

**Türkçe kitaplar için:**

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

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

**Türkçe kitaplar için:**

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

**İletişim:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

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

Tel: 0 344 300 34 08

**Format for books:**

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

**Example:**

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

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

**Example:**

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

**Communication:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

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

Tel: 0 344 300 34 08



# İÇİNDEKİLER

## Contents

Yıl / Year: 2022  
Cilt / Volume: 17  
Sayı / Number: 2

### Araştırma Makaleleri (Research Articles)

1.

Sayfa

**Effect of Early Rectal Tube Application after Colostomy Closure on Intestinal Peristalsis**

*Kolostomi Kapatılması Sonrası Erken Dönem Rektal Tüp Uygulamanın Barsak Peristaltizmüne Etkisi*

Veli AVCI, Kemal AYENGİN

5.

Sayfa

**The Evaluation of The Relationship Between Psoas Muscle Atrophy and Intervertebral Disc and Facet Joint Degeneration in Patients With Lumbar Pain Using Lumbar Spine MRI**

*Bel Ağrısı Şikâyeti Olan Hastalarda Psoas Kas Dejenerasyonunun Disk ve Faset Eklem Dejenerasyonu ile İlişkisinin Lomber MRG ile Ortaya Konması*

Serkan UNLU, Tuna SAHİN

15.

Sayfa

**Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level Does Not Reflect The Severity of Wart: A Cross-Sectional Study**

*Serum 25-Hidroksi Vitamin D Düzeyi Sigil Şiddetini Yansıtmaz: Kesitsel Bir Çalışma*

Goksen ERTUGRUL, Habibullah AKTAS

20.

Sayfa

**Assessment of Service and Social Conditions of 112 Ambulance Workers**

*112 Ambulans Çalışanlarının Hizmet ve Sosyal Durumlarının Değerlendirilmesi*

Muhammed Semih GEDİK,  
Hakan HAKKOYMAZ, Nuri Mehmet BASAN,  
Yılmaz SAFI, Erdem AKSAY

29.

Sayfa

**Gastric Polyps: Retrospective Analysis of a 10-Years Endoscopic Procedure**

*Gastrik Polipler: 10 Yıllık Endoskopik İşlemlerin Retrospektif Analizi*

Kadir GISİ

35.

Sayfa

**Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine Akut Göğüs Ağrısı Nedeniyle Başvuran Çocukların Etiyolojik Açısından Değerlendirilmesi**

*Etiological Evaluation of Children Admitted to the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic, with Acute Chest Pain*

Emine YURDAKUL ERTÜRK, Taner KASAR

41.

Sayfa

**Determination of Resistance Rates of Candida albicans Species Isolated from Sterile Body Fluids to Triazoles by Microdilution Method**

*Steril Vücut Sıvılarından İzole Edilen Candida albicans Türlerinin Mikrodilüsyon Yöntemiyle Triazolere Direnç Oranlarının Belirlenmesi*

Filiz ORAK

46.

Sayfa

**Neonatal Sepsis Şüphesi Olan Yenidoğanlarda Akut Faz Reaktanı Olarak C Reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-18 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

*Evaluation of CRP, Procalcitonin, Interleukin-18 Levels as Acute Phase Reactants in Newborns with Suspected Neonatal Sepsis*

Büşra SEĞMEN, Sadık YURTTUTAN,  
Nurten AKKEÇECİ, Fatma İNANÇ TOLUN,  
Aydın BOZKAYA

53.

Sayfa

**6 Ay-18 Yaş Suriyeli Mülteci Çocuklarda Anemi Etiyolojisi**

*Etiology of Anemia among Syrian Refugee Children Aged Between 6 Months and 18 Years*

Nurten AKKEÇECİ, Can ACIPAYAM,  
Ömer DUYURAN

59.

Sayfa

**İnce Barsak Atrezi ve Stenoza Olgularında Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler**

*Factors Affecting Survival in Patients with Small Bowel Atresia and Stenosis*

Selcan TÜRKER ÇOLAK, Murat ALKAN, Recep TUNCER

67.

Sayfa

**Polycystic Ovary Syndrome and Sleep Disorders: Association Between Metabolic and Androgenic Alterations with Sleep Components**

*Polikistik Over Sendromu ve Uyku Bozuklukları: Uyku Bileşenleri ile Metabolik ve Androjenik Bozukluklar Arasındaki İlişki*

Ozgur Deniz TURAN

73.

Sayfa

**Initial Screening Chest Computed Tomography Findings of Patients Who Were Admitted to Fırat University Hospital with Pre-diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**

*Fırat Üniversitesi Hastanesine Başvuran Koronavirüs Hastalığı-2019 (Covid-19) Ön Tanılı Hastaların İlk Bakı Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları*

Serpil AGLAMIS, Yesim EROGLU

83.

Sayfa

**Relationship of Blood Gas Measurements and Hematological Manifestations of COVID-19 Patients with Mortality: Retrospective Analysis**

*Covid-19 Hastalarının Kan Gazı Ölçümleri ve Hematolojik Manifestasyonlarının Mortalite ile İlişkisi: Retrospektif Analiz*

Refika KILICKAYA, Yavuz ORAK, Filiz ORAK, Adem DOGANER

90.

Sayfa

**Prostat Kanseri Kemik Metastazına Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler**

*Factors Affecting Survival in Patients Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer Bone Metastasis*

Selahattin MENTEŞ, Feryal KARACA, Sıddık KESKİN

97.

Sayfa

**Hemşirelik Öğrencilerinde Ruhsal Sağlık, Yorgunluk ve Uyku Kalitesi Arasındaki İlişki: Kesitsel Bir Çalışma**

*The Relationship Between Mental Health Status, Fatigue and Sleep Quality in Nursing Students: A Cross-Sectional Study*

Feyza NAZİK, Faruk DİŞLİ

104.

Sayfa

**İnterdiyalitik Kilo Alımının Kardiyovasküler Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi**

*Effect of Interdialytic Weight Gain on Cardiovascular Mortality and Morbidity*

Murat ŞAHİN, Orçun ALTUNÖREN, Hayriye SAYARLIOĞLU

112.

Sayfa

**Voxel Based Morphometric Analysis of Regional Gray Matter Alterations Related with Duration of Illness, Number of Psychotic Episodes, Lifetime Antipsychotics Use in Schizophrenic Patients**

*Şizofreni Tanılı Hastalarda Hastalık Süresi, Psikotik Atak Sayısı, Yaşam Boyu Antipsikotik Kullanımıyla İlişkili Bölgesel Gri Madde Değişikliklerinin Voksel Tabanlı Morfometrik Analizi*

Celeleddin TURGUT, Mustafa YILDIZ, Nermin GUNDUZ, Yonca Akgoz ANIK, Burcu Aksoy OZKUL

123.

Sayfa

**Farklı Kansere Sahip Bireyler ile Bakım Verenlerinde Fiziksel Aktivite, Yorgunluk Düzeyi ve Yaşam Kalitesinin İncelenmesi**

*The Investigation of Quality of Life, Physical Activity and Fatigue Levels in Patients with Different Cancer Types and Caregiver*

Serkan USGU, Özge ÖZBUDAK

134.

Sayfa

**Hemodiyaliz Tedavisine Devam Eden Hastalarda Cilt Lezyonlarının Sıklığı ve İlişkili Faktörler: Tek Merkez Deneyimi**

*Skin Changes, Frequencies and Associated Factors in Maintenance Hemodialysis Patients: Single Center Experience*

Eda ALTUN

140.

Sayfa

**Evaluation of The Knowledge and Awareness of Anemia in Medical Faculty Students and Family Physicians**

*Tıp Fakültesi Öğrencilerinde ve Aile Hekimlerinde Anemi Bilgi ve Farkındalığının Değerlendirilmesi*

Emirhan CAKAR, Raziye Sule GUMUSTAKIM, Celal KUS

149.

Sayfa

**Late Diagnosed Classical Phenylketonuria Cases and the Causes**

*Geç Tanı Klasik Fenilketonüri Olgularımız ve Geç Tanı Nedenleri*

Nafiye Emel CAKAR, Pınar YILMAZBAS

155.

Sayfa

**An Evaluation of Thrombocyte Functions in Patients with Idiopathic Subjective Tinnitus**

*İdiyopatik Subjektif Tinnituslu Hastaların Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi*

Saime SAGIROGLU, Metin KILINC, Muhammed Gazi YILDIZ, İrfan KARA, Nagihan BILAL, İsrail ORHAN

160.

Sayfa

**Kahramanmaraş İlinde Nöral Tüp Defekti Olgularının Demografik Özellikleri**

*The Demographics of Cases with Neural Tube Defects in Kahramanmaraş*

Emrullah Cem KESİLMEZ, Kasım Zafer YÜKSEL

167.

Sayfa

**Kronik Aort Yetmezliği Olan Hastalarda Hipertansiyon Sıklığı**

*Frequency of Hypertension in Patients with Chronic Aortic Regurgitation*

Oğuzhan YÜCEL, Hakan GÜNEŞ, Mehmet Birhan YILMAZ

172.

Sayfa

**Predicting High Risk Patients for Negative Appendectomy and Severe Appendicitis Using Inflammatory Biomarkers**

*Enflamatuvar Biyobelirteçler Kullanılarak Negatif Apendektomi ve Şiddetli Apendisit İçin Riskli Hastaların Öngörülmesi*

Alırza ERDOĞAN, Selim CINAROGLU

182.

Sayfa

**İnmeli Hastalarda Malnütrisyon ve Disfajinin Önemi**

*The Importance of Malnutrition and Dysphage in Patient With Stroke*

Nurbanu GÜÇMEN, Burhan GÜÇMEN, Tuba Tülay KOCA

191.

Sayfa

**Evaluation of Radiologic Findings and Lung Involvement Ratio in RT-PCR Positive Patients with COVID-19 Pneumonia**

*RT-PCR Pozitif COVID-19 Pnömoni Hastalarda Radyolojik Bulguların ve Akciğer Tutulum Oranının Değerlendirilmesi*

Bedriye KOYUNCU SOKMEN, Soheil SABET

199.

Sayfa

**The Retrospective Analysis of Cutaneous Leishmaniasis Cases in Aydın Adnan Menderes University Research and Training Hospital Parasitology Laboratory**

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında Kutanöz Leishmaniasis Tanısı Almış Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*

Ibrahim YILDIZ, Erdogan MALATYALI

### Derleme (Review Article)

205.

Sayfa

**Evidence-Based Recommendations for Some Non-Cardiopulmonary Resuscitation First Aid Applications**

*Kardiyopulmoner Resusitasyon Dışı Bazı İlk Yardım Uygulamalarında Kanıta Dayalı Öneriler*

Ilknur TURA, Sevilay ERDEN

213.

Sayfa

**Perinatal Dönemde Ruh Sağlığı Sorunları, Yaygınlığı, Neden ve Sonuçları: Derleme**

*Perinatal Mental Health, Mental Disorders, Frequencies, Causes and Results: Review*

Ebru FINDIKLI

222.

Sayfa

**Asistan Hekimlerde Tükenmişlik Sendromu**

*Burnout Syndrome in Resident Physicians*

Elif BEYOĞLU, Ayşegül ERDOĞAN,  
Ramazan Azim OKYAY

***Case Report (Olgu Sunumu)***

228.

Sayfa

**Gebelikte Ödem ve Proteinürinin Çok Nadir Görülen Bir Nedeni: Mirror Sendromu**

*A Very Rare Cause of Edema and Proteinuria in Pregnancy: Mirror Syndrome*

Abdullah TOK, Fatma Betül GÜZEL,  
İlyas ÖZTÜRK, Ertuğrul ERKEN,  
Orçun ALTUNÖREN, Özkan GÜNGÖR

232.

Sayfa

**Wolfram (DIDMOAD) Sendromu: Olgu Sunumu**

*Wolfram (DIDMOAD) Syndrome: Case Report*

Eda ALTUN, Saime PAYDAŞ, Bülent KAYA,  
İbrahim KARAYAYLALI

236.

Sayfa

**Karaciğer Sirozu Tanısı ile Takip Edilen Konstriktif Perikardit Olgusu**

*Constrictive Pericarditis Case with Liver Cirrhosis*

Murat KERKÜTLÜOĞLU, Enes ÇELİK,  
Bayram ÖZTÜRK, Hakan GÜNEŞ

240.

Sayfa

**Kikuchi-Fujimoto Disease or Lymphoma?**

*Kikuchi-Fujimoto Hastalığı mı, Lenfoma mı?*

Sema YILDIRIM, Ayşe ASIK, Bengü  
Cobanoğlu SIMSEK, Ayşe Bozkurt TURHAN

# Effect of Early Rectal Tube Application after Colostomy Closure on Intestinal Peristalsis

## Kolostomi Kapatılması Sonrası Erken Dönem Rektal Tüp Uygulamanın Barsak Peristaltizmine Etkisi

Veli AVCI<sup>1</sup>, Kemal AYENGİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Department of Pediatric Surgery, Van, Turkey,

### Özet

**Amaç:** Kolostomi kapatılması ameliyatı yapan tüm cerrahlar ameliyat sonrası hastalarında barsak peristaltizminin erken dönemde oluşması için çaba gösterirler. Peristaltizmin oluşması ile hastalarda gaz-gaita çıkışı gerçekleşir. Buna bağlı olarak oral beslenme ve taburculuk erken dönemde olur. Bu çalışma kolostomi kapatılan hastalara uygulanan rektal tüpün barsak peristaltizmine, ilk gaz-gaita çıkış zamanına ve taburculuk süresine etkisini irdelemeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada Eylül 2013-Ekim 2020 tarihleri arasında kolostomisi kapatılan 40 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve kolostomi açılma nedenleri kayıt altına alındı. Hastalar ameliyat sonrası rektal tüp uygulanan ve uygulanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta hastaların ilk gaz-gaita çıkış, oral beslenmeye geçiş ve yatış süreleri kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya 26'sı erkek 14'ü kız çocuk olmak üzere 40 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 3.46±2.11 yıl bulundu. Rektal tüp uygulanan grupta ilk gaz-gaita çıkışları ve taburculuk süreleri diğer gruba göre daha erken bulundu (p=0.001).

**Sonuç:** Kolostomi kapatılması ameliyatlarından sonra uygulanan rektal tüpler hastalarda erken dönemde barsak peristaltizminin başlamasına, gaz-gaita yapmalarına, erken beslenmelerine ve kısa zamanda taburcu olmalarına neden olabilir

**Anahtar kelimeler:** Kolostomi, Peristaltizm, Rektal tüp

### Abstract

**Objective:** All surgeons performing colostomy closure strive to achieve early postoperative intestinal peristalsis in their patients. Early peristalsis following abdominal surgery leads to a shorter time to flatulence/defecation, thereby allowing early transition to oral feeding and early hospital discharge. The aim of this study was to investigate the effect of rectal tube applied after colostomy on intestinal peristalsis, time to first flatulence/defecation, and time to hospital discharge.

**Material and Methods:** This retrospective study included 40 patients that underwent colostomy closure between September 2013 and October 2020. Age, gender, and indications for colostomy were reviewed for each patient. Patients were divided into two groups as patients who underwent and those who did not undergo rectal tube application. In both groups, time to first flatulence/defecation, time to oral feeding, and hospitalization period were recorded.

**Results:** The 40 patients comprised 26 boys and 14 girls with a mean age of 3.46±2.11 years. Time to first flatulence/defecation and hospitalization periods were significantly shorter in patients that underwent rectal tube placement than in patients that did not undergo rectal tube placement (p=0.001).

**Conclusion:** Rectal tube application following colostomy leads to early onset of intestinal peristalsis and a shorter time to flatulence/defecation, thereby allowing early transition to oral feeding and early hospital discharge.

**Keywords:** Colostomy, peristalsis, rectal tube

**Yazışma Adresi:** Veli AVCI, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, Türkiye

**Telefon:** +905055391710

**Email:** veliavci\_21@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-2856-3449, 0000-0002-1633-3200

**Geliş tarihi:** 12.02.2021

**Kabul tarihi:** 08.03.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.878755

## INTRODUCTION

Abdominal surgery may lead to a slowdown in intestinal motility (1), thereby resulting in nausea-vomiting, abdominal distention, constipation, and sometimes severe enterocolitis and abdominal adhesions (2). Moreover, the ileus that develops particularly after colon or ileal surgeries leads to poor healing and also increases the complication risk, thus leading to longer recovery times (3).

After abdominal surgeries, the motor and sensory nerves in the anal canal can be stimulated to increase intestinal peristalsis (4). Early peristalsis following abdominal surgery leads to faster flatus and bowel movement hence early feeding, thereby allowing faster recovery and early hospital discharge (5).

In this study, we aimed to contribute to the literature by investigating the effect of rectal tube applied after colostomy on intestinal peristalsis, time to first flatulence/defecation, and time to hospital discharge.

## MATERIALS AND METHODS

The retrospective study included patients that underwent colostomy closure in our clinic between September 2013 and October 2020. Age, gender, and indications for colostomy were recorded for each patient. Patients were divided into two groups as patients who underwent (n=20) and those who did not undergo rectal tube application (n=20). In patients that underwent rectal tube placement, a rectal tube was inserted three times a day by an experienced healthcare professional one day after surgery. Prior to insertion, the tube was lubricated with liquid paraffin, inserted in the anal canal 5-8 cm from the anal orifice, and was maintained in the anal canal for 10 sec. Care was taken to avoid straining while inserting or removing the tube from the anus. In both groups, time to first flatulence/defecation, time to oral feeding, and hospitalization period were recorded and evaluated statistically.

Several rules were determined for the reliability of the study. First and foremost, the onset of flatulence was accepted as the prerequisite for transitioning from tube feeding to an oral diet in both groups. The first diet was initiated after the first flatulence, the second diet was initiated following the first defecation, and if no complaint was reported, the third diet was initiated. Additionally, the patients were encouraged to mobilize soon after surgery.

Patients with incomplete clinical records and those who underwent anal surgery in addition to colostomy closure in the same session were excluded from the study.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and the study protocol was approved by the Van Yuzuncu Yil University ethics committee. (Approval Date: 04.12.2020, No: 09). In addition, permission was obtained from the parents of all patients for this study.

### Statistical analysis

Descriptive statistics for the studied variables (characteristics) were presented as median, mean, standard deviation, minimum and maximum values. Mann-Whitney U test was performed to compare groups. Statistical significance level was considered as 5% and SPSS (version: 13) statistical program was used for all statistical computations.

## RESULTS

Of the 56 patients that were operated on during the study period, 40 patients that fulfilled the inclusion criteria were included in the study. The 40 patients comprised 26 (65%) boys and 14 (35%) girls with a mean age of  $3.46 \pm 2.11$  years. Both groups were similar with regard to age distribution ( $p=0.640$ ) (**Table 1**).

**Table 1. Effect of rectal tube application on time to flatulence/defecation and hospitalization period**

	Rectal tube applied (n=20)				No rectal tube applied (n=20)				P
	Median	Mean	Min	Max	Median	Mean	Min	Max	
Time to first flatulence (days)	2.00	1.70±0.47	1.00	2.00	4.00	4.00±0.65	3.00	5.00	0.001
Time to first defecation (days)	2.50	2.50±0.51	2.00	3.00	5.00	5.45±0.51	5.00	6.00	0.001
Hospitalization period (days)	5.00	5.30±0.57	4.00	6.00	7.00	7.20±0.62	6.00	8.00	0.001
Age (years)	3.00	3.40±1.10	2.00	5.00	3.50	3.55±0.89	2.00	5.00	0.640

Min: Minimum Max: Maximum



However, time to first flatulence/defecation and hospitalization periods were significantly shorter in the patients that underwent rectal tube placement ( $p=0.001$ ). Anal atresia was the most common indication for colostomy (**Table 2**). In patients that underwent colostomy due to trauma, the trauma had resulted from motor vehicle accident ( $n=3$ ) and shotgun injury ( $n=1$ ). Of the seven patients with bowel perforation, five patients had necrotizing enterocolitis and two patients had perforation secondary to surgical procedures.

## DISCUSSION

Opening the visceral peritoneum in abdominal surgeries stimulates the sympathetic nervous system and suppresses the parasympathetic nervous system, thereby leading to a reduction and sometimes a stoppage of bowel motility. Additionally, manual handling of intestines during the surgery is an important contributor to inflammatory response to surgery, which in turn may lead to macrophage activation and neutrophil infiltration. This interaction of the immune system with the smooth muscles in the intestines may also cause a reduction and sometimes a stoppage of bowel motility (1).

Early peristalsis following abdominal surgery is a significant indicator of flatulence/defecation and also promotes a psychological sense of healing. Especially after major abdominal surgeries, the time to first flatulence/defecation is prolonged, thereby leading to delayed transition to oral feeding (6). In our study, all the patients underwent major abdominal surgeries since they had intestinal perforation, anal-intestinal atresia, and trauma.

Normally, oral feeding is initiated slowly after bowel sounds return and is increased gradually following the first flatulence or defecation (5). Early initiation of oral feeding leads to lower morbidity, mortality, and hospitalization periods (3,6). Additionally, the initiation of oral feeding in the early postoperative period has been shown to accelerate the recovery of intestinal motility, thereby decreasing the time to first flatulence/defecation as well as hospitalization period (3,7). In our study,

the patients that underwent rectal tube placement had a shorter time to first flatulence/defecation and also started oral feeding within a shorter period and were discharged at an earlier date compared to patients that did not undergo rectal tube placement. These findings indicate the beneficial effects of rectal tube placement in our patients.

Delayed peristalsis, on the other hand, may lead to abdominal pain. To relieve this pain and reduce abdominal distension, applications such as enema or rectal tube placement can be performed instead of analgesic medication (8). Rectal tube placement stimulates the motor and sensory nerves in the anal area, thereby triggering intestinal peristalsis (4). In our study, analgesic drugs were administered only on the first day after surgery in the group that underwent rectal tube placement and were administered for four days after surgery in the group that did not undergo rectal tube placement.

Rectal tube placement is contraindicated in anal mucosal diseases and in patients with compromised immune system since it may lead to a number of complications such as necrosis, perforation, and anal sphincter damage (4). Moreover, maintaining the tube in the rectum for more than 20 min may damage both the rectum and the anal sphincter (9). In our study, no damage occurred in the anal area since the tube was maintained in the rectum for a maximum period of 10 second and all the procedures were performed by experienced health-care professionals.

Rectal applications are commonly used for the treatment of Hirschsprung disease, meconium diseases, constipation, fecal incontinence and for preoperative bowel preparation (10). Karaca et al. recommended rectal tube application six times a day to prevent bacterial translocation and abdominal distension (11). In our study, although we performed rectal tube application in diseases with a similar diagnosis to those reported in the literature, the frequency of rectal tube application, unlike the literature, was limited to three times per day to minimize the risk of damage in the anal area and rectal mucosa.

**Table 2. Indications for colostomy**

	<b>Anal atresia</b>	<b>Intestinal atresia</b>	<b>Intestinal perforation</b>	<b>Hirschsprung disease</b>	<b>Trauma</b>
Rectal tube applied ( $n=20$ )	12	1	3	2	2
No rectal tube applied ( $n=20$ )	10	1	4	3	2

The study was limited since it had a small patient population. Nevertheless, selection of the patients with similar ages and diagnoses was a strength of our study.

In conclusion, rectal tube application following colostomy leads to early onset of intestinal peristalsis and a shorter time to flatulence/defecation, thereby allowing early transition to oral feeding and early hospital discharge, ultimately reducing treatment costs and promoting a psychological sense of healing both in the patient and the family.

**Author contributions:** Concept: V.A. Design: V.A. Data collection and analysis: K.A, V.A. Analysis and discussion: V.A, K.A. Literature search: V.A Writing the manuscript: V.A, K.A.

**Conflict of interest and Financial Status:** All of the authors of this manuscript declared that there is no conflict of interest.

**Ethics Committee Approval:** The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and the study protocol was approved by the Van Yuzuncu Yil Universty ethics committee. (Approval Date: 04.12.2020, No: 09).

## REFERENCES

1. Duluklu B. Sol kolon ve/veya rektum cerrahisi sonrası bağırsak fonksiyonlarının başlamasında sakız çiğnemenin rolü. Hacettepe Üniv, Ankara. 2012
2. Allen AM, Antosh DD, Grimes CL, Crisp CC, Smith AL, Friedman S. et al. Management of ileus and small-bowel obstruction following benign gynecologic surgery. *Int J of Gynec and Obst.* 2013;121(1):56-59.
3. Uçar N. Abdominal cerrahi sonrası sakız çiğnemenin bağırsak fonksiyonlarına etkisinin değerlendirilmesi. 2018.
4. Denat Y, Khorshid L. Fekal inkontinansın bakımı ve bakımında kullanılan ürünler. *Atatürk Üniv Hemşirelik Yüksekokulu Derg.* 2009;12 (2): 94-103.
5. Story KS, Chamberlain SR. A comprehensive review of evidence based strategies to prevent and treat postoperative ileus. *Digest Surg.* 2009;26:265-275.
6. Aydın N. Kolon ameliyatı geçiren hastalara uygulanan karın masajının ameliyat sonrası ileusa etkisi. 2013.
7. Kabataş MS, Özbayır T. Kolorektal cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme protokolü: Sistematik derleme. *Gümüşhane Üniv Sağ Bil Derg.* 2016;5(3):120-132.
8. Ay F, Alpar SE. Approaches taken by nurses in treating postoperative pain. *The j of the Turkish Society of Algology.* 2010;22(1),21-29.
9. Yüksel O, Leventoğlu S, Tezcaner T ve ark. İdiopatik anal inkontinans tedavisinde periferik nöromodülasyonun etkinliği. *Kolon Rektum Hast. Derg.* 2008;18(3):122-7.
10. Akansel N. Rektal irrigasyon yöntemleri. *Çoc. Cer. Derg.* 2018;32(3):148-151.
11. Karaca İ, Türk E, Uçan B, Karkıner A, Temir G, Kandırıcı A. ve ark. Hirschsprung hastalığı düşünülen yenidoğan ve infantlarda baryumlu lavman öncesi dekompresyon yanıtıcı mıdır? *Çoc Cer Derg* 2007;21(1):25-29.



# The Evaluation of The Relationship Between Psoas Muscle Atrophy and Intervertebral Disc and Facet Joint Degeneration in Patients With Lumbar Pain Using Lumbar Spine MRI

## Bel Ağrısı Şikâyeti Olan Hastalarda Psoas Kas Dejenerasyonunun Disk ve Faset Eklem Dejenerasyonu ile İlişkisinin Lomber MRG ile Ortaya Konması

Serkan UNLU<sup>1</sup>, Tuna SAHİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Malatya Training and Research Hospital, Department of Radiology, Malatya, Turkey

<sup>2</sup> Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Aydın, Turkey

### Özet

**Amaç:** Bel ağrısı şikâyeti olan hastalarda lomber Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme ile psoas kasının lipoatrofisi ile faset ve disk dejenerasyonu arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu kesitsel çalışmada bel ağrısı bulunan 304 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların lomber MR görüntüleri psoas kasının atrofi bulguları bakımından değerlendirildi. Her bir kas için yağ içeriği, yarı-kantitatif (evre 0-4) olarak derecelendirildi. Her bir hastanın disk ve faset eklem dejenerasyonları derecelendirildi. Psoas kas kalınlıkları vertebraya paralel olacak şekilde medio-lateral aksiyel planda ölçüldü.

**Bulgular:** Hastaların sağ psoas kası kalınlığının ortalama  $35.9 \pm 7.2$  mm, sol psoas kası kalınlığının ortalama  $35.8 \pm 7.1$  mm olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak sağ psoas kası dejenerasyonunun %41.8'inin grade 1, %41.1'inin grade 2 seviyesinde, sol psoas kası dejenerasyonunun %33.6'sının grade 1, %45.1'inin grade 2 seviyesinde, sağ faset dejenerasyonunun %64.1'inin grade 1, %23.4'ünün grade 2 seviyesinde, sol faset dejenerasyonunun %53.9'unun grade 1, %30.3'ünün grade 2 seviyesinde olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Lomber vertebranın MR görüntülerinin değerlendirilmesinde psoas kasların atrofi bakımından incelenmesi gerekmektedir. Bel ağrısı bulunan hastalarda psoas kasının lipoatrofinin bilinmesi, daha iyi rehabilitasyon planlaması yapılmasında faydalı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Disk, Faset eklem, Bel ağrısı, Manyetik rezonans görüntüleme, Psoas kası

### Abstract

**Objective:** The purpose of the present study was to determine the relationship between psoas muscle lipoatrophy and facet and disc degeneration in patients with low back pain with lumbar spinal Magnetic Resonance Imaging (MRI).

**Material and Methods:** A total of 304 patients who had low back pain were included in this retrospective cross-sectional study. The lumbar MRIs of all patients were evaluated for signs of psoas muscle atrophy. Fat content for each muscle was graded semi-quantitatively (Grade 0-4). The disc and facet joint degenerations of each patient were also graded. Psoas muscle thickness was measured in the mediolateral axial plane parallel to the vertebra.

**Results:** It was found that the mean right psoas muscle thickness score of the patients was  $35.9 \pm 7.2$  mm on average, and the mean left psoas muscle thickness score was  $35.8 \pm 7.1$  mm. It was also found that 41.8% of the right psoas muscle degeneration was grade 1, 41.1% was grade 2, 33.6% of the left psoas muscle degeneration was grade 1, 45.1% was grade 2, 64.1% of the right facet degeneration was grade 1, 23.4% was grade 2, and 53.9% of the left facet degeneration was grade 1, and 30.3% was grade 2.

**Conclusion:** When lumbar spine MRI examinations are evaluated, psoas muscles must also be evaluated in terms of atrophy. Indicating psoas muscle lipoatrophy in patients with low back pain may be useful for better rehabilitation planning.

**Keywords:** Disc, Facet joint, Low back pain, Magnetic Resonance Imaging, Psoas muscle

**Yazışma Adresi:** Serkan UNLU, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji BD, Malatya, Türkiye

**Telefon:** +905066285899

**Email:** serkanunlu19@yahoo.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-7535-0812, 0000-0002-5366-1510

**Geliş tarihi:** 28.04.2022

**Kabul tarihi:** 08.06.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1110771

## INTRODUCTION

The psoas muscle originates from the transverse protrusions and intervertebral discs of the 12th thoracic and all lumbar vertebrae descend from both sides of the spine, and pass under the inguinal ligament joining with the fibers of the iliac muscle, and ends at the femur by adhering to the trochanter minora. The tonus and quality of the psoas muscle affect the pelvis and all the organs in its interior and play an important role in stabilizing the pelvis. It has the feature of being a postural muscle supporting the lumbar lordosis (1). Previous studies reported that atrophy of the paraspinal muscles affects the lumbar lordosis and is also a risk factor for degenerative disc disease (2). Paravertebral muscles and ligaments play important roles in stabilizing the lumbar spine (3). Also, the psoas is an important hip flexor. The decreased cross-sectional diameter of these muscles may cause losses in appropriate biomechanical dynamics and back pain(4). Atrophy of the muscles at the lumbar level causes losses of strength and a decrease in muscle endurance in these muscle groups in patients who have chronic low back pain(5).

To the best of our knowledge, there are no studies in the literature showing the relationship between psoas muscle atrophy or lipoatrophy degeneration and disc degeneration or facet joint degeneration. In the present study, the purpose was to uncover the relationship between the degeneration of the Psoas muscles supporting the lumbar vertebrae and the degeneration of the facet joint and intervertebral disc.

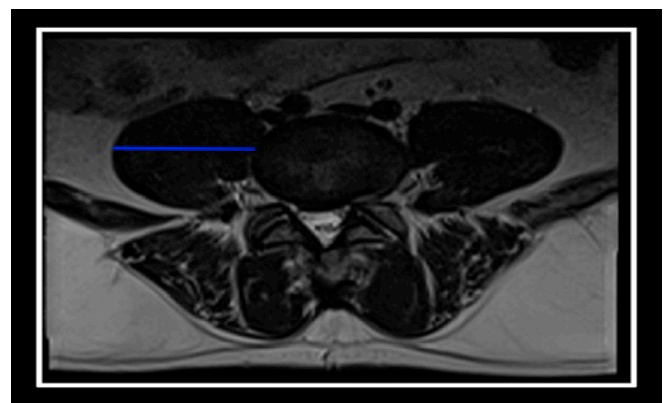
## MATERIALS AND METHODS

The lumbar Magnetic Resonance Imaging (MRI) images of 304 patients who had low back pain were evaluated retrospectively. Since the distinction between the paraspinal muscles can be best made at the L4-L5 level, the assessment was made at this level. By using axial sections, the thickness of the psoas muscle was measured at the level of the 4th lumbar vertebra mediolaterally, parallel to the vertebral body (**Image 1**).

At this level, the fatty atrophy degeneration of the muscle was grouped according to the Goutallier classification (Grade 0: normal muscle-**Image 2a**, Grade 1: some fatty streaks-**Image 2b**, Grade 2: less than 50% fatty muscle atrophy-**Image 2c**, Grade 3: 50% fatty muscle at-

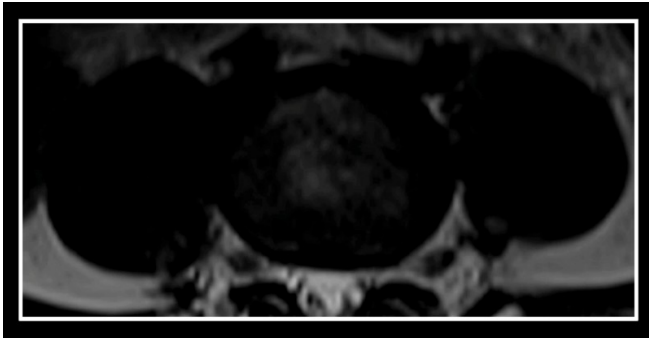
rophy-**Image 2d**, Grade 4: greater than 50% fatty muscle atrophy-**Image 2e**) (6). The lumbar disc at the same level was grouped according to the Pfirrmann Classification (Grade 1: The structure of the disc is homogeneous, with a bright hyperintense white signal intensity and a normal disc height-**Image 3a**, Grade 2: The structure of the disc is inhomogeneous, with a hyperintense white signal. The distinction between nucleus and annulus is clear, and the disc height is normal, with or without horizontal gray bands-**Image 3b**, Grade 3: The structure of the disc is inhomogeneous, with intermediate gray signal intensity. The distinction between nucleus and annulus is unclear, and the disc height is normal or slightly decreased-**Image 3c**. Grade 4: The structure of the disc is inhomogeneous, with a hypointense dark gray signal intensity. The distinction between nucleus and annulus is lost, and the disc height is normal or moderately decreased-**Image 3d**. Grade 5: The structure of the disc is inhomogeneous, with hypointense black signal intensity. The distinction between nucleus and annulus is lost, and the disc space is collapsed-**Image 3e**)(7). The facet joints at this level were grouped according to the classification made by Fujwara A. et al. (Grade 1: normal-**Image 4a**, Grade 2: Joint space narrowing or mild osteophyte-**Image 4b**, Grade 3: Sclerosis or moderate osteophyte-**Image 4c**, Grade 4: Marked osteophyte-**Image 4d**) (8).

**Ethics:** The present study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Malatya Turgut Ozal University (Ethical Decision date and number No: 2022/81).

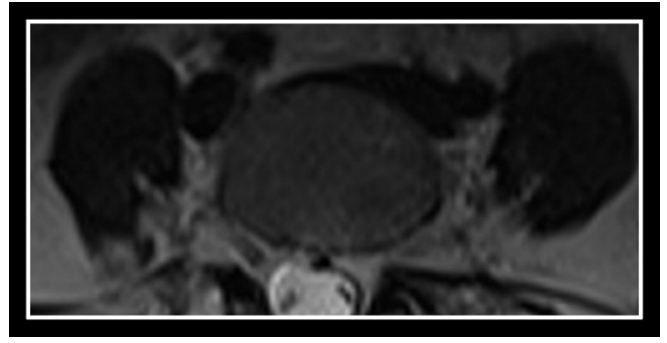


**Image 1.** The thickness of the psoas muscle was measured at the level of the 4th lumbar vertebra mediolaterally, parallel to the vertebral body.

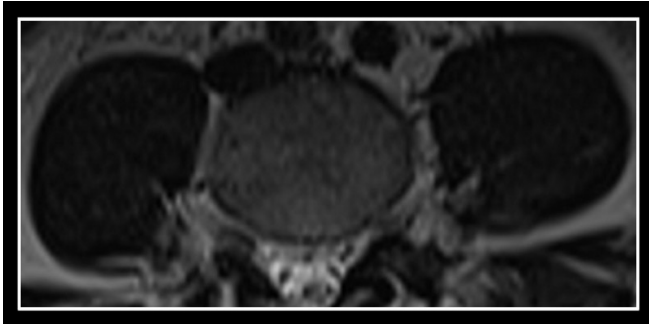
**Image 2 (a,b,c,d,e).** The fatty atrophy degeneration of the psoas muscle was grouped according to the Goutallier classification.



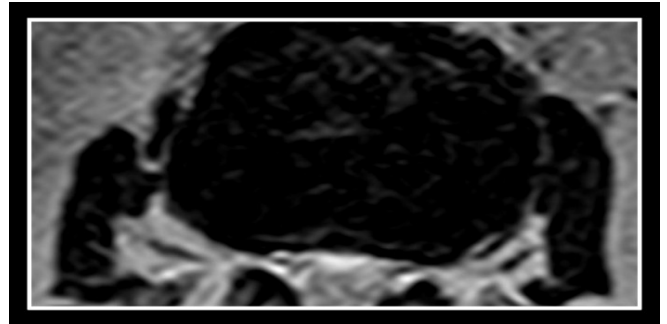
**Image 2a.** Grade 0 : Normal muscle



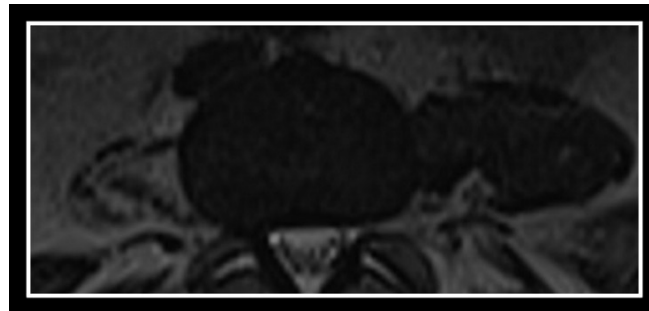
**Image 2c.** Grade 2 less than 50% fatty muscle atrophy



**Image 2b.** Grade 1 some fatty streaks

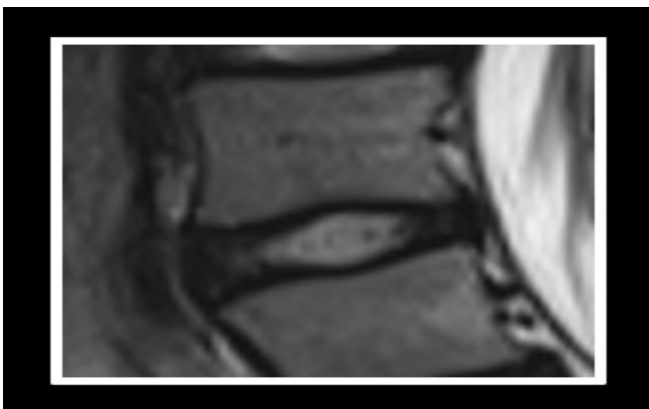


**Image 2d.** Grade 3 50% fatty muscle atrophy



**Image 2e.** Grade 4 greater than 50% fatty muscle atrophy

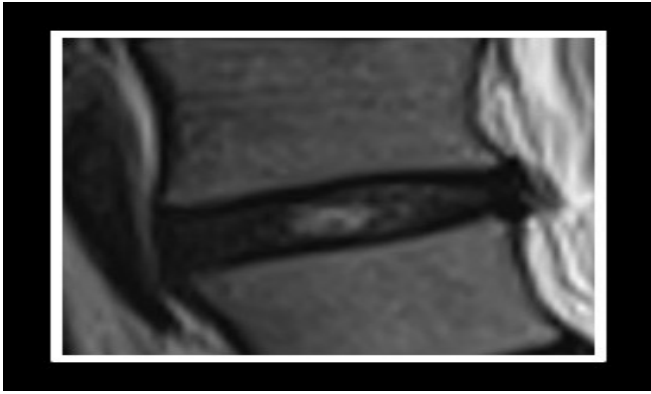
**Image 3 (a,b,c,d).** The lumbar disc at the same level was grouped according to the Pfirrmann Classification



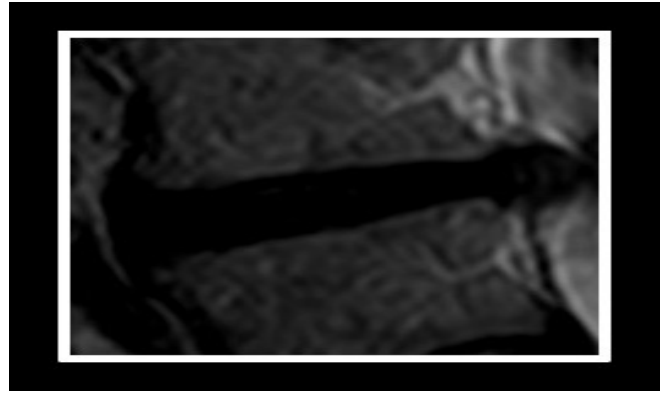
**Image 3a.** Grade 1: The structure of the disc is homogeneous, with a bright hyperintense white signal intensity and a normal disc height.



**Image 3b.** Grade 2: The structure of the disc is inhomogeneous, with a hyperintense white signal. The distinction between nucleus and annulus is clear, and the disc height is normal, with or without horizontal gray bands

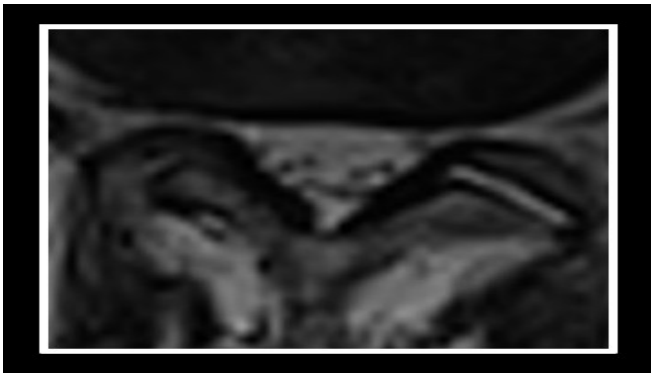


**Image 3c.** Grade 3: The structure of the disc is inhomogeneous, with intermediate gray signal intensity. The distinction between nucleus and annulus is unclear, and the disc height is normal or slightly decreased.

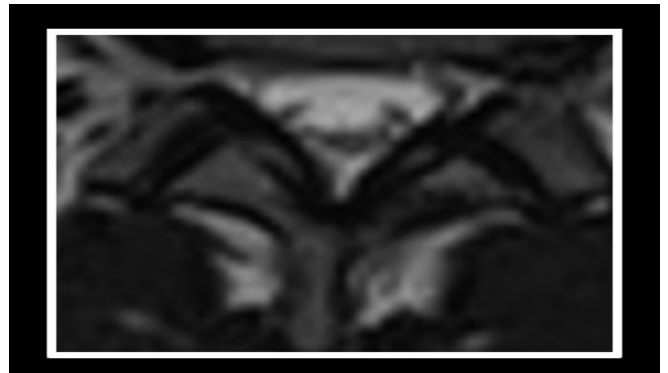


**Image 3d.** Grade 4: The structure of the disc is inhomogeneous, with a hypointense dark gray signal intensity. The distinction between nucleus and annulus is lost, and the disc height is normal or moderately decreased.

**Image 4 (a,b,c,d).** The facet joints at this level were grouped according to the classification made by Fujwara A. et al.



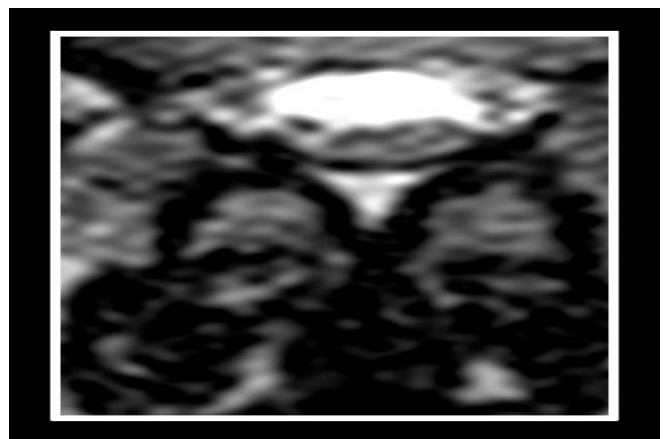
**Image 4a.** Grade 1: normal



**Image 4b.** Grade 2: Joint space narrowing or mild osteophyte



**Image 4c.** Grade 3: Sclerosis or moderate osteophyte



**Image 4d.** Grade 4: Marked osteophyte

## Measurement Reliability

All measurements of cross-sectional muscle thickness in MRI were taken by two radiologists blinded to each other and the side of symptoms. Measurements were performed twice and the average was used in the primary analysis.

## Statistical Analysis

The study data were evaluated by using the SPSS 21.0 statistical program. The conformity of the continuous variables to the normal distribution was investigated by using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). The mean and standard deviation were used in the data that complied with the normal distribution and the median and minimum-maximum values were given in the data that did not comply with the normal distribution in the descriptive statistics of the study. The Chi-Square Test was used to show whether there was a difference between the categorical variables in the study. The Student t-Test or One-Way Anova Analysis of Variance was used to compare the continuous variables with parametric characteristics in independent groups, and the Mann-Whitney U-test or Kruskal Wallis Analysis of Variance was used to compare the continuous variables that did not have parametric characteristics in independent groups. A p value less than 0.05 was accepted for statistical significance.

## RESULTS

The demographic characteristics of the patients are summarized in **Table 1**. It was found that the mean age of the patients was  $46.8 \pm 14.8$ . When the gender distribution was examined, it was found that 59.5% of the patients were female and 40.5% were male (**Table 1**).

**Table 1. Demographic Characteristics**

		n	Mean±SD
<b>Age</b>		304	46.8±14.8
		n	%
<b>Gender</b>	<b>Female</b>	181	59.5
	<b>Male</b>	123	40.5

SD: Standard Deviation

The characteristics of people whose psoas muscle thickness was measured are summarized in **Table 2**. It was found that the mean right psoas muscle thickness of the patients was  $35.9 \pm 7.2$  mm, and the mean left psoas muscle thickness was  $35.8 \pm 7.1$  mm. Also, 41.8% of the right psoas muscle degeneration was Grade 1, 41.1% was Grade 2, 33.6% of the left psoas muscle degeneration was Grade 1, 45.1% was Grade 2, 64.1% of the right facet joint degeneration was Grade 1, 23.4% was Grade 2, and 53.9% of the left facet joint degeneration was Grade 1, 30.3% was Grade 2. The details are given in **Table 2**.

**Table 2. Characteristics of the participants whose psoas muscle lengths were measured**

		n	Mean±SD
Number of the participants whose right psoas muscle lengths were measured		304	35.9±7.2mm
Number of the participants whose left psoas muscle lengths were measured		304	35.8±7.1mm
		n	%
Right Psoas Muscle Degeneration	Grade 0	127	41.8
	Grade 1	125	41.1
	Grade 2	50	16.4
	Grade 3	0	0.0
	Grade 4	2	0.7
Right Facet Joint Degeneration	Grade 1	195	64.1
	Grade 2	71	23.4
	Grade 3	28	9.2
	Grade 4	10	3.3
Left Psoas Muscle Degeneration	Grade 0	102	33.6
	Grade 1	137	45.1
	Grade 2	63	20.7
	Grade 3	1	0.3
	Grade 4	1	0.3



**Table 2. Characteristics of the participants whose psoas muscle lengths were measured (Continued)**

		<b>n</b>	<b>Mean±SD</b>
Number of the participants whose right psoas Muscle Lengths were measured		304	35.9±7.2mm
Number of the participants whose left psoas Muscle Lengths were measured		304	35.8±7.1mm
		<b>n</b>	<b>%</b>
Left Facet Joint Degeneration	Grade 1	164	53.9
	Grade 2	92	30.3
	Grade 3	33	10.9
	Grade 4	15	4.9
L4-L5 Disk Degeneration	Grade 1	37	12.2
	Grade 2	52	17.1
	Grade 3	70	23.0
	Grade 4	91	29.9
	Grade 5	54	17.8

The relationship between right psoas muscle degeneration and right facet joint degeneration is given in **Table 3**. Although 1.6% of the patients with right psoas muscle degeneration Grade 0 had right facet joint degeneration as Grade 3-4, 20.3% of patients with right psoas muscle degeneration Grade 1-4 had right facet joint degeneration as Grade 3-4. When the two groups were compared in terms of Grade 3-4 right facet joint degeneration, it was found that patients who had right psoas muscle degeneration Grade 1-4 were higher at statistically significant levels than those with Grade 0. The details are given in **Table 3**.

The relationship between left psoas muscle degeneration and left facet joint degeneration is given in **Table 4**. Although 1.0% of the patients who had left psoas muscle degeneration Grade 0 had left facet joint degeneration as Grade 3-4, 23.3% of the patients who had left psoas muscle degeneration Grade 1-4 had left facet joint degeneration as Grade 3-4. When the two groups were compared in terms of Grade 3-4 left facet joint degeneration, it was found that patients who had left psoas muscle degeneration Grade 1-4 were higher at statistically significant levels than those with Grade 0. The details are given in **Table 4**.

**Table 3. Comparison of the relationship between right psoas muscle degeneration and right facet joint degeneration**

		<b>Right Psoas Muscle Degeneration</b>				<b>p</b>
		<b>Grade 0</b>		<b>Grade 1-4</b>		
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Right Facet Joint Degeneration	Grade 1-2	125	98.4	141	79.7	<0.001
	Grade 3-4	2	1.6	36	20.3	

**Table 4. Comparison of the relationship between left psoas muscle degeneration and left facet joint degeneration**

		<b>Left Psoas Muscle Degeneration</b>				<b>p</b>
		<b>Grade 0</b>		<b>Grade 1-4</b>		
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Left Facet Joint Degeneration	Grade 1-2	101	99.0	155	76.7	<0.001
	Grade 3-4	1	1.0	47	23.3	

The right and left facet joint degeneration levels and psoas muscle thicknesses are compared in **Table 5**. When the table is examined, it is seen that the psoas muscle thicknesses were lower at statistically significant levels in patients with right and left facet joint Grade 3-4 degeneration than in patients with Grade 1-2 degeneration. The details are given in **Table 5**.

The L4-L5 disc degeneration level and psoas muscle thickness are evaluated in **Table 6**. When the table is examined, it is seen that the right psoas muscle thickness was found to be higher at statistically significant

levels in those with disc degeneration levels Grade 1-2-3 when compared to those with Grade 4 and Grade 5 disc degeneration levels. The details are given in **Table 6**.

The relationship between right and left psoas muscle degeneration and L4-L5 disc degeneration is given in **Table 7**. When the table is examined, it is seen that the rate of high-grade (Grade 4 and Grade 5) disc degeneration was higher at statistically significant levels in patients with Grade 1-4 muscle degeneration in the right and left psoas muscles than in patients with grade 0 muscle degeneration. The details are given in **Table 7**.

**Table 5. Comparison of right and left facet joint degeneration levels and psoas muscle thicknesses**

	Left Facet Joint Degeneration		P
	Grade 1-2	Grade 3-4	
Left Psoas Muscle Thickness	36.4(21.0-55.0)mm	33.0(19.0-51.0)mm	0.002
	Right Facet Joint Degeneration		P
	Grade 1-2	Grade 3-4	
Right Psoas Muscle Thickness	36.4±7.1mm	32.5±7.3mm	0.002

**Table 6. Relation between L4-L5 disk degeneration and psoas muscle thicknesses**

	Disk Degeneration			P
	Grade 1-2-3	Grade 4	Grade 5	
Left Psoas Muscle Thickness	36.7(22.0-53.6) mm	34.0(19.0-55.0) mm	36.0(21.0-53.2) mm	0.141
Right Psoas Muscle Thickness <sup>1,2</sup>	36.7(23.0-52.0) mm	34.0(19.0-58.6) mm	34.8(21.0-55.0) mm	0.007

<sup>1</sup> There is a statistically significant difference between Grade 1-2-3 and Grade 4 Groups

<sup>2</sup> There is a statistically significant difference between Grade 1-2-3 and Grade 5 Groups

**Table 7. Relation between right and left psoas muscle degeneration and L4-L5 disk degeneration**

		Left Psoas Muscle Degeneration				P
		Grade 0		Grade 1-4		
		n	%	n	%	
Disk <sup>1,2,3</sup>	Grade 1-2-3	78	76.5	81	40.1	<0.001
	Grade 4	20	19.6	71	35.1	
	Grade 5	4	3.9	50	24.8	
		Right Psoas Muscle Degeneration				P
		Grade 0		Grade 1-4		
		n	%	n	%	
Disk <sup>1,2,3</sup>	Grade 1-2-3	93	73.2	66	37.3	<0.001
	Grade 4	27	21.3	64	36.2	
	Grade 5	7	5.5	47	26.6	

<sup>1</sup> There is a statistically significant difference between Grade 1-2-3 and Grade 4 Groups

<sup>2</sup> There is a statistically significant difference between Grade 1-2-3 and Grade 5 Groups

<sup>3</sup> There is a statistically significant difference between Grade 4 and Grade 5 Groups

The psoas muscle thicknesses are evaluated according to muscle degeneration levels in **Table 8**. When the table is examined, it is seen that the muscle thicknesses were found to be higher at statistically significant levels in patients with right and left muscle degeneration Grade 0 than in patients with Grade 1-4. The details are given in **Table 8**.

The age ranges are evaluated according to muscle degeneration levels in **Table 9** and **Table 10**. When the table is examined, it is seen that the patients with right muscle degeneration Grade 0 were in the 20-39 age range, the patients with Grade 1-4 were in the 40-59 age range, the patients with the left muscle degeneration Grade 0 were in the 20-39 age range, and the patients with Grade 1-4 were in the 40-59 age range. The details are given in **Table 9** and **Table 10**.

## DISCUSSION

Muscle support is provided for the lower back by the multifidus, erector spinae, psoas, and quadratus lumborum. Impaired muscle support may be a factor in the persistence of low back pain (9). In adults who have chronic low back pain, a decrease is detected in muscle areas, especially at the lower vertebrae levels (10). Studies show that there is a decreased area of the muscles and an increase in the intramuscular fatty tissue in patients who have chronic low back pain, and it was suggested that this occurs because of the decreased muscle use (11). Strengthening the psoas muscle because of its direct attachment to the lumbar spine has an important role in providing lumbar lordosis (12). Changes such as decreased cross-sectional area of the muscles and increased amount of adipose tissue were also demonstrated

**Table 8. Comparison of muscle degeneration levels and psoas muscle thicknesses**

	Psoas Right Muscle is Degenerated		p
	Grade 0 (n=127)	Grade 1-4 (n=177)	
Right Psoas Muscle Thickness	41.00(27.00-58.60)	33.00(19.00-53.00)	<0.001
	Psoas Left Muscle is Degenerated		
	Grade 0 (n=102)	Grade 1-4 (n=202)	
Left Psoas Muscle Thickness	40.00(27.20-55.00)	33.00(19.00-53.00)	<0.001

**Table 9. Relation between right psoas muscle degeneration and age ranges**

		Right Psoas Muscle Degeneration				p
		Grade 0		Grade 1-4		
		n	%	n	%	
Age	<20	1	.8	0	0.0	<0.001
	20-29	30	23.6	10	5.6	
	30-39	41	32.3	21	11.9	
	40-49	26	20.5	49	27.7	
	50-59	24	18.9	39	22.0	
	60-69	4	3.1	38	21.5	
	>=70	1	.8	20	11.3	

**Table 10. Relation between left psoas muscle degeneration and age ranges**

		Left Psoas Muscle Degeneration				p
		Grade 0		Grade 1-4		
		n	%	n	%	
Age	<20	1	1.0	0	0.0	<0.001
	20-29	27	26.5	13	6.4	
	30-39	38	37.3	24	11.9	
	40-49	17	16.7	58	28.7	



in different parts of the body, such as the rotator cuff (13-14). Studies were conducted to identify changes in the paravertebral muscles in patients who have chronic low back pain. In these studies, an increase was detected in fat tissue and a decrease in muscle volume in the cross-sectional area in muscles because of the degeneration in paravertebral muscles (15-17). In the present study, psoas muscle degeneration, facet joint, and L4-L5 intervertebral disc degenerations were evaluated according to psoas muscle thickness. When the muscle groups with and without degeneration were compared in the present study, it was determined that the thickness of the muscles with degeneration decreased.

Lumbar Facet Syndrome (LFS) is a mechanical instability syndrome occurring because of degenerative and traumatic causes in the facet joints in the lumbar area (18). Low back pain is one of the most common musculoskeletal problems in adults. It is already known that facet syndrome in the lumbar spine is responsible for 15-40% of chronic low back pain (19). The facet joints have a narrow joint space and can perform limited gliding motion. Facet joints consist of 1-2 ml of fluid in the joint space, synovial membrane, 2-4 mm-thick hyaline cartilage, and approximately 1 mm-thick fibrous capsule (20,21). Depending on the position of the spine, the amount of load may differ on the discs and facets. It was reported that 70% of standing body weight is shared by the intervertebral discs and 30% by the facet joints. Lower lumbar facets are more involved in load-bearing than upper ones. Mostly, the rotational strains affect the L4 and L5 facet joints (22). Microtraumas, macrotraumas, postural reasons caused by flexion, and rotational stresses play roles in facet joint degeneration. The mechanical load on the intervertebral disc may be unevenly distributed and degeneration may occur more easily in facet asymmetry (23,24). It was observed in the present study that the severity of degeneration increased in the facet joints with the degeneration of the psoas muscles. Also, patients who had thicker psoas muscles had a lower degree of degeneration of the facet joints.

Degenerative changes in the facet joints cause local inflammation and pain (25). The incidence of degeneration and osteoarthritis in the facet joints increases at significant levels with advancing age (26). For these reasons, we think that the psoas muscles must have sufficient thickness to protect the facet joints.

Intervertebral discs are located between the vertebrae constituting 1/3 of the spine height with the main task of carrying loads, distributing the load, and al-

lowing muscle movement. It is 7-8 mm thick and 4 cm (anteroposterior) in diameter in the lumbar area. The intervertebral disc has a solid structure and is connected by end-plates between both adjacent vertebrae and can absorb stress. The gelatinous nucleus pulpous part of the intervertebral disc, which is surrounded by the annulus fibrosus, is responsible for the controlled movement of the disc (27). It is already known that the most important cause of chronic low back pain is intervertebral disc degeneration. Degenerative disc disease causes instability in the spine (28). Degenerative changes in the ipsilateral multifidus and psoas major muscles and the decreased muscle areas were shown in patients who have disc herniation (29). The atrophy of the muscle groups at the lumbar level and a decrease in strength of the muscles occur in patients with chronic low back pain (30). In a study that compared the relationships of the psoas major, quadratus lumborum, and erector spinae muscles with disc herniation, it was shown that the psoas muscle area was significantly smaller in patients with disc herniation (31). In the present study, it was shown that patients who have high-degree degeneration of the disc also had a high-degree degeneration in the psoas muscle. Also, in the present study, it was found that patients who had high psoas muscle thickness had a lower degree of disc degeneration.

## CONCLUSION

In patients with preserved psoas muscle thickness, lower-grade degeneration type is seen in the psoas muscle, and low-grade degeneration in the facet joint and disc can be seen in patients with preserved psoas muscle thickness. It is generally accepted that low back pain occurs because of a multifactorial etiology. For this reason, the degeneration of the facet joints and disc can be reduced as well as protecting the muscle by performing exercises for the Psoas muscle, which plays an important role in the stabilization of the lumbar region in patients with low back pain. We think that evaluating and reporting the degeneration of the Psoas muscle, facet joints, and disc in lumbar MRI images may be important for accurately guiding the treatment.

## Limitations

There are a few limitations that need to be considered when reviewing our findings. First, there is an inherent concern for selection and reporting bias in conducting a review of the literature. Furthermore, most studies we identified were retrospective cohort or case-control studies with moderate inherent bias. There are not enou-

gh data on the contribution of psoas muscle atrophy to low back pain. There is no standard measure for psoas muscle atrophy. The scales used to measure psoas muscle degeneration are heterogeneous and subjective. The retrospective nature of the study was another limitation.

**Human subjects:** Informed consent was obtained from all the participants of this study.

**Conflicts of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work.

**Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work.

**Author Contributions:** Conceptualization, S.Ü. methodology, S.Ü. and T.Ş.; validation, T.Ş.; formal analysis, T.Ş.; investigation, S.Ü.; data curation, S.Ü.; writing-original draft preparation, S.Ü.; writing-review and editing, S.Ü. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Ethical statement:** The present study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Malatya Turgut Ozal University (Ethical Decision date and number No: 2022/81).

## REFERENCES

- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.508-669.
- He K, Head J, Mouchtouris N, Hines K, Shea P, Schmidt R et al. The implications of paraspinal muscle atrophy in low back pain, thoracolumbar pathology, and clinical outcomes after spine surgery: A review of the literature. *Global Spine J*. 2020;10(5):657-666.
- Hides JA, Richardson CA, Jull GA. Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute, first-episode low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:2763-2769.
- Demoulin C, Crielaard JM, Vanderthommen M. Spinal muscle evaluation in healthy individuals and low-back-pain patients: a literature review. *Joint Bone Spine*. 2007;74:9-13.
- Wan Q, Lin C, Li X, Zeng W, Ma C. MRI assessment of paraspinal muscles in patients with acute and chronic unilateral low back pain. *Br J Radiol*. 2015;88:20140546
- Diebo BG, Shah NV, Boachie-Adjei O, Zhu F, Rothenfluh DA, Paulino CB et al. Adult spinal deformity. *Lancet* 2019;394(10193):160-172.
- Oh CH, Yoon SH. Whole spine disc degeneration survey according to the ages and sex using pfirrmann disc degeneration grades. *Korean J Spine*. 2017;14(4):148-154.
- Flicker PL, Fleckenstein JL, Ferry K, Payne J, Ward C, Mayer T et al. Lumbar muscle usage in chronic low back pain. *Magnetic resonance imaging evaluation*. *Spine*. 1993;18(5):582-586.
- Akı S. Lomber Vertebral Kolonun Fonksiyonel Anatomisi. In: Ed. Erdine S. Ağrı, Güneş Kitabevi, 2000,328-337.
- Gerber C, Meyer DC, Schneeberger AG, Hoppeler H, von Rechenberg B. Effect of tendon release and delayed repair on the structure of the muscles of the rotator cuff: an experimental study in sheep. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:1973-1982.
- Pfirrmann CWA, Schmid MR, Zanetti M, Jost B, Gerber C, Hodler J. Assessment of fat content in supraspinatus muscle with proton MR spectroscopy in asymptomatic volunteers and patients with supraspinatus tendon lesion. *Radiology* 2004;232:709-715.
- Mc Loughlin RF, D'Arcy EM, Brittain MM, Fitzgerald O, Master-son JB. The significance of fat and muscle areas in the lumbar paraspinal space: a CT study. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:275-278.
- Parkkola R, Rytokoski U, Korman M. Magnetic resonance imaging of the discs and trunk muscles in patients with chronic low back pain and healthy control subjects. *Spine* 1993;18:830-836.
- Hadar H, Gadoth N, Heifetz M. Fatty replacement of lower Paraspinal muscles: normal and neuromuscular disorders. *Am J Radiol* 1983;141:895-898.
- Goldwaith JE. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of "lumbago," "sciatica" and "paraplegia." *Boston Med Surg J* 1911;164:365-372.
- Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The relative contributions of the disc and zygapophyseal joint in chronic low back pain. *Spine* 1994;19:801-806.
- Ashton IK, Ashton BA, Gibson SJ, Polak JM, Jaffray DC, Eisenstein SM. Morphological basis for back pain: The demonstration of nerve fibers and neuropeptides in the lumbar facet joint capsule but not in ligamentum flavum. *J Orthop Res* 1992;10:72-78.
- el-Bohy A, Cavanaugh JM, Getchell ML, Bulas T, Getchell TV, King AI. Localization of substance P and neurofilament immunoreactive fibers in the lumbar facet joint capsule and supraspinous ligament of the rabbit. *Brain Res* 1988;460:379-382.
- Grobler LJ, Robertson PA, Novotny JE, Pope MH. Etiology of spondylololsthesis: assessment of the role played by lumbar facet joint morphology. *Spine* 1993;18:80-91.
- Adams MA, Hutton WC. The mechanical function of the lumbar apophyseal joints. *Spine* 1983;8:327-330.
- Vad VB, Cano WG, Basrai D, Lutz GE, Bhat AL. Role of radiofrequency denervation in lumbar zygapophyseal joint synovitis in baseball pitchers: a clinical experience. *Pain Phys* 2003;6:307-312.
- Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: Prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiology* 1998;209:661-666.
- O'Neill C, Owens DK. Lumbar facet joint pain: time to hit the reset button. *Spine* 2009;9:619-622.
- Martin MD, Boxell CM, Malone DG. Pathophysiology of lumbar disc degeneration: A review of the literature. *Neurosurg Focus* 2002;13(2):1-6.
- Frymoyer JW. Segmental instability. In Frymoyer JW, (ed): *The adult spine*. New York: Raven Press, 1991, 1873-1891.
- Kader DF, Wardlaw D, Smith FW. Correlation between the MRI changes in the lumbar multifidus muscles and leg pain. *Clin Radiol* 2000;55:145-149.
- Wei-Ping Z, Yoshiharu K, Hisao M, Kanamori M, Kimura T. Histochemistry and morphology of the multifidus muscle in lumbar disc herniation. *Spine* 2000;25:2191-2199.
- Flicker PL, Fleckenstein JL, Ferry K, Payne J, Ward C, Mayer T et al. Lumbar muscle usage in chronic low back pain. *Magnetic resonance imaging evaluation*. *Spine*. 1993;18(5):582-586.
- Gursoy S, Sirikci A, Madenci E, Bayram M. Lomber disk hernili olgularda paraspinal kas alanının fiziksel parametreler ve oswestry sakatlık skoru ile korelasyonu Romatizma 2001;16:154-158.
- Goubert D, Oosterwijck JV, Meeus M, Danneels L. Structural changes of lumbar muscles in non-specific low back pain: a systematic review. *pain physician*. 2016;19(7):985-1000.
- Ploumis A, Michailidis N, Christodoulou P, Kalaitzoglou I, Gouvas G, Beris A. Ipsilateral atrophy of paraspinal and psoas muscle in unilateral back pain patients with monosegmental degenerative disc disease. *Br J Radiol*. 2011;84(1004):709-713.

# Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level Does Not Reflect The Severity of Wart: A Cross-Sectional Study

## Serum 25-Hidroksi Vitamin D Düzeyi Siğil Şiddetini Yansıtmaz: Kesitsel Bir Çalışma

Goksen ERTUGRUL<sup>1</sup>, Habibullah AKTAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Karabuk University, Faculty of Medicine, Karabuk, Turkey

### Özet

**Amaç:** Verruca vulgaris, human papilloma virüslerinin neden olduğu benign epitelial proliferatif bir hastalıktır. Siğil tedavisinde topikal ve intralezyonel D vitamini uygulamaları etkili yöntemlerdir. Bununla birlikte, hastalık ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki belirsizdir. Hastalığın şiddeti ile serum 25-hidroksi D vitamini (25-OH vit D) düzeyleri arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmada verruca vulgarisli hastalarda serum 25-OH vit D düzeyleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Verruca vulgarisli 40 hasta ile cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş 43 sağlıklı gönüllünün serum 25-OH vit D düzeyleri ölçüldü. Hastalar verruca vulgaris hastalık şiddeti ve süresine göre gruplandırılarak serum 25-OH vit D düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Verruca vulgaris hastaları ile kontrol grubu arasında serum 25-OH vit D düzeylerinde anlamlı fark yoktu ( $p=0.760$ ). Hastalar verruca vulgaris hastalık şiddeti ve süresine göre gruplandırıldığında hafif hastalığı olanlar ile şiddetli hastalığı olanlar arasında serum 25-OH vit D düzeyleri farklı değildi.

**Sonuç:** Serum 25-OH vit D düzeyi verruca vulgaris ile ilişkili değildir. Serum 25-OH vit D düzeyleri hastalık şiddeti ve süresi ile de ilişkili değildir. Verilerimiz verruca vulgarisin önlenmesi veya tedavisi için D vitamini takviyesini desteklememektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hastalık şiddeti, Serum 25-hidroksi D vitamini, Verruca vulgaris

### Abstract

**Objective:** Verruca vulgaris is a benign epithelial proliferative disease caused by human papilloma viruses. Topical and intralesional vitamin D applications are effective methods in the treatment of warts. However, the relationship between the disease and serum vitamin D levels is unclear. The correlation between the severity of the disease and serum 25-hydroxy vitamin D (25-OH vit D) levels have not been previously investigated. This study aimed to determine the relationship between serum 25-OH vit D levels and disease severity in patients with verruca vulgaris.

**Material and Methods:** Serum 25-OH vit D levels were evaluated in 40 patients with verruca vulgaris and 43 sex and age-matched healthy volunteers. Serum 25-OH vit D levels were compared by grouping the patients according to the severity and duration of verruca vulgaris disease

**Results:** There was no significant difference in serum 25-OH vit D levels between verruca vulgaris patients and the control group ( $p=0.760$ ). There was no significant difference between serum 25-OH vit D level, disease severity and disease duration in the verruca vulgaris group ( $p=0.102$ ,  $p=0.257$ , respectively).

**Conclusion:** Serum 25-OH vit D level was not associated with verruca vulgaris. Serum 25-OH vit D levels are not related to disease severity and duration. Our data do not support vitamin D supplementation for the prevention or treatment of verruca vulgaris.

**Keywords:** Disease severity, Serum 25-hydroxy vitamin D, Verruca vulgaris

**Yazışma Adresi:** Gökşen ERTUĞRUL, Şirinevler Mahallesi, Alpaslan Caddesi, No: 1, Merkez, Karabük, Türkiye

**Telefon:** +0905058308061

**Email:** goksenycl@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5167-4780, 0000-0001-9239-1659

**Geliş tarihi:** 25.08.2021

**Kabul tarihi:** 01.11.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.987056

## INTRODUCTION

Verruca vulgaris is a self-limiting benign epidermal proliferation secondary to human papilloma virus infection in the skin and mucous membranes. It can be a single wart or sometimes appear as dozens of warts or mosaic warts. Although there are numerous therapeutic options in the treatment of warts, none of them are considered as the gold standard treatment method. Topical vitamin D administration is one of the effective treatment methods for warts (1-4). Vitamin D (25-OH vit D) is thought to be effective by regulating epidermal cell proliferation and differentiation and modulating cytokine production (5). For the first time in 2016, Aktaş *et al.* (6) reported that intralesional vitamin D injection may be an effective treatment option in patients with warts. However, the authors reported that their study was limited by the fact that patients' serum vitamin D levels were not measured. Many studies in recent years have supported the effectiveness of intralesional vitamin D injection for the treatment of warts (7-9). However, serum vitamin D levels were not investigated in any of these studies.

The effectiveness of the topical application or intralesional injection of vitamin D in the treatment of warts suggests that there may be a relationship between serum vitamin D levels and verruca vulgaris. To the best of our knowledge, serum 25-hydroxy vitamin D (25-OH vit D) levels was investigated in only two studies in patients with warts (10,11). Although the results of these studies are contradictory, the relationship between disease severity and serum 25-OH vit D level was not evaluated in these studies. In this study, for the first time in the literature, we investigate the relationship between disease severity and serum 25-OH vit D level in patients with verruca vulgaris.

The aim of this study was to evaluate the serum 25-OH vit D levels of patients with verruca vulgaris and to determine the relationship between serum 25-OH vit D levels and disease severity.

## MATERIALS AND METHODS

In this prospective case-control study, patients diagnosed with verruca vulgaris who were admitted to the dermatology outpatient clinic between September 2018 and March 2020 were evaluated. Patients under 18 and over 65 were excluded from the study. Patients with conditions affecting serum 25-OH vit D levels; pregnant patients, breastfeeding mothers, systemic disease (liver,

kidney and bone metabolism diseases, etc.), history of smoking and alcohol use, and history of drug use (vitamin D and calcium supplements, bisphosphonates, corticosteroid, etc.) were excluded from the study. In order to keep the skin type distribution similar, individuals with Fitzpatrick's skin types 2 and 3, which are common in our country, were included in the study, while individuals with more rare Fitzpatrick skin types 1, 4, 5 and 6, were excluded from the study. Patients with a history of a disease that may cause immune deficiency and patients on immunosuppressive drugs were also excluded from the study, as they may affect the severity of the warts. Forty patients with verruca vulgaris and 43 sex-age and Fitzpatrick's skin type matched healthy volunteers were included in the study. Age, gender, number of warts, disease duration and serum 25-OH vit D levels were recorded. If the number of warts was less than 3, it was considered a mild disease. If the number of warts was 3 and above and/or mosaic wart, it was considered as a severe disease. Serum 25-OH vit D levels of the groups were compared. Serum 25-OH vit D levels were compared with disease severity and disease duration. The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by our Institutional Ethical Committee (2018/8-4). Written informed consent was obtained from all patients.

### Statistical analysis

SPSS version 21 (SPSS software, Chicago, IL, USA) was used for data analysis. Descriptive statistics were expressed as percentage, mean, standard deviation, median, and minimum and maximum values. The Mann Whitney-U test was used to compare the serum 25-OH vit D values of the case group and the control group and to evaluate the relationship between disease severity and serum 25-OH vit D level. The Spearman correlation test was used to determine the relationship between disease duration and serum 25-OH vit D level. P-values <0.05 were considered to indicate statistical significance.

## RESULTS

There were no significant differences between the groups in age, gender and Fitzpatrick's skin type ratio (**Table 1**). Mean serum 25-OH vit D level was  $13.98 \pm 7.83$  (5-50, range) ng/ml in the case group and  $13.83 \pm 8.21$  (4-41, range) ng/ml in the control group. There was no difference between 25-OH vit D levels between the groups ( $p=0.760$ ). Serum 25-OH vit D levels are given in **Table 2** in patients with verruca vulgaris and control group.



**Table 1. Age, gender, and Fitzpatrick's skin type distribution of verruca vulgaris and control group**

	Verruca vulgaris (n= 40)	Control (n=43)	P-value
Age (years)			
Mean ± SD	26.33±10.80	29.67±12.90	0.179 <sup>a</sup>
min-max	18-64	18-65	
Sex - n (%)			0.400 <sup>b</sup>
Female	32 (80.0)	31 (72.1)	
Male	8 (20.0)	12 (27.9)	
Fitzpatrick's skin type - n (%)			0.562 <sup>b</sup>
Type 2	16 (40)	17 (39.5)	
Type 3	24 (60)	26 (60.5)	

<sup>a</sup> Mann Whitney-U test, <sup>b</sup> Chi-square test

**Table 2. Serum 25-Hydroxy Vitamin D levels in patients with verruca vulgaris and the control group.**

Serum 25-Hydroxy Vitamin D levels (ng/ml)	Verruca vulgaris (n=40)		Control (n=43)	
	n	%	n	%
≤10	11	27.5	16	37.2
>10 - ≤20	24	60.0	21	48.8
>20 - ≤30	4	10.0	4	9.3
>30	1	2.5	2	4.7

**Table 3. Disease severity and serum 25-Hydroxy Vitamin D levels in patients with verruca vulgaris**

Serum 25-Hydroxy Vitamin D levels	Mild n = 13	Severe n = 27	P-value
Mean ± SD	11.20±5.01	15.31±8.65	0.102 <sup>a</sup>
min-max	5-21	5-50	

<sup>a</sup> Mann Whitney-U test

Of the 40 patients with verruca vulgaris, 13 (32.5%) had mild and 27 (67.5%) had severe disease. There was no significant relationship between disease severity and serum 25-OH vit D level (**Table 3**). The mean duration of disease in patients with verruca vulgaris was 12.05±15.52 (1-72, range) months. There was no significant relationship between disease duration and serum 25-OH vit D level (p=0.257).

## DISCUSSION

This study is the first study to investigate the relationship between disease severity and serum 25-OH vit D level in patients with verruca vulgaris. In the current study, the serum 25-OH vit D levels of patients with warts were similar to the control group, and serum 25-OH vit D levels in patients with verruca vulgaris did not correlate with the severity of disease and disease du-

ration. The results of our study suggest that serum 25-OH vit D level is not a factor in the disease aetiology. Furthermore, this study shows that although topical and intralesional vitamin D applications are effective in wart treatment, vitamin D supplements may not show the same effect.

Vitamin D is a hormone required for the proper functioning of the central nervous system, immune system, cardiovascular system, and especially the skeletal system. An increase in the frequency of organ function disorders, cancer and autoimmune diseases has been reported in vitamin D deficiency (12). Vitamin D exerts anti-microbial effects on both natural immunity and adaptive immunity in different ways. In macrophages, vitamin D receptor expression and vitamin D-1-hydroxylase gene expression increase with toll like receptor stimulation, which causes cathedilin stimulation, an

antimicrobial peptide (4). These antimicrobial peptides increase the destruction of *Mycobacterium tuberculosis* by damaging the cell wall, and increase monocyte chemotaxis to that area (13). Vitamin D shows an immunoregulatory effect by decreasing the formation of T helper 1-9-17 and increasing the differentiation of T helper 2 and regulatory T cells (14). Adequate levels of vitamin D control the T cell antigen receptor signal pathway, enabling killer T cells to eliminate serious infections (13). Indeed, in viral infections such as hepatitis C, human immunodeficiency virus, eczema herpeticum, the body's response to the virus has been associated with vitamin D levels (14). The increase observed in respiratory infections due to influenza virus in the winter season is associated with seasonally decreasing vitamin D values (13). However, in this study, we did not find a relationship between verruca vulgaris and serum 25-OH vit D level. This may be due to the fact that warts do not cause a generalized infection like the aforementioned conditions, and is a result of local infection of the skin. It has been shown that a low vitamin D level is associated with increased cutaneous bacterial infection (15). Since verruca vulgaris is a cutaneous viral infection, serum 25-OH vit D may not be associated with warts.

The relationship between skin diseases and serum 25-OH vit D levels has become a topic of interest and research in recent years. Psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, alopecia areata, mycosis fungoides, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and acne are skin diseases associated with low serum vitamin D levels (16-24). To the best of our knowledge, the relationship between verruca vulgaris and serum 25-OH vit D has only been investigated in two studies, and the results of these two studies are opposite (10,11). Öztekin *et al.* reported that serum 25-OH vit D levels of verruca vulgaris patients were significantly lower than the control group (10). Tamer *et al.* did not find a relationship between verruca vulgaris and serum 25-OH vit D levels similar to our results (11). In the study of Öztekin *et al.* the fact that verruca patients and the control group did not have similar age distribution, the uncertainty of the distribution of Fitzpatrick's skin types between the two groups, and smokers and alcohol users were not excluded from the study may be factors affecting the results of their studies (10). The common point of these two studies and our study is that the mean serum 25-OH vit D levels of both patient group and control group were lower than normal. Vitamin D deficiency is a problem that is widespread in Turkey and in the world (25,26). Solak *et al.*

reported the mean serum 25-OH vit D value as  $15.2 \pm 8.8$  ng/mL in 35,667 Turkish individuals (26). The control group's serum 25-OH vit D value, such as patients with warts, may be a factor that makes it difficult to determine the relationship between disease and vitamin D level. However, the relationship between verruca vulgaris severity and serum 25-OH vit D level has not been investigated before. In this study, we divided the severity of the disease into mild (patients with less than three warts) and severe (patients with three or more warts and/or patients with mosaic warts). However, we did not find a relationship between severity of disease and serum 25-OH vit D level. In our study, there was no relationship between disease duration and serum 25-OH vit D value. Both the serum 25-OH vit D levels of verruca vulgaris patients were not significantly lower than the healthy individuals and the severity and duration of the disease was not associated with the serum 25-OH vit D level, suggesting that serum 25-OH vit D level is not a factor in the aetiology of verruca vulgaris.

In recent years, it has been reported in many studies that successful treatment has been achieved with both topical and intralesional vitamin D injections (1-4,6-9). Moscarelli *et al.* applied topical calcitriol to the resistant verruca lesion in the hand of a renal transplant patient and observed complete remission in the lesion (4). Aktaş *et al.* applied intralesional vitamin D injections to 20 patients with warts and observed complete remission in 80% of patients (6). In verruca vulgaris, it is thought that the possible mechanism of action in local applications, either topical or intralesional injection, is due to the effects of vitamin D on cell proliferation inhibition and differentiation via vitamin D receptors, as well as the immunomodulatory effect on the skin (4,6). However, since the serum 25-OH vit D values of the patients are not known in these studies, it is not possible to establish a relationship between a local application and a possible vitamin D deficiency and response to treatment. We believe that topical and intralesional vitamin D administration in warts patients has been successful in treatment with a local immunomodulatory mechanism rather than raising serum 25-OH vit D level. This will become clearer with studies in which vitamin D levels are measured before and after application in warts patients treated with intralesional vitamin D injection.

In conclusion, serum 25-OH vit D level was not associated with verruca vulgaris. Serum 25-OH vit D levels are not related to disease severity and duration. Our

data do not support vitamin D supplementation for the prevention or treatment verruca vulgaris.

**Declaration of Conflicting Interests:** The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

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

**Ethical Approval:** The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by our Institutional Ethical Committee (2018/8-4). Written informed consent was obtained from all patients.

**Author contributions:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

- Egawa K, Ono T. Topical vitamin D<sub>3</sub> derivatives for recalcitrant warts in three immunocompromised patients. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):374–376.
- Mitsuhashi Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, Kondo S. Topical vitamin D<sub>3</sub> is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis. *J Dermatol.* 2005;32(6):420–423.
- Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D<sub>3</sub> derivative (maxacalcitol, 1 alpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol.* 2007;34(4):264–266.
- Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanazzi M et al. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant.* 2011;2011:368623.
- Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol.* 2002;147(2):197–213.
- Aktaş H, Ergin C, Demir B, Ekiz Ö. Intralesional vitamin D injection may be an effective treatment option for warts. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(2):118–122.
- Raghukumar S, Ravikumar BC, Vinay KN, Suresh MR, Aggarwal A, Yashovardhana DP. Intralesional Vitamin D<sub>3</sub> Injection in the Treatment of Recalcitrant Warts: A Novel Proposition. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(4):320–324.
- Kavya M, Shashikumar BM, Harish MR, Shweta BP. Safety and efficacy of intralesional vitamin D<sub>3</sub> in cutaneous warts: an open uncontrolled trial. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10(2):90–94.
- Jakhar D, Kaur I, Misri R. Intralesional vitamin D<sub>3</sub> in periungual warts. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):111–112.
- Öztekin C, Öztekin A, Taştan K, Özmen GG, Pektaş SD. The association between verruca vulgaris and vitamin D: is there a casual link? *Acta Medica Mediterranea,* 2018,34(4):1047–1050.
- Tamer F, Yuksel ME, Karabag Y. Pre-treatment vitamin B12, folate, ferritin, and vitamin D serum levels in patients with warts: a retrospective study. *Croat Med J.* 2020;61(1):28–32.
- Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: a review. *J Adv Res.* 2015;6(6):793–804.
- Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD008824.
- Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: An update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):223–235.
- Muehleisen B, Bikle DD, Aguilera C, Burton DW, Sen GL, Defetos LJ et al. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection. *Sci Transl Med.* 2012 May 23;4(135):135ra66.
- Bergler-Czop B, Brzezina W, Wcisło L. Serum vitamin D level: the effect on the clinical course of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(6):445–449.
- Heine G, Hofer N, Franke A, Nothling U, Schumann RR, Hamann L et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):855–858.
- Upala S, Sanguankeo A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32(4):181–190.
- Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1299–1304.
- Incel Uysal P, Alli N, Hayran Y, Candar T. Mycosis Fungoides and Vitamin D Status: Analyses of serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and single nucleotide polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26(1):8–14.
- Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012;21(1):36–42.
- Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, Fallahi P, Lumetti F, Spinella A et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36(3):583–590.
- Lim SK, Ha JM, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, Lee JH et al. Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: A case-control study combined with a randomized controlled trial. *PloSOne.* 2016;11(8):e0161162.
- Kemeriz F, Tuncer SÇ, Acar EM, Tuğrul B. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D levels and disease severity in patients with acne vulgaris [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13393.
- Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the skin: A review for dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(4):262–272.
- Solak I, Cihan FG, Mercan S, Kethuda T, Eryılmaz MA. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D levels in central Anatolia, Turkey. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4076548.

# Assessment of Service and Social Conditions of 112 Ambulance Workers

## 112 Ambulans Çalışanlarının Hizmet ve Sosyal Durumlarının Değerlendirilmesi

Muhammed Semih GEDİK<sup>1</sup>, Hakan HAKKOYMAZ<sup>1</sup>, Nuri Mehmet BASAN<sup>2</sup>, Yılmaz SAFI<sup>3</sup>, Erdem AKSAY<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Emergency, Kahramanmaraş Turkey

<sup>2</sup> Beykoz Provincial Health Directorate, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup> Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Department of Emergency, Sanlıurfa, Turkey

<sup>4</sup> Adana State Hospital, Department of Emergency, Adana, Turkey

### Özet

**Amaç:** 112 Acil Sağlık Hizmetleri (ASH) ölümlerin, sakatlanmaların erken müdahale ile önlenmesine ve sağ kalma önemli bir etkisi olan kritik bir birimdir. Vardiyalı çalışma, yoğun iş yükü, mesleki tatminsizlik, güvenlik kaygısı ve stres gibi birçok etken 112 ASH çalışanlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çalışmada Kahramanmaraş ilinde bulunan 112 ASH'de çalışan sağlık personelinin çalışma koşullarının, beklentilerinin, iş memnuniyetlerinin, hizmet ve sosyal durumlarının değerlendirilmesi, karşılaştıkları olumsuzlukların saptanması ve daha verimli çalışmalarını için öneriler sunulması amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Araştırma Kahramanmaraş ilinin 112 ASH'de görevli sağlık çalışanları ile yapılmıştır. Çalışanların hizmet ve sosyal durumlarını incelemek üzere 29 sorudan oluşan anket formu geliştirilmiş ve bu anket formu Google Formlar üzerinden elektronik anket haline getirilmiştir. İki yüz elli iki sağlık çalışanı elektronik anketi doldurarak araştırmaya katılmıştır.

**Bulgular:** Çalışanların iş performansını etkileyen en önemli etmenler mesleki tatmin, saygı ve maaş düzeyidir. Çalışanlar 24 saatlik bir nöbette gördükleri vakaların çoğunluğunu yeşil alan hastası olarak belirtmiştir. Vakalara ortalama varış süresi ve hastaların hastaneye teslim edilme süreleri çoğunlukla 0-10 dakika içerisinde gerçekleşmektedir. Hastaların hastaneye teslim edilmesi sırasında en çok karşılaşılan sorunlar hastayı teslim alan hekimin yaklaşımı ve yardımcı personel eksikliğidir. Çalışanların çoğu görevli olduğu birimde çalışan güvenliğine ilişkin koruyucu tedbirlerin yeterli olmadığını ve fiziksel saldırıya maruz kaldığını belirtmektedir.

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda 112 çalışanlarının iş memnuniyetsizliği yaşadığı tespit edilmiştir. Bu durumun sebepleri maaş düzeyi, saygınlığın yetersizliği ve güvenlik korkusudur. 112 acil sağlık hizmetlerinin kullanımında ve organizasyonunda bazı eksiklikler bulunmaktadır. Bu faktörler çalışanların iş memnuniyet düzeylerini etkilemektedir. Yüz on iki çalışanlarının çalışma şartları daha iyi hale getirilmeli, acil sağlık hizmetlerinin koordinasyonu en yakın zamanda iyileştirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** 112, Acil, Ambulans, Çalışma koşulları, İş memnuniyeti

### Abstract

**Objective:** 112 Emergency Health Services (EHS) is crucial for preventing deaths and injuries with early intervention and significantly impacts survival. Many factors like shift working, occupational dissatisfaction, safety concern, and stress adversely affect 112 EHS workers. This study aimed to evaluate the working conditions, expectations, job satisfaction, service, and social conditions of 112 EHS staff working in Kahramanmaraş to determine their difficulties and provide suggestions for more efficient working conditions.

**Material and Methods:** This study was conducted with health workers working at 112 EHS in Kahramanmaraş. A survey form was developed to investigate their service and social conditions. It was converted into an electronic survey containing 29 questions via Google Forms. Two hundred fifty-two health workers participated in the study by filling out the electronic survey.

**Results:** The most important factors affecting workers' job performance were job satisfaction/respect and salary level. Workers reported the majority of the cases encountered during a 24-hour shift were green zone patients. The average arrival time to the cases and the delivery time of the patients to the hospital are mostly within 0-10 minutes. Emergency room physicians' approach and the lack of allied health personnel were the most common problems during patients' delivery to the hospital. Most workers stated that protective measures on occupational safety in the EHS were insufficient and that they were subjected to physical assault.

**Conclusion:** As a result of our study, it was determined that 112 employees experienced job dissatisfaction. This situation is the level of salary, lack of dignity, and fear of security. However, there are some deficiencies regarding the use and organization of 112 emergency health services. It is necessary to immediately improve 112 EHS workers' working conditions and the coordination of EHS.

**Keywords:** 112, Ambulance, Emergency, Job satisfaction, Working conditions

**Yazışma Adresi:** Muhammed Semih GEDİK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905394284137

**Email:** semihgedik86@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-3854-4794, 0000-0002-8568-8283, 0000-0003-3179-8150, 0000-0001-8116-3116, 0000-0001-5269-2318

**Geliş tarihi:** 27.04.2021

**Kabul tarihi:** 11.06.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.900466



## INTRODUCTION

Attempts to resolve injuries in accidents and disasters, emergency health problems in sudden diseases, or take measures for them are as old as human history. Pre-hospital care involves the health care services provided outside of the hospital until reaching the hospital (1). In our country, pre-hospital emergency health services have been provided free of charge through 112 ambulances by 112 EHS affiliated with the Ministry of Health since 1994 (2). Patients use the emergency health system in acute conditions such as hypoglycemia, septicemia, labor and asthma attacks, or emergencies such as myocardial infarction, bleeding, injuries, and traffic accidents. The first hour is crucial for patients, especially in cardiopulmonary arrest, severe trauma, acute myocardial infarction, and airway obstruction. It was reported that mortality rates were reduced, and recovery and survival increased by resuscitation and stabilization performed during that period (3).

Through 112 EHS, it is aimed to prevent deaths and reduce injuries resulting from various reasons such as inappropriate handling methods, lack of knowledge, negligence, and delay in transport to the hospital. Recently, deaths and injuries in traffic accidents, other accidents, or medical cases have significantly decreased since pre-hospital emergency health services have been extended and supported for ambulance and staff (4).

112 EHS is crucial for preventing deaths and injuries with early intervention and significantly impacts survival. Therefore, the workers in this department should be self-sacrificing. Thus, workers' morale, motivation, and job satisfaction are extremely important. However, many factors such as shift working, heavy workload, failure to solve workers' problems, occupational dissatisfaction, safety concern, and stress negatively affect 112 EHS workers. Therefore, service providers and service recipients also have some expectations of health services (5).

This study aimed to evaluate the working conditions, expectations, job satisfaction, and service and social conditions of 112 EHS workers in a province to determine the difficulties they face and provide suggestions for more efficient working conditions.

## MATERIALS AND METHODS

This descriptive study was conducted with health workers in 112 EHS in a province between September 2019 and November 2019. The administrative staff and health workers who refused to participate in the study

were excluded from the study. For the study, type 1 ( $\alpha$ ) error and type 2 ( $\beta$ ) error were determined as 0.05 and 0.20, respectively. The power analysis of the study was performed using the G\*Power 3.1 program. The minimum sample size to be reached was found to be 241 when the effect size was 0.20, and the degree of freedom was 2. The power of the study, in which 252 workers were reached, was calculated as 0.89.

A survey form including open-ended, multiple-choice, and three-point Likert-type questions was developed to measure health workers' service and social conditions. It was then converted into an electronic survey via Google Forms. The link to the electronic survey was sent to workers' e-mail addresses registered in a province 112 EHS, and they were asked to respond to the survey voluntarily. Written permissions were obtained from the Provincial Health Directorate and 112 Provincial Ambulance Service Chief of Staff. Ethics committee approval was obtained from a University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee for the study, dated 05.05.2019 and numbered 13.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics Premium V.23 (Windows). The statistical significance level was considered as  $p < 0.05$ . We used Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests to evaluate the assumption of normality. Normally distributed (parametric) data were presented as mean and standard deviation. Non-normally distributed (non-parametric) data were presented as median, minimum and maximum. Qualitative data were presented as frequency and percentage.

## RESULTS

A total of 252 health care workers participated in the research by answering the questionnaire. Fifty two point five percent ( $n=128$ ) of the participating health workers were male. Sixty six point seven percent ( $n=138$ ) of the participants were aged between 20 and 29. Emergency medical technicians (EMT) working in 112 EHS constituted the majority by 48.8% ( $n=119$ ), followed by paramedic workers by 33.2%. Sixty nine point seven percent ( $n=170$ ) of the workers were high school or associate degree graduates. The average monthly working hour was between 160 and 175 hours by 70.4% ( $n=171$ ). The most important factor affecting job performance was reported to be job satisfaction/respect at 43.0% ( $n=104$ ), followed by salary at 24.8% ( $n=60$ ) (**Table 1**).

112 health workers were asked to distribute the cases they encountered during a 24-hour shift by percentage according to triage classification. Health workers indicated that 70.0% of the cases they encountered during a 24-hour shift were green zone patients, while 20.0% and 10.0% of them were yellow zone patients and red zone patients, respectively (**Table 2**).

The participants were asked to distribute the cases they encountered during general working life by percentage by the department. They reported that while 20.0% of the cases they encountered during general working life were internal medicine/neurological emergency patients, 20.0% and 20.0% of them were cardiology emergency patients and trauma and emergency surgery patients, respectively (**Table 2**).

Seventy six point nine percent (n=190) of the participants indicated that they had no authority to intervene and leave the patient at the scene. Eighty seven percent (n=215) of the workers had performed endotracheal intubation at least once. According to 112 health workers, the arrival of ambulances to the hospital was between 0 and 10 minutes by 88.7% (n=220). The mean time for patients' delivery to the hospital was 0 and 10 minutes by 66.1% (n=164). Three most common problems during patients' delivery were the emergency room physician's approach of 62.3% (n=157), the lack of allied health personnel 48.0% (n=121), and the hospital density 38.5% (n=97) (**Table 3**).

Only 30.1% of the participants considered that a doctor should be present in 112 ambulance case teams.

**Table 1. Some socio-demographic and job characteristics of 112 EHS workers, 2019**

	n	%
<b>Gender</b>		
Female	116	47.5
Male	128	52.5
<b>Age</b>		
Between 20–29	138	66.7
Between 30–39	61	29.5
Between 40–49	5	2.4
50 years and older	3	1.4
<b>Educational status</b>		
High school	63	25.8
Associate Degree	107	43.9
Undergraduate	64	26.2
Master or Ph.D. degree	10	4.1
<b>Job description</b>		
Emergency Medical Technician (EMT)	119	48.8
Paramedic	81	33.2
Nurse	3	1.2
Doctor	14	5.7
Others	27	11.1
<b>Average Monthly Working Hours</b>		
160–175 hours	171	70.4
175–199 hours	63	25.9
200 hours and more	9	3.7
<b>Most Important Factors Affecting Job Performance</b>		
Salary	60	24.8
Safe working environment	23	9.5
Job satisfaction/respect	104	43.0
Social opportunities	4	1.7
Others	51	21.1

**Table 2. Distribution of medical characteristics of cases encountered in 112 EHS, 2019**

	<b>n</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Classification of Triage*</b>				
Green	182	70	0	100
Yellow	152	20	0	100
Red	149	10	0	85
<b>Classification of Departments*</b>				
Trauma/Emergency Surgery	136	20	0	50
Internal Medicine/Neurology	135	20	0	70
Cardiology	131	20	0	69
Others	116	25	0	93

\* It is shown as the median (minimum-maximum) because it does not fit the normal distribution. EHS: Emergency Health Services

**Table 3. 112 health workers' opinions on emergency health services they provide, 2019**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Do you have the authority to intervene and leave the patient at the scene?</b>		
Yes	57	23.1
No	190	76.9
<b>Meantime of arrival to cases</b>		
0–10 minutes	220	88.7
11–20 minutes	23	9.3
More than 20 minutes	5	2.0
<b>Meantime for patients' delivery to the hospital</b>		
0–10 minutes	164	66.1
11–20 minutes	79	31.9
More than 20 minutes	5	2.0
<b>Have you ever performed endotracheal intubation during your career?</b>		
Yes	215	87.0
No	32	13.0
<b>Problems during the delivery of patients *</b>		
Hospital density	97	38.5
Lack of allied health personnel	121	48.0
Lack of available stretcher	83	32.9
Emergency room physician's approach	157	62.3
Inappropriate referrals	85	33.7
Misdirection of the command and control center	41	16.3
Missing operations in the ambulance	2	0.8
Others	4	1.6

\* Participants could mark multiple options. Percentages are the ratio of those who agreed on the problems to all workers.

On the other hand, the fact that 112 ambulance drivers should be health personnel was supported by 85.5% of the participants, and 41.4% of them considered that patients' relatives should be taken into the ambulance. The 24-hour uninterrupted shift of 112 EHS workers was considered an appropriate way of working by 67.3% of the participants. 59.0% and 37.1% of the participants considered themselves sufficient regarding medical equipment and internal medicine training. The number of workers in 112 EHS was considered sufficient by 47.1% of them (**Table 4**).

While the level of agreement with the proposition that "Motivation is increased by the management/administration's rewarding in our department" was 24.9%, the level of agreement with the proposition that "I can communicate our job-related problems to managers" was 36.7%, and the level of agreement with the proposition that "Managers consider our suggestions on having better working conditions" was 19.9%. Sixty three percent of the workers indicated that the protective measures on employee safety were insufficient in their departments, while 46.7% of them stated that they were subjected to physical assault. Only 41.9% of the workers expressed their satisfaction with working in 112 EHS, and 38.8% of them stated that they would work in another health department if they had the chance (**Table 4**).

## DISCUSSION

In the study of Blau *et al.*, it was suggested to evaluate the satisfaction of health personnel (6). We also received the opinions of workers with this study. Forty seven point five percent and 52.5% of the health workers participating in the study were female and male. According to the survey by Duran *et al.*, the age range of 112 EHS workers was between 25-35 (7). The fact that 66.7% and 29.5% of the participants were in the 20-29 age range and the 30-39 age range, respectively, indicated that the majority of participants were in the early middle age group. Intensive employment of emergency medical technicians with high school graduates and emergency medical technicians and paramedics with an associate degree in 112 EHS may reduce the average age of 112 EHS workers. While 25.8% of the participants were high school graduates, 43.9% had an associate degree, 26.2% had a bachelor's degree, and 4.1% had a master's or Ph.D. degree. While 48.8% of the participants were emergency medical technicians, 33.2% were paramedics, 1.2% were nurses, 5.7% were doctors, and 11.1% were other allied health personnel.

In a study conducted in India in 2008, doctors working more than 8 hours per day were dissatisfied with their working hours (8). 112 ambulance service working hours require daytime and shift work, including evening and night hours and weekends. Seventy four percent of the 112 emergency health care workers participating in the

**Table 4. Percentage distribution of workers' opinions on 112 EHS, 2019**

	Agree %	Disagree %
A doctor should be present in 112 ambulance case teams.	30.1	49.2
112 ambulance drivers should be health personnel.	85.5	9.1
The patient's relative should be taken into the ambulance.	41.4	27.0
Protective measures for employee safety are sufficient in my department.	13.4	63.0
I am satisfied with working in 112 EHS.	41.9	22.8
The 24-hour uninterrupted shift of 112 EHS workers is appropriate for working	67.3	18.4
Internal medical training is sufficient.	37.1	32.2
I consider myself sufficient with respect to medical equipment.	59.0	10.2
The number of employees working in 112 EHS is sufficient.	47.1	29.5
Motivation is increased by the management/administration's rewards in our department.	24.9	60.8
I was subjected to physical assault.	46.7	41.3
I can communicate our job-related problems to managers.	36.7	33.5
Managers consider our suggestions on having better working conditions.	19.9	50.2
If I had the chance, I would work in another health department.	38.8	34.7

study reported that they worked between 160-175 hours on average and only 3.7% of them reported that they worked 200 hours and more monthly. 112 ambulance workers who participated in this study stated that they were not satisfied with the long monthly working hours. Contrary to the literature, the healthcare professionals participating in our study stated that they were satisfied with the 24-hour uninterrupted shift.

In a study on nurses conducted by De Gieter *et al.*, economic and psychological rewards were demonstrated to affect nurses' motivation (9). In this study, 112 emergency health care workers were asked about the most important factors affecting job performance, and 43.0% of them stated that occupational satisfaction and respect were the main factors, followed by salary by 24.8%. In this respect, the study results were similar to the literature.

In the study conducted by Gülhan *et al.* in 2012, the patients were classified according to triage examination groups, and it was determined that while 80% of the patients were admitted to the yellow zone, 4.5% and 5.7% of them were admitted to the red zone and green zone, respectively (10). In the study, when 112 health workers were asked to distribute every hundred cases they encountered during a 24-hour shift according to the classification of triage, the majority of cases were reported to be green zone patients representing the non-emergency patient group by 70.0%. On the other hand, it was determined that the red zone patients representing the emergency and critical patient groups were the least encountered patient population with 10.0%. These results of our study are similar to the literature. It was stated that this was due to the low level of health literacy in the society and, therefore, a lack of understanding of the concept of emergency and the unnecessary use of 112 EHS. The abuse of 112 EHS, both by ignorance and intentionally by green zone patients, keeps the 112 command system occupied with heavy call traffic, failing to direct ambulances to critically ill patients, and delays and troubles in transportation.

In the study conducted by Banu *et al.* In 2014, it was observed that the most common reasons for patients' admissions to the hospital by 112 ambulances were multiple trauma, chest pain, pulmonary, neurological, cardiovascular system complaints, and extremity trauma. While pulmonary, neurological, cardiovascular diseases, chest pain, and intoxications were the most common reasons for admission to the intensive care, multi-trau-

ma and extremity trauma and pulmonary and neurological symptoms were the top three reasons among the patients hospitalized in the clinic (11).

In the study conducted by Ali *et al.* in 2017, when the symptoms of the patients transferred to the hospital by 112 ambulances were examined, trauma patients (18.26%) ranked first, followed by cardiac (17.21%) (chest pain, syncope), traffic accident (14.45%), neurological patients with symptoms (7.1%), pulmonary symptoms (6.4%), gastrointestinal (4.02%) symptoms respectively (12).

In the study conducted by Atilla *et al.*, it was determined that the patients transferred to the hospital by 112 ambulances were admitted to the hospital mostly due to trauma (13).

Health workers were asked to distribute the cases they encountered during general working life by percentage by the department. In the study, when the distribution of cases by departments was examined, the most encountered cases were reported as internal medicine/neurological emergency cases by 20.0%, cardiology emergency cases by 20.0%, and trauma/emergency surgery cases by 20.0%. The most frequent indication of internal and neurological emergency cases may be the increase in the incidence of cerebrovascular events, diabetes, hypertension, atherosclerotic diseases, and renal failure due to increasing life expectancy in society.

In the study conducted by Temizkan *et al.*, the participating employees were asked questions about intervention for the patient, and it was observed that while 52.2% of them had no difficulty in intervening with the patient, 39.1% of them had a little difficulty, and 8.7% of them had difficulty (14).

According to the results of the study, it was determined that the majority of 112 health workers (76.9%) did not know that they had the authority to intervene/treat and leave the patient at the scene and therefore could not leave the patient at the scene, which may be due to inadequate training, social pressure on transfer to hospital, lack of self-confidence and lack of experience. It may be successful in providing 112 health workers with regular training and performing hospital rotations if necessary to avoid this problem. The vast majority (87.0%) of the 112 health workers reported that they had performed endotracheal intubation at least once during their career, indicating that this treatment was highly administered. However, the red zone patients (10%) ratio was low.



The ambulance service is designed to transport patients with a medical emergency to the hospital emergency department (15). In our study, most of the participants (88.7%) indicated that they delivered patients to the hospital within the first 10 minutes. The factors such as the high number of 112 EHS stations and their strategic positioning in urban areas where the majority of the population lives, shortening of distances between cases and hospitals due to the high density of hospitals in urban areas, and rapid and accurate direction of 112 command and control center can be mentioned as the reasons of this high percentage.

In recent years, the rate of density in emergency services has increased worldwide. Emergency room overcrowding and heavy workload can put emergency physicians and other healthcare professionals into feelings of frustration and burnout (16,17). The time of delivery of cases to the hospital was reported to be 0-10 minutes by 66.1% (n=164) of the participants, supporting that there was no significant delay in the delivery of cases. Regarding the problems experienced in the delivery of cases, the biggest problem was caused by the attitudes of the physician who met the ambulance by 62.3% (n=157). It may be due to the high intensity of emergency services, high workload, the stress of the staff, or the excessive intensity of certain emergency services due to inadequate coordination of 112 operations. This situation also affects the behavior of the physician meeting the patient. Other important problems in the delivery of hospital cases were reported to be the lack of allied health personnel working in emergency services by 48.0% (n=121) and the hospital density of 38.5% (n=97). The increasing intensity of the emergency department and the insufficient number of employees negatively affect each other in a vicious circle. These and similar situations may lead to delays in the delivery and management of 112 patients in hospitals. Full implementation of the family medicine system and increasing the number of allied health personnel may lead to a significant decrease in the intensity of the emergency department.

Health institutions with a very large group of employees (physicians, nurses, pharmacists, health technicians, caregivers, allied health personnel, etc.) are among the working areas where violence is most common (18). Violence in the workplace causes a desired staff to think of quitting their job and resigning (19). Also, many past studies suggest that most violence in the workplace is not reported (20). Ambulance workers often have to act

quickly and provide medical care in unfavorable life and death situations. In addition to being infected, they often have to deal with unforeseen threats such as the possibility of being attacked by the patient or their relatives (21,22). Violence in health institutions has been defined as "a situation consisting of threatening behaviors, verbal threats, physical assault and sexual assault caused by the patient, patient's relatives, or any other person and poses a risk to health workers (23).

In a study on health workers conducted by Ergör *et al.*, the ratio of exposure to verbal or physical violence was found to be 58.7% (24). Rafeea *et al.*, in their study of violence, found that 78% of respondents were verbal abuse, followed by physical abuse (11%), followed by sexual abuse (3%) (25). In our study, while 63.0% of the participating workers indicated that protective measures on employee safety in their departments were insufficient, 46.7% of them indicated that they were subjected to physical assault. Verbal violence, especially in intensive care and emergency medicine, is a known hazard for healthcare-related personnel (26).

In the study of Wang *et al.*, 74.3% of the participants were verbally attacked, and 49.3% were physically assaulted. The perpetrators of violence included patients, families of patients, or friends of patients (27). Knowledge about workplace violence can be enhanced by Simulation training and other training modules (28). In addition, it will be easier to deal with and manage violence with such training.

In our study, while 63.0% of the participating workers indicated that protective measures on employee safety in their emergency health departments were insufficient, 46.7% of them indicated that they were subjected to physical assault. Only 41.9% of the health workers expressed their satisfaction with working in 112 EHS, and 38.8% of them stated that they would work in another health department if they had the chance.

Researchers' interest in occupational health problems of ambulance workers has increased recently (29,30). Some studies showed a high prevalence of post-traumatic stress symptoms and anxiety disorder (31,32). Some studies indicate that ambulance personnel has more somatic health problems (33) and physical health and more musculoskeletal problems than the general population (34,35).

In our study, while 30.1% of the participants considered that a doctor should be present in the 112 ambulance case team, 112 ambulance drivers should be health



personnel was supported by 85.5% of the participants. Furthermore, 41.4% of the participants considered that patient's relative should be taken into the ambulance. The Anglo-American model, which utilizes paramedics as physician surrogates, or the Franco-German model, a physician physically rides in an ambulance for prehospital emergency services, is recommended (36).

In the study of Duran *et al.*, while 30% of the participants stated that resources were used effectively, 75.6% of them that there was no rewarding, 90.2% of them stated that in-service training was organized in the last six months, 59.5% of them stated that no training was provided for patient and employee safety, and 88.1% of them stated that they did not receive training on patient and employee safety reporting system and that there was no technical infrastructure for injuries.<sup>7</sup>In this study, 59% of the participants considered themselves sufficient concerning medical equipment. 37.1% of them detected that their medical training was sufficient. The number of personnel working in 112 EHS was expressed to be sufficient by 47.1% of the employees.

## CONCLUSION

As a result of our study, it was determined that 112 employees experienced job dissatisfaction. The reasons for this situation are the level of salary, lack of dignity, and fear of security. However, there are some deficiencies regarding the use and organization of 112 emergency health services. It is necessary to immediately improve 112 EHS workers' working conditions and the coordination of EHS. It will be useful to monitor the working conditions of 112 EHS workers to determine the factors that decrease their job satisfaction and to attempt to eliminate them. Easily arrangeable issues such as overworking, poor physical environment, and limited social opportunities should be reported to the management, and solutions should be produced. The fact that workers can communicate their problems to their managers, act jointly with solutions, and offer suggestions will be a significant gain for the institution. Making regulations by receiving the opinions of 112 EHS workers and taking measures for occupational health and safety will positively affect their work motivations. It is considered that increasing the medical equipment of employees by organizing internal training at regular intervals, raising their awareness of their authorities and responsibilities, and receiving the opinions and suggestions of workers will increase individual and corporate performance.

**Conflict(s) of Interest:** The authors declared no potential conflicts of interest concerning this article's research, authorship, and/or publication.

**Source(s) of support / Funding:** We have no source(s) of support/funding.

**Ethical Approval:** Ethics committee approval was obtained from a University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee for the study, dated 05.05.2019, numbered 13.

**Research Contribution Rate Statement Summary:** The authors declared the authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

1. Kobusingye OC, Hyder AA, Bishai D, Hicks ER, Mock C, Joshipura M. Emergency medical systems in low and middle-income countries: recommendations for action. *Bull World Health Organ.* 2005;83:626-631.
2. Sofuoğlu T, Uçan ES, Çelikli S, Üstünkarlı N, Ersoy G. Hastane öncesi acil bakım hizmetleri: Paramedik. 1. baskı. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi yayını. 2000:139-150.
3. Breen N, Woods J, Bury G, Murphy A, Brazier H. A national census of ambulance response times to emergency calls in Ireland. *J Accid Emerg Med.* 2000;17:392-395.
4. Güneri S, İlhan MN, Avcı E. Ankara 112 Acil Sağlık Hizmeti çalışanlarının çalışma koşulları ve iş memnuniyetinin değerlendirilmesi. *Gazi Med J.* 2011;22:1-5.
5. İbrahim Ç, Oya K. İzmir ilinde çalışan ambulans ve acil bakım teknikerlerinde iş doyumunun ve buna etki eden faktörlerin incelenmesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009;8(3):33-37.
6. Blau G, Chapman S. Retrospectively Exploring the Importance of items in the decision to leave the emergency medical services (EMS) profession and their relationships to life satisfaction after leaving ems and likelihood of returning to EMS. *Journal of Allied Health.* 2011;40:29-32.
7. Duran A, Ocak T, Yorgun S, Koç D. 112 Ambulans servisinde çalışan memnuniyeti. *Abant Med J.* 2012;1(3):144-148.
8. Kaur S, Sharma R, Talwar R, Verma A, Singh S. A study of job satisfaction and work environment perception among doctors in a tertiary hospital in Delhi. *Indian J Med.* 2009;63:139-144.
9. De Gieter S, De Cooman R, Pepermans R, Jegers M. The Psychological Reward Satisfaction Scale: Developing and psychometric testing two refined subscales for nurses. *J Adv Nurs.* 2010;66:911-922.
10. Gülhan KÇ, Onur K, Tuğba AT, Yunus EA, Ferhat İ, Alp S. 112 ile Acil Servise Getirilen Vakaların Değerlendirilmesi. *Turkish Medical Journal.* 2012;6:73-76.
11. 1. Banu YK, Erdem Ç, Hatice D, Mehmet S, Ahmet K. Metro-polde 112 Acil Sağlık Hizmeti. *İst Tıp Fak Derg.* 2014;77(3):37-40.
12. Ali S. Mümin P. Burdur İli Acil Sağlık Hizmetlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (2013-2017 Yılları Arası). *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2021;5(1):61-71
13. Atilla S, Müge G, Akkan A, Salim S. Üçüncü Basamak Acil Servise 112 Ambulansı ile Getirilen Erişkin Hastaların Analizi. *Boğaziçi Tıp Dergisi.* 2018;5(2):51-57
14. Ramazan Cahit T, Muhammet Mesut Nezir E, Nursel B, Önder K, Şengül C, Murat Y ve ark. 112 Acil Sağlık Hizmeti Çalışanla-

- rının Çalışma Koşulları, Karşılaştıkları Sorunlar ve Çocuk Acil Servisi İle İlgili Beklenti ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *KSÜ Tıp Fak Der.* 2019;14 (3):114-118.
15. Shah, M.N. The Formation of the Emergency Medical Services System. *American Journal of Public Health.* 2006;96(3):414-423.
  16. Xu HG, Johnston ANB, Greenslade JH, Wallis M, Elder E, Abraham L et al. Stress and coping strategies of emergency department nurses and doctors: A cross-sectional study. *Australas. Emerg. Care.* 2019;22:180-186.
  17. Eriksson J, Gellerstedt L, Hilleras P, Craftman AG. Registered nurses' perceptions of safe care in overcrowded emergency departments. *J. Clin. Nurs.* 2018;27:1061-1067.
  18. Wells J, Bowers L. How prevalent is violence towards nurses working in general hospitals in the UK. *J Adv Nurs.* 2002;39:230-240.
  19. Pich J, Hazelton M, Sundin D, Kable A. Patient-related violence against emergency department nurses. *Nurs Health Sci.* 2010;12:268-274.
  20. Kvas A, Seljak J. Unreported workplace violence in nursing. *Int Nurs Rev.* 2014;61(3):344-351.
  21. Cydulka RK, Lyons J, Moy A, Shay K, Hammer J, Mathews J. A follow-up report of occupational stress in urban EMT-paramedics. *Ann Emerg Med.* 1989;18:1151-1156.
  22. James A. Perceptions of Stress in British Ambulance Personnel. *Work Stress.* 1988;2:319-326.
  23. Ayrancı Ü, Yenilmez Ç, Günay Y, Kaptanoğlu C. Çeşitli sağlık kurumlarında ve sağlık meslek gruplarında şiddete uğrama sıklığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2002;3:147-154.
  24. Ergör A, Kılıç B, Gürpınar E. Sağlık ocaklarında iş riskleri. *Mesleki Sağlık Mesleki Sağlık Güvenlik Dergisi.* 2001;16:44-51.
  25. Rafeea F, Ansari A, Abbas E, Elmusharaf K, Abu Zaid M. Violence to word health workers in emergency department. *Open Access Emergency Medicine.* 2017;9:113-121.
  26. Hsieh HF, Chen YM, Wang HH, Chang SC, Ma SC. Association among components of resilience and workplace violence-related depression among emergency department nurses in Taiwan: A cross-sectional study. *J. Clin. Nurs.* 2016;25:2639-2647.
  27. Wang P, Fang P, Wu C, Hsu H, Lin C. Workplace violence in Asian Emergency Medical Services: A pilot study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16:3936.
  28. Martinez A.J.S. Implementing a workplace violence simulation for undergraduate nursing students: A pilot study. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2017;55:39-44.
  29. Bennett P, Williams Y, Page N, Hood K, Woollard M. Levels of mental health problems among UK emergency ambulance workers. *EmergMed J.* 2004;21:235-236.
  30. Regehr C, Hill J, Goldberg G, Hughes J. Postmortem inquiries and trauma responses in paramedic and firefighters. *J InterpersViolence.* 2003;18:607-622.
  31. Bennett P, Williams Y, Page N, Hood K, Woollard M. Levels of mental health problems among UK emergency ambulance workers. *EmergMed J* 2004, 21:235-236.
  32. Alexander DA, Klein S. Ambulance personnel and critical incidents: Impact of accident and emergency work on mental health and emotional well-being. *Br J Psychiatry.* 2001;178:76-81.
  33. Boreham CA, Gamble RP, Wallace WF, Cran GW, Stevens AB. The health status of an ambulance service. *Occup Med (Lond).* 1994;44:137-140.
  34. Okada N, Ishii N, Nakata M, Nakayama S. Occupational stress among Japanese emergency medical technicians: Hyogo Prefecture. *Prehospital Disaster Med.* 2005;20:115-121.
  35. Johnson S, Cooper C, Cartwright S, Donald I, Taylor P, Millet C. The experience of work-related stress across occupations. *J Manage Psych.* 2005;20:178-187.
  36. Ahn KO, Shin SD, Song KJ, Park JO, Lee JS, Suh KJ. Delphi Study to Develop Consensus for the Quality Improvement of Prehospital Care. *Journal of the Korean Society of Emergency Medicine.* 2007;18:91-96.

# Gastric Polyps: Retrospective Analysis of a 10-Years Endoscopic Procedure

## Gastrik Polipler: 10 Yıllık Endoskopik İşlemlerin Retrospektif Analizi

Kadir GISİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** Mide polipleri genellikle asemptomatik olan ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında tesadüfen saptanan gastrik mukozal çıkıntılardır. Bu çalışmada gastrik poliplerin görülme sıklığı, yerleşim yerleri ve genel özellikleri değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntemler:** Üçüncü basamak bir hastanede on yıllık bir süre boyunca gerçekleştirilen üst gastrointestinal sistem endoskopileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, gastroskopi endikasyonları, poliplerin morfolojik ve histolojik özellikleri kayıt edildi.

**Bulgular:** Toplam 25230 gastroskopi hastasının 347'sinde (%1.4) mide polipleri bulundu. Hastaların yaş ortalaması 61.04±15.05 olup, 124'ü (%35.7) erkek ve 223'ü (%64.3) kadındı. Polip tespit edilen hastaların en sık endoskopi endikasyonu (%74.1) dispepsiydi. Poliplerin çoğu (%55.3) 5mm'den küçüktü ve en sık yerleşim yeri antrumdu. En sık hiperplastik polip (%44.4) saptandı. Polip saptanan hastaların %42.9'unda Helicobakter Pylori pozitif. Ayrıca adenomatöz poliplerin %58'ine displazi eşlik ediyordu.

**Sonuç:** Hiperplastik polipler popülasyonumuzdaki en sık görülen polip tipi. 5 mm'nin üzerindeki poliplerin (özellikle adenomatöz polipler) displazi odakları içerebileceğinden biyopsi almak yerine tam eksizeyonu önerilir. Ayrıca 5 mm'den küçük poliplerin eksize edilmeden endoskopik takibe alınmasının maliyet açısından daha etkin olduğu düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Endoskopi, Helicobakter Pylori, Mide, Polip

### Abstract

**Objective:** Gastric polyps are gastric mucosal protrusions that are usually asymptomatic and detected incidentally during upper gastrointestinal system endoscopy. In this study, the incidence, location and general characteristics of gastric polyps were evaluated.

**Material and Methods:** Upper gastrointestinal system endoscopies performed in a tertiary hospital for a period of ten years were evaluated retrospectively. Demographic characteristics of the patients, gastroscopy indications, morphological and histological characteristics of polyps were recorded.

**Results:** Gastric polyps were found in 347 (1.4%) of a total of 25230 gastroscopy patients. The mean age of the patients was 61.04±15.05. One hundred and twenty four (35.7%) of the patients were male and 223 (64.3%) were female. The most common endoscopic indication (74.1%) of the patients with polyps was dyspepsia. Most of the polyps (55.3%) were smaller than 5 mm and the most common site was the antrum. Hyperplastic polyp (44.4%) was detected the most. 42.9% of the patients with polyps were positive for Helicobacter Pylori. In addition, 58% of adenomatous polyps were accompanied by dysplasia.

**Conclusion:** Hyperplastic polyps were the most common polyp type in our population. Full excision of polyps over 5 mm (especially adenomatous polyps) is recommended instead of biopsy, as they may contain dysplasia foci. In addition, it was thought that taking polyps smaller than 5 mm into endoscopic follow-up without excision was more cost-effective.

**Keywords:** Endoscopy, Helicobacter Pylori, Polyp, Stomach

**Yazışma Adresi:** Kadir GİŞİ, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +903443003048

**Email:** kadirgisi@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-4082-4832

**Geliş tarihi:** 12.05.2022

**Kabul tarihi:** 31.05.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1115823

## INTRODUCTION

Gastric polyps are generally abnormal gastric mucosal protrusions and are usually asymptomatic. However, they can sometimes manifest with bleeding, anemia or gastric outlet obstruction (1). Especially in recent years, there has been a significant increase in the prevalence of gastric polyps which are detected incidentally in parallel with the more widespread use of upper gastrointestinal (GI) endoscopy (2).

The prevalence in the general population is estimated to be 0.8-2.4%. Epithelial gastric polyps consist of hyperplastic polyps (HPs), fundic gland polyps (FGPs), and adenomatous polyps (APs), and their incidence varies depending on the use of proton pump inhibitors (PPI) and the presence of *Helicobacter Pylori* (*H.Pylori*) (3). Additionally, polypoid protruding lesions such as gastrointestinal stromal tumor, leiomyoma, inflammatory fibroid polyps (IFPs), lipoma and neuroendocrine tumors are manifested in the gastric mucosa (4).

While the most common gastric epithelial polyp type is HPs, recent studies have reported significant increases in the incidence of FGPs (4,5). In particular, chronic PPI use and *H.Pylori* eradication have been considered as possible causes of this (6). Most gastric polyps are benign (>85% of cases). The risk of malignancy or malignant transformation of gastric polyps depends on their histological structure (7). Due to the increased incidence of gastric neoplasia, encountering a polyp in the stomach during endoscopy causes concern in regard to malignant potential.

In this study, we aimed to examine the incidence, location, endoscopic and histological characteristics of gastric polyps detected during gastroscopy examination in our region.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Endoscopy results and pathology reports of 25230 patients who underwent upper GI endoscopy at Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine Gastroenterology Endoscopy Unit between July 2011 and July 2021 were retrospectively screened from hospital automation system and endoscopy book records. Polyp was detected in a total of 404 patients. Repeated endoscopic procedures, duodenal polyps, patients with a history of previous operations, gastric polyps without pathological diagnosis and with unspecified size were

excluded from the study. A total of 347 patients with pathological diagnosis were included in the study. The demographic characteristics of the patients, endoscopy indications and the diameters, locations, histopathologies and *H.Pylori* presence of the detected polyps were analyzed. The study was approved by the local ethics committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine in its session dated 25/01/2022 and numbered 2022/04 and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

### Endoscopy methods

All gastroscopy procedures were performed under topical pharyngeal anesthesia using 10% lidocaine spray (Xylocain 10% spray; Astra Zeneca, Sweden). Written informed consent was obtained from all patients before the gastroscopy procedure. Polypectomy was performed on all polyps below 20 mm with forceps and snair for small ones and large ones, respectively. No major complications were observed in patients who underwent polypectomy. A biopsy was performed on polyps over 20 mm on which polypectomy could not be performed and according to the biopsy result, they were referred to surgery or a center where endoscopic submucosal dissection was performed.

### Statistical analysis

Statistical calculations were made with SPSS 22.0 package software. In the evaluation of the data, Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the variables were normally distributed. The t-test method was used in independent samples to compare two independent groups for normally distributed variables. Categorical variables were examined by Chi-Square test. Descriptive statistics were expressed as mean±standard deviation in continuous variables and as number (n) and percentage (%) in categorical variables. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Gastric polyps were detected in 347 (1.4%) of 25230 patients who underwent gastroscopic examination. The mean age of the patients with gastric polyps was 61.04±15.05 (20-98) years and 124 (35.7%) were male and 223 (64.3%) were female (**Table 1**). The most common endoscopic indication of the patients with polyps was dyspepsia with a rate of 257 (74.1%) patients (**Table 2**). Most polyps were smaller than 5mm (**Table 3**).



**Table 1. Age and gender distribution of according to histopathological features of gastric polyps**

Gastric polyp type	n(%)	Age (mean±SD)	Gender	
			Female n(%)	Male n(%)
Hyperplastic	154(44.4)	63.2±14.04	99(64.3)	55(35.7)
Fundic gland	14(4)	54.8±19.3	7(50)	7(50)
Adenomatous	12(3.5)	72.8±11.2	9(75)	3(25)
Neuroendocrine tumor	61(1.7)	44.83±14.3	3(50)	3(50)
Inflammatory fibroid polyp	13(3.7)	64.1±11.87	8(62)	5(38)
Foveolar hyperplasia	2(0.6)	56.5±24.74	1(50)	1(50)
Stromal tumor	2(0.6)	63±16.97	1(50)	1(50)
Lymphoma	2(0.6)	65.5±2.12	0	2(100)
Adenocancer	3(0.9)	66.7±13.1	2(67)	1(33)
Gatritis/Gastric mucosa	139(40.1)	61.04±15.1	89(64)	50(36)

**Table 2. Endoscopy indications in patients with gastric polyps**

Indication	n(%)
Dyspepsia	257(74.1)
Anemia	26(7.5)
Malignant screening	25(7.2)
Cirrhosis	11(3.2)
Bleeding	9(2.6)
Weight loss	8(2.3)
Dysphagia	7(2)
Other	4(1)

**Table 3. General features of polypoid lesions endoscopically detected in stomach**

	n (%)
<b>Gender</b>	
Female	223(64.3)
Male	124(35.7)
<b>Localization of polyps</b>	
Antrum	126 (36.3)
Corpus	117 (33.7)
Fundus	43 (12.4)
Cardia	61 (17.6)
<b>Size of polyps</b>	
<5 mm	190 (54.8)
5-9 mm	102 (29.4)
10-19 mm	43 (12.1)
>20 mm	12 (3.7)
<b>HP status</b>	
Positive	149(43)
Negative	147(42)
Unstudied	51(15)

HP: Helicobacter pylori

One hundred and twenty six (36.3%) of the polyps were located in the antrum, 117 (33.7%) in the corpus, 61 (17.6%) in the cardia, and 43 (12.4%) in the fundus (**Table 3**). Pathology reports of lesions which were endoscopically considered to be polyps (average size 4 mm) were reported as chronic gastritis or normal gastric mucosa in 139 (40.1%) patients. When the histopathological characteristics of the polyps were evaluated, the most common polyp was hyperplastic polyp with a rate of 154 (44.4%). FGP (**Figure 1**) was the second most common polyp. The histopathological distribution of polyps is shown in **Table 1**. H.pylori was positive in 149 (42.9%) patients with polyps and H.pylori was negative in 147 (42.4%) patients, and H.pylori was not studied in 51 (14.7%) patients (**Table 3**). H.pylori positivity was highest in patients with hyperplastic polyps, although this was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Figure 1. Endoscopic appearance of a fundic gland polyp**

The ages of the patients with neuroendocrine tumors were younger (mean age;  $44.8 \pm 14.3$  years,  $p=0.03$ ). Patients with AP were older patients (mean age;  $72.8 \pm 11.23$  years,  $p=0.006$ ). In addition, the development of low-grade dysplasia was observed in 7 (58.7/12%) of the APs detected in the study. There was no statistically significant difference in terms of age, gender and lesion types in other polyps. APs, HPs and IFPs were mostly observed in the antrum and corpus, while all neuroendocrine tumors were observed in the corpus. Adenocarcinoma was seen in cardia and fundus polyps.

## DISCUSSION

Gastric polyps are rare asymptomatic lesions that are usually detected incidentally during upper GI endoscopy (8). The frequency of gastric polyps increases depending on the presence of *H.pylori*, prolonged PPI use, and further treatment with extended endoscopy indications (9).

The estimated prevalence of gastric polyps in patients undergoing upper endoscopy for any reason varies between 0.5% and 23%. The prevalence in the general population is estimated to be 0.8-2.4% (3). Wang et al (10) found the prevalence of asymptomatic gastric polyps as 29.8%, while Morais et al (11) found it to be 0.6% in their study. In our study, gastric polyps were observed in 347 patients and the prevalence was 1.4%, which was consistent with the general population prevalence. Pathologically, 180 (51.9%) of these polyps were classical stomach polyps. However, as in our study, it has been stated in conducted studies that there was no clearly defined pathological diagnosis in approximately 20% of biopsies taken from lesions defined as polyps during endoscopy (4). In our study as well, the pathological result of the lesions which were endoscopically identified as polyps in 139 (40.1%) patients turned out to be chronic gastritis and/or normal gastric mucosa. The high rate in this study was attributed to the fact that most of the polyps [192 (55.3%)] were less than 5 mm. Therefore, it was thought that endoscopic follow-up of very small polyps without excision would be more cost-effective.

Gastric polyps are generally asymptomatic and their associated clinical findings vary depending on the size and location of the polyp. They may manifest with findings such as obstruction, anemia, gastrointestinal bleeding, and abdominal discomfort (3). The majority of the patients in this study (74.1%) presented with dyspeptic complaints. Gastric polyps can reside in different locati-

ons in the gastric mucosa. In most of the studies, it has been stated that the most common site was the antrum, followed by the corpus mucosa (11-13). Similarly, in our study, the most common site was the antrum (36.3%), while the second most common was the corpus mucosa (33.7%). However, there are studies reporting that their locations have changed in the last 10 years and the incidence of polyps has increased in the gastric corpus (19% versus 32%) and decreased in the antrum (46% versus 24%) (5). Most gastric polyps have similar endoscopic appearances and are classified as epithelial, hamartomatous or mesenchymal-derived polyps or polypoid lesions according to the tissues from which they originate (14). Although gastric polyps rarely cause symptoms (<10%), appropriate characterization of gastric polyps is important because some of them have malignant potential and are precursors of gastric cancer. Polyps originating from the gastric epithelium mostly include FGPs, HPs and APs. In addition, neuroendocrine tumors originating from endocrine cells, IFPs originating from mesenchymal cells, and stromal tumors are other polyp or polypoid lesions of the stomach (3,4).

HPs are usually flat-surfaced, small, stemless lesions whose 70% is <1 cm. They represent 30-93% of all gastric epithelial polyps (1). The incidence increases with age and usually affects people between the ages of 65-75. In our study, the mean age was 63.1 years consistently. However, in a study evaluating pediatric age groups, it has been stated that the most common polyp type was HPs (15). Although there are studies stating that the incidence of HPs is similar in both genders, there are studies stating that it is more common in women, as in our study (9,16,17). In recent years, it has been stated that there is a two-fold decrease in the incidence of gastric HPs. However, in many studies, as in this study, HP has been reported to be the most common type of polyp manifested in the stomach (8,9,11). HPs are strongly correlated with chronic gastritis, especially *H.pylori* gastritis, and hardly ever occur in the normal gastric mucosa. In addition, HPs rarely undergo neoplastic progression. Malignant transformation in the polyp itself is rare, and the rate of reported adenocarcinoma in patients with HPs varies between 0% and 13.5% (9). The risk of neoplasia increases in these polyps, especially when they are larger than 10 mm (1). In their study, Orłowska et al. detected focal carcinoma in 2.1% of HPs and stated that HPs were sensitive to malignant transformation (18). Therefore, eradication therapy should be provided to patients with a diagnosis of *H.pylori* gastritis (4). In



our study as well, HPs developed mostly as chronic gastritis and although *H. pylori* positivity was not statistically significant, it was the most common polyp ( $p>0.05$ ). Malignant transformation was not found in any hyperplastic polyps, including large polyps.

FGPs represent 16-51% of all gastric epithelial polyps. They are usually small, transparent and stemless, often located in the stomach fundus and corpus. Although the female/male ratio was equal in this study, it has been stated in conducted studies that it is more common in women than in men (1). While the frequency of FGPs is inversely proportional to *H. pylori* infection, it was directly proportional to the use of proton pump inhibitors (19).

The incidence in *H. pylori* positive patients is significantly lower than in *H. pylori* negative patients. In addition, FGPs begin to occur within 2 years after starting treatment with PPIs. Studies have shown that there is an increase in terms of size in existing polyps with the use of PPI and that polyps shrink with the discontinuation of PPI (20). On the contrary, none of the patients in this study had a history of long-term PPI use and there was no significant difference in terms of frequency between *H. pylori* positive and negative patients ( $p>0.05$ ). This was also consistent with the study by Borch et al (21).

Gastric adenomatous polyps account for 3-26% of all gastric epithelial polyps and have a strong association with gastric atrophy and intestinal metaplasia. Its incidence increases with age and is reported to be between 9% and 20%, especially in countries with high risk of gastric cancer. They are often manifested in the antrum and are precursors of gastric cancer and APs have malignant transformation rates ranging from 6% to 47% (1,22). The risk of malignant transformation in APs has been shown to be associated with the size of the lesions, the presence of high-grade dysplasia and villus structure (22,23). Vatansever et al. in their study found malignant transformation in 23.1% of patients with AP (9). Again, Kamiya et al. reported that 11% of APs progressed to carcinoma in situ within 4 years after the detection of polyps (24). Similarly, in this study, most APs were located in the antrum and 58% had low-grade dysplasia. However, no malignant transformation development was observed in the follow-ups. This may be an indication that the polyps were completely removed.

Gastric neuroendocrine tumors occur in enterochromaffin-like cells and their incidence is gradually increasing. They constitute 0.6-2% of all gastric polyps

(25-27). It is typically more common in women and the average age of diagnosis is 50-70 years and it is most common in the stomach corpus and fundus. In our study, the incidence (1.7%) and the location site were consistent with previous studies, but unlike the studies, the female/male ratio was equal and the mean age of diagnosis was younger ( $44.8\pm 14.3$ ).

IFPs are rare lesions that occur in the submucosa as gastric granulomas with eosinophilic infiltration and no malignant potential. They usually reside in the prepyloric antrum and are more common in middle-aged women (1). In this study, the mean age of incidence was 63 years and there was a dominance of female gender (75%).

Gastric polyps include a wide range of lesions with different histology and neoplastic potential. Despite their typical endoscopic appearance, all gastric polyps should be sampled for histological evaluation at least at the first endoscopy. In the case of gastric polyps, it is always recommended to perform biopsy on the antrum and corpus at least, and on the mucosa even if it appears normal (1). There is no consensus on the number of biopsies required for diagnosis. However, if the polyp cannot be removed completely, it is recommended to take two biopsies from the most appropriate part of the polyp (1). In this study, at least two biopsies were taken from all patients who could not undergo polypectomy.

This study had some limitations. The limitations were that a biopsy was not taken from the normal mucosa around the polyp in each patient, that it was single-centered, and that the study was retrospective.

## CONCLUSION

In this study, which included ten years of data, the most common endoscopic indication in patients with polyps was dyspepsia (74%), most of the polyps were smaller than 1 cm, and as in other studies conducted in Turkey, the most common polyp detected in this study was hyperplastic polyp. 58% of adenomatous polyps were accompanied by dysplasia. For this reason, complete excision of adenomatous polyps is important in terms of preventing future malignancy. Endoscopy, especially in elderly patients presenting with dyspepsia, will provide early detection of polyps at risk of malignancy. Full excision of polyps over 5 mm (especially adenomatous polyps) is recommended instead of biopsy, as they may contain dysplasia foci. In addition, it was thought that taking polyps smaller than 5 mm into endoscopic follow-up without excision was more cost-effective.

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

**Ethical Approval:** The study was approved by the local ethics committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine in its session dated 25/01/2022 and numbered 2022/04.

## REFERENCES

1. Castro R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Evaluation and management of gastric epithelial polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(4):381-387.
2. Amarapurkar AD, Kale KM, Naik LP, Shukla AP. Histomorphological analysis of gastric polyps. *Indian J Pathol Microbiol.* 2021;64(Supplement):69-72.
3. Cheesman AR, Greenwald DA, Shah SC. Current management of benign epithelial gastric polyps. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(4):676-690.
4. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers G Y. Management of gastric polyps: A pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;6:331-341.
5. Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: An endoscopy database analysis of 24121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(7):1175-1180.
6. Velázquez-Dohorn ME, López-Durand CF, Gamboa-Domínguez A. Changing Trends in Gastric Polyps. *Rev Invest Clin.* 2018;70(1):40-45.
7. Yacoub H, Bibani N, Sabbah M, Bellil N, Ouakaa A, Trad D et al. Gastric polyps: a 10-year analysis of 18,496 upper endoscopies. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):70.
8. Argüello Viúdez L, Córdova H, Uchima H, Sánchez-Montes C, Ginés À, Araujo I et al. Gastric polyps: Retrospective analysis of 41,253 upper endoscopies. *Pólipos gástricos: análisis retrospectivo de 41.253 endoscopias digestivas altas.* *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(8):507-514.
9. Vatanserver S, Akpınar Z, Alper E, İpek S, Yazıcıoğlu N, Ekinçi N et al. Gastric polyps and polypoid lesions: Retrospective analysis of 36650 endoscopic procedures in 29940 patients. *Turk J Gastroenterol.* 2015;26(2):117-122.
10. Wang FW, Young SC, Chen RY, Lin KH, Chen YH, Hsu PI et al. The prevalence and risk factors of gastric polyp in asymptomatic patients receiving health examination. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:9451905.
11. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JM, Andreollo NA. Gastric polyps: A retrospective analysis of 26.000 digestive endoscopies. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(1):14-17.
12. Atalay R, Solakoğlu T, Ozer Sarı S, Köseoğlu H, Akın FE, Demirezer Bolat A et al. Evaluation of gastric polyps detected by endoscopy: A single-center study of a four-year experience in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(4):370-373.
13. Çiyiltepe H, Çetin DA, Gündeş E, Aday U, Senger AS, Gülmez S et al. Endoscopic and histopathological features of the upper gastrointestinal system polyps: evaluation of 12.563 procedures. *Turk J Surg.* 2019;35(2):98-104.
14. Islam RS, Patel NC, Lam-Himlin D, Nguyen CC. Gastric polyps: A review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(10):640-651.
15. Attard TM, Yardley JH, Cuffari C. Gastric polyps in pediatrics: An 18-year hospital-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:298-301.
16. Markowski AR, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. *World J Gastroenterol.* 2016;22(40):8883-8891.
17. Jain R, Chetty R. Gastric hyperplastic polyps: A review. *Dig Dis Sci* 2009;54:1839-1846.
18. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(12):2152-2159.
19. Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: A retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol* 1998;110:615-621.
20. Kim GH. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. *Gut Liver.* 2021 Sep 15;15(5):646-652.
21. Borch K, Skarsgard J, Franzen L, Mardh S, Rehfeld JF. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. *Dig Dis Sci* 2003;48:1292-1297.
22. Park do Y, Lauwers GY. Gastric polyps: Classification and management. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 633-640.
23. Gencosmanoglu R, Sen-Oran E, Kurtkaya-Yapicier O, Avsar E, Sav A, Tozun N. Gastric polypoid lesions: analysis of 150 endoscopic polypectomy specimens from 91 patients. *World Jf Gastroenterol* 2003;9:2236-2239.
24. Kamiya T, Morishita T, Asakura H, Miura S, Munakata Y, Tsuchiya M. Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma. *Cancer* 1982;50:2496-2503
25. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: The investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1071-1084.
26. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: The evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(7):572e82.
27. Köseoğlu H, Duzenli T, Sezikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. *World J Clin Cases.* 2021;9(27):7973-7985.

# Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine Akut Göğüs Ağrısı Nedeniyle Başvuran Çocukların Etiyolojik Açından Değerlendirilmesi

## *Etiological Evaluation of Children Admitted to the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic, with Acute Chest Pain*

Emine YURDAKUL ERTÜRK<sup>1</sup>, Taner KASAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ordu, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Ordu, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Göğüs ağrısı çocuklarda sık görülen bir şikayettir ve nadiren kardiyak bir nedene bağlıdır. Bu çalışmada, akut göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye başvuran çocuklarda etiyolojik nedenlerin retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Aralık 2017-Ekim 2020 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine akut göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran toplam 715 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, kilo, boy, cinsiyet gibi demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, ekokardiyografi, elektrokardiyografi, telekardiyografi ve bazı biyokimyasal parametreleri hasta dosyaları ve otomasyon kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Akut göğüs ağrısı şikayeti olan 715 hastanın 398'i (%55.7) kız ve 317'si (%44.3) erkekti. Hastaların yaş ortancası 12 (5-18) yıl idi. Akut göğüs ağrısının en sık nedeni idiyopatik (%69) idi. Hastaların %9.9'unda kardiyak, %7.1'inde kas-iskelet sistemi, %6.7'sinde solunum sistemi, %3.2'sinde sindirim sistemi ile ilgili ve %4'ünde psikojenik nedenler tespit edildi. Elektrokardiyografik bulgusu olan hastaların %1'inde ventriküler ekstrasistol, %0.8'inde supra-ventriküler taşikardi, %0.6'sında Wolf Parkinson White sendromu, %0.1'inde tam atrioventriküler blok saptandı. En sık görülen ilk 3 ekokardiyografi bulgusu sırasıyla mitral valv prolapsusu (%3.5), miyoperikarditler [(%1.3), hafif mitral yetersizlik, hafif sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, hafif aort yetersizliği, eser mitral yetersizlik], akut romatizmal kardit [(%0.7), hafif mitral yetersizlik+eser aort yetersizliği, hafif mitral yetersizlik, hafif aort yetersizliği] idi.

**Sonuç:** Akut göğüs ağrısı ile başvuran çocukların büyük bölümünde etiyolojik neden nonkardiyaktır. Bununla beraber elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve gerekirse ileri tetkikler aracılığı ile vaka bazında değerlendirme yapılarak kardiyak nedenler tespit edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Akut göğüs ağrısı, Aritmi, Çocuk, Mitral valv prolapsusu

### Abstract

**Objective:** Chest pain is a common complaint in children and rarely has a cardiac cause. In this study, we aimed to evaluate the etiological causes retrospectively in children admitted to hospital with acute chest pain.

**Material and Methods:** A total of 715 pediatric patients who applied to the Ordu University Training and Research Hospital Pediatric Cardiology Outpatient Clinic between December 2017 and October 2020 with the complaint of acute chest pain were included in the study. Demographic characteristics of the patients such as age, weight, height, gender, physical examination findings, echocardiography, electrocardiography, telecardiography and some biochemical parameters were evaluated retrospectively from patient files and automation records.

**Results:** Of 715 patients with acute chest pain, 398 (55.7%) were female and 317 (44.3%) were male. The median age of the patients was 12 (5-18) years. The most common cause of acute chest pain was idiopathic (69%). Cardiac causes were detected in 9.9% of patients, musculoskeletal system in 7.1%, respiratory system in 6.7%, digestive system in 3.2% and psychogenic causes in 4%. Ventricular extrasystole in 1%, supraventricular tachycardia in 0.8%, Wolf Parkinson White syndrome in 0.6%, and complete atrioventricular block in 0.1% of patients with electrocardiographic findings were detected. The most common first 3 echocardiographic findings were mitral valve prolapse (3.5%), myopericarditis [(1.3%), mild mitral regurgitation, mild left ventricular systolic dysfunction, mild aortic regurgitation, minimally mitral regurgitation], acute rheumatic carditis [(0.7%), mild mitral regurgitation+minimally aortic regurgitation, mild mitral regurgitation, mild aortic regurgitation] and acute rheumatic carditis (0.7%), respectively.

**Conclusion:** The etiological cause of most children presenting with acute chest pain is noncardiac. However, cardiac causes can be determined by making case-based evaluation through electrocardiography, echocardiography and further examinations if necessary.

**Keywords:** Acute chest pain, Arrhythmia, Child, Mitral valve prolapse

**Yazışma Adresi:** Emine YURDAKUL ERTÜRK, Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ordu, Türkiye Bucak, Nefsi Bucak Cd. No:94/1, 52200 Altınordu/Ordu

**Telefon:** +905053892771

**Email:** eyurdakul52@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-5366-647X, 0000-0002-6741-3323

**Geliş tarihi:** 14 Mart 2021

**Kabul tarihi:** 9 Temmuz 2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.896828

## GİRİŞ

Göğüs ağrısı, çocuk doktorlarına, pediatrik kardiyo-  
yoloji uzmanlarına ve çocuk acil servislerine yaygın bir  
başvuru şikayetidir (1). Çocuklarda göğüs ağrısı çoğun-  
lukla iyi huylu nedenlere bağlı olmakla beraber, nadir  
ancak ciddi kalp rahatsızlıklarının temel semptomu da  
olabileceği için çocuklarda, aile üyelerinde ve de dok-  
torlarda ciddi endişeye yol açar (2). Erişkinlerde göğüs  
ağrısı sıklıkla önemli bir kalp probleminde işaret etmekte  
iken aksine çocuklarda göğüs ağrısının en yaygın neden-  
leri idiyopatik, kas-iskelet, solunum, sindirim sistemine  
ait nedenler veya psikojeniktir (3). Yapılan çalışmalar  
göğüs ağrısı ile başvuran çocuk ve ergenlerin yalnızca  
%1-5'inde kardiyak bir neden olduğunu göstermiştir  
(4,5). Bu çalışmada akut göğüs ağrısı nedeniyle hastane-  
ye başvuran çocuklarda etiyolojik nedenlerin retrospek-  
tif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Aralık 2017 ve 1 Ekim 2020 tarihleri  
arasında akut göğüs ağrısı şikayeti ile başvurup, çocuk  
kardiyoloji bölümü ile konsülte edilen 5-18 yaş arası ço-  
cuk hastalar dahil edildi. Akut göğüs ağrısı 48 saatten  
kısa süre, altta ksifoid, üstte suprasternal çentik ile iki  
orta aksiler hat arasında kalan bölgede hissedilen ra-  
hatsızlık hissi olarak tanımlandı. Tekrarlayan göğüs ağ-  
rısı şikayeti ile başvuranlar, bilinen kronik bir hastalığı  
olanlar, tanıli kalp hastalığı, romatolojik hastalık veya  
ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Has-  
taların yaş, kilo, boy, cinsiyet gibi demografik özellikleri,  
fizik muayene bulguları, ekokardiyografi (EKO), elekt-  
rokardiyografi (EKG), telekardiyografi ve bazı biyokim-  
yasal parametreleri hasta dosyaları ve otomasyon kayıt-

larından retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya  
başlamadan önce Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulundan onay alındı (Toplantı Tarihi:15.10.2020  
Karar No:213). İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics  
23.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada tanımla-  
yıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Sürekli değişkenler  
medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler  
yüzde olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 5-18 yaş arasında değişen 715  
hasta alındı. Çalışmanın yapıldığı süre boyunca çocuk  
kardiyoloji tarafından 28.820 hastanın değerlendirildiği  
görüldü. Böylelikle çocukluklarda akut göğüs ağrısı gö-  
rülme sıklığı %2.4 olarak hesaplandı. Çalışmadaki has-  
taların %55.7'si kız, %44.3'ü erkekti. Olgular daha çok  
pubertal dönemdeki çocuklardan oluşmaktaydı ve med-  
yan yaş 12 (5-18) yıl, medyan vücut ağırlığı 37 (15-117)  
kg, medyan boy 140 (105-186) cm idi. Kızlarda medyan  
yaş 13 (5-18) yıl, erkeklerde 11 (6-18) yıl idi. Hastaların  
%6.7'sinde anormal akciğer dinleme bulgusu, %5.7'sinde  
anormal kardiyak dinleme bulgusu, %1.4'ünde anormal  
telekardiyografi, %2.5'unda anormal EKG, %7.4'ünde  
anormal EKO bulgusu vardı. Göğüs ağrısı olan hasta-  
ların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1**'de göste-  
rilmiştir.

Akut göğüs ağrısının etiyolojik değerlendirmesinde hastaların, %9.9'unda (n=71) kardiyak, %7.1'inde (n=51) kas-iskelet sistemi (kostokondrit, nonspesifik miyalji, prekordial yakalama sendromu vd.), %6.7'sinde (n=48) solunum sistemi (üst ve alt solunum yolu hastalıkları), %3.2'sinde (n=23) sindirim sistemi (gastroözofageal reflü, gastrit, özofajit) ile ilgili ve %4'ünde (n=29)

**Tablo 1. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları**

Demografik ve klinik bulgular	Toplam	Kız	Erkek
Olgu sayısı	715 (%100)	398 (%55.7)	317 (%44.3)
Yaş (yıl)*	5-18 (12)	5-18 (13)	6-18 (11)
Kilo (kg)*	15-117 (37)	14-86 (35)	15-117 (38)
Boy (cm)*	105-186 (140)	105-176 (138)	110-186 (145)
Anormal kardiyak dinleme bulgusu	41 (%5.7)	25	16
Anormal akciğer dinleme bulgusu	48 (%6.7)	23	25
Anormal telekardiyografi bulgusu	10 (%1.4)	4	6
Anormal elektrokardiyografi bulgusu**	18 (2.5)	8	10
Anormal ekokardiyografi bulgusu	53 (%7.4)	29	24

\* Maksimum-minimum (median)

\*\* Ekokardiyografik bulgusu olan hastaların elektrokardiyografik bulguları tabloya dahil edilmemiştir.



psikojenik (depresyon, anksiyete bozukluğu, panik atak) kaynaklı nedenler saptandı. Hastaların %69'unda (n=493) idiyopatik göğüs ağrısı düşünüldü. İdiyopatik göğüs ağrısı kızlarda %40, erkeklerde %28.9 oranında, kardiyak kökenli göğüs ağrısı kızlarda %5.1, erkeklerde %4.7 oranında saptandı. Çalışmaya alınan olgularda akut göğüs ağrısının etiyolojik nedenleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Kardiyak nedenli göğüs ağrısı düşünülen hastaların %7.4'ünde EKO, %2.5'ünde EKG bulgusu vardı. Elektrokardiyografik bulgusu olan hastaların %1'inde ventriküler ekstrasistol (VES), %0.8'inde supraventriküler taşikardi (SVT), %0.6'sında Wolf Parkinson White (WPW) sendromu, %0.1'inde tam atrioventriküler (AV) blok saptandı. Ayrıca akut miyoperikardit (n=10), pulmoner hipertansiyon (n=2), perikardiyal effüzyon (n=2), dilate kardiyomiyopati (n=2) olan olguların da EKG bulguları olmasına rağmen bu hastaların yalnızca EKO bulguları tabloya dahil edildi. EKG bulgusu olan 18 olguda göğüs ağrısının mevcut EKG bulgularına bağlı olduğu düşünüldü. Bu olguların 10 tanesinde göğüs ağrısı ile beraber çarpıntı şikâyeti de mevcuttu. Bu 10 olgunun hepsinde SVT mevcuttu, 4 olgu da SVT atağı sonrası EKG de WPW paterni görüldü. Ventriküler ekstrasistolu olan olguların holter kaydında sık VES ve semptomatik olması nedeniyle holter ve efor testleri yapıldı. Yapılan efor testinde VES'lerin yüksek kalp hızlarında kaybolduğu görüldü. VES sıklığı %10 üzerinde olan ve semptomatik olan 3 olguya beta bloker tedavisi başlandı. Bir olguda tam AV blok izlendi, hastanın sadece bir defa olan göğüs ağrısı dışında semptomunun olmaması ve en düşük kalp tepe atımının holterde 55 atım/dk olması nedeniyle hasta klinik izleme alındı. Takibinin 6. ayında tam AV bloğunun kaybolduğu görüldü.

En sık görülen ilk üç EKO bulgusu sırasıyla mitral valv prolapsusu (%3.5), miyoperikarditler (%1.3, miyoperikardit tanısı konulan 4 olguda hafif mitral yetersizlik, 2 olguda hafif sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, 2

olguda hafif aort yetersizliği, 2 olguda eser mitral yetersizlik tespit edildi), akut romatizmal kardit (%0.7, akut romatizmal ateş tanısı konulan 2 olguda hafif mitral yetersizlik+eser aort yetersizliği, 2 olguda hafif mitral yetersizlik, 1 olguda hafif aort yetersizliği tespit edildi) idi. Miyoperikarditi olan tüm olguların EKO'sunda sol ventrikül serbest duvarı ve komşu perikardda hiperekstenite saptandı. Akut miyoperikardit tanısı olan olguların EKG'lerinde yaygın ST elevasyonu mevcuttu. Akut göğüs ağrısı ile başvuran olguların bir kısmında başvuruda troponin değerleri mevcuttu, bir kısmından ise çocuk kardiyoloji poliklinik değerlendirmesi sırasında istendi. Sadece akut miyoperikardit tanısı konulan olgularda troponin değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Akut göğüs ağrısı ile başvuran ve EKO'da perikardiyal effüzyonu olan 2 olgu vardı. Bu olgulardan birinde masif perikardiyal effüzyon mevcuttu, hastaya tarafımızca subksifoidal tüp drenajı uygulandı. Bu olgu daha sonra Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı aldı. Takip sırasında pulmoner hipertansiyonu olan 2 olgudan biri medikal tedavinin 6. ayında pulmoner hipertansif kriz sonrası kaybedildi. Kardiyak kökenli göğüs ağrısı olduğu düşünülen hastalarda tespit edilen EKO ve EKG bulguları **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Göğüs ağrısı 10 ile 21 yaş arası kişilerde yılda 650.000'den fazla doktor ziyaretine neden olmaktadır (6). Ebeveynler için endişe verici olsa da, çocuklarda genellikle ciddi bir hastalık belirtisi olmayan göğüs ağrısı pediatrik kardiyoloji polikliniklerine üfürüm duyulmasından sonra 2. en sık sevk nedenidir (7).

Göğüs ağrısı yakınması özellikle adölesan dönemde ortaya çıkmakta olup, en sık 12-13 yaşları arasında görülmektedir. Kız ve erkek oranı benzerdir (8,9). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların yaş ortancası 12 (5-18) yıldır. Ayrıca göğüs ağrısı nedeni ile başvuru oranı kızlarda erkeklere göre daha fazla iken, kardiyak

**Tablo 2. Çalışmaya alınan olgularda göğüs ağrısının etiyolojik nedenleri**

Nedenler	Toplam n=715 (%100)	Kız n=398	Erkek n=317
İdiyopatik	493 (%69)	286 (%40)	207 (%28.9)
Kardiyak nedenler	71 (%9.9)	37 (%5.2)	34 (%4.7)
Kas ve iskelet sistemi ile ilgili nedenler	51 (%7.1)	15 (%2.1)	36 (%5)
Solunum sistemi ile ilgili nedenler	48 (%6.7)	22 (%3.1)	26 (%3.6)
Psikojenik nedenler	29 (%4)	19 (%2.6)	10 (%1.4)
Sindirim sistemi ile ilgili nedenler	23 (%3.2)	19 (%2.7)	4 (%0.5)

**Tablo 3. Kardiyak nedenli göğüs ağrısı düşünülen hastalarda tespit edilen ekokardiyografik ve elektrokardiyografik patolojiler**

<b>Ekokardiyografik bulgu</b>	<b>Toplam n = 53 (%7.4)</b>	<b>Kız n = 29 (%4)</b>	<b>Erkek n = 24 (%3.4)</b>
Mitral kapak prolapsusu	25 (%3.5)	18	7
Miyoperikardit	10 (%1.3)		
Hafif MY	4 (%0.5)		
Hafif LV sistolik disfonksiyonu	2 (%0.3)	4	6
Hafif AY	2 (%0.3)		
Eser MY	2 (%0.3)		
Akut romatizmal kardit	5 (%0.7)		
Hafif MY+eser AY	2 (%0.3)		
Hafif MY	2 (%0.3)	3	2
Hafif AY	1 (%0.1)		
Pulmoner hipertansiyon	2 (%0.3)	2	-
Hipertrofik kardiyomiyopati*	2 (%0.3)	1	1
Pnömooperikardiyum*	2 (%0.3)	-	2
Perikardiyal efüzyon*	2 (%0.3)	1	1
Sol ventrikül nonkompaksiyon	2 (%0.3)	-	2
Biküspit aortik kapak- Aort stenozu	1 (%0.1)	-	1
Dilate kardiyomiyopati*	2 (%0.3)	-	2
<b>Aritmi (Elektrokardiyografik bulgular)</b>	<b>n:18 (%2.5)</b>	<b>8 (%1.1)</b>	<b>10 (%1.4)</b>
Supraventriküler taşikardi	6 (%0.8)	3	3
Wolf Parkinson White sendromu	4 (%0.6)	2	2
Ventriküler ekstrasistol	7 (%1)	3	4
Tam atrioventriküler blok	1 (%0.1)	-	1

\* Ekokardiyografik bulgusu olan hastaların elektrokardiyografik bulguları tabloya dahil edilmemiştir.

MY: Mitral yetersizlik, LV: Sol ventrikül, AY: Aort yetersizliği

nedenli göğüs ağrısının nedenlerine baktığımızda kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Göğüs ağrısı çocuklarda ve ergenlerde nadiren kardiyak kaynaklıdır ve prevalansı %6'dan azdır (10). Saleeb ve ark. (4) pediatrik kardiyoloji kliniğine göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran 7-22 yaş arası 3700 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada kardiyak nedenli göğüs ağrısı oranını %1 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada en yaygın üç nedenin sırasıyla SVT, perikardit ve miyokardit olduğu belirtilmiştir. Pediatri acil servisine başvuran 168 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise kardiyak göğüs ağrısı oranı %5 olarak bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise kardiyak kökenli göğüs ağrısı %9.9 ile literatürde bildirilenden daha yüksek oranda bulundu. Bu sonuca hastanemizin 3. basamak sağlık hizmeti veren bir eğitim araştırma hastanesi olması, ilk değerlendirme sonrası organik patolojiden şüphe edilen hastaların yönlendirilmiş olması ve akut göğüs ağrısı yakınması olan hastaları değerlendirmeye almış olmamız neden olmuş olabilir.

Nonspesifik göğüs duvarı ağrısı olarak da bilinen idiyopatik göğüs ağrısı, çocuklarda göğüs ağrısının yaygın nedenlerinden biridir. Ağrı keskin vasıfıdır, egzersizle, solunum ve pozisyonla ilişkisi yoktur. Kısa sürelidir ve tekrarlayabilir (11). Ayrıntılı öykü ve fizik muayene, gerektiğinde EKG, EKO ve diğer tetkikler yapılarak olası organik nedenler ekarte edilmelidir. Saleeb ve ark. (4) çalışmasında idiyopatik göğüs ağrısı oranını %52 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da idiyopatik göğüs ağrısı literatürle uyumlu bir şekilde hastaların %69'unda saptandı. İdiyopatik göğüs ağrısı tanısı koyulduğunda hasta ve ailesine ağrının kalpten kaynaklanmadığı bilgisi verilmeli ve olası sorular cevaplanarak endişeler giderilmelidir.

Nedenin belirlenebildiği göğüs ağrılarında en sık neden kas-iskelet sistemine ait sorunlardır. Başta kostokondrit olmak üzere, prekordial yakalama sendromu, Tietze sendromu, nonspesifik miyalji, kayan kosta sendromu, hipersensitif ksifoid sendromu, travma-kas zorlanması kas-iskelet sistemi ile ilişkili göğüs ağrısı neden-



lerini oluşturur (8,12). Ağrı karakteristik olarak keskin, geçicidir ve derin inspirasyonla daha da şiddetlenir ve palpasyonla tekrarlanabilir (3). Kas-iskelet sistemine ait göğüs ağrısı prevalansı %15 ile %31 arasındadır (13,14). Sert ve ark. (8) çalışmalarında kas ve iskelet sistemine ait göğüs ağrısı sıklığını %37.1 bulmuşlardır. Bu oran Saleeb ve ark. (4)'nın çalışmasında da benzer şekilde %36 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kas iskelet sistemi ile ilgili göğüs ağrısı sıklığı %7.1 bulundu. Çalışmamızın Covid-19 pandemi sürecini de içine alan bir dönemi kapsamı ve bu dönemde popülasyondaki çocukların sportif faaliyetlerden, hareketten uzak kalmış olması kas-iskelet sistemi ile ilgili göğüs ağrısı sıklığının düşük bulunmasına neden olmuş olabilir.

Solunumsal nedenlere bağlı göğüs ağrısı prevalansı yaklaşık %2 ile %11'dir. Bronşiyal astım, göğüs ağrısının en sık görülen pulmoner nedenidir. Bronşit, plörezi, plevral efüzyon, pnömoni, ampiyem, bronşektazi ve akciğer apsesi akut göğüs ağrısına neden olabilir (15). Literatürde solunum sistemi ile ilgili patolojiler nedeniyle ortaya çıkan göğüs ağrısı oranını %6.6-7 olduğu belirtilmektedir (8,4). Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde oran %6.7 saptandı.

Çocuklarda göğüs ağrısının yaygın gastrointestinal nedenleri gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), peptik ülser, özofagus spazmı veya enflamasyonu ve kolesistittir. Nadir görülen gastrointestinal nedenler arasında özofagus darlıkları, yabancı cisim ve kostik maddelerin yutulması yer alır. GÖRH'nin neden olduğu göğüs ağrısı tipik olarak, epigastrik bölgede sıklıkla gıda alımıyla geçici bir ilişkisi olan yanma ağrısı olarak tanımlanır (15). Gastrointestinal sistem (GİS) kaynaklı göğüs ağrısının %2-8 olduğu bildirilmektedir (3,16). Bizim çalışmamızda benzer şekilde hastaların %3.2'sinde GİS kaynaklı göğüs ağrısı saptandı. Büyük çocuklarda psikojenik göğüs ağrısı, özellikle anksiyete veya kişisel ya da aile yaşamındaki stres faktörleri tarafından tetiklenen bir semptom olarak ortaya çıkabilir (15). Çalışmalarda göğüs ağrısı ile başvuran çocuklarda %2.4-10.7 oranında psikojenik faktörler bildirilmiştir (8,17). Bizim çalışmamızda çocuk psikiyatri uzmanı tarafından da değerlendirildikten sonra psikojenik kaynaklı göğüs ağrısı tanısı konulan hasta oranı literatüre benzer şekilde %4 idi.

Hastalar ve aileleri, göğüs ağrısının daha iyi huylu nedenlerini hafife alırken göğüs ağrısının kardiyak nedenlerinin yaygınlığının fazla olduğunu düşünmektedirler. Aileler, göğüs ağrısı olan vakaların %50'sinden fazlasında kalp etiolojisinden şüphelendiklerini bil-

dirmelerine karşın gerçek insidans %0-5 arasındadır (1,18). Çocuklarda göğüs ağrısının kardiyak nedenleri perikardit, miyokardit, kardiyomiyopati, sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu, aritmiler, koroner arter anormallikleri, aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, pulmoner hipertansiyon, mitral kapak prolapsusu, atriyal miksoma, kardiyak cihaz/stent komplikasyonları ve ilaçlar (kokain, aşırı doz sempatomimetik) şeklinde sıralanabilir. Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran kişide eforla ilişkili göğüs ağrısı veya senkop, çarpıntı, kardiyovasküler sistem muayenesinde veya EKG'de anormal bulgular, kardiyak cerrahi veya girişim öyküsü, aile hikayesi (genetik hastalık, aritmiler, ani kardiyak ölüm), Kawasaki hastalığı veya kalp nakli hikayesi, birinci derece akrabalarda ailevi hiperkolesterolemi öyküsü varlığında kardiyak patoloji olasılığı yüksektir. Bu özelliklere sahip göğüs ağrısı yakınması olan hasta bekletilmeden acilen pediatrik kardiyoloğa yönlendirilmelidir (15).

Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran çocuklarda kardiyak patolojiyi belirlemede öykü ve fizik muayeneden sonra EKG ve EKO'nun en yararlı tanı yöntemleri olduğu belirtilmektedir (3). Saleeb ve ark. (4) yaptıkları çalışmada hastaların %4.5'ünde EKO bulgusu tespit etmişlerdir. Ancak bu EKO bulgularının %4.2'sinin göğüs ağrısı ile ilişkili olma olasılığı düşük, tesadüfi bulgular olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yıllık 18.000 kontrol hasta vizitinde ölüme neden olan, kaçırılmış kardiyak patoloji olmadığı da belirtilmektedir. Başka bir çalışmada göğüs ağrısının değerlendirilmesi sırasında yapılan EKO'da %6.5 oranında kardiyak patoloji tespit edilmiş, bunlar içinde ilk sırada %2.4 ile mitral valv prolapsusu yer almıştır (8). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların %7.4'ünde EKO bulgusu vardı ve ilk sırada %3.5 ile mitral valv prolapsusu yer aldı.

EKG, kalp hızı ve ritmi yanında iskemi, perikardit ve de kalp boşluklarının hipertrofisine ait bulguların değerlendirilmesi için kullanışlıdır (15). Sert ve ark. (8) göğüs ağrısı yakınması olan çocukların %1.1'inde EKG'de anormallik tespit etmişlerdir. Bu anormalliklerin prematüre ventriküler kasılmalar ve patolojik ST-segment ve T-dalgası anormallikleri olduğu rapor edilmiştir. Diğer bir çalışmada göğüs ağrısı ile başvuranlarda EKG bulgusu oranı %4.4 olarak saptanmış ve en sık ilk üç EKG bulgusu sol ventrikül hipertrofisi, anormal ST segment veya T dalgaları, sağ ventriküler hipertrofisi olmuştur (4). Bizim çalışmamızda göğüs ağrısı olan hastalardaki elektrokardiyografik bulgu oranı %2.5 olup, tespit edilen patolojiler sırasıyla VES, SVT, WPW sendromu ve tam AV blok idi.

Sonuç olarak adölesan dönemde daha fazla görülen göğüs ağrısı çocuklarda büyük oranda kalp dışı nedenlere bağlıdır. Ancak özellikle akut göğüs ağrısının nedeni önemli kardiyak patolojiler olabileceğinden öykü ve fizik muayene sonrası gerekli görülen hastaların EKG ve/veya EKO ile değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım gibi görülmektedir.

**Yazar katkıları:** Fikir/Konsept: T.K. -Tasarım: T.K., E.Y.E. -Veri Toplama: T.K. -Analiz: T.K., E.Y.E. -Literatür incelemesi; E.Y.E. -Makalenin yazılması: E.Y.E.

**Etik Onam:** Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Toplantı Tarihi:15.10.2020 Karar No:213)

**Çıkar Çatışması ve Finans Durumu:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Danduran MJ, Earing MG, Sheridan DC, Ewalt LA, Frommelt PC. Chest pain: characteristics of children/adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:775-781.
- Vergheze GR, Friedman KG, Rathod RH, Meiri A, Saleeb SF, Graham DA et al. Resource utilization reduction for evaluation of chest pain in pediatrics using a novel standardized clinical assessment and management plan (SCAMP). *J Am Heart Assoc.* 2012;1:349.
- Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *J Pediatr.* 2013;163:896-901.
- Saleeb SF, Li WY, Warren SZ, Lock JE. Effectiveness of screening for life-threatening chest pain in children. *Pediatrics.* 2011;128:1062-1068.
- Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, Comté L, Lepage P, Gérard P. Chest pain in pediatric patients presenting to an emergency department or to a cardiac clinic. *ClinPediatr (Phila).* 2004;43:231-238.
- Feinstein RA, Daniel WA Jr. Chronic chest pain in children and adolescents. *Pediatr Ann.* 1986;15:685-694.
- Fyfe DA, Moodie DS. Chest pain in pediatric patients presenting to a cardiac clinic. *Clin Pediatr (Phila).* 1984;23:321-324.
- Sert A, Aypar E, Odabas D, Gokcen C. Clinical characteristics and causes of chest pain in 380 children referred to a paediatric cardiology unit. *Cardiol Young.* 2013;23:361-367.
- Öztürk K, Çetin İİ, Ekici F, Kocabaş A, Şaylı TR. Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran çocukların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2015;4:248-23.
- Selbst SM. Chest pain in children. *Pediatrics.* 1985;75:1068-1070.
- Bostan ÖM. Çocuklarda ve adölesanlarda göğüs ağrısı, *Güncel Pediatri.* 2006;2:26-30.
- Çiçek P, Akın A, Bilici M, Türe M, Balık H, Yılmaz K. Çocuk kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların etyolojik değerlendirilmesi. *Dicle Med J.* 2019; 46:283-288.
- Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, Henretig FM, Santulli T Jr. Pediatric chest pain: a prospective study. *Pediatrics.* 1988;82:319-323.
- Pantell RH, Goodman BW Jr. Adolescent chest pain: a prospective study. *Pediatrics.* 1983;71:881-887.
- Reddy SR, Singh HR. Chest pain in children and adolescents. *Pediatr Rev.* 2010;31:1-9.
- Evangelista JA, Parsons M, Renneburg AK. Chest pain in children: diagnosis through history and physical examination. *J Pediatr Health Care.* 2000;14:3-8.
- İrdem A, Duras E, Sazak S, Yakut MN, Uysal T, Dursun H. Çocuk kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran çocukların tanısal yönden değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg.* 2019;26:146-152.
- Driscoll DJ, Glicklich LB, Gallen WJ. Chest pain in children: a prospective study. *Pediatrics.* 1976;57:648-651.

# Determination of Resistance Rates of *Candida albicans* Species Isolated from Sterile Body Fluids to Triazoles by Microdilution Method

## Steril Vücut Sıvılarından İzole Edilen *Candida albicans* Türlerinin Mikrodilüsyon Yöntemiyle Triazolere Direnç Oranlarının Belirlenmesi

Filiz ORAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sutcu İmam University School of Medicine, Department of Microbiology, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** Azollerin profilaksi veya tedavi amacıyla yaygın ve tekrarlayan kullanımı *Candida albicans* (*C. albicans*) türlerinde direnç gelişimine yol açmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, steril vücut sıvısı kültürlerinden izole edilen *C. albicans* izolatlarının flukonazol, itrakonazol ve vorikonazole *in vitro* direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Tür düzeyinde tanımlama, geleneksel tanı yöntemleri ve BD Phoenix 100 (BD, ABD) otomatik tanımlama sistemi kullanılarak yapıldı. Antifungal duyarlılık testi, %2 glukoz içeren RPMI kullanılarak mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirildi. Triazolere olan flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol için bulanıklığın belirgin ( $\geq 50$ ) olarak azaldığı kuyucuktaki konsantrasyon, MİK<sub>50</sub> değeri olarak belirlendi. Çalışmada kontrol suş olarak *C. albicans* ATCC 90028 kullanıldı.

**Bulgular:** *C. albicans* izolatlarının %88.2'si (n=45) yoğun bakım ünitelerinden alınan örneklerden izole edildi. Örneklerin 26 (%50.9)'sı yaş ortalaması 68.6±18.29 yıl olan kadın hastalardan, 25 (%49)'i yaş ortalaması 62.22±21.08 yıl olan erkek hastalardan alındı. İzolatların 48 (%94.1)'i kan, 1 (%1.96)'i beyin omurilik sıvısı, 1 (%1.96)'i steril vücut sıvısı, 1 (%1.96)'i peritoneal sıvı kültüründen tanımlandı. Antifungal duyarlılık test sonuçlarına göre türlerin 7 (%12.2)'si flukonazol, 14 (%27.4)'ü itrakonazol ve 5 (%9.8)'i vorikonazole dirençli bulundu. Toplam 6 (%11.7) örnekte ise çapraz dirence rastlandı.

**Sonuç:** *C. albicans* izolatlarında triazolere direncin yanı sıra diğer azollere karşı da çapraz direnç saptanmıştır. Bu nedenle uygun tedavi için antifungal duyarlılık test sonuçları dikkate alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Antifungal ilaç direnci, *Candida albicans*, Triazol, Vücut sıvısı

### Abstract

**Objective:** Widespread and repeated use of azoles for prophylaxis or therapy has led to the development of resistance in *Candida albicans* (*C. albicans*) species. In this study, it was aimed to determine the *in vitro* resistance rates of *C. albicans* isolates isolated from sterile body fluid cultures to fluconazole, itraconazole and voriconazole.

**Material and Methods:** Fifty one *C. albicans* species isolated from sterile body fluid cultures of patients hospitalized in various clinics between January 2020 and April 2021 were included in the study. Species-level identification was assessed using conventional methods and the BD Phoenix 100 (BD, USA) automated identification system. Antifungal susceptibility testing was performed by microdilution method using RPMI medium containing 2% glucose. For the triazoles fluconazole, itraconazole and voriconazole, the concentration in the well at which turbidity was reduced significantly ( $\geq 50$ %) was determined as the MIC<sub>50</sub> value. *C. albicans* ATCC 90028 was used as control strain.

**Results:** Eighty-eight point two percent (n=45) of *C. albicans* isolates were isolated from samples taken from intensive care units. Twenty-six (50.9%) of the samples were taken from female patients with a mean age of 68.6±18.29 years, and 25 (49%) from male patients with a mean age of 62.22±21.08 years. Of the isolates, 48 (94.1%) was identified from blood, 1 (1.96%) cerebrospinal fluid, 1 (1.96%) sterile body fluid, 1 (1.96%) peritoneal fluid culture. According to the antifungal susceptibility test results; 7 (12.2%) of the species were resistant to fluconazole, 14 (27.4%) to itraconazole, and 2 (3.9%) to 5 (9.8%) voriconazole. Cross-resistance was detected in a total of 6 (11.7%) samples.

**Conclusion:** In addition to resistance to triazoles, cross-resistance was also detected against other azoles in *C. albicans* isolates. Therefore, antifungal susceptibility test results should be taken into account for appropriate treatment.

**Keywords:** Antifungal drug resistance, Body fluid, *Candida albicans*, Triazole

**Yazışma Adresi:** Filiz ORAK, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905063371046

**Email:** drfilizorak@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-5153-7391

**Geliş tarihi:** 13.07.2021

**Kabul tarihi:** 31.08.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.971050

## INTRODUCTION

Clinical symptoms of systematic candida infections are generally nonspecific and it has been reported that due to the delay in starting antifungal treatment mortality rates increase (1). In most clinics, *Candida albicans* (*C. albicans*) is the main reason for candidiasis. As *C. albicans*, found in oral, conjunctival, gastrointestinal, and genitourinary microbiota, can cause superficial infection, it can also cause septicemia as a result of invasion.

According to the Centers for Disease Control and Prevention data, *Candida* species are the third most isolated microorganisms from blood in the USA (2). In Turkey, among the factors causing bloodstream infection *Candida* spp. is ranked as third and the *Candida albicans* is ranked as fourth (3).

Preventing and treating the infections caused by the *Candida* species usually necessitates long-term drug use (4). Azoles, polyenes, and echinocandins are used as the first-line therapy for invasive candidiasis in many hospitals. But in severe infections, due to infusion-related side effects and dose-limiting nephrotoxicity, the use of polyenes is limited. Azoles inhibit fungus-specific lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase and prevent the synthesis of fungus-specific ergosterol. This provides an advantage in terms of use. Azoles are divided into two groups as imidazoles (e.g. mycanazole and ketoconazole) and triazoles (e.g. itraconazole, fluconazole, voriconazole). Fluconazole resembles ketoconazole in terms of antifungal spectrum and mechanism of action and provides a safer profile of usage. (1).

In *C. albicans* species high-level azole resistance might occur depending on the infection type and prior use of fluconazole (5). *C. albicans* can easily avoid host immune defense through its properties like forming biofilm and changing its form from yeast to hyphal or pseudohyphal form. Up to 1000 times more azole resistance has been reported in the biotypes of *C. albicans* which produces biofilm (1). In addition, selection of spontaneous mutations, which reduces the susceptibility to antifungals, chromosomal abnormalities (aneuploidy), alteration in the synthesis of ergosterol and lanosterol demethylase (*Erg11p*) which is the aim of the drug, and upregulation or overexpression of efflux pumps are held responsible for azole resistance.

Overexpression of efflux pumps has been associated with azole resistance, particularly in the early stages of biofilm formation in *C. albicans* (7-9).

In this study, it was aimed to evaluate the susceptibility of *C. albicans* isolates isolated from sterile body fluids in a tertiary hospital to triazole antifungals by microdilution method.

## MATERIALS AND METHODS

### Identification of *Candida* isolates

In this study, *C. albicans* isolates obtained from sterile body fluid culture samples sent to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Microbiology Laboratory for routine diagnosis between January 2020 and April 2021 were included. Blood samples were incubated in the Bact-ALERT (Biomérieux, USA) automated system. Blood culture bottles with growth signals and other sterile body fluid samples were inoculated on 5% sheep blood agar (BD, USA), EMB agar (BD, USA), and Saboraud's dextrose agar (HIMEDIA, India) and incubated at 37 °C. Yeast appearance was examined in microscopy with Gram staining. Germ tube test, growth on Cornmeal agar (HIMEDIA, India), chlamyospore formation, presence of pseudohyphae, and typical green colony appearance on HiCrome™ *Candida* Differential Agar (HIMEDIA, India) were evaluated for identification of isolates. In addition, species-level identification was performed with the BD Phoenix 100 (BD, USA) automated identification system.

### Antifungal Susceptibility Test

Microdilution method was used according to the European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) recommendations for antifungal susceptibility testing. Serial dilutions of fluconazole (0.25-128  $\mu\text{g/mL}$ ), itraconazole (0.0156-8  $\mu\text{g/mL}$ ) and voriconazole (0.0156-8  $\mu\text{g/mL}$ ) were performed in RPMI medium containing 2% glucose on flat-bottomed microplates. *Candida* suspension was inoculated into the wells 1-11 at 0.5 McFarland turbidity setting and a final volume of  $1-5 \times 10^5$  cfu/mL. Distilled water was added to well 12 as a negative control.

For fluconazole (FLU), itraconazole (ITZ), and voriconazole (VOR), the concentration in the well where turbidity was significantly reduced ( $\geq 50\%$ ) was considered the  $\text{MIC}_{50}$  value.

Based on clinical breakpoints,  $\geq 4$   $\mu\text{g/mL}$  was evaluated as resistant (R) for FLU,  $\geq 0.064$   $\mu\text{g/mL}$  R for ITZ, and  $\geq 0.25$   $\mu\text{g/mL}$  R for VOR. *C. albicans* ATCC 90028 was used as the control strain in the study.



## Ethics Committee Approval

This study has been approved by Kahramanmaraş Sutcu Imam University Clinical Research Ethics Committee in session dated 25.05.2021 with the decision number of 03-2021/18 and informed consent from patients have been obtained. Throughout the research, the Helsinki Declaration was adhered to.

## RESULTS

*C.albicans* strains were isolated from intensive care units (88.2%), internal clinics (3.9%), and oncology and hematology clinics (3.9%), respectively (Figure 1). Of the samples, 1 (1.9%) was cerebrospinal fluid, 1 (1.9%) was sterile body fluid, 1 (1.9%) was bronchoalveolar lavage, and 48 (94.1%) were blood cultures. Twenty-six (50.9%) of the samples were taken from female patients with a mean age of  $68.6 \pm 18.29$  years, and 25 (49%) from male patients with a mean age of  $62.22 \pm 21.08$  years.

### Clinics

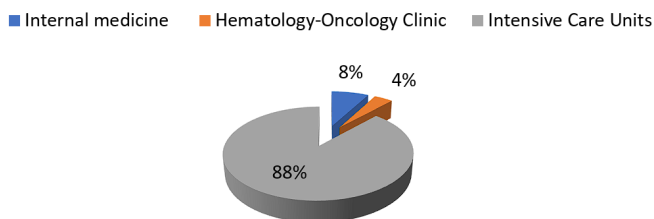


Figure 1. Distribution of *C.albicans* species isolated from clinics

MIC<sub>50</sub> values were determined as 0.5 µg/mL for FLU, 0.0625 µg/mL for ITZ and 0.0312 µg/mL for VOR (Table 1).

Seven (12.2%) of *C. albicans* isolates were found to be resistant to FLU, 14 (27.4%) to ITZ, and 5 (9.8%) to VOR. Cross-resistance was found in a total of 6 (11.7%) samples (Figure 2).

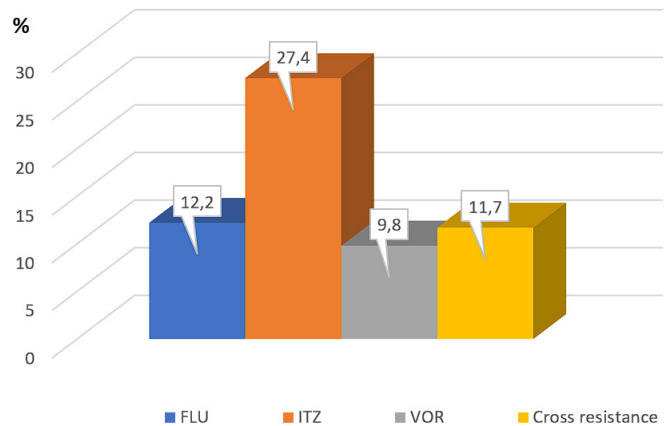


Figure 2. Resistance rates of *C.albicans* isolates to triazole antifungals (%)

FLU: fluconazole, ITZ: itroconazole, VOR: voriconazole

Of these; two isolates from the same patient were resistant to FLU+ITZ, one isolate to ITZ+VOR, and three isolates to FLU+ITZ+VOR. MIC<sub>50</sub> values of *C.albicans* ATCC 90028 strain were evaluated as 0.25 µg/mL, 0.0156 µg/mL and 0.0156 µg/mL for FLU, ITZ and VOR, respectively.

## DISCUSSION

The increased use of antifungal drugs has placed highly selective pressure on fungal species, and resistance has occurred in three ways. These are intrinsic resistance, acquired resistance, and clinical resistance (10). Acquired resistance usually develops after exposure to an antifungal agent and is reversible due to temporary

Table 1. MIC ranges, MIC50 and MIC90 values for fluconazole, itroconazole and voriconazole of *Candida albicans* isolates

Antifungal Agent	Breackpoints (µg/mL)		MIC Range (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	GM (µg/mL)
	S	R				
Fluconazole	≤2	>4	0.25-32	0.5	4	0.844
Itroconazole	≤0.064		0.0156-1	0.0625	0.25	0.053
Voriconazole	≤0.064	>0.25	0.0156-0.5	0.0312	0.25	0.033

S: Sensitive; R: Resistant; MIC: Minimum inhibitory concentration; MIC<sub>50</sub>: The minimum inhibitory concentration that inhibits growth of microorganisms by 50%; MIC<sub>90</sub>: Minimum inhibitory concentration that inhibits growth of microorganisms by 90%, GM: Geometric mean

adaptation in the fungus or may become permanent due to one or more chromosomal mutation (10). Clinical resistance is defined as the progression of the infection despite the initiation of treatment with a sensitive antifungal *in vitro* (11). Clinical conditions differ significantly from *in vitro* conditions (12). In particular, patients hospitalized in the intensive care unit are under the pressure of both antifungal agents and other drugs. Drug interactions could contribute to clinical resistance.

Fluconazole and drugs such as ibuprofen, pyrazinamide, amphotericin B or the flavonoid kaempferol may have a synergistic effect, while the simultaneous use of fluoroquinolones or rifampicin may have an antagonistic effect (1). For these reasons antifungal susceptibility testing plays an increasing role in cases of clinical and/or *in vitro* antifungal resistance or increased tolerance (12).

EUCAST and the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) accept microdilution methods as the gold standard for antifungal susceptibility testing (13). According to EUCAST and CLSI, interpretation differences in MIC values could alter resistance results (5). In our study, antifungal susceptibility tests were evaluated according to EUCAST criteria. In a multicenter study conducted in Switzerland, *C. albicans* species isolated from blood samples at a rate of 61.9% compared to other fungal agents were evaluated according to EUCAST and CLSI criteria: FLU resistance was determined as 0.4% vs 1.6%, and VOR resistance as 0.6% vs 0.4% (14). Similarly, Lindberg et al. detected *C. albicans* as the most common (65%) fungal agent in blood cultures and found that only one of them was resistant to FLU and one isolate to VOR (15). They determined the MIC ranges as 0.12-4 µg/mL for FLU, 0.015-0.12 µg/mL for ITZ, and 0.008-0.25 µg/mL for VOR. In our study, the MIC ranges were 0.25-32 µg/mL for FLU, 0.0156-1 µg/mL for ITZ, and 0.0156-0.5 µg/mL for VOR. Dalyan et al. found that MIC values determined according to EUCAST criteria were mostly higher than CLSI criteria (16). According to Gulat et al. ITZ resistance was found in 4 of 5 fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates and none of them reported VOR resistance according to CLSI criteria (17). In our study, the highest resistance was found to ITZ (27.4%), the lowest to VOR (9.8%), and cross-resistance was 11.7% (n=6). On the other hand, Coskun et al. found the FLU MIC ranges for *C. albicans* species isolated from blood and urine samples as 0.5-64 µg/mL and 0.25-16 µg/mL, respectively (18). In a tertiary hospital in Bulgaria, 7 of 61 *C. albicans* species

isolated from blood cultures were resistant to all azoles (5).

Higher resistance in FLU and ITZ compared to VOR, in general, may be attributed to the more frequent use of these antifungal agents. FLU is a drug that does not require routine monitoring, except for invasive candidiasis, treatment of isolates with reduced susceptibility, and newborns with central nervous system diseases (19).

Although the main purpose of antifungal susceptibility testing is to determine the appropriate therapeutic agent, these methods also allow the detection of resistant isolates and the acquisition of local epidemiological data. In particular, patients hospitalized in intensive care units and receiving long-term azole therapy should be monitored due to drug side effects and the risk of selecting strains prone to drug resistance.

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

**Ethics and Patient Consent:** This study has been approved by Kahramanmaraş Sutcu Imam University Clinical Research Ethics Committee in session dated 25.05.2021 with the decision number of 03-2021/18 and informed consent from patients have been obtained.

## REFERENCES

- Costa-de-Oliveira S, Rodrigues AG. *Candida albicans* antifungal resistance and tolerance in bloodstream infections: The triad yeast-host-antifungal. *Microorganisms* 2020;154(8):1-19.
- Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infectious Diseases* 2005;5:22.
- Erdem I, Ozgultekin A, Inan AS, Engin DO, Akcay SS, Turan G et al. Bloodstream infections in a medical-surgical intensive care unit: Incidence, aetiology, antimicrobial resistance patterns of gram-positive and gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(10):943-946.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis:2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015;62(4):1-50.
- Hitkova HY, Georgieva DS, Hristova PM and Sredkova MP. Antifungal susceptibility of *Candida albicans* isolates at a tertiary care hospital in Bulgaria. *Jundishapur J Microbiol* 2019. In Press (In Press):e92079.
- Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical Microbiology and Infection* 2019;25:792-798.
- Mukherjee PK, Chandra J, Kuhn DM, Ghannoum MA. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms: Phase-specific role of efflux pumps and membrane sterols. *Infect Immun* 2003;71:4333-4340.



8. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol* 2012;528521.
9. Ramage G, Bachmann S, Patterson TF, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:973–980.
10. Kanafani ZA, Perfect JR. Antimicrobial resistance: Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 2008;46:120–128.
11. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18026.
12. Hospenthal DR, Murray CK, Rinaldi MG. The role of antifungal susceptibility testing in the therapy of candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48:153–160.
13. Alastruey-Izquierdo A, Melhem MSC, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL. Susceptibility test for fungi: Clinical and laboratory correlations in medical mycology. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2015;57(19):57-64.
14. Orasch C, Marchetti O, Garbino J, Schrenzel J, Zimmerli S, Mühlethaler K et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: A 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:698–705.
15. Lindberg E, Hammarström H, Ataollahy, Kondori N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Scientific Reports* 2019;9:3838.
16. Dalyan Cilo B, Topaç T, Ağca H, Sağlam S, Efe K, Ener B. Comparison of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) broth microdilution methods for determining the susceptibilities of *Candida* isolates. *Bulletin of Microbiology* 2018;52 (1):35-48.
17. Gülat S, Doluca Dereli M. Investigation of the expression levels of efflux pumps in fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates. *Bulletin of Microbiology* 2014;48(2):325-334.
18. Coşkun Ö, Beşirbellioğlu B, Yıldırım ŞT, Gönülüm A, Pahsa A. In-vitro susceptibilities of *Candida* species isolated from candidemic patients against amphotericin B and fluconazole. *Bulletin of Microbiology* 2001;35:565-571.
19. Hope W W, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:580-586.

# Neonatal Sepsis Şüphesi Olan Yenidoğanlarda Akut Faz Reaktanı Olarak C Reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-18 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of CRP, Procalcitonin, Interleukin-18 Levels as Acute Phase Reactants in Newborns with Suspected Neonatal Sepsis

Büşra SEĞMEN<sup>1</sup>, Sadık YURTTUTAN<sup>2</sup>, Nurten AKKEÇECİ<sup>3</sup>, Fatma İNANÇ TOLUN<sup>4</sup>, Aydın BOZKAYA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>4</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>5</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Neonatal sepsis yaşamın ilk ayında sistemik infeksiyon bulguları ve bakteriyemiyle nitelenen klinik bir sendromdur. Neonatal sepsis neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir ve doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu gereklidir. Bu çalışma neonatal sepsisin erken tanı ve takibinde C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve İnterlökin-18 (IL-18) düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya toplam 103 olgu dahil edildi. Elli beş olgu klinik belirti ve bulgularıyla sepsis grubunu oluşturken, sepsis belirti ve bulgularını taşımayan 48 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, prenatal ve maternal özellikleri kaydedildi. Hematolojik bulguları, CRP, PCT ve IL-18 düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** C reaktif protein (CRP) ( $53.42 \pm 61.94$  vs  $3.2 \pm 0.53$  mg/dl,  $p < 0.001$ ), PCT ( $11.53 \pm 18.68$  vs  $0.44 \pm 0.66$  ng/ml,  $p < 0.001$ ) ve IL-18 ( $18.62 \pm 15.64$  vs  $13.00 \pm 11.83$  ng/L) düzeyleri sepsis grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre CRP, PCT ve IL-18 neonatal sepsis tanı ve takibi için anlamlı parametreler olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). 0. saatte IL-18 için eşik değer  $11.35$  ng/L (duyarlılık %63.6, özgüllük %68.7, AUC: 0.627,  $p = 0.027$ ) ve 24. saatte IL-18 için eşik değer  $12.56$  ng/L (duyarlılık %63.6, özgüllük %70.8, AUC: 0.662,  $p = 0.005$ ) idi.

**Sonuç:** Duyarlılık ve özgüllüğü CRP ve PCT'den düşük olmasına rağmen; IL-18 neonatal sepsis tanı ve takibine katkıda bulunan yardımcı veri olarak kabul edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** C reaktif protein, İnterlökin-18, Neonatal sepsis, Prokalsitonin

### Abstract

**Objective:** Neonatal sepsis is a clinical syndrome characterized by signs of systemic infection and bacteremia in the first month of life. Neonatal sepsis is an important cause of neonatal mortality and morbidity, and a combination of clinical and laboratory findings is required for the correct diagnosis of neonatal sepsis. This study was planned to examine and compare C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and Interleukin-18 (IL-18) levels in the early diagnosis and follow-up of neonatal sepsis.

**Material and Methods:** A total of 103 cases were included in the study. While 55 cases with the clinical signs and symptoms were in the sepsis group, 48 cases without the signs and symptoms of sepsis were included in the study as the control group. Demographic characteristics, prenatal and maternal characteristics of the patients were recorded. Hematological findings, CRP, PCT and IL-18 levels were measured.

**Results:** C reactive protein (CRP) ( $53.42 \pm 61.94$  vs  $3.2 \pm 0.53$  mg/dl,  $p < 0.001$ ), PCT ( $11.53 \pm 18.68$  vs  $0.44 \pm 0.66$  ng/ml,  $p < 0.001$ ) and IL-18 ( $18.62 \pm 15.64$  vs  $13.00 \pm 11.83$  ng/L) levels were found to be statistically significantly higher in the sepsis group compared to the control group. According to the results of ROC curve analysis, CRP, PCT and IL-18 were found to be significant parameters for the diagnosis and follow-up of neonatal sepsis ( $p < 0.05$ ). The cut-off value for IL-18 at 0 h was  $11.35$  ng/L (sensitivity 63.6%, specificity 68.7%, AUC:0.627,  $p = 0.027$ ) and the cut-off value for IL-18 at 24 h was  $12.56$  ng/L (sensitivity 63.6%, specificity 70.8%, AUC:0.662,  $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** Although sensitivity and specificity are lower than CRP and PCT; IL-18 can be considered as helpful data contributing to the diagnosis and follow-up of neonatal sepsis.

**Keywords:** Neonatal sepsis, C reactive protein, Procalcitonin, Interleukin-18

**Yazışma Adresi:** Nurten AKKEÇECİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905308842533

**Email:** seringec@hotmail.com

**ORCID No (Sirasıyla):** 0000-0003-1915-2330, 0000-0002-5725-9131, 0000-0002-4994-9124, 0000-0002-1157-2958, 0000-0001-8800-2753

**Geliş tarihi:** 12.02.2021

**Kabul tarihi:** 10.03.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.879147

## GİRİŞ

Neonatal sepsis, “yaşamın ilk ayında sistemik infeksiyon bulguları ve bakteriyemiyle nitelenen klinik bir sendrom” olarak tanımlanabilir (1). Son yıllarda neonatolojideki gelişmelere rağmen neonatal sepsis hala neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (2).

Neonatal sepsiste karşılaşılan en büyük zorluklardan biri doğru tanı koymaktır. Kan kültürü, neonatal sepsis tanısı için altın standarttır. Bununla birlikte, pozitiflik oranı düşüktür ve prenatal antibiyotik kullanımı, ekilen kan hacmi, bakteriyemi düzeyi ve laboratuvar kapasitesinden etkilenmektedir. Neonatal sepsisin doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu gereklidir (3).

C reaktif protein (CRP), neonatal sepsisin tanısı için en sık kullanılan ve en kapsamlı incelenen laboratuvar testlerinden biridir. CRP'nin enfeksiyondan sonra önemli ölçüde değişmesi 10-12 saat sürer. Semptomların başlangıcından 24-48 saat sonra CRP'nin seri ölçümleri duyarlılığını artırır. CRP'nin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri %93-100 arasında değişmektedir (4).

Prokalsitonin (PCT) konsantrasyonu neonatal sepsiste bakteriyel endotoksinlerin proinflamatuvar etkisinden 4 saat sonra artar ve 6-8 saat sonra tepe noktasına ulaşır ve en az 24 saat yükselmiş olarak kalır. PCT, CRP'den daha hızlı artar ve bu da onu daha dikkat çekici bir biyobelirteç yapmaktadır. PCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83-100 ve %70-100 arasında değişmektedir (4).

Sitokinler potent inflamatuvar mediatörlerdir ve enfeksiyonlar sırasında serum seviyeleri artar (2). İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF alfa gibi birçok sitokin neonatal sepsis tanısı için incelenmiştir (5). İnterlökin-18 (IL-18), IL-1 sitokin süper ailesinin proinflamatuvar bir üyesidir (6). Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Tip-1 diyabet, Crohn hastalığı, sedef hastalığı ve graft versus host hastalığı gibi otoimmün hastalıkların kısmen IL-18 aracılı olduğu düşünülmektedir (7).

Bu çalışma neonatal sepsisin erken tanı ve takibinde CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun

Bakım Ünitesi'nde Temmuz 2014-Haziran 2017 tarihleri arasında yürütüldü. Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje Oturum No:2016/15, Karar No:06 Tarih: 31.08.2016). Çalışmaya alınmadan önce tüm hastaların anne ve babaları bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve bebeklerinin çalışmaya katılmasını kabul eden anne ve babaların yazılı izni alındı.

Çalışmaya toplam 103 olgu dâhil edildi. Elli beş olgu klinik belirti ve bulgularıyla sepsis grubunu oluşturken, sepsis belirti ve bulgularını taşımayan 48 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Anne ve babaları çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bebekler, var olan klinik belirti ve bulguları açıklayan enfeksiyon/sepsis dışında bir hastalığı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Klinik neonatal sepsis tanısı ayırıcı tanıya giren olasılıklar ekarte edilerek konuldu. Annede ürogenital enfeksiyon, peripartum ateş, erken membran rüptürü varlığı, erken doğum, düşük doğum tartısı gibi risk faktörleri dikkate alındı. Neonatal sepsis açısından yenidoğanda emmenin azalması, yenidoğan reflekslerinin azalması veya kaybolması, apne, siyanoz, inlemeli solunum, takipne, taşikardi, kusma, ishal, abdominal distansiyon, hipotermi veya hipertermi, letarji, hipotoni, irritabilite, sarılık, konvulsiyon, fontanel kabarıklığı, kutis marmaratus ve ciltte döküntü gibi bulgular klinik olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların yatışında demografik özellikleri (anne yaşı, gebelik haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dk Apgar skoru, cinsiyet, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi) kaydedildi. Hastaların prenatal ve maternal özellikleri (annede preeklampsi, diyabet, erken membran rüptürü, erken doğum eylemi, koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu, çoğul gebelik olması, gravida, parite) kaydedildi. Tüm olguların anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve diğer görüntüleme tetkikleri (direkt grafi, ultrasonografi, ekokardiyografi) kaydedildi. Ayrıca kateter varlığı, nekrotizan enterokolit ve diğer risk faktörlerinin varlığı, oksijen ihtiyacı ve süresi, mekanik ventilasyon desteği, kolestaz, prematüre retinopatisi, tiroid fonksiyon testleri ve eşlik eden diğer hastalıklar açısından mevcut bulgular kaydedildi.

Vaka ve kontrol grubundan klinik olarak sepsis düşünüldüğü anda kan kültürü, CRP, PCT ve IL-18 için kan alındı. Klinik olarak sepsis düşünülen hastalardan 0.saat (klinik sepsis düşünüldüğü an) ve sonraki 12., 24. ve 48.

saatlerde kan tetkikleri alınarak CRP ve PCT çalışıldı ve IL-18 çalışılması için serum numuneleri toplandı. Kontrol grubu olguları ise vaka grubuyla benzer gestasyon haftası olan bebeklerden, sepsis kliniği saptanan postnatal yaş gününe uyumlu günlerde, rutin kontrol tetkikleri alınırken 0. saat ve 24. saat olarak iki örnek alındı.

CRP düzeyleri Siemens BN II (Almanya) cihazında uygun kit kullanılarak immünelometrik yöntemle kantitatif olarak belirlendi ve 3.5-5 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

PCT ölçümleri, serumdan chemiluminescence yöntemi ile Siemens Bayer Advia Centaur CP Immunoassay System (New York, USA) cihazı ve PCT kiti (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin, Germany) kullanılarak ölçüldü. Normal doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sınır <0.5 ng/ml iken, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sınır <2.4 ng/ml olarak kabul edildi.

IL-18 seviyeleri ELISA (enzim linked-immunosorbent assay) metoduyla Human IL-18 ELISA Kit (Sun Red, Hu Tai Road, Baoshan District, Shanghai) kullanılarak ölçülmüştür. Bu ölçümler için, Thermo Scientific Multiskan FC (USA) cihazı kullanılmıştır. IL-18 düzeyleri ng/L olarak ölçüldü. Testin hassasiyeti 0.537ng/L ve tahlil aralığı 0.6 ng/L-100 ng/L idi. Test için belirlenmiş bir referans aralığı yoktu.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçlar “SPSS 16.0 for Windows” istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile, varyansların homojenliği ise “Homogeneity of Variance Test-Levene İstatistiği” ile test edildi. Normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olan verilerin analizinde bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarında “Student T Testi” kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve varyansları homojen olmayan verilerin analizinde bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarında “Mann-Whitney U Testi” kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. IL-18, CRP ve PCT 0. saat ve 24. saat ölçüm değerleri için ROC (Receiver-operator curves) eğrisi analizi yapılarak cut-off değerleri tahmin edildi, duyarlılık ve özgüllük değerleri bulundu. Tüm değerler (ortalama±s-standart sapma) şeklinde gösterildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 103 olgudan klinik sepsis tanısı almış olan 55 olgu sepsis grubunu ve klinik sep-

sis bulgusu olmayan 48 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Klinik olarak sepsis tanısı alan 55 hastanın 34’ü (%61.8) erkek, 21’i (%38.2) kız (erkek/kız oranı 1.6/1) ve 48 kontrol grubunun 17’si (%35.4) erkek, 31’i (%64.6) kız idi (p=0.008). Ortalama doğum ağırlıkları sepsis grubunda 1821.91±998.50 gram ve kontrol grubunda 1647.08±824.30 gram olarak ölçüldü (p=0.561). Sepsis grubunun postnatal yaş ortalaması 17.6±21.6 gün ve kontrol grubunun ise 20.2±20.5 gün idi (p=0.222). Grupların demografik özellikleri, maternal ve neonatal risk faktörlerinin istatistiksel karşılaştırmaları **Tablo 1**’de verildi.

Sepsis ve kontrol grubundaki hastalar 0. ve 24. saatlerde ölçülen hematolojik bulgular (beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) açısından değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı dışındaki diğer tüm parametreler hem 0. saatte hem de 24. saatte sepsis grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.05) (**Tablo 2**). Sepsis grubunun 0., 12., 24. ve 48. saatlerdeki beyaz küre, MNS, trombosit ve MPV düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p<0.05) (**Tablo 2**).

Sepsis ve kontrol grubundaki hastalar 0. ve 24. saatlerde ölçülen serum CRP (0. Saat: 53.42±61.94 vs 3.2±0.53 mg/dl, p<0.001; 24. saat: 49.26±64.11 vs 3.14±0.32 mg/dl, p<0.001), PCT (0. Saat: 11.53±18.68 vs 0.44±0.66 ng/ml, p<0.001; 24. saat: 6.96±10.86 vs 0.32±0.52 ng/ml, p<0.001) ve IL-18 (0. Saat: 18.62±15.64 vs 13.00±11.83 ng/L, p=0.027; 24. saat: 25.06±24.35 vs 13.95±11.95 ng/L, p=0.005) düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, tüm parametreler hem 0. saatte hem de 24. saatte sepsis grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (**Tablo 2**). Sepsis grubunun 0., 12., 24. ve 48. saatlerdeki serum CRP (53.42±61.94, 58.08±62.49, 49.26±64.11, 42.20±59.47 mg/dl, p=0.001), PCT (11.53±18.68, 10.83±18.00, 6.96±10.86, 4.24±9.19 ng/ml, p<0.001) ve IL-18 (18.62±15.64, 33.53±25.68, 25.06±24.35, 36.49±31.15 ng/L, sırasıyla, p<0.001) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 2**).

ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre 0. ve 24. saatlerdeki CRP, PCT ve IL-18 düzeyleri neonatal sepsis tanı ve takibi için anlamlı parametreler olarak saptandı (**Tablo 3**). 0. saatte; CRP için eşik değer 5.54 mg/dl (duyarlılık %85.5, özgüllük %97.9, AUC:0.976, p<0.001), PCT için eşik değer 0.76 ng/ml (duyarlılık %77.8, özgüllük %85.4, AUC:0.903, p<0.001), IL-18 için eşik değer 11.35 ng/L

**Tablo 1. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların demografik, neonatal ve maternal özellikleri ve risk faktörlerinin dağılımı**

Özellik	Sepsis Grubu (n=55)	Kontrol Grubu (n=48)	p
Cinsiyet. n (%)			
Erkek	34 (61.8)	17 (35.4)	0.008
Kız	21 (38.2)	31 (64.6)	
Yaş (gün). n (%)			
<7	24 (43.7)	17 (35.4)	0.595
7-30	23 (41.8)	21 (43.8)	
>30	8 (14.5)	10 (20.8)	
Postnatal yaş (gün)	17.6±21.6 (0.0-75.0)	20.2±20.5 (0.0-82.0)	0.222
Gestasyonel yaş (hafta)	32.09±4.91 (23-40)	32.21±3.80 (26-40)	0.842
<37 hafta n (%)	36 (65.0)	40 (83.0)	
Doğum şekli. n (%)			
Sezaryen	49 (89.1)	40 (83.3)	0.395
Normal vajinal doğum	6 (10.9)	8 (16.7)	
Doğum ağırlığı (gram)	1821.91±998.50 (635-4670)	1647.08±824.30 (605-4240)	0.561
Apgar 1. dakika	7.0±1.6 (3.0-9.0)	7.4±1.3 (4.0-9.0)	0.318
Apgar 5. dakika	8.3±1.4 (5.0-10.0)	8.7±1.0 (6.0-10.0)	0.242
Anne yaşı (yıl)	28.7±6.9 (17.0-41.0)	29.2±6.4 (18.0-42.0)	0.669
Gravida	2.85±1.61 (1.0-9.0)	2.35±1.44 (1.0-5.0)	0.096
Parite	2.25±1.22 (1.0-6.0)	1.88±1.00 (1.0-4.0)	0.121
Erken membran rüptürü n (%)	8 (14.5)	0 (0)	0.006
İdrar yolu enfeksiyonu n (%)	2 (3.6)	0 (0)	0.182
Preeklampsi n (%)	5 (9.1)	11 (22.9)	0.053
Koryoamniyonit n (%)	4 (7.3)	0 (0)	0.057
Gestasyonel diyabetes mellitus n (%)	2 (3.6)	1 (2.1)	0.640
Plesenta patolojisi n (%)	7 (12.7)	2 (4.2)	0.125

(duyarlılık %63.6 özgüllük %68.7, AUC:0.627, p=0.027) idi. 24. saatte: CRP için eşik değer 4.64 mg/dl (duyarlılık %83.3, özgüllük %97.9, AUC:0.982, p<0.001), PCT için eşik değer 0.44 ng/ml (duyarlılık %77.8, özgüllük %87.5, AUC: 0.911, p<0.001), IL-18 için eşik değer 12.56 ng/L (duyarlılık %63.6, özgüllük %70.8, AUC: 0.662, p=0.005) (**Tablo 3**) idi.

## TARTIŞMA

Neonatal sepsis neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (2). Neonatal sepsiste karşılaşılan en büyük zorluklardan biri doğru tanı koymaktır. Kan

kültürü, neonatal sepsis tanısı için altın standarttır ancak pozitiflik oranı düşüktür. Neonatal sepsisin doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu gereklidir (3). Neonatal sepsisin erken tanı ve takibinde CRP, PCT ve IL-18 düzeylerini değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonucunda; neonatal sepsisli hastalarda 0. saatte ve 24.saatte CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin yüksek olduğunu tespit ettik. Ek olarak, 0. ve 24. saatteki ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin neonatal sepsis tanısı ve takibi için anlamlı parametreler olduğunu saptadık.

CRP, neonatal sepsisin tanısı için en sık kullanılan ve en kapsamlı incelenen laboratuvar testlerinden biridir;



Tablo 2. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların hematolojik bulgularının, CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Sepsis grubu	Kontrol grubu	P1	P2
Beyaz küre sayısı ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	0. saat	13.89 $\pm$ 8.31 (28.50-47.12)	11.30 $\pm$ 3.76 (19.70-22.71)	0.317	0.427
	12. saat	13.03 $\pm$ 68.29 (29.20-36.58)			
	24. saat	14.09 $\pm$ 71.05 (47.50-33.80)	11.63 $\pm$ 2.75 (5.74-17.35)	0.290	
	48. saat	15.95 $\pm$ 13.03 (25.70-97.00)			
MNS ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	0. saat	7.94 $\pm$ 6.79 (1.54-3.86)	4.19 $\pm$ 2.72 (0.93-11.00)	<0.001	0.532
	12. saat	7.21 $\pm$ 5.92 (0.58-30.40)			
	24. saat	7.72 $\pm$ 6.18 (1.55-28.47)	3.97 $\pm$ 2.18 (0.69-11.12)	<0.001	
	48. saat	7.62 $\pm$ 5.77 (1.00-24.55)			
Trombosit sayısı ( $\times 10^3//\text{mm}^3$ )	0. saat	225.89 $\pm$ 141.61 (130.00-628.0)	319.31 $\pm$ 125.30 (128.00-552.0)	0.001	0.075
	12. saat	205.35 $\pm$ 135.01 (15.00-564.00)			
	24. saat	207.76 $\pm$ 152.74 (13.00-773.00)	348.02 $\pm$ 132.09 (111.00-684.0)	<0.001	
	48. saat	235.43 $\pm$ 167.76 (7.0-818.00)			
MPV (fL)	0. saat	10.1 $\pm$ 2.5 (6.0-16.8)	10.8 $\pm$ 0.9 (9.0-13.1)	0.011	0.219
	12. saat	10.0 $\pm$ 2.4 (6.0-16.8)			
	24. saat	10.1 $\pm$ 2.3 (6.0-16.8)	10.9 $\pm$ 0.9 (9.0-13.0)	0.003	
	48. saat	9.9 $\pm$ 2.2 (6.0-16.2)			
CRP (mg/dl)	0. saat	53.42 $\pm$ 61.94 (3.10-250.00)	3.2 $\pm$ 0.53 (3.03-6.08)	<0.001	0.001
	12. saat	58.08 $\pm$ 62.49 (3.10-238.00)			
	24. saat	49.26 $\pm$ 64.11 (3.10-282.00)	3.14 $\pm$ 0.32 (3.03-4.87)	<0.001	
	48. saat	42.20 $\pm$ 59.47 (3.10-281.00)			
PCT (ng/ml)	0. saat	11.53 $\pm$ 18.68 (0.15-85.00)	0.44 $\pm$ 0.66 (0.05-2.68)	<0.001	<0.001
	12. saat	10.83 $\pm$ 18.00 (0.15-85.00)			
	24. saat	6.96 $\pm$ 10.86 (0.14-46.59)	0.32 $\pm$ 0.52 (0.04-2.72)	<0.001	
	48. saat	4.24 $\pm$ 9.19 (0.08-44.66)			
IL-18 (ng/L)	0. saat	18.62 $\pm$ 15.64 (2.38-74.90)	13.00 $\pm$ 11.83 (4.13-63.79)	0.027	<0.001
	12. saat	33.53 $\pm$ 25.68 (3.15-120.51)			
	24. saat	25.06 $\pm$ 24.35 (5.01-113.31)	13.95 $\pm$ 11.95 (4.28-62.17)	0.005	
	48. saat	36.49 $\pm$ 31.15 (1.18-144.75)			

P1: Sepsis grubu-kontrol grubu karşılaştırması. P2: Sepsis grubunun 0.-12.-24.-48. saatlerdeki değerlerinin karşılaştırılması, MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, IL-18: İnterlökin 18

**Tablo 3: CRP, PCT ve IL-18 için ROC analizi sonuçları**

Parametre	AUC	SE	95% CI	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
CRP 0.saat	0.976	0.013	0.950-1.001	5.54	85.5	97.9	<0.001
CRP 24.saat	0.982	0.011	0.961-1.004	4.64	83.3	97.9	<0.001
PCT 0.saat	0.903	0.028	0.848-0.959	0.76	77.8	85.4	<0.001
PCT 24.saat	0.911	0.027	0.857-0.965	0.44	77.8	87.5	<0.001
IL-18 0.saat	0.627	0.056	0.517-0.736	11.35	63.6	68.7	0.027
IL-18 24.saat	0.662	0.054	0.557-0.767	12.56	63.6	70.8	0.005

ROC: Receiver Operating Characteristic; CRP: C-Reaktif Protein; PCT: Prokalsitonin; IL-18: İnterlökin 18.  
AUC: Area Under Curve, SE: Standart error

CRP'nin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri %93-100 arasında değişmektedir (4). PCT, CRP'den daha hızlı artar ve bu da onu daha dikkat çekici bir biyobelirteç yapmaktadır; PCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83-100 ve %70-100 arasında değişmektedir (4). Bizim çalışmamızda yenidoğan sepsisi tanısında CRP'nin duyarlılığı %85.5, özgüllüğü %97.9; PCT'nin ise duyarlılığı %77.8; özgüllüğü %85.4 olarak bulunmuştur.

Neonatal sepsis için erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da neonatal sepsis grubunda erkek/kız oranı 1.6/1 olarak bulunmuştur.

Sitokinler potent inflamatuvar mediatörlerdir ve enfeksiyonlar sırasında serum seviyeleri artar (2). IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF alfa gibi birçok sitokin neonatal sepsis tanısı için incelenmiştir (5). Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Tip-1 diyabet, Crohn hastalığı, sedef hastalığı ve graft versus host hastalığı gibi otoimmün hastalıkların kısmen IL-18 aracılı olduğu düşünülmektedir (7). Kanai ve arkadaşları IL-18'in Crohn hastalığı olanlarda yüksek olduğunu ve kronik bağırsak enflamasyonuna katkıda bulunabileceğini bildirmiştir (9). IL-18'in deneysel nekrotizan enterokolit patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (10).

Grobmyer ve arkadaşları serum IL-18 düzeyinin yetişkin sepsisli hastalarda sağlıklı yetişkinlere kıyasla yüksek olduğunu ve ölçülen diğer inflamatuvar mediatörlerle, yani tümör nekroz faktörü, IL-6, IL-10 veya sekretuar lökosit proteaz inhibitörü ile korelasyon göstermediğini belirtmiştir (11). Ayrıca yetişkin sepsisli hastalarda yüksek IL-18 düzeyinin Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skoru ile ilişkili olduğu, IL-18 değerleri ile hastaların inflamatuvar sitokin seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve IL-18'in sepsis patogenezinde güçlü bir rol oynadığı bildirilmiştir (12). Eidt ve arkadaşları yoğun bakım ünitesine girişten 24 saat sonra sepsis-şiddetli sepsis (n=23)

ve septik şok (n=25) tanısı konan kritik yetişkin hastaları ve kontrol grubunu (n=17) değerlendirerek inflamatuvar mediatörlerin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-18 ve nitrik oksit) serum seviyelerini ölçmüşler ve sonuç olarak IL-18'in insanlarda hem ciddi sepsis hem de septik şoklu hastalarda IL-1 $\beta$ 'dan bağımsız olarak mortalitenin önemli bir belirteci olduğunu göstermişlerdir (13). Cui ve arkadaşları trombositopenisi olan şiddetli sepsis hastalarında plazma IL-18 konsantrasyonunun, trombositopenisi olmayan sepsis hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermişler ve IL-18'in, şiddetli sepsis hastalarında trombositopeni gelişiminde rol oynadığını bildirmişlerdir (14). Ayrıca, gram pozitif ve gram negatif ilişkili sepsis arasındaki ayırmda IL-18'in kullanılabileceği söylenmiştir (15). Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada ise IL-18'in, sepsis ve septik şok durumunu PCT, CRP ve WBC'den daha iyi ayırt eden, ancak prognostik etkisi olmayan bir biyobelirteç olduğu iddia edilmiştir (16).

Literatürde yetişkin sepsisli hastalarda IL-18 düzeyini değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına karşın neonatal sepsiste IL-18 düzeyini değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Literatürde neonatal sepsis tanısında IL-18 kullanımı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bender ve arkadaşları IL-18'in erken başlangıçlı neonatal sepsisin tanısında kullanılamayacağını söylemişlerdir (17). Sood ve arkadaşları ise aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda IL-18'in, fungal sepsisi bakteriyel sepsisten ve sepsissiz gruptan ayırmak için potansiyel bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir (18). Zasad ve arkadaşları geç başlangıçlı sepsisi olan 28 haftanın altında doğan ve 28-32 gebelik haftası arasında doğan yenidoğanlarda IL-18 seviyesini değerlendirdikleri çalışmalarında; 28 haftanın altında doğan geç başlangıçlı sepsisi olan yenidoğanların IL-18 seviyesinin, 28-32 gebelik haftası arasında doğan geç başlangıçlı

sepsisi olan yenidoğanlardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (19). Wynn ve arkadaşları ise neonatal sepsiste serum IL-18 seviyelerinin arttığını göstermişler ve IL-18/IL-1R1/IL-17A ekseninin bozulmasının, sepsisli yenidoğanlar için yeni bir terapötik yaklaşımı temsil ettiğini öne sürmüşlerdir (20).

Biz de çalışmamızda neonatal sepsis grubunda serum IL-18 düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu tespit ettik. Sepsis grubunda numune alım zamanına göre IL-18 ortalama değerleri 0.saat için  $18.62 \pm 15.64$  ng/L, 12.saat için  $33.53 \pm 25.68$  ng/L, 24. saat için  $25.06 \pm 24.35$  ng/L, 48.saat için ise  $36.49 \pm 31.15$  ng/L olarak saptadık. Kontrol grubunda ise numune alım zamanına göre IL-18 ortalama değerleri 0.saat  $13.00 \pm 11.83$  ng/L, 24. saat ortalama değeri  $13.95 \pm 11.95$  ng/L idi. Neonatal sepsiste 0. ve 24. saatlerde IL-18'in kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca çalışmamızda neonatal sepsis tanısında IL-18'in duyarlılığının %63.6; özgüllüğünün %68.7 takibinde ise IL-18'in duyarlılığının %63.6, özgüllüğünün %70.8 olduğunu bulduk.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden birisi IL-18'in ilk 12. saatteki kan düzeyinin kontrol grubunda değerlendirilememesi ve sepsis grubunun değeri ile karşılaştırılamamasıdır. Yarılanma ömrü ve hızlı klirensi değerlendirildiğinde sepsis tanı anında veya tanıyı takip eden 12 saat içindeki IL-18 kan düzeyinin değerlendirilmesi yönünde ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Sonuç olarak, duyarlılık ve özgüllüğü CRP ve PCT'den düşük olmasına rağmen; IL-18 yenidoğan sepsisi tanı ve takibine katkıda bulunan yardımcı veri olarak kabul edilebilir.

**Finansal açıklama:** Bu çalışma KSÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (2017/2-44D).

**Etik Onam:** Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje Oturum No: 2016/15, Karar No:06 Tarih:31.08.2016). Çalışmaya katılan gönüllülerin imza li onamları alınmıştır.

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

**Yazar Katkı Oranı:** Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Stefanovic IM. Neonatal sepsis. *Biochemia Medica* 2011;21(3):276–281.
2. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, de Menezes LB, Etchebhere RM, Monteiro ML et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm* 2014;2014:269681.
3. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2015;61(1):1–13.
4. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014;5(1):170–178.
5. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013;60 (2):367–389.
6. Kingsmore SF, Kennedy N, Halliday HL. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. *Mol Cell Proteomics* 2008;7(10):1863–1875.
7. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol* 2013;4:289.
8. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F et al. Early and late infections in newborns: Where do we stand? A review. *Pediatrics Neonatol* 2016;57(4):265–273.
9. Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Nakamaru K, Okamoto M, Naganuma M et al. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119(6):1514–1523.
10. Halpern MD, Khailova L, Molla-Hosseini D, Arganbright K, Reynolds C, Yajima M et al. Decreased development of necrotizing enterocolitis in il-18-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294 (1):20–26.
11. Grobmyer SR, Lin E, Lowry SF, Rivadeneira DE, Potter S, Barie PS et al. Elevation of IL-18 in human sepsis. *J Clin Immunol* 2000;20(3):212–215.
12. Endo S, Inada K, Yamada Y, Wakabayashi G, Ishikura H, Tanaka T et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis. *Journal of Medicine* 2000;31(1-2):15–20.
13. Eidt MV, Nunes FB, Pedrazza L, Caeran G, Pellegrin G, Melo DAS et al. Biochemical and inflammatory aspects in patients with severe sepsis and septic shock: The predictive role of IL-18 in mortality. *Clin Chim Acta* 2016;453:100–106.
14. Cui YL, Wang B, Gao HM, Xing YH, Li J, Li HJ et al. Interleukin-18 and miR-130a in severe sepsis patients with thrombocytopenia. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:313–319.
15. Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: A novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(4):1225–1233.
16. Mierzchala-Pasierb M, Krzystek-Korpacka M, Lesnik P, Adamik B, Placzowska S, Serek P et al. Interleukin-18 serum levels in sepsis: Correlation with disease severity and inflammatory markers. *Cytokine* 2019;120:22–27.
17. Bender J, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Erikson S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull* 2008;55(4):219–223.
18. Sood BG, Shankaran S, Schelonka RL, Saha S, Benjamin DK, Jr, Sánchez PJ et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Cytokine profiles of preterm neonates with fungal and bacterial sepsis. *Pediatr Res* 2012;72(2):212–220.
19. Zasada M, Lenart M, Rutkowska-Zapala M, Stec M, Mol N, Czyz O et al. Analysis of selected aspects of inflammasome function in the monocytes from neonates born extremely and very prematurely. *Immunobiology* 2018;223(1):18–24.
20. Wynn JL, Wilson CS, Hawiger J, Scumpia PO, Marshall AF, Liu JH, et al. Targeting IL-17A attenuates neonatal sepsis mortality induced by IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(19):2627–2635.

## 6 Ay-18 Yaş Suriyeli Mülteci Çocuklarda Anemi Etiyolojisi

### Etiology of Anemia among Syrian Refugee Children Aged Between 6 Months and 18 Years

Nurten AKKEÇECİ<sup>1</sup>, Can ACIPAYAM<sup>2</sup>, Ömer DUYURAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Gaziantep Nizip Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Gaziantep, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışma Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansını ve etiolojisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran, herhangi bir kronik hastalığı olmayan 6 ay-18 yaş arası 266 Suriyeli mülteci çocuk dahil edildi. Hastalar yaşlarına göre 6 ay-59 ay, 5-11 yaş, 12-14 yaş ve 15-18 yaş olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Dünya sağlık örgütünün bu yaş gruplarında anemiyi tanımlamak ve sınıflandırmak için belirlediği hemoglobin konsantrasyonlarının yaşa özel cut-off değerleri kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 266 (89'u kız, 177'si erkek) Suriyeli mülteci çocuğun 111'inde (%41.7) anemi tespit edildi. 6 ay-59 ay yaş grubundaki çocukların 80'ninde (%54.4), 5-11 yaş grubundaki çocukların 22'sinde (%29.3), 12-14 grubundaki çocukların 6'sında (%24.0) ve 15-18 yaş grubundaki çocukların 3'ünde (%15.8) anemi tespit edildi ( $p<0.001$ ). Anemi prevalansı erkek çocuklarda %48.0 ( $n=85$ ) iken kız çocuklarda %29.2 ( $n=26$ ) idi ( $p=0.003$ ). Çocukların %14.4'ünde ( $n=16$ ) hafif, %55.9'unda ( $n=62$ ) orta ve %29.7'sinde ( $n=33$ ) şiddetli anemi görüldü ( $p<0.001$ ). Anemili çocukların %64.9'unda demir eksikliği anemisi (DEA), %16.2'sinde talasemi minör, %8.1'inde vitamin B12 eksikliği, %7.2'sinde Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, %1.8'inde herediter sferositoz, %0.9'unda talasemi majör ve %0.9'unda otoimmün hemolitik anemi vardı. En yaygın görülen anemi tipi DEA (%64.9,  $n=72$ ;  $p<0.001$ ) idi. DEA'sı olan çocukların %73.6'sı ( $n=53$ ) 6-59 ay grubunda idi ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansının özellikle de demir eksikliği anemisi prevalansının yüksek olduğunu ortaya koymuştur ve bu çocuklarda anemi taraması ve demir takviyesi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Anemi, Demir eksikliği anemisi, Suriyeli mülteci çocuk

#### Abstract

**Objective:** This study was planned to investigate the prevalence and etiology of anemia in Syrian refugee children.

**Material and Methods:** This retrospective study included all 266 Syrian refugee children aged 6 months to 18 years without any chronic disease who applied to the Pediatric Hematology and Oncology outpatient clinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University (KSU) between January 2015 and September 2018. The patients were divided into 4 groups according to their age: 6 months-59 months, 5-11 years, 12-14 years, and 15-18 years. Age-specific cut-off values of hemoglobin concentrations determined by the World Health Organization to define and classify anemia in these age groups were used.

**Results:** Anemia was detected in 111 (41.7%) of 266 (89 female, 177 male) Syrian refugee children included in the study. Anemia was detected 80 (54.4%) of children in the 6 months-59 months age group, 22 (29.3%) of children in the 5-11 age group, 6 (24.0%) of children in the 12-14 age group, and 3 (15.8%) of the children in the 15-18 age group ( $p<0.001$ ). The prevalence of anemia was 48.0% ( $n=85$ ) among male children compared to 29.2% ( $n=26$ ) among females ( $p=0.003$ ). 14.4% ( $n=16$ ) of the children had mild anemia, 55.9% ( $n=62$ ) had moderate and 29.7% ( $n=33$ ) had severe anemia ( $p<0.001$ ). 64.9% of children with anemia had iron deficiency anemia (IDA), 16.2% had thalassemia minor, 8.1% had vitamin B12 deficiency, 7.2% had Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) deficiency, 1.8% had hereditary spherocytosis, 0.9% had thalassemia major and 0.9% had autoimmune hemolytic anemia. The most common type of anemia was IDA (64.9%,  $n=72$ ;  $p<0.001$ ). 73.6% ( $n=53$ ) of the children with IDA were in the 6-59 months group ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** The results of this study reveal that the prevalence of anemia, especially iron deficiency anemia, is high in Syrian refugee children and it has been concluded that screening of anemia and iron supplementation should be done in these children.

**Keywords:** Anemia, Iron deficiency anemia, Syrian refugee children

**Yazışma Adresi:** Nurten AKKEÇECİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bahçelievler Yerleşkesi 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905308842533

**Email:** seringec@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-1915-2330, 0000-0002-6379-224X, 0000-0003-3087-0587

**Geliş tarihi:** 25.03.2021

**Kabul tarihi:** 08.04.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.902985



## GİRİŞ

2011'de Suriye iç savaşının başladığından beri Türkiye, Suriyeli mültecileri kabul etmeye devam etmektedir. Türk Hükümet Afet ve Acil Durum Yönetimi Ajansı'na (AFAD) göre 2012 yılında 14.237 Suriyeli göçmen geçici koruma statüsündeyken bu sayı Mayıs 2019'da 3.606.208 kişiye ulaşmıştır (1). 1.144.851 nüfuslu Kahramanmaraş şehrimizde 1 adet geçici barınma merkezi bulunmaktadır ve şehrimizdeki geçici koruma kapsamında 87.045 (il nüfusu ile karşılaştırma yüzdesi %7.60) Suriyeli mültecinin 13.629'u bu barınma merkezinde geriye kalanlar ise bu barınma merkezlerinin dışında ikamet etmektedir (1). Ülkemizdeki Suriyeli mültecilerin barınma, yiyecek, eğitim ve sağlık hizmetleri gibi temel ihtiyaçları Türk hükümeti tarafından sağlanmaktadır. Türkiye, ülkedeki kayıtlı tüm Suriyeli göçmenlere ücretsiz sağlık hizmeti ve ilaç sunmaktadır (2). Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komitesinin Mayıs 2019 verilerine göre, Türkiye'de yaşayan Suriyeli mültecilerin %43.5'i 18 yaşın altındadır (3).

Anemi önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Küresel olarak anemi, nüfusun %24.8'ine tekabül eden 1.62 milyar insanı etkilemektedir. En yüksek anemi prevalansı okul öncesi çağındaki çocuklarda (%47.4) görülmektedir (4). Anemi özellikle mülteci çocuklar arasında yaygındır. Suriye, Ürdün, Batı Şeria, Gazze, Lübnan ve Tayland mülteci kamplarındaki mülteci çocuklarda yapılan araştırmalarda, anemi prevalansının %54-%85 arasında olduğu bildirilmiştir. Diyetle demir eksikliği, anemi ile ilişkili en yaygın durumdur (5). Demir eksikliği anemisi, dünya çapında en yaygın görülen anemi türüdür ve çok sayıda küçük çocuğu olumsuz etkilemektedir. Düşük sosyoekonomik sınıftaki çocuklar ve mülteci çocuklar demir açısından zengin yiyecekleri düşük alımlarından dolayı özellikle risk altındadırlar (6). Aneminin, özellikle de demir eksikliği anemisinin çocuklarda bilişsel, davranışsal ve psikomotor gelişim üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (5).

Bu çalışma Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansını ve etiyolojisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2015 ve Eylül 2018 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran 6

ay-18 yaş arası toplam 334 Suriyeli göçmen çocuk dahil edildi. Kronik hastalığı olan 68 göçmen çocuk (23 kız, 45 erkek) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 0-18 yaş arası toplam 266 Suriyeli mülteci çocuk anemi prevalansı ve etiyoloji açısından değerlendirildi. Çalışmaya başlamadan önce Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Oturum No: 2018/17, Karar No: 08; Tarih: 26.09.2018). Çalışmamız Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

Dünya sağlık örgütünün 6 ay-59 ay, 5-11 yaş, 12-14 yaş ve  $\geq 15$  yaş gruplarında anemi tanımlamak ve sınıflandırmak için belirlediği hemoglobin konsantrasyonlarının yaşa özel cut-off değerleri kullanılarak hastalar yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre anemik ve anemik olmayan ve hafif, orta, ağır anemisi olan hastalar olarak gruplandırıldı. Hemoglobin konsantrasyonu 4 farklı yaş grubu için 4 kategoriye ayrıldı. Kategori 1: 6 ay-59 ay yaş arası çocuklar için,  $\geq 11.00$  g/dL normal, 10.00-10.99 g/dL hafif anemi, 7.00-9.99 g/dL orta ve  $< 7.00$  g/dL şiddetli anemi; Kategori 2: 5-11 yaş arası çocuklar için,  $\geq 11.50$  g/dL normal, 11.00-11.49 g/dL hafif anemi, 8.00-10.99 g/dL orta ve  $< 8.00$  g/dL şiddetli anemi; Kategori 3: 12-14 yaş arası çocuklar ve 15 yaş ve üzeri gebe olmayan kadınlar için:  $\geq 12.00$  g/dL normal, 11.00-11.99 g/dL hafif anemi, 8.0-10.99 g/dL orta ve  $< 8.00$  g/dL şiddetli anemi; ve Kategori 4: 15 yaş ve üzeri erkekler için:  $\geq 13.00$  g/dL normal, 11.00-12.99 g/dL hafif anemi, 8.00-10.99 g/dL orta ve  $< 8.00$  g/dL şiddetli anemi (7).

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, hematokrit, lökosit (WBC), eritrosit (RBC), trombosit, retikülosit, ortalama eritrosit hacmi, (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri, total bilirubin, direkt bilirubin, LDH, folik asit, vitamin B12, eritrosit transfüzyonu yapıma durumu, hemoglobin elektroforezi ve anemi etiyoloji bilgileri hastaların dosya kayıtlarından elde edildi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçlar "SPSS 16.0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Hemoglobin değerleri ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maximum) şeklinde diğer tüm veriler n (%) olarak gösterildi. İstatistiksel incelemelerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Ocak 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında 6 ay-18 yaş arasında olan toplam 334 Suriyeli mülteci çocuk çeşitli nedenlerle kliniğimize başvurdu. Bu hastalardan 68 tanesi (23 kız, 45 erkek) dışlanma kriterleri göz önünde bulundurularak kronik hastalıkları olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 0-18 yaş arası toplam 266 Suriyeli mülteci çocuk anemi prevalansı ve etiyoloji açısından değerlendirildi.

6 ay-18 yaş arası toplam 266 [89'u (%33.5) kız, 177'si (%66.5) erkek] Suriyeli mülteci çocuğun 147'si (%55.3) 6 ay-59 ay yaş grubunda [42'si (%28.6) kız, 105'i (%71.4) erkek], 75'i (%28.2) 5-11 yıl yaş grubunda [27'si (%36.0) kız, 48'i (%64.0) erkek], 25'i (%9.4) 12-14 yıl yaş grubunda [11'i (%44.0) kız, 14'ü (%56.0) erkek], 19'u (%7.1) 15-18 yıl yaş grubunda [9'u (%47.4) kız, 10'u (%52.6) erkek] yer almaktaydı.

6 ay-18 yaş arası 266 Suriyeli mülteci çocukların 111'inde (%41.7) [26'sı (%23.4) kız, 85'i (%76.6) erkek] anemi tespit edildi. 6 ay-59 ay yaş grubundaki çocukların 80'inde (%54.4), 5-11 yaş grubundaki çocukların 22'sinde (%29.3), 12-14 grubundaki çocukların 6'sında (%24.0) ve 15-18 yaş grubundaki çocukların 3'ünde (%15.8) anemi tespit edildi ( $p<0.001$ ). Anemi prevalansı erkek ( $n=177$ ) çocuklarda %48.0 ( $n=85$ ) iken kız ( $n=89$ ) çocuklarda %29.2 ( $n=26$ ) idi ( $p=0.003$ ). Anemili çocukların %72.1'i ( $n=80$ ) 6 ay-59 ay yaş grubunda, %19.8'i ( $n=22$ ) 5-11 yaş, %5.4'ü ( $n=6$ ) 12-14 yaş, %2.7'si ( $n=3$ ) 15-18 yaş grubunda idi ( $p<0.001$ ) (**Tablo 1**).

Anemili Suriyeli mülteci çocukların ( $n=111$ ) %14.4'ünde ( $n=16$ ) hafif, %55.9'unda ( $n=62$ ) orta ve %29.7'sinde ( $n=33$ ) şiddetli anemi görüldü ( $p<0.001$ ). 6 ay-59 ay yaş grubundaki 80 anemili hastanın 12'sinde (%15.0) hafif, 44'ünde (%55.0) orta, 24'ünde (%30.0) şiddetli; 5-11 yıl yaş grubundaki 22 anemili hasta-

nın 2'sinde (%9.1) hafif, 14'ünde (%63.7) orta, 6'sında (%27.3) şiddetli; 12-14 yıl yaş grubundaki 6 anemili hastanın 2'sinde (%33.3) hafif, 2'sinde (%33.3) orta, 2'sinde (%33.3) şiddetli; 15-18 yıl yaş grubundaki 3 anemili hastanın 2'sinde (%66.7) orta, 1'inde (%33.3) şiddetli anemi tespit edildi. Anemi şiddeti açısından yaş grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0.768$ ) (**Tablo 1**).

Anemili çocukların ortalama hemoglobin düzeyi  $8.24\pm 1.89$  gr/dL idi. Ortalama hemoglobin düzeyi 6 ay-59 ay yaş grubunda  $8.02\pm 1.86$  gr/dL, 5-11 yıl yaş grubunda  $9.03\pm 1.62$  gr/dL, 12-14 yıl yaş grubunda  $8.42\pm 2.78$  gr/dL ve 15-18 yıl yaş grubunda  $7.87\pm 2.28$  gr/dL olarak bulundu. Hemoglobin düzeyi açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.151$ ) (**Tablo 1**).

6 ay-18 yaş arası anemili çocukların %64.9'unda demir eksikliği anemisi, %16.2'sinde talasemi minör, %8.1'inde vitamin B12 eksikliği, %7.2'sinde Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, %1.8'inde herediter sferositoz, %0.9'unda talasemi majör ve %0.9'unda otoimmün hemolitik anemi vardı. En yaygın görülen anemi tipi demir eksikliği anemisi (%64.9,  $n=72$ ;  $p<0.001$ ) idi. Kızların %61.5'inde ( $n=16$ ) ( $p<0.001$ ), erkeklerin %65.9'unda ( $n=56$ ) demir eksikliği anemisi görüldü ( $p<0.001$ ). 6 ay-59 ay arası hastaların %66.25'i demir eksikliği anemisi, %13.75'i talasemi minör, %10'u vitamin B12 eksikliği anemisi, %7.5'i G6PD eksikliği anemisi, %1.25'i talasemi majör, %1.25'i otoimmün hemolitik anemi tanısı aldı. 5 yaş-11 yaş arası hastaların %54.5'i demir eksikliği anemisi, %27.4'ü talasemi minör, %9.1'i herediter sferositoz, %4.5'i vitamin B12 eksikliği anemisi, %4.5'i G6PD eksikliği anemisi, tanısı aldı. 12 yaş-14 yaş arası hastaların %66.6'sı demir eksikliği anemisi, %16.7'si talasemi minör, %16.7'si G6PD eksikliği anemisi tanısı aldı. 15 yaş-18 yaş arası hastaların tümü (%100) demir eksikliği

**Tablo 1. 6 ay-18 yaş arası Suriyeli mülteci çocuklarda yaş grubuna ve hemoglobin konsantrasyonuna göre anemi şiddeti ve anemi prevalansı**

	6ay-18 yaş n=111 n(%)	6-59 ay n=147 n(%)	5-11 yaş n=75 n(%)	12-14 yaş n=25 n(%)	15-18 yaş n=19 n(%)
Anemi yok	155 (58.3)	67 (45.6)	53 (70.7)	19 (76.0)	16 (84.2)
Anemi	111 (41.7)	80 (54.4)	22 (29.3)	6 (24.0)	3 (15.8)
Hafif anemi	16 (14.4)	12 (15.0)	2 (9.1)	2 (33.3)	0 (0)
Orta anemi	62 (55.9)	44 (55.0)	14 (63.7)	2 (33.3)	2 (66.7)
Şiddetli anemi	33 (29.7)	24 (30.0)	6 (27.3)	2 (33.3)	1 (33.3)
Hb (g/dL) [aralık]	$8.24\pm 1.89$ [3.6-11.7]	$8.02\pm 1.86$ [3.6-10.9]	$9.03\pm 1.62$ [5.7-11.3]	$8.42\pm 2.78$ [5.20-11.7]	$7.87\pm 2.28$ [5.4-9.9]

anemisi idi. Anemi etiyojisi açısından yaş grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0.670$ ) (**Tablo 2**).

Çalışmaya dahil edilen 6 ay-59 ay yaş grubundaki 147 çocuğun 84'ü 6-23 ay yaş grubunda, 63'ü 24-59 ay yaş grubunda yer almakta idi. 6 ay-59 ay yaş grubundaki total anemi prevalansı %54.4 ( $n=80$ ) iken, 6-23 ay yaş grubunda anemi prevalansı %59.5 ( $n=50$ ), 24-59 ay yaş grubunda ise %47.6 ( $n=30$ ) idi. 6-23 ay yaş grubundaki 50 anemili hastanın 6'sında (%12.0) hafif, 27'sinde (%54.0) orta, 17'sinde (%34.0) şiddetli; 24-59 ay yaş grubundaki 30 anemili hastanın 6'sında (%20.0) hafif, 17'sinde (%56.7) orta, 7'sinde (%23.3) şiddetli anemi tespit edildi ( $p=0.464$ ) (**Tablo 3**). 6 ay- 23 ay arası has-

taların ise %74'ü demir eksikliği anemisi, %16'sı vitamin B12 eksikliği anemisi, %6'sı talasemi minör, %2'si G6PD eksikliği anemisi, %2'si otoimmün hemolitik anemi tanısı aldı. 24 ay-59 ay arası hastaların %53.3'ü demir eksikliği anemisi, %26.7'si talasemi minör, %16.7'si G6PD eksikliği anemisi, %3.3'ü talasemi majör tanısı aldı ( $p=0.002$ ) (**Tablo 4**).

## TARTIŞMA

Anemi mülteci çocuklarda da yaygın olarak görülen önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Mülteci çocuklar, demir içeren zengin yiyecekleri düşük alımlarından dolayı özellikle de demir eksikliği anemisi açısından risk altındadırlar. Suriyeli mülteci çocuklarda anemi

**Tablo 2. 6 ay-18 yaş arası Suriyeli mülteci çocuklarda yaş gruplarına göre anemi etiyojisi**

	6ay-18 yaş n=111 n(%)	6-59 ay n=80 n(%)	5-11 yaş n=22 n(%)	12-14 yaş n=6 n(%)	15-18 yaş n=3 n(%)
Demir eksikliği anemisi	72 (64.9)	53 (66.25)	12 (54.5)	4 (66.6)	3 (100)
Talasemi minör	18 (16.2)	11 (13.75)	6 (27.4)	1 (16.7)	0 (0)
Vitamin B12 eksikliği anemisi	9 (8.1)	8 (10.00)	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
G6PD eksikliği anemisi	8 (7.2)	6 (7.50)	1 (4.5)	1 (16.7)	0 (0)
Hereditör sferositoz	2 (1.8)	0 (0)	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)
Talasemi majör	1 (0.9)	1 (1.25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otoimmün hemolitik anemi	1 (0.9)	1 (1.25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Tablo 3. 6 ay-59 ay arası Suriyeli mülteci çocuklarda yaş grubuna ve hemoglobin konsantrasyonuna göre anemi şiddeti ve anemi prevalansı**

	6-59 ay n=147 n (%)	6-23 ay n=84 n (%)	24-59 ay n=63 n (%)
Anemi yok	67 (45.5)	34 (40.48)	33 (52.38)
Anemi	80 (54.42)	50 (59.52)	30 (47.62)
Hafif anemi	12 (8.16)	6 (7.14)	6 (9.52)
Orta anemi	44 (29.93)	27 (32.14)	17 (26.98)
Şiddetli anemi	24 (16.33)	17 (20.24)	7 (11.11)
Hb (g/dL) [aralık]	8.02±1.86 [3.60-10.90]	7.74±1.75 [3.70-10.50]	8.49±1.96 [3.60-10.90]

**Tablo 4. 6 ay-59 ay arası Suriyeli mülteci çocuklarda 6-23 ay ve 24-59 ay yaş gruplarına göre anemi etiyojisi**

	6-59 ay n=80 n (%)	6-23 ay n=50 n (%)	24-59 ay n=30 n (%)
Demir eksikliği anemisi	53 (66.25)	37 (74.0)	16 (53.3)
Talasemi minör	11 (13.75)	8 (16.0)	0 (0)
Vitamin B12 eksikliği anemisi	8 (10.00)	0 (0)	1 (3.3)
G6PD eksikliği anemisi	6 (7.50)	3 (6.0)	8 (26.7)
Hereditör sferositoz	0 (0)	1 (2.0)	5 (16.7)
Talasemi majör	1 (1.25)	1 (2.0)	0 (0)
Otoimmün hemolitik anemi	1 (1.25)	0 (0)	0 (0)

prevalansını ve etiyojisini araştırdığımız çalışmamızın sonucunda Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansının özellikle de demir eksikliği anemisi prevalansının yüksek olduğunu tespit ettik.

Literatürde Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansını değerlendiren çok az sayıda çalışma olmakla birlikte, Suriyeli mülteci çocuklarda yaş gruplarına göre anemi prevalansını ve anemi etiyojisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 266 Suriyeli mülteci çocuğun %41.7'sinde (n=111); 6 ay-59 ay yaş grubundaki çocukların 80'ninde (%54.4), 5-11 yaş grubundaki çocukların 22'sinde (%29.3), 12-14 grubundaki çocukların 6'sında (%24.0) ve 15-18 yaş grubundaki çocukların 3'ünde (%15.8) anemi tespit ettik (p<0.001). 6 ay-59 ay yaş grubundaki total anemi prevalansı %54.4 (n=80) iken, 6-23 ay yaş grubunda anemi prevalansı %59.5 (n=50), 24-59 ay yaş grubunda ise %47.6 (n=30) idi. 6 ay-18 yaş arası Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansını değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonucunda en yüksek anemi prevalansının 6 ay-59 ay yaş grubunda (%54.4) özellikle de 6-23 ay yaş grubunda (%59.5) olduğunu ve yaş arttıkça anemi prevalansının azaldığını saptadık. Bucak ve ark. (8) 2 ay-198 ay arası Suriyeli mülteci çocukların sağlık durumlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, anemi prevalansının %50 olduğunu bildirmişlerdir. Hossain ve ark. (9) Ürdün'deki Za'atri kampında yaşayan 6 ay-59 ay yaş grubundaki Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansının %48.4 olduğunu bildirmişler, diğer yaş gruplarında anemi prevalansını değerlendirmemişlerdir. UNICEF'in (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu) 2014'de Lübnan'daki Suriyeli mültecilerin beslenme değerlendirmesi ile ilgili yayınladığı raporda 6 ay-59 ay yaş grubundaki Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansının %21.0, 6-23 ay yaş grubunda %31.5, 24-59 ay yaş grubunda ise %15.2 olduğu ve 6-23 aylık çocukların 24-59 aylık çocuklardan daha fazla anemik olma riski altında oldukları bildirilmiştir (10). Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumludur. Literatürde farklı yaş gruplarında anemi prevalansını değerlendiren çok sayıda çalışma yer almaktadır, yaş gruplarına göre çocuklarda anemi prevalansını değerlendiren az sayıdaki çalışmaların sonucunda da bizim çalışmamıza benzer şekilde çocuklarda yaş arttıkça anemi prevalansının azaldığı bulunmuştur (11-13).

Literatürde kız ve erkek çocuklarda anemi prevalansı sonuçları değişkenlik göstermektedir. Bazı yayınlarda anemi prevalansı açısından kız ve erkek çocuklar ara-

sında fark bulunmamış (12), bazılarında kız çocuklarda anemi prevalansı daha yüksek bulunmuş (14), diğerlerinde ise erkek çocuklarda anemi prevalansı kızlara göre daha yüksek bulunmuştur (13,15,16). Ayrıca erkek cinsiyetin anemi için bir risk faktörü olduğu ve erkeklerde daha yüksek anemi prevalansının erkek çocuklarda daha yüksek büyüme oranı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (16). Biz de çalışmamızda Suriyeli erkek mülteci çocuklarda %48.0 (n=85) anemi prevalansının kız çocuklardan %29.2 (n=26) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu bulduk (p=0.003).

Çalışmamızda Suriyeli mülteci çocukların %55.9'unda (n=62) orta, %29.7'sinde (n=33) şiddetli, %14.4'ünde (n=16) ise hafif anemi tespit ettik (p<0.001), ancak anemi şiddeti açısından yaş grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamadık. Literatürde çocuklarda anemi şiddetini değerlendiren diğer çalışmalara (9,17,18) göre bizim çalışmamızda Suriyeli mülteci çocuklarda şiddetli anemi prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durumun mülteci çocuklarda sık görülen yetersiz beslenmeye bağlı olabileceğini düşünmüyoruz.

Çalışmamızda Suriyeli mülteci anemili çocukların %64.9'unda demir eksikliği anemisi (DEA), %16.2'sinde talasemi minör, %8.1'inde vitamin B12 eksikliği, %7.2'sinde G6PD eksikliği, %1.8'inde herediter sferositoz, %0.9'unda talasemi majör ve %0.9'unda otoimmün hemolitik anemi tespit ettik. Kemmer ve ark. (18) 6 ay-59 ay yaş aralığındaki Burma'dan gelen mülteci çocuklarda demir eksikliği anemisi prevalansının %64.9 olduğunu ve erkek çocuklarda DEA prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Literatürle uyumlu olarak çocuklarda en yaygın görülen anemi tipinin DEA (%64.9, n=72; p<0.001) olduğunu ve kızların %61.5'inde (n=16) (p<0.001), erkeklerin %65.9'unda (n=56) demir eksikliği anemisi saptadık. DEA'sı olan çocukların %73.6'sı (n=53) 6-59 ay grubunda idi (p<0.001). Literatürde ayrıca 24 aydan küçük çocuklarda DEA prevalansının 24-59 ay yaş grubundaki çocuklardan daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (18). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DEA görülme sıklığının 6-23 ay (%74.0) grubunda 24-59 ay (%53.3) grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda 24 aylıktan küçük çocuklarda daha büyük çocuklara göre anemi ve DEA görülme sıklığının daha yüksek bulunmuş olması, demir eksikliğin çocuklarda büyüme atakları sırasında ve özellikle 6-24 aylık çocuklarda yaygın olduğunu bildiren literatürle tutarlıdır (18-20).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır, bunlar; retrospektif tasarımı ve hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Prospektif olarak tasarlanmış daha geniş hasta kitlesine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın sonuçları Suriyeli mülteci çocuklarda anemi prevalansının özellikle de demir eksikliği anemisi prevalansının yüksek olduğunu ortaya koymuştur ve bu çocuklarda anemi taraması ve demir takviyesi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Çıkar Çatışması ve Finans Durumu:** Çalışmamızın herhangi bir finansal kaynağı yoktur. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

**Etik Onam:** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Oturum No: 2018/17, Karar No: 08; Tarih: 26.09.2018).

## KAYNAKLAR

1. Republic of Turkey Ministry of Interior Directorate General of Migration Management. Yıllara göre geçici koruma kapsamındaki Suriyeliler. (Erişim tarihi: 15 Mayıs 2019) ([www.goc.gov.tr/icerik3/gecici-koruma\\_363\\_378\\_4713](http://www.goc.gov.tr/icerik3/gecici-koruma_363_378_4713)).
2. Agency of the Turkish Government. Disaster and Emergency Management. (Erişim tarihi: 15 Mayıs 2019) ([www.afad.gov.tr](http://www.afad.gov.tr)).
3. Syria Regional Refugee Response. Inter-Agency Information Sharing Portal. (Erişim tarihi: 15 Mayıs 2019) (<https://data2.unhcr.org/en/situations/syria/location/113>).
4. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. 2008, Geneva, Switzerland.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for evaluation of the nutritional status and growth in refugee children during the domestic medical screening examination 2012. (Erişim tarihi: 26 Şubat 2021) (<http://www.cdc.gov/immigrant-refugeehealth/guidelines/domestic/nutrition-growth.html>).
6. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):119-129.
7. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitam Miner Nutr Inf Syst* 2011. (Erişim tarihi: 4 Şubat 2021) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>).
8. Bucak IH, Almis H, Benli S, Turgut M. An overview of the health status of Syrian refugee children in a tertiary hospital in Turkey. *Avicenna J Med.* 2017;7(3):110-114.
9. Hossain SMM, Leidman E, Kingori J, Harun AA, Bilukha OO. Nutritional situation among Syrian refugees hosted in Iraq, Jordan, and Lebanon: cross sectional surveys. *Confl Health* 2016;10:26.
10. United Nations Children Fund (UNICEF). 2013 Joint Nutrition Assessment Syrian Refugees in Lebanon. Beirut, Lebanon: UNICEF; 2014. (Erişim tarihi: 26 Şubat 2021) ([https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Final\\_Nutrition-Report\\_Feb2014.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Final_Nutrition-Report_Feb2014.pdf)).
11. Ahirrao B, Ahirrao M, Dravid NV, Shah A, Kidiley N. Etiology, clinical presentation and diagnosis of different types of anemia in pediatric age group: A prospective study. *Med Int J of Pathology* 2019;10(1):42-46.
12. Latif M, Ayaz SB, Manzoor M, Ishaq M. Frequency and severity of anemia in children less than 15 years of age at Gwadar development authority hospital, Gwadar, Baluchistan. *PAFMJ* 2018;68(5):1088-1092.
13. Ngesa O, Mwambi H. Prevalence and risk factors of anaemia among children aged between 6 months and 14 years in Kenya. *PLoS One.* 2014;9(11):e113756.
14. Reddy BA, Sharath VC, Eluzai Z. Prevalence and types of anemia among children at a tertiary care hospital. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5(4):1431-1435.
15. Pasricha SR, Black J, Muthayya S, Shet A, Bhat V, Nagaraj S et al. Determinants of anemia among young children in rural India. *Pediatrics.* 2010;126(1):e140-9.
16. Zuffo CR, Osório MM, Taconeli CA, Schmidt ST, da Silva BH, Almeida CC. Prevalence and risk factors of anemia in children. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(4):353-360.
17. Kay A, Leidman E, Lopez V, Wilkinson C, Tondeur M, Bilukha O. The burden of anaemia among displaced women and children in refugee settings worldwide, 2013-2016. *BMJ Glob Health* 2019;4(6):e001837.
18. Kemmer TM, Bovill ME, Kongsomboon W, Hansch SJ, Geisler KL, Cheney C et al. Iron deficiency is unacceptably high in refugee children from Burma. *J Nutr.* 2003;133(12):4143-4149.
19. Zhao A, Zhang Y, Peng Y, Li J, Yang T, Liu Z et al. Prevalence of anemia and its risk factors among children 6-36 months old in Burma. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(2):306-311.
20. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol.* 1999;105 Suppl 1:19-26.



# İnce Barsak Atrezi ve Stenozu Olgularında Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler

## Factors Affecting Survival in Patients with Small Bowel Atresia and Stenosis

Selcan TÜRKER ÇOLAK<sup>1</sup>, Murat ALKAN<sup>1</sup>, Recep TUNCER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İnce barsak atrezi/stenozu nedeniyle takip edilen hastaların morbidite ve mortalite nedenlerini ve sağ kalımı etkileyen faktörleri araştırmak, büyüme ve gelişmelerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 2002-2012 yılları arasında duodenal, proksimal jejunioleal, distal jejunioleal atrezi/stenoz nedeniyle takip edilen 85 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyeti, prenatal tanısı olup olmadığı, tanı konulma zamanı, doğum haftası, kilosunu, anne yaşı, klinik özellikleri, eşlik eden anomaliler, ameliyattaki bulgular, ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ile ilgili veriler kaydedilerek morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler ve büyüme gelişme parametreleri incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 85 hastanın 44'ü kız, 41'i erkekti. Hastaların 35'inde duodenal, 29'unda proksimal jejunioleal, 21'inde ise distal jejunioleal atrezi/stenoz mevcuttu. Hastaların %58'inde prematürite mevcuttu. Duodenal atrezi/stenoza olan hastalarda eşlik eden konjenital anomali oranı %74, jejunioleal atrezi/stenoza olan hastalarda %42 idi. Çalışma grubunda mortalite oranı %18, erken ve geç dönem komplikasyon oranı %20 olup, en sık görülen komplikasyon sepsisti. Mortalite ile sonuçlanan hastalarda eşlik eden konjenital anomali varlığı (%100), düşük doğum ağırlığı (%93) ve prematürite sıklığının (%80) artmış olduğu görüldü. Hastalar büyüme gelişme açısından incelendiğinde duodenal atrezi/stenoz grubunda vücut ağırlığı ve kilo persentillerinin normal değerlerde olduğu, jejunioleal atrezilerde ise boy persentillerinin düşük olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** İnce barsak atrezi/stenozu nedeniyle tedavisi yapılan ve kaybedilen hastalarda prematürite, düşük doğum ağırlığı ve eşlik eden konjenital anomali sıklığının artmış olduğu bulunmuştur. Geç dönem komplikasyon oranının düşük olmasının, hastalardaki takip düzensizliğine bağlı veri eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Jejunioleal atrezi/stenoza olan hastalarda boy persentilleri düşük olup çalışma grubundaki tüm hastaların ameliyat sonrası dönemde beslenme ve büyüme-gelişme açısından yakın takip edilmesini öneriyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Duodenal atrezi, Jejunal atrezi, Mortalite, Stenoz

### Abstract

**Objective:** In this study we aimed to investigate the causes of morbidity and mortality and the factors that influence survival in life and growth in patients followed up with small bowel atresia/stenosis.

**Material and Methods:** Eighty five patients included to this study that admitted to our clinic with duodenal, proximal jejunioleal, distal jejunioleal atresia/stenosis between 2002-2012. Data on patient's gender, prenatal diagnosis, time of diagnosis, time of birth, birth weight, maternal age, clinical features, associated anomalies, peroperative findings, postoperative hospitalisation, recorded and factors affecting morbidity, mortality and growth parameters analysed.

**Results:** Eighty five patients were included in this study, 44 female and 41 were male. Thirty five of these patients were duodenal, 29 proximal jejunioleal, 21 distal jejunioleal atresia/stenosis. 58% of the patients was premature. Additional congenital anomaly have seen at 74% of patients with duodenal atresia/stenosis and 42% of jejunioleal atresia/stenosis. Mortality rate was 18%. Overall complication rate was 20% in all groups and the most common complication was sepsis. It was observed that the presence of congenital anomalies (100%), low birth weight (93%) and the prevalence of prematurity (80%) were increased in patients with mortality. Patients were examined in terms of growth and development, in duodenal atresia/stenosis group body weight and persantiles were normal, in jejunioleal atresia group persantiles of length was lower.

**Conclusion:** In patients with small bowel atresia/stenosis prematurity, low birth weight and additional congenital anomalies were higher in patients who died. Appearance of very low rates of late-term complication should be related to the patient's irregular long term follow up. In patients with jejunioleal atresia/stenosis, persantiles of length were lower and were commend close follow-up of patients for diet and growth in postoperative period.

**Keywords:** Duodenal atresia, Jejunal atresia, Mortality, Stenosis

**Yazışma Adresi:** Selcan TÜRKER ÇOLAK, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Telefon:** +905064566255

**Email:** selcanturker@gmail.com

**ORCID No (Sirasıyla):** 0000-0003-4481-0163, 0000-0002-5588-4793, 0000-0003-4670-8461

**Geliş tarihi:** 18.05.2021

**Kabul tarihi:** 30.08.2021

**DOI:** 10.17517/ksutdf.938290



## GİRİŞ

Barsağın bir segmentinin yokluğu veya barsak lümeninin tamamen tıkanması anlamına gelen intestinal atrezi, yenidoğan dönemindeki barsak tıkanıklıklarının en sık nedenlerinden birisidir (1). Duodenal atrezi/stenozlar (DA/S) Gray ve Skandalakis tarafından üç tipe ayrılmıştır (2). Tip I: Olguların % 93'ünde görülür. Dışardan bakıldığında duodenum bütünlüğü bozulmamıştır fakat atrezinin distali ve proksimali arasında çap farkı vardır. Mukoza ve submukozadan oluşan bir membran tarafından geçiş engellenmiştir. Tip II: Duodenumun proksimal ve distal segmentleri fibröz bir bantla birbirinden ayrılmıştır, %1 oranında görülür. Tip III: Duodenumun distal ve proksimal segmentleri birbirinden ayrıktır, %6 oranında görülür (2,3). Jejunioleal atrezi sınıflaması ise şu şekilde yapılır: Tip I: Dışarıdan bakıldığında barsak devamlılığı varmış gibi görünür, ancak barsak lümeninde geçişi engelleyen membranöz bir tıkanıklık veya inkomplet web mevcuttur. Tip II: Mezenter defekti yoktur. Ancak, her iki atretik uç arasında uzanan fibrotik bir bant vardır. Olguların %31'ini oluşturur. Tip III A: İki atretik uç birbirinden tamamen ayrıktır ve arada 'V' şeklinde mezenter defekti vardır, %46 oranında görülür (3). Tip IIIB: İki atretik uç arasında mezenter defekti mevcuttur ve distal uç tek bir damardan beslenip damar etrafında sarmal oluşturmuştur. Tip IV: İpe dizilmiş sosis gibi birden fazla sayıda atrezi olmasıdır. Etiyolojide multiple iskemik enfarktın veya intrauterin inflamasyonun yer aldığı düşünülür, % 15-20 oranında görülür (3).

Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi (USG) ile maternal polihidramnios saptanması ve genişlemiş barsak anslarının görülmesi intestinal atrezi olabileceğini düşündürür. DA/S olgularında 18. gebelik haftasından itibaren polihidramniosla birlikte içi sıvı dolu iki yapı (genişlemiş mide ve duodenum) görülmesi tipiktir. Bu hastalar %30-65 oranında prenatal USG ile tanı alırlar (4,5). Jejunioleal tıkanıklıkların ise prenatal dönemde tespit edilme olasılığı %25 civarında olup duodenal tıkanıklıklara göre daha düşük oranda prenatal tanı alırlar (6,7).

1950'li yıllarda intestinal atrezili bebeklerde mortalite oranı %30-50 arasında iken günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin donanımının artması, zamanında yapılan cerrahi müdahale ve parenteral nutrisyon kullanımı sayesinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Literatürde, duodenal ve jejunioleal atrezilerde sağ kalımı etkileyen faktörleri ve uzun dönem takiplerinde

büyüme gelişme parametrelerini irdeleyen araştırma yazıları oldukça az sayıdadır (8,9).

Bu çalışmada, intestinal atrezili hastaların ameliyat öncesi ve sonrası tedavilerinin, ameliyat tekniklerinin, sağ kalımı etkileyen faktörlerin ve büyüme-gelişmelerinin incelenmesi planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (tarih: 08.11.2012, karar no:7) onay alındı ve Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu. Çocuk cerrahisi kliniğinde Nisan 2002-Aralık 2012 tarihleri arasında ince barsak atrezi/stenoza nedeniyle ameliyat edilen hastalar ameliyathane kayıt defterinden tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosya bilgilerinden; cinsiyeti, prenatal tanısı olup olmadığı, tanı konulma zamanı, doğum haftası, kilosu, anne yaşı, anne-baba akrabalık durumu, klinik özellikleri, eşlik eden anomaliler, ameliyattaki bulgular, ameliyat sonrası hastanede kalış süresi, total parenteral nutrisyon (TPN) ve oral beslenmeye geçiş süresi ile ilgili veriler kaydedildi.

Hastalar ameliyat sonrası dönemde ortalama 54.3±37.3 ay takip edildi ve 43 aileye telefonla ulaşılarak hastaların büyüme-gelişme parametreleri ile ilgili bilgi alındı.

### İstatistiksel Analiz

Bulgular, hastalara ait demografik özellikler için açıklayıcı tablolar, ortalama, standart değerler, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında kategorik veriler için ilişki analizlerine ki-kare testi, sürekli veriler içinse normal dağılıma uymayan verilerin ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve üçlü grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis H-Testi kullanıldı. P değeri 0.05'ten az olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Nisan 2002-Aralık 2012 tarihleri arasında 105 hasta ince barsak atrezi/stenoza nedeniyle ameliyat edildi. Ancak, 20 hastanın dosya bilgilerine ulaşılamaması nedeniyle 85 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili veriler **Tablo 1**'de verilmiştir. Başvuru yaşı tüm gruplarda ortalama 4.0±6.7 gün idi. Hastaların 50'sinde (%58.8) prematürite, 52'sinde (%61.1) düşük doğum ağırlığı mevcuttu. Anne-baba

arasında akrabalık durumu mevcutsa, distal jejunioileal atrezi/stenoz görülme oranı yüksekti ( $p<0.01$ ). Anne yaşı ile intestinal atrezi görülme sıklığı arasında bir korelasyon saptanmadı (**Tablo 1**).

Çalışma grubunun 35'inde (%41.2) DA/S, 29'unda (%34.1) proksimal jejunioileal atrezi/stenoz (PJIA/S), 21'inde (%24.7) distal jejunioileal atrezi/stenoz (DJIA/S) mevcuttu.

DA/S nedeniyle takip edilen hastaların atrezi yerleri incelenmiş olup 9'unda (%25.7) duodenum 1. kıtada, 17'sinde (%48.6) 2. kıtada, 9'unda (%25.7) ise 3. kıtada yerleşmiş olduğu görüldü. Hastaların 14'ü (%40) tip I, 17'si (%48.6) tip II, 4'ü (% 11.4) ise tip III atrezi idi.

Tip I atrezilerin 12'sinde parsiyel web mevcuttu. Jejunioileal atrezi/stenoz (JIA/S) nedeniyle takip edilen hastaların 9'u (%18) tip I, 10'u (%20) tip II, 11'i (%22) tip III A (%22), 8'i (%16) tip III B, 12'si (%24) ise tip IV atreziye sahipti.

Hastaların 48'inde (%56.4) tanı, prenatal dönemde yapılan USG ile konulmuştur. DA/S-PJIA/S-DJIA/S grupları arasında prenatal dönemde tanı konulmasının

fark göstermediği saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Prenatal tanı alan hastaların ameliyat edilme zamanlarının, prenatal tanısı olmayanlardan daha kısa olduğu ( $p<0.04$ ), post-operatif komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu ( $p<0.03$ ) görülmüştür. Fakat prenatal tanısı olan ve olmayan hastaların hastanede kalış süresi, TPN süresi ve post-operatif mortalite oranı arasında fark saptanmamıştır (**Tablo 2**).

DA/S nedeniyle takip edilen hastalarda kardiyak anomali ve Down Sendromu gibi ek anomalilerin görülme sıklığı, JIA/S tiplerine göre daha yüksek oranda saptandı ( $p<0.001$ ) (**Tablo 3**).

Eşlik eden diğer gastrointestinal sistem (GİS) anomalileri arasında; malrotasyon, ektopik pankreas, Meckel's divertikülü, anal atrezi, özofagus atrezisi ve kolonik atrezi görüldü. Malrotasyon görülme sıklığı DA/S grubunda %34.3 (n=12), PJIA/S grubunda %34.4 (n=10) idi. DJIA/S grubunda malrotasyon görülme sıklığının oldukça az olduğu dikkati çekmektedir (n=2; %9.5). DA/S nedeniyle takip edilen 14 hastaya (%40) duodenojejunostomi, 12 hastaya (%34.2) web eksizyonu, 7 hastaya (%20) duodenojejunostomi, 1 hastaya (%2.9) ta-

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

	Duodenal atrezi/stenoz (n=35)	Proksimal jejunioileal atrezi/stenoz (n=29)	Distal jejunioileal atrezi/stenoz (n=21)	p
Cinsiyet [kız (%)/erkek (%)]	16 (%18.8) /19 (%22.3)	15 (%17.6) /14 (%16.4)	13 (%15.2)/8 (%9.4)	0.50
Başvuru yaşı [gün (ort±ss)]	5.7±9.8	2.4±4.2	4.1±6.2	0.87
Prematür(%)/matür (%)	22 (%25.8) /13 (%15.2)	18 (%21.1) /11 (%12.9)	10(%11.7) /11(%12.9)	0.71
Ağırlık [<2500 gr (%)/ >2500gr (%)]	23 (%27) /12 (%14.1)	19 (%22.3) /10 (%11.7)	10 (%11.7) /11 (%12.9)	0.42
Akrabalık [var (%)/yok (%)]	6 (%7) /29 (%34.1)	7 (%8.2) /22 (%25.8)	11 (%12.9) /10 (%11.7)	0.01*
Anne yaşı [16-20(%)/21-30(%)/30+(%)]	1 (%1.1)/18 (%21.1) /16 (%18.8)	4 (%4.7) /19 (%22.3) /6 (%7)	2 (%2.3) /10 (%11.7) /9 (%10.5)	0.25

\*  $p<0.05$

**Tablo 2. Prenatal tanı konulan ve konulmayan hastaların özellikleri**

	Prenatal tanı konulan (n=48)	Prenatal tanı konulmayan (n=37)	p
Ameliyat zamanı (gün) (ort±ss)	3.9±4.7	8.3±10.1	0.04*
Komplikasyon oranı (%)	38.6	54.7	0.03*
Hastanede kalış süresi (gün) (ort±ss)	28.1±18.7	30.6±19.1	0.15
TPN süresi (gün) (ort±ss)	20.3±16.4	17.9±15.7	0.28
Mortalite oranı (%)	16.6	18.9	0.19

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

\*  $p<0.05$

**Tablo 3. Eşlik eden anomaliler**

Ek anomaliler	Duodenal atrezi/ stenoz (n=35)	Proksimal jejunioleal atrezi/stenoz (n=29)	Distal jejunioleal atrezi/stenoz (n=21)	Toplam	p
Diğer gastrointestinal sistem anomalileri	21 (%60)	9 (%31)	3 (% 14)	33 (%39)	0.55
Kardiyak anomali	14 (%40)	6 (%20)	5 (% 23)	25 (%29)	0.001*
Down Sendromu	11 (%31)	0 (%0)	0 (%0)	11 (%13)	0.001*
Ürogenital anomali	3 (%8)	2 (%7)	0 (%0)	5 (%6)	0.84
Ortopedik anomali	1 (%3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1)	0.2
Anomali yok	9 (%26)	16 (%55)	13 (%61)	38 (%45)	0.28

\* p&lt;0.05

**Tablo 4. Hastaların ilk beslenme, tam doz beslenme, TPN süreleri ve taburcu olana kadar geçen sürelerle ait istatistiksel veriler**

	Duodenal atrezi/ stenoz (n=35) (ort±ss)	Proksimal jejunioleal atrezi/stenoz (n=29) (ort±ss)	Distal jejunioleal atrezi/ stenoz (n=21) (ort±ss)	P
İlk beslenme (gün)	7.0±5.3	12.5±10.4	7.8±3.1	0.02*
Tam doz beslenme (gün)	16.5±20.4	22.6±21.2	10.4±3.7	0.02*
TPN süresi (gün)	17.1±20.7	28.3±32.2	11.2±8.6	0.01*
Hastanede kalış süresi (gün)	21.0±20.2	36.1±35.6	15.9±8.2	0.001*

TPN: Total Parenteral Nutrisyon \*p&lt;0.05

pering enteroplasti+duodenoduodenostomi, 1 hastaya (%2.9) Roux-en Y gastrojejunostomi yapıldı. Jejunioleal atrezi/stenoz nedeniyle takipli olan hastaların 33'üne (%66) rezeksiyon+primer anastomoz, 7'sine (%14) geçici stoma, 7'sine (%14) tapering enteroplasti+primer anastomoz, 2'sine (%4) web eksizyonu, 1'ine (%2) şiş kebab yöntemi uygulandı. Ameliyat sonrası en sık görülen komplikasyon sepsisi (n=38; %44.7). Bunun dışında görülen komplikasyonlar; kolestaz, barsak tıkanıklığı, anastomoz kaçağı, nekrotizan enterokolit (NEK), anastomoz darlığı ve Roux-en Y gastrojejunostomi yapılan bir hastada anastomoz hattında gelişen marjinal ülser idi. En çok komplikasyon (%23) DA/S nedeniyle opere edilen hastalarda görülürken, DJIA/S olgularında komplikasyon oranı daha az idi (%18). İkincil girişim olarak bir hastaya anastomoz kaçağı, üç hastaya anastomoz darlığı nedeniyle anastomoz revizyonu yapıldı. Barsak tıkanıklığı gelişen bir hastaya adezyolizis yapıldı. Roux-en Y gastrojejunostomi yapılan hasta postoperatif 4. yılda anastomoz hattında marjinal ülserle bağlı üst GİS kanaması şikayetiyle başvurdu. Proton pompa inhibitörü ve H<sub>2</sub> reseptör blokör tedavileri başlanan hastanın bir

yıl sonraki kontrol endoskopisinde marjinal ülserin iyileşmiş olduğu görüldü. Postoperatif dönemde ortalama beslenmeye başlama süresi, tam doz beslenmeye geçiş süresi, TPN ile beslenme süresi ve hastaların yatışından taburcu olana kadar geçen süre **Tablo 4**'te verilmiştir. PJIA/S grubunda tüm bu parametrelerin diğer iki gruba göre anlamlı olarak uzun olduğu bulundu (p<0.05) (**Tablo 4**).

Çalışmaya dâhil edilen 85 hastanın 15'i (%17.6) postoperatif dönemde (ortalama 185±96 gün) öldü. Ölen 15 hastanın 10'u PJIA/S, 5'i DA/S tanılarıyla takip edilen hastalardı. Mortalite ile sonuçlanan hastalarda eşlik eden diğer konjenital anomali varlığı (%100), düşük doğum ağırlığı (%93) ve prematürite sıklığının (%80) artmış olduğu görüldü. Ölen hastalarda ameliyat tekniği, atrezi tipi ve lokalizasyonun mortaliteye etkisi olmadığı görüldü. DJIA/S nedeniyle takip edilen hastalarda ameliyat sonrası mortalite görülmedi. DA/S grubunda ölen 5 hastanın hepsinde düşük doğum ağırlığı ve prematürite mevcuttu. Mortalite nedenleri; üç hastada sepsis, birinde kardiyak anomali ve birinde renal yetmezlikti. Post-operatif erken dönemde (3 gün-28 gün) ölen 4

hastanın birinde gastroşizis, birinde diyafram hernisi, birinde özofagus atrezisi ve anal atrezi mevcuttu. Bir hastada ise sağ renal agenezi ve sol hipoplastik böbrek nedeniyle renal yetmezlik gelişti. Geç dönemde ölen DA/S'li bir hasta (3 yaş) konjenital kalp hastalığı nedeniyle ameliyat olan ve kronik akciğer hastalığı nedeniyle ventilatör bağımlı bir hastaydı ve kardiyak problemleri nedeniyle öldü. PJIA/S hastalarının 8'i sepsis, 2'si böbrek yetmezliği nedeniyle öldü.

Ameliyat edilen hastaların 5'inde kısa barsak sendromu gelişti. Bu hastalardan biri tip IIIA JIA+kolonik atrezi nedeniyle, ikisi tip IIIB, ikisi tip IV JIA nedeniyle opere edilen hastalardı. Post-operatif dönemde kısa barsak sendromu gelişen hastalardan 3'ü sepsis nedeniyle öldü. Kısa barsak sendromu gelişen ve yaşamakta olan bir hastanın boyu 3 persentil altında ancak kilosu 3 persentil üzerinde olup hastada kısa barsak sendromu bulguları mevcut değildir, özel bir beslenme gereksinimi yoktur. Yaşamakta olan diğer hastaya ulaşılamamıştır. Hastalar ameliyat sonrası dönemde ortalama 54.3±37.3 ay takip edildi ve 43 aileye telefonla ulaşılarak bilgi alındı. Telefonla ulaşılabilen 43 hastanın ebeveynlerinden hastaların boy ve kilo bilgileri alınıp persentilleri ve standart sapma skorları (SDS) hesaplandı. Boy persentilleri; DA/S'de %82, PJIA/S'de %37, DJIA/S'lerde %50 oranında 3 persentil üzerinde idi. Bu verilere göre PJIA/S ve DJIA/S nedeniyle ameliyat edilen hastaların boy persentillerinin DA/S grubundaki hastalara göre düşük olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p<0.03$ ) (Tablo 5).

Vücut ağırlığı persentilleri ise; DA/S'de %82, PJIA/S'de %56, DJIA/S'de %50 oranında 3 persentil üzerinde

idi. DA/S olgularında vücut ağırlığı persentilleri büyük bir oranda yüksek olmasına rağmen diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

## TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde barsak tıkanıklıklarının en sık nedeni intestinal atrezi/stenozlardır. Anüler pankreas, malrotasyon, duplikasyon kisti, mekonyum ileus, mekonyum tıkaç sendromu, küçük sol kolon sendromu, Hirschprung hastalığı, neoplazi ve travma gibi sebepler diğer nedenler arasında sayılabilir (1). DA/S 6000-40000 canlı doğumda bir, JIA/S ise 5000 canlı doğumda bir görülür (11). Epidemiyolojik çalışmalarda kız-erkek oranının birbirine eşit olduğu bilinmektedir (12). Hastalarımızda da kız-erkek oranı birbirine yakındır ( $k/e=1.07$ ). DA/S tipleri arasında en sık tip I görülmektedir ve sıklıkla duodenumun ikinci kısmında lokalizedir (4,13). Hastalarımızda literatürden farklı olarak en sık tip II duodenal atrezi mevcuttu ve atrezinin en sık görüldüğü lokalizasyon %49 oranla duodenumun ikinci kısmı idi. JIA/S'ler içinde en sık tip IIIA görülmektedir (10,12). Çalışmamızda en sık tip IV (%24), en az tip IIIB JIA (%16) görülmüştür. Çoklu atrezilerde en az 3, en çok 14 atrezi saptanmıştır. İnce barsak atrezisi epidemiyolojisine yönelik yapılan çalışmada anne yaşının 20'den küçük olması durumunda JIA/S görülme sıklığının arttığı, DA/S görülme sıklığında değişiklik olmadığı belirtilmiştir (14). Çalışmamızda ise anne yaşı ile intestinal atrezi insidansı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Ebeveynler arasındaki akrabalık durumunun intestinal atrezi sıklığı üzerinde rol oynayıp oynamadığını saptamak amacıyla hastalarımızın ebeveynleri

Tablo 5. Hastaların boy persentillerine ait istatistiksel veriler

Hasta grup	Boy persentilleri		P
	<3 persentil	>3 persentil	
Duodenal atrezi/stenoz	3 (%18)	14 (%82)	0.03*
Proksimal jejunioleal atrezi/stenoz	10 (%63)	6 (%37)	
Distal jejunioleal atrezi/stenoz	5 (%50)	5 (%50)	

\* $p<0.05$

Tablo 6. Hastaların vücut ağırlığı persentillerine ait istatistiksel veriler

Hasta grup	Vücut ağırlığı persentilleri		P
	<3 persentil	>3 persentil	
Duodenal atrezi/stenoz	3 (%18)	14 (%82)	0.15
Proksimal jejunioleal atrezi/stenoz	7 (%44)	9 (%56)	
Distal jejunioleal atrezi/stenoz	5 (%50)	5 (%50)	



arasındaki akrabalık durumları incelendiğinde, akrabalık olması duodenal ve proksimal JIA/S sıklığını değiştirmezken, akrabalık mevcutsa DJIA/S daha yüksek oranda görülmüştür. Çalışmamızda hasta sayısı sınırlı olduğu için bu oranın anlamlı olup olmadığı yapılacak geniş serili epidemiyolojik çalışmalarda daha net ortaya konulabilir.

İnce barsak atrezilerinde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerin düşük doğum ağırlığı, prematürite, sepsis ve eşlik eden konjenital anomaliler olduğu bilinmektedir (13,15). Yapılan araştırmalarda DA/S ve prematürite birlikteliğinin diğer ince barsak atrezi tiplerine göre daha sık olduğu görülmüştür (15,16). Serimizde DA/S'de prematürite oranının yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğu (%62), tüm atrezi gruplarında hastaların yarısından daha fazlasının prematür olduğu görülmüştür. Morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden birisi de düşük doğum ağırlığıdır (8). Farklı serilerde ortalama doğum ağırlığı; DA/S'li hastalar için 2400-2600 gram, JIA/S'li hastalar için 2700-2800 gram arasında olduğu bildirilmiştir. Duodenal tıkanıklıklarda düşük doğum ağırlığı %77, JIA/S hastalarında %32 oranında görülmüştür (13,15). Çalışmamızda ortalama doğum ağırlığının diğer serilerdeki hastaların doğum ağırlıklarından daha düşük olduğu görülmüştür (DA/S: ortalama 2200 gram, JIA/S: ortalama 2300 gram). Sadece DA/S olgularında değil tüm atrezi tiplerinde hastaların %61'inin düşük doğum ağırlığına sahip olduğu, ancak bu oranın DA/S grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Hastaların düşük doğum ağırlığı sıklığının fazla olması, hastanemizin üçüncü basamak hastane olmasından dolayı daha komplike vakaların sevk edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Serimizde prenatal tanı alma sıklığının beklendiği gibi DA/S grubunda daha fazla olduğu görülmüştür (%66). Hastalarımıza ortalama 31. gebelik haftasında yapılan USG ile tanı konulmuştur. Diğer çalışmalarda 18. haftada tanı konulabilmesine rağmen çalışmamızda en erken 26. haftada tanı konulabilmesinin nedeni, gebelerin başka bir merkezde değerlendirilip şüphe duyulduğunda deneyimli kadın hastalıkları ve doğum kliniğine yönlendirilmesi ve USG kontrollerine ileri evre gebelik dönemlerinde başvurmuş olmasından kaynaklanmaktadır.

Basu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prenatal tanısı olan hastaların hastanede kalış süresi ve TPN süresinin postnatal tanı alan hastalardan daha uzun olduğu

görülmüştür (19). Tam ve Nicholls'ün yaptığı bir çalışmada da prenatal dönemde tanı alan proksimal intestinal atrezili hastaların enteral beslenmeye geçiş süresinin postnatal tanı alan hastalardan daha uzun olduğu bildirilmiştir (20). Serimizde prenatal tanı alan hastaların ameliyat yaşının (ortalama  $3.9 \pm 4.7$  gün) prenatal tanısı olmayanlardan (ortalama  $8.3 \pm 10.1$  gün) daha kısa olduğu, komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Fakat prenatal tanısı olan ve olmayan hastaların hastanede kalış süresi, TPN süresi ve mortalite sıklığı arasında fark saptanmamıştır.

İnce barsak atrezilerinde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biri de eşlik eden anomali varlığıdır (21). DA/S'li hastaların yaklaşık yarısında diğer organ sistemlerine ait ek konjenital anomaliler bulunmaktadır (1). Duodenal atrezilerin gebeliğin erken döneminde organogenez aşamasında oluştuğu düşünülmektedir. Bu nedenle ek anomali görülme ihtimali gebeliğin daha geç döneminde oluşan jejunoileal atrezilerden daha fazladır (22). En sık eşlik eden konjenital anomaliler; Down Sendromu ve konjenital kalp hastalığıdır. Serimizde DA/S'li hastalara eşlik eden konjenital anomali oranının %74 gibi büyük bir oranda olduğu ve bu hastalarda Down Sendromu (%31) ve konjenital kalp hastalığı (%40) gibi anomalilerin eşlik etme olasılığının beklendiği gibi yüksek oranda olduğu görülmüştür. Serimizde JIA/S grubunda en sık GIS anomalileri, bunlar arasında da en sık malrotasyon görülmüştür (%24). DA/S nedeniyle opere edilen hastalarda %24-34 oranında postoperatif erken dönem komplikasyonları görülür. Bu komplikasyonlar; sepsis, anastomoz darlığı, anastomoz kaçağı, beslenme intoleransı ve buna bağlı gelişen kolestaz gibi komplikasyonlardır (4,24,25). Geç dönem komplikasyonları görülme sıklığı %22-25 arasında olup bunlar; gastroözofageal reflü, megaduodenum, peptik ülser, adeziv barsak obstrüksiyonu, koledok kisti, duodenal kör loop sendromu, gastrik çıkış obstrüksiyonudur (4,24,25). DA/S grubundaki hastalarda erken dönem komplikasyon oranımız literatürde belirtilen oranlara uygundur (%23) ve en sık sepsistir (%16). Jejunoileal atrezi nedeniyle opere edilen hastalarda postoperatif erken dönem komplikasyonlar; adeziv barsak obstrüksiyonu, anastomoz darlığı, anastomoz kaçağı, yara yeri enfeksiyonu, pnömoni, sepsistir (4,26). JIA/S nedeniyle takip edilen hastalarımızda da DA/S'de olduğu gibi en sık görülen erken dönem komplikasyon sepsistir (%44). Yapılan çalışmalarda mortalite oranları DA/S grubunda %14, JIA/S grubunda %16 civarındadır. Gelişmekte olan ülkelerde mortalite oranı %30'lardadır. Mortalite oranı



cerrahların deneyiminin artması, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki donanımın artması, yenidoğan anestezi şartlarının uygun hale gelmesi ve TPN kullanımının etkin hale gelmesi nedeniyle düşüş göstermektedir (27). Serimizde tüm atrezi gruplarında mortalite oranı %18'dir. DJIA/S grubunda mortalite görülmemiştir. Kaybedilen hastalardaki sepsis sebebinin primer cerrahi komplikasyona bağlı olmadığı ve sepsis nedenlerinin prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı olduğu belirlendi. Mortalite ile sonuçlanan hastalarda eşlik eden konjenital anomali varlığı (%100), düşük doğum ağırlığı (%93) ve prematürite sıklığının (%80) artmış olduğu görüldü. Literatürde hastaların uzun dönem takibi sonrası büyüme-gelişme parametrelerini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Çocuklarda vücut ağırlığı akut dönemdeki beslenme durumunda hızlı değişiklik gösterir. Boy uzunluğu ise kronik büyüme gelişme geriliğini daha fazla yansıtır. DA/S grubunda boy persentil ve standart sapma değerlerinin normale yakın olması bu hastalarda büyüme-gelişme geriliği olmadığını gösterir. JIA/S grubunda ise boya ait persentil değeri ve standart sapma skorunun düşük olması bu hastaların büyüme-gelişmesinin daha çok etkilendiğini göstermektedir.

Sonuç olarak DA/S ve JIA/S olgularında mortalite sebebi, cerrahi komplikasyondan çok bu hastalarda prematürite, düşük doğum ağırlığı ve eşlik eden konjenital anomali oranının yüksek olmasına bağlanmıştır. Büyüme gelişme parametreleri DA/S grubunda normale yakın olup JIA/S'li hastaların özellikle boy uzunluğuna ait parametrelerin düşük olması bu hastaların uzun dönem takibinde büyüme-gelişmelerinin daha çok etkilendiğini gösterir.

**Finansal açıklama:** Bu çalışma herhangi bir kuruluş tarafından finansal olarak desteklenmemiştir.

**Etik onay:** Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 08.11.2012; Karar Numarası:07). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

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

**Yazar Katkı Oranı:** Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Millar AJW, Rode H, Cywes S. Intestinal atresia and stenosis. *Pediatric Surgery*. 2005;30:416-434.
2. Kate B, Peter T, Marie A, Fabrizio B, Patricia B, Elisa C. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Di Child Neonatal*. 2012;97:353-358.
3. Kulkarni M. Duodenal and small intestinal atresia. *Pediatric Surgery*. 2010;28:33-37.
4. Dalla Vecchia LK, Grosfeld L, Karen W. Intestinal atresia and stenosis: a 25 year experience with 277 cases. *Arch Surg*. 1998;133:490-497.
5. Magnuson DK, Schwartz MZ. Stomach and duodenum. Principles and practices of pediatric surgery. Edt Oldham KT, Colombani PN. Lippincot Williams and Wilkins. 2005;72:1149-1179.
6. Kulkarni M. Duodenal and small intestinal atresia. *Pediatric Surgery*. 2010;28:33-37.
7. Grosfeld JL, Clathworthy HW: The nature of ileal atresia due to intrauterine intussusception. *Arch Surg*. 1970;100:714.
8. Hannah GP, Julia A, Stephen DW, David Z, Tom J. Intestinal atresias: factors affecting clinical outcomes. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43:1244-1248.
9. Rachel ME, Elise R, Koenraad NJA, Van B, Jan BFH, Arend FB. Motor and cognitive outcome at school age of children with surgically treated intestinal obstructions in the neonatal period. *Early Human Development*. 2013;89:181-185.
10. Grosfeld JL. Jejunoileal atresia and stenosis. In: O'Neill AJ, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Pediatric Surgery*. 2006 Vol 2, 6th ed, Philadelphia: Mosby.
11. Hemming V, Rankin J. Small intestinal atresia in a defined population: occurrence, prenatal diagnosis and survival. *Prenat Diagn*. 2007;27:1205-1211.
12. Lorimier AA, Fonkalsrud EW, Hays DM. Congenital atresia and stenosis of the jejunum and ileum. *Surgery*. 1969;65:819-827.
13. Stollman TH, Blaauw I, Wijnen MHWA, van der Staak FHJM, Rieu PNMA, Draaisma JMT et al. Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia; a study of 114 cases over a 34-year period. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009;44:217-221.
14. Best KE, Tennant PWG, Addor MC, Bianchi F, Boyd P, Calzolari E et al. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Neonatal*. 2012;97:353-358.
15. Walker K, Badawi N, Hamid CH, Vora A, Halliday R, Taylor C et al. A population-based study of the outcome after small bowel atresia/stenosis in New South Wales and the Australian Capital Territory, Australia, 1992-2003. *Journal of Ped Surg*. 2008;43:484-488.
16. Burjonrappa S, Crete E, Bouchard S. Comparative outcomes in intestinal atresia: a clinical outcome and pathophysiology analysis. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(4):437-442.
17. Hayden CK, Schwartz MZ, Davis M, Swischuk LE. Combined esophageal and duodenal atresia: sonographic findings. *Am Radiol*. 1983;140:225.
18. Veyrac C, Couture A, Saguintaah M, Baud C. MRI of fetal GI tract abnormalities. *Abdom Imaging*. 2004;29:411-420.
19. Basu R, Burge DM. The effect of antenatal diagnosis on the management of small bowel atresia. *Ped Surg Int*. 2004;20:177-179.

20. Tam PKH, Nicholls G. Implications of antenatal diagnosis of small-intestinal atresia in the 1990s. *Ped Surg Int.* 1999;15:486-487.
21. Gross RE. Congenital atresia of the intestine and colon. In: Gross RE, editor. *The surgery of infancy and childhood: its principles and techniques.* Philadelphia (PA): WB Saunders. 1953;150-166.
22. Keckler SJ, Peter SDS, Spilde TL, Ostlie DJ, Snyder CL. The influence of trisomy 21 on the incidence and severity of congenital heart defects in patients with Duodenal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2008;24:921-923.
23. Şencan A, Mir E, Karaca I, Günşar C, Şencan A, Topçu K. Pyloric atresia associated multiple intestinal atresias and pylorocholedochal fistula. *Journal of Ped Surg.* 2002;42:1362-1364.
24. Kumaran N, Shankar KR, Lloyd DA, Losty PD. Trends in the management and outcome of jejunoileal atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2002;12:163-167.
25. Cragan JD, Martin ML, Moore CA, Khoury MJ. Descriptive epidemiology of small intestinal atresia. *Teratology.* 1993;48:441-450.
26. Sholadoye TT, Mshelbwala PM, Ameh EA. Presentation and outcome of treatment of jejunoileal atresia in Nigeria. *Afr J Paediatr Surg.* 2018;15(2):84-87.
27. Güler AG, Tuncer R, İskit HS, Alkan M, Zorludemir Ü, Parlakgümüş C ve ark. Çocuk cerrahisi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar ve risk faktörleri. *Cukurova Medical Journal* 2019;44:455-468.

# Polycystic Ovary Syndrome and Sleep Disorders: Association Between Metabolic and Androgenic Alterations with Sleep Components

## Polikistik Over Sendromu ve Uyku Bozuklukları: Uyku Bileşenleri ile Metabolik ve Androjenik Bozukluklar Arasındaki İlişki

Ozgun Deniz TURAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Adnan Menderes University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Aydın, Turkey

### Özet

**Amaç:** Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda uyku kalitesinin araştırılması ve metabolik parametrelerin uyku bozuklukları üzerine etkilerini incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya PKOS tanısı alan 50 hasta ve 51 normal sağlıklı gönüllü dahil edildi. Uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQİ) kullanıldı. İndeks, 18 madde ve yedi bileşenden oluşmaktadır ve endekse göre alınan beş veya daha fazla toplam puan, kötü uyku kalitesini göstermektedir. Uyku kalitesi skorları belirlendikten sonra serum insülin, trigliserit, kolesterol, açlık glikoz ve androjen seviyeleri geriye dönük olarak kaydedildi ve tüm parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** PKOS'lu hastalarda uyku kalitesi, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Serum Dihidroepiandrosteron sülfat (DHESO4) ve total testosteron düzeyi ile uyku süresi ve toplam PSQİ skorları arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Ek olarak serum total testosteron düzeyi ile de uyku gecikmesi, uyku bozuklukları ve öznel uyku kalitesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Ayrıca uyku kalitesi düşük olan hastaların serum DHESO4 ve testosteron düzeyleri normal uyku kalitesine sahip olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Polikistik over sendromundaki androjenik değişiklikler uyku bileşenlerini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu hastaların rutin takiplerinde metabolik ve androjenik bozuklukların yanı sıra uyku bozuklukları da olabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Dislipidemi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Polikistik over sendromu, Uyku kalitesi

### Abstract

**Objective:** To investigate the sleep quality in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and to examine the effects of metabolic parameters on sleep disturbances.

**Material and Methods:** The study included 50 patients diagnosed as PCOS and 51 normal healthy volunteers. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate the sleep quality. Index consists of 18 items and seven components and according to the index, the total scores of five or more indicate a poor sleep quality. After the sleep quality scores were determined, serum insulin, triglyceride, cholesterol, fasting glucose and androgen levels were recorded retrospectively and all parameters compared between groups.

**Results:** The sleep quality was lower in the patients with polycystic ovary syndrome than in the healthy control group but this was not statistically significant ( $p>0.05$ ). Serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHESO4) and total testosterone level had a significant negative correlation with sleep duration and total PSQI scores. In addition, serum total testosterone level also had a significant negative correlation with sleep latency, sleep disturbance and subjective sleep quality. Besides, the patients with the poor sleep quality had significantly lower serum dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone levels than those with a normal sleep quality ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Androgenic alterations in polycystic ovary syndrome may have a negative effect on their sleep components. It should be kept in mind during routine follow-ups of these patients that they can have sleep disturbances as well as metabolic and androgenic disorder.

**Keywords:** Dyslipidemia, The Pittsburgh Sleep Quality Index, Polycystic ovary syndrome, Sleep quality

**Yazışma Adresi:** Özgür Deniz TURAN, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Aydın, Türkiye

**Telefon:** +902564441256

**Email:** ozgurdenizturan@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-2230-8404

**Geliş tarihi:** 10.03.2021

**Kabul tarihi:** 18.05.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.894115

## INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is known to be a syndrome which can appear in 6%-8% of the women in their reproductive age and accompanied by metabolic dysfunctions (1). PCOS is characterized by hyperandrogenism, oligomenorrhea or amenorrhea and typical ovarian morphology (2). Currently, there is an agreement that the Rotterdam criteria can be utilized to diagnose PCOS in adult women. Fulfillment of two of the following three characteristics yields the diagnosis: oligomenorrhea or anovulation, hyperandrogenism, or polycystic ovary morphology on ultrasound with exclusion of other disorders (3).

Although studies showing that sleep disorders are common in PCOS are generally conducted on a small number of case groups, the frequency of obstructive sleep apnea (OSA) was found to be significantly higher in the PCOS group. It has been shown that the presence of OSA is accompanied by deterioration in metabolic parameters. It is stated that not only the frequency of OSA but also other forms of sleep disorders are higher in PCOS (4). In a study investigating the pathogenesis of sleep disorders seen in PCOS, it was shown that the REM (rapid eye movements) phase duration of sleep was shortened, sleep efficiency decreased and the time to fall asleep was prolonged in the obese PCOS group (5). For this reason, some guidelines have started recommending screening for sleep disorders in obese women with PCOS (6).

Sleep disturbances are defined as decreased sleep duration, prolonged duration of falling asleep and waking up earlier. Prior studies have shown a relation between PCOS and sleep disturbances (7-14). Patients with PCOS have been reported to have sleep apnea syndrome and hypersomnia more frequently (9). It has been known for years that obesity in patients with PCOS had a relation with OSA (15). The incidence of OSA is about 17% in the adult population, but it can increase to 58% in the overweight population (16). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) is a practical index used to evaluate the sleep quality. It allows a multifaceted evaluation of sleep (17). In fact, it has been reported in the past years that patients with PCOS experience sleep disturbances. However, there have been few studies on the relation between sleep disturbances and typical metabolic alterations in patients with PCOS. Therefore, in this study, the sleep quality was evaluated in patients with PCOS and healthy individuals by using the PSQI and meta-

bolic parameters were compared between patients with PCOS having a low sleep quality and those with PCOS having normal sleep.

## MATERIALS AND METHODS

The study included 50 patients presenting to a gynecological and obstetrics outpatient clinic between December 1, 2018 and March 1, 2019, aged 18-45 years and diagnosed as PCOS based on the criteria issued by the Rotterdam European Society for Human Reproduction and the American Society of Reproductive Medicine in 2003 (18) and 51 healthy female volunteers. Cerebral diseases such as epilepsy, any malignancy and pregnancy were accepted as exclusion criteria. Ethical approval was obtained from the Adnan Menderes University Faculty of Medicine Ethics Committee before initiation of the study (Date: 23.11.2018; Protocol No: 2018/1466). In addition, written informed consent was obtained from the participants. The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration.

Demographic features, routine biochemical analyses, 25-OH-vitamin D levels [reference value (RV)=15.7-60.3 ng/ml], androgen levels [Testosterone (Reference value=0.38-1.97 nmol/L) and Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHESO<sub>4</sub>) (Reference value=134.2-407.4 µg/dl)] were recorded retrospectively. The parameters of metabolic risk (including dyslipidemia, hyperinsulinism) was also estimated. (19). Insulin resistance was determined by using Homeostasis Model Assessment (HOMA) (HOMA-insulin resistance=fasting insulin (Reference value=2-25 µu/ml) x fasting plasma glucose (Reference value=70-105 mg/dl)/405). The cut-off value for patients was accepted as 2.36.

Blood specimens results of PCOS patients were obtained retrospectively from our clinical records. Blood specimens for biochemistry analyses were taken into tubes without anticoagulants and centrifuged at 1000g for ten minutes. Serum cholesterol (RV≤200 mg/dl), HDL, triglyceride (RV≤149 mg/dl) and fasting glucose were measured by using the spectrophotometric method on the same day as the specimens were obtained and insulin, total testosterone, 25 OH D vitamin and DHESO<sub>4</sub> were measured by using the chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) at the autoanalyzer (C8000 Architect, Abbott, Abbott Park, IL, USA). LDL levels were calculated with the Friedewald equation. Besides, presence of diabetes mellitus and cardiac conditions like hypertension was recorded.

The PSQI was used to diagnose sleep disturbances. The index was developed by Buysse et al. to evaluate the sleep quality quantitatively. It is composed of 24 questions, of which 19 are directed towards self-evaluation and five are answered by spouses or roommates of individuals. The total score for the index does not involve the responses given by spouses and roommates. It is utilized to determine sleep duration, sleep latency and frequency and severity of sleep problems. The index has 18 items and seven components. Some components are composed of one item while others are composed of several items. Each item is scored from zero to three. The components of the index are divided into seven subgroups as subjective sleep quality, sleep latency/duration/efficiency/disturbance, use of sleep medication and daytime dysfunction. A total score is obtained by adding scores for each component. A total score of five or greater above indicates poor sleep quality (17).

Consequently, all parameters were compared between the groups and the correlation between the scores of the cases and other parameters were examined.

### Statistical Analysis

Obtained data were analyzed with IBM SPSS Statistics 22.0. Kolmogorov-Smirnov test was utilized to evaluate whether the data were normally distributed. Categorical data were expressed as numbers (n) and percentage (%) while quantitative data were given as mean±SD and median (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>) percentiles. Student's t test was employed to compare parameters with a normal distribution between two groups and Mann-Whitney U test was used to compare parameters without a normal distribution between two groups. Categorical data were analyzed Continuity corrected Chi-square test. The effects of the presence of PCOS and androgen measurements on

having poor quality of sleep was investigated by multiple logistic regression analysis after adjustment for all possible confounding factors. Odds ratios, 95% confidence intervals for each independent variable were also calculated.  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

## RESULTS

The study included a total of 101 individuals, of whom 50 (49.5%) were patients with PCOS (PCOS group) and 51 (50.5%) were healthy controls (control group). Demographic features of the PCOS and control groups are presented in **Table 1**.

There was a significant difference in BMI between the PCOS and control groups ( $p < 0.01$ ). PCOS group had higher PSQI score than the control group and the rate of the poor sleep quality was higher in the PCOS group than in the control group (80% vs 70%, respectively) but these results were not statistically significant. ( $p = 0.163$  and  $p = 0.387$ , respectively).

When adjusted for age and body mass index, there was no statistically significant effect of PCOS on the change in PSQI scores ( $B = 0.989$ , 95% CI: -0.319-2.298,  $p = 0.137$ ).

In **Table 2**, there are comparisons made in terms of demographic characteristics and metabolic measurements between cases with poor sleep quality and cases without poor sleep quality within the PCOS group.

Among the cases with poor sleep quality and those without poor sleep quality in the PCOS group, respectively; There was no statistically significant difference in terms of age, BMI, Fasting Blood glucose) FBG, cholesterol, HDL (High Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein), vitamin D, insulin, triglyceride and HOMA-IR ( $p > 0.05$ ). On the other hand, serum total

**Table 1. The comparison of demographic and clinical features between the PCOS and control groups (n=101)**

	PCOS (n=50)	Control (n=51)	p-value
Age (year)	20.0 (18.8-23.2)	21.0 (19.0-22.0)	<sup>1</sup> 0.770
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 (20.5-27.0)	20.7 (19.4-21.8)	<sup>1</sup> <0.001
PSQI Score	7.26±2.99	6.41±3.07	<sup>2</sup> 0.163
PSQI			<sup>3</sup> 0.387
Normal	10 (20.0%)	15 (29.4%)	
Poor	40 (80.0%)	36 (70.6%)	

<sup>1</sup> Mann-Whitney U test, <sup>2</sup>Student's t test, <sup>3</sup>Continuity corrected  $\chi^2$  test, BMI: Body Mass Index, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index  
PCOS: Polycystic ovary syndrome



**Table 2. The distribution of demographic and metabolic parameters according to PSQI scores in PCOS group**

	Normal PSQI (n=10)	Poor PSQI (n=40)	p-value
Age (year)	19.5 (18.0-21.2)	20.0 (19.0-24.7)	<sup>1</sup> 0.356
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 (20.4-28.2)	24.3 (20.2-26.9)	<sup>1</sup> 0.896
FBG	87.0 (80.0-89.5)	86.0 (82.0-91.0)	<sup>1</sup> 0.668
Cholesterol	168.0 (134.7-215.2)	162.0 (142.0-201.0)	<sup>1</sup> 0.840
HDL	63.1±18.5	60.8±16.6	<sup>2</sup> 0.707
LDL	88.0 (60.5-113.7)	86.0 (72.0-102)	<sup>1</sup> 0.989
Vitamin D	13.7 (9.3-15.8)	13.1 (9.6-15.4)	<sup>1</sup> 0.657
Insulin	8.3 (6.5-13.5)	11.5 (7.5-15.1)	<sup>1</sup> 0.358
Testosterone	1.8 (1.6-2.2)	1.4 (0.9-1.6)	<sup>1</sup> 0.002
DHESO <sub>4</sub>	433.4 (356.0-555.0)	271.2 (223.9-426.0)	<sup>1</sup> 0.020
Triglyceride	64.5 (57.0-112.0)	76.0 (54.0-109.0)	<sup>1</sup> 0.600
HOMA-IR	2.0 (1.5-3.0)	2.4 (1.5-3.5)	<sup>1</sup> 0.571

<sup>1</sup> Mann-Whitney U test, <sup>2</sup>Student's t test, <sup>3</sup>Continuity corrected  $\chi^2$  test, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, BMI: Body Mass Index, FBG: Fasting blood glucose, HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance, DHESO<sub>4</sub>: Dehydroepiandrosterone sulfate

**Table 3. The results of correlation analysis within PCOS group**

	Total testosterone		DHESO <sub>4</sub>	
	Correlation Coefficient	p-value <sup>1</sup>	Correlation Coefficient	p-value <sup>1</sup>
Subjective Sleep Quality	-0.329	0.029	-0.071	0.646
Sleep Latency	-0.328	0.030	-0.216	0.160
Sleep duration	-0.499	<0.001	-0.321	0.034
Sleep disturbance	-0.438	0.003	-0.243	0.112
Daytime dysfunction	-0.029	0.854	-0.061	0.693
Total PSQI	-0.538	<0.001	-0.378	0.011

<sup>1</sup> Spearman's correlation analysis, DHESO<sub>4</sub>: Dehydroepiandrosterone sulfate, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index  
PCOS: Polycystic ovary syndrome

testosterone and DHESO<sub>4</sub> levels were significantly lower in the patients with a poor sleep quality than in those with a normal sleep quality (p=0.002 and p=0.020).

Although metabolic parameters (cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, glucose) had no significant correlation with subjective sleep quality, sleep latency, sleep disturbance, use of sleeping medication and daytime dysfunction, serum DHESO<sub>4</sub> and total testosterone level had a significant negative correlation with sleep duration and total PSQI scores. In addition, serum total testosterone level also had a significant negative correlation with sleep latency (r=-0.328, p=0.030), sleep disturbance (r=-0.438, p=0.003), and subjective sleep quality (r=-0.329, p=0.029) (Table 3).

When adjusted for other confounding factors such as age and body mass index, the statistically significant

effects of both testosterone (OR=0.604, 95% CI:0.234-1.562, p=0.298) and DHESO<sub>4</sub> (OR=0.994, 95% CI:0.988-1.000, =0.055) on the levels on sleep quality disappeared (Table 4).

## DISCUSSION

In the present study, the patients with PCOS were found to have poor sleep quality than the healthy individuals but this was not statistically significant. There have been studies showing that the sleep quality decreases in patients with PCOS (12,15,3). In a previous study, the prevalence of sleep apnea syndrome was high at 66% in PCOS (20). Conflicting with the above mentioned evidence, Moran et al. reported no difference in the sleep quality between patients with PCOS and healthy controls (8). The poor sleep quality may result from many fa-

**Table 4. The Results of Multiple Logistic Regression Analysis in order to Determine the best Predictors Which Effect on PSQI Status after Adjustment for Confounding Factors**

	OR	95% CI	p-value
Age	1.073	0.845-1.363	0.563
BMI	0.881	0.723-1.073	0.207
Testosterone	0.604	0.234-1.562	0.298
DHESO <sub>4</sub>	0.994	0.988-1.000	0.055

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, BMI: Body Mass Index, DHESO<sub>4</sub>: Dehydroepiandrosterone sulfate, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

ctors in patients with PCOS, characterized by metabolic dysfunctions. The high rate of sleep disturbances in patients with PCOS suggests that it is of great importance to examine their sleep quality.

It has been shown in the literature that high insulin levels and high HOMA-IR are associated with obstructive sleep apnea characterized by low, slow-wave sleep activities, sleep deprivation and hypoxia in patients with PCOS (21). Congruent with the literature, insulin levels were reported as high in patients with poor sleep quality in this study, but this result was not statistically significant.

Simon et al. emphasized that the poor sleep is related to high triglyceride levels in patients with PCOS (10). It is known that insulin resistance reduces inhibition of the adipocyte lipolysis, which increased serum free fatty acids and triglycerides in patients with PCOS. Therefore, it can be suggested that the sleep quality should be questioned in patients with PCOS if they have high triglyceride levels (22). In our study, triglyceride level was found within normal range in both groups. This might be due to the relatively young mean age of the patients in the study.

Concerning the effect of androgen levels on the sleep quality, the present study showed lower serum total DHESO<sub>4</sub> in the PCOS group with a poor sleep quality compared to the PCOS group with a normal sleep quality. In addition, total testosterone levels were significantly low in the PCOS group with the low sleep quality. It has been reported in the literature that increased serum insulin plays a regulatory role and decreases serum DHESO<sub>4</sub> in females (23). In the present study, the PCOS group having a low sleep quality had higher insulin levels than the PCOS group having a normal sleep quality but this result was not statistically significant. Besides, elevated insulin increases free testosterone levels by reducing sex hormone-binding globulin (23), which is not

supported by the present study. Furthermore, several studies have demonstrated that increased testosterone, typically appearing in PCOS, is related to obstructive sleep apnea syndrome (14-16). However, there are two studies showing no relation between increased testosterone and obstructive sleep apnea (12,15). In fact, de Sousa reported that changes in the pharyngeal anatomy can cause obstructive sleep apnea (24). In light of this evidence in the literature, increased serum testosterone might have led to obstructive sleep apnea in the patients with PCOS. Therefore, this might decrease the sleep quality in patients with PCOS. We think that because the patients in our study were relatively young, metabolic and androgenic disorders of PCOS might not have fully emerged yet.

In this study, the negative relationship between subjective sleep quality, sleep delay, sleep duration, sleep disturbances, total PSQI scores and testosterone was found. Likewise, significant negative relationship was found between DHESO<sub>4</sub> and both sleep duration and total PSQI scores. In fact, low levels of melatonin which cause a shortage of sleep time, have been previously reported in the literature (25). For this reason, supportive melatonin may be given to increase sleep duration in PCOS patients. This issue should be supported by prospective studies with more participants in the future.

This study had some limitations. First, the PCOS group had a higher BMI than the control group. It was quite difficult to find obese individuals without PCOS in the young population. In addition, the sample size could have been larger and patients in the study were not evaluated for the serum melatonin levels.

## CONCLUSION

Androgenic alterations can have a negative effect on the sleep components in PCOS. It should be remembered in routine follow-ups that patients with PCOS may

experience sleep disturbances as well as metabolic and androgenic disorder.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

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

**Ethical Statement:** Ethical approval was obtained from the Adnan Menderes University Faculty of Medicine Ethics Committee before initiation of the study (Date: 23.11.2018; Protocol No: 2018/1466)

## REFERENCES

- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434–2438.
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2015;36(5):487–525.
- Wang R, Mol BW. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod* 2017 Feb;32(2):261–264.
- Helvacı N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect.* 2017;6:437–445.
- De Sousa G, Schluter B, Buschatz D, Menke T, Trowitzsch E, Andler W et al. A comparison of polysomnographic variables between obese adolescents with polycystic ovarian syndrome and healthy, normal-weight and obese adolescents. *Sleep Breath* 2010;14:33–38.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565–4592.
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25(2):544–551.
- Moran LJ, March WA, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ, Moore VM. Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2015;30:466–472.
- Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, Morrow A, Zaiem F, Murad MH et al. Eating, Sleeping and Sexual Function Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020 Apr;92(4):338–349
- Simon S, Rahat H, Carreau AM, Garcia-Reyes Y, Halbower A, Pyle L, et al. Poor Sleep is Related to Metabolic Syndrome Severity in Adolescents with PCOS and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Apr 1;105(4): 1827–1834.
- Sam S, Ehrmann DA. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019 Sep 3;13:1179558119871269.
- Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:36–42.
- McCartney CR, Marshall JC. Clinical practice. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016;375:54–64.
- Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1175–1180.
- Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:517–520.
- Yang HP, Kang JH, Su HY, Tzeng CR, Liu WM, Huang SY. Apnea-Hypopnea Index in non obese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:226–229.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19–25.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1–87.
- Chatterjee B, Suri J, Suri JC, Mittal P, Adhikari T. Impact of sleep-disordered breathing on metabolic alterations in patients with polycystic ovary syndrome. *Sleep Med* 2014;15:1547–1553.
- Nandalike K, Strauss T, Agarwal C, Coupey SM, Sin S, Rajpat-hak S, et al. Screening for sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2011;159:591–596.
- Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 2016;126(1):12–22.
- Anderson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994 May;17(5):405–411.
- De Sousa G, Schluter B, Buschatz D, Menke T, Trowitzsch E, Andler W et al. The impact of insulin resistance and hyperandrogenemia on polysomnographic variables in obese adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Breath.* 2012;16:169–175.
- Jamilian M, Foroozanfard F, Mirhosseini N, Kavossian E, Ag-hadavod E, Bahmani F et al. Effects of Melatonin Supplementation on Hormonal, Inflammatory, Genetic, and Oxidative Stress Parameters in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 May 14;10:273.

# Initial Screening Chest Computed Tomography Findings of Patients Who Were Admitted to Fırat University Hospital with Pre-diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

*Fırat Üniversitesi Hastanesine Başvuran Koronavirüs Hastalığı-2019 (Covid-19) Ön Tanılı Hastaların İlk Bakı Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları*

Serpil AGLAMIS<sup>1</sup>, Yesim EROGLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Elazığ, Turkey

## Özet

**Amaç:** COVID-19 ön tanısı ile toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapılan hastaların ilk bakıdaki radyolojik bulgularını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** COVID-19 ön tanılı 90 hastanın ilk bakı toraks BT incelemesinin görüntüleme verileri retrospektif analiz için toplandı. Hastaların demografik özellikleri, semptomları ve ek hastalıkları kaydedildi. İlk bakı toraks BT incelemesinin görüntüleme bulguları ve takip BT görüntülemesi yapılan hastaların takip BT bulguları analiz edildi.

**Bulgular:** COVID-19 ön tanılı hastaların ilk toraks BT bulgularında buzlu cam dansiteleri (%59), konsolidasyon (%34), kaldırım taşı manzarası (%5), hava bronkogramı (%18), vasküler genişleme (%6), bronşektazi-bronş duvar kalınlaşması (%7), air bubble (%7), subpleval çizgi (%10), pleval kalınlaşma-pleval sıvı (%8), halo işareti (%5), düzensiz kenarlı nodül (%9) ve ters halo işareti (%4) mevcuttu. Takip BT görüntülerinde dikkat çeken bulgular progresyon evresinde yeni konsolidasyon alanlarının ortaya çıkması, buzlu cam dansitelerinin konsolidasyona dönüşmesi, bilateral pleval effüzyon, traksiyon bronşektazileri ve hiler lenfadenopati gelişmesiydi. Regresyona uğrayan olgularda ise ilk BT görüntülemesinde izlediğimiz konsolidasyonun buzlu cam dansitelerine dönüştüğü görüldü.

**Sonuç:** COVID-19 ön tanılı hastaların ilk bakı toraks BT görüntülemelerinde en sık izlenen bulgu buzlu cam dansiteleriydi. Progresyon evresinde, ilk bakıda izlenen buzlu cam dansiteleri veya konsolidasyon alanlarında artış, bilateral pleval effüzyon, traksiyon bronşektazileri ve hiler lenfadenopatiler izlendi.

**Anahtar kelimeler:** Buzlu cam dansiteleri, COVID-19, Konsolidasyon, Toraks bilgisayarlı tomografisi

## Abstract

**Objective:** To evaluate radiological findings on initial screening of the patients who had chest computed tomography (CT) with the pre-diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19).

**Material and Methods:** Chest CT images of 90 patients with a pre-diagnosis of COVID-19 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, symptoms, and comorbid conditions of the patients were recorded. The chest CT findings on initial screening and follow-up were analyzed.

**Results:** The chest CT findings on the initial screening of the patients with a pre-diagnosis of COVID-19 included ground-glass opacities (GGOs) (59%), consolidation (34%), crazy-paving pattern (5%), air bronchogram (18%), vascular dilation (6%), bronchiectasis-bronchial wall thickening (7%), air bubble (7%), subpleural line (10%), halo sign (5%), nodule with irregular borders (9%) and reverse halo sign (%4). The predominant findings in the follow-up CT images included newly developing consolidations in the progression stage, GGOs converting to consolidations, bilateral pleural effusion, traction bronchiectasis, and hilar lymphadenopathy. In the regressed cases, it was observed that the consolidation we observed in the first CT imaging turned into GGOs.

**Conclusion:** Ground-glass opacities were the most common finding in initial screening thorax CT scans of patients with pre-diagnosis of COVID-19. An increase in the ground-glass densities or consolidation areas identified upon initial examination, bilateral pleural effusion, traction bronchiectasis, and hilar lymphadenopathies were observed in the progression stage

**Keywords:** Chest computed tomography, Consolidation, COVID-19, Ground-glass opacities

**Yazışma Adresi:** Serpil AĞLAMIS, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana bilim Dalı, 23100, Elazığ, Türkiye

**Telefon:** +905305017468

**Email:** drserpil23@yahoo.com.tr

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-1857-4606, 0000-0003-3636-4810

**Geliş tarihi:** 09.09.2021

**Kabul tarihi:** 11.11.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.993267



## INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a contagious and potentially fatal disease caused by a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1). The disease is primarily characterized by pulmonary inflammation (2,3). Clinical manifestations vary from asymptomatic cases to life-threatening conditions. The main clinical findings include fever, fatigue, and cough; additionally, dyspnea may develop approximately one week after these symptoms. Critical cases may progress to respiratory distress syndrome, septic shock, and even death (4).

A definite diagnosis is based on a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test of oro-pharyngeal and nasopharyngeal swabs, broncho-alveolar lavage, or tracheal aspirate (5). Chest computed tomography (CT) is the most valuable imaging method that plays a role in early diagnosis, early quarantine, and the follow-up of treatment. Computed tomography is a superior imaging method for revealing pneumonia findings radiologically. The most common radiological findings in COVID-19 include bilateral, multi-lobar, and peripheral ground-glass opacities (GGOs) mainly in medial and inferior zones, consolidations, and crazy-paving patterns (6). The chest CT findings may vary depending on the stage and the severity of the disease (7-9).

The primary method for controlling COVID-19 is early diagnosis, rapid isolation, and early treatment. A real-time reverse transcription protein chain reaction (RT-PCR) is the standard method for the detection of the nucleic acid of the virus. However, the test may initially yield negative results or false-negative results. A 4-8 day interval may be seen between the initial negative test and the positive PCR (9,10). Abnormal or specific findings on the initial chest CT were suggested to be of the utmost importance in early diagnosis (11). The aim of the present study is to evaluate the radiological findings on the initial screening in patients who were subject to a chest CT with pre-diagnosis of COVID-19.

## MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was approved by the Firat University Ethics Committee (2020/07-08). Throughout the research, the Helsinki Declaration was adhered to. Patients with previous lung surgery or recent biopsy, patients with primary or metastatic thoracic malignancy, and patients with a history of trauma were excluded

from the study. A total of 90 patients who were subject to chest CT imaging at our hospital were included in the study. The demographic characteristics, symptoms, and co-morbid conditions of the patients were recorded.

The computed tomography analyses were done by using a 64 channel multi-detector CT scanner (Philips, Incisive CT). All the images were obtained when the patient was in a supine position by using 70-120 kVp tube voltage, 60-120 mAs tube current, 0.8 mm section thickness parameters, and without injecting the contrast medium.

### Image Analysis

All the CT images were evaluated at the work stations in our department by two radiologists with 8 (YE) and 12 (SA) years of experience respectively. The images were evaluated with regard to the presence of ground-glass opacities and consolidation, and the distribution of these findings (bilateral, unilateral, anterior, posterior location, peripheral and/or central involvement), which involved the lobes of the lung (superior, medial, inferior lobes) were recorded. The crazy-paving pattern, air bronchogram, vascular dilation, bronchial changes, air bubble, sub-pleural line, pleural thickening, pleural effusion, halo sign, reverse halo sign, nodules, lymphadenopathy (LAP), pericardial effusion, fibrosis, and other radiological findings were also recorded. The radiological changes detected in the 7 patients who were subject to a control CT were evaluated.

### Statistical Analysis

Data were expressed as counts (n) and percentages (%). Statistical analysis was performed with the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software (version 25, IBM).

## RESULTS

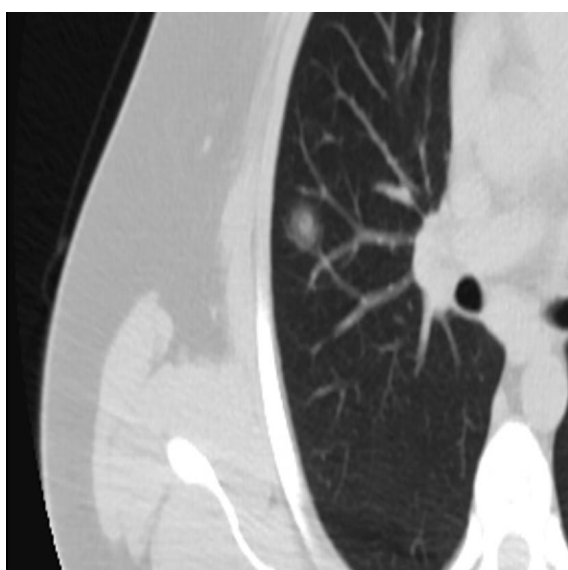
A total of 90 patients who were hospitalized due to COVID-19 were included in the study. Of these patients, 52 (58%) were male and 38 (42%) were female, and the mean age was  $52 \pm 10$  years (range 19-87). A fever (45/90, 50%) and cough (55/90, 61%) were the most common symptoms followed by dyspnea (31/90, 34%), myalgia or fatigue (11/90, 12%), a mild headache (4/90, 5%) and diarrhea (4/90, 5%), abdominal pain (4/90, 5%) and sore throat (4/90, 5%). Of 90 patients, 21 (23%) had diabetes, hypertension, chronic liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, and heart disease. The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in **Table 1**.



**Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients**

Characteristics	n	%
<b>Gender</b>		
Female	38	42
Male	52	58
<b>Age</b>		
Range	18-89	
Mean	52	
<b>Symptoms</b>		
Fever	45	50
Cough	55	61
Dyspnea	31	34
Myalgia/Fatigue	11	12
Headache	4	5
Sore throat	4	5
Abdominal pain	4	5
Diarrhea	4	5

The chest CT findings on the initial screening of the patients with a pre-diagnosis of COVID-19 included GGO (53/90, 59%), consolidation (31/90, 34%), crazy-paving pattern (4/90, 5%), air bronchogram (16/90, 18%), vascular dilation (5/90, 6%), bronchiectasis-bronchial wall thickening (6/90, 7%), air bubble (6/90, 7%), subpleural line (9/90, 10%), halo sign (4/90, 5%), nodule with irregular borders (8/90, 9%) and reverse halo sign (3/90, 4%) (**Figures 1-6**). Initial CT findings of 90 patients are presented in **Table 2**.



**Figure 1.** Halo sign was observed in the opacity located in superior lobe of the right lung in a 38-year old patient

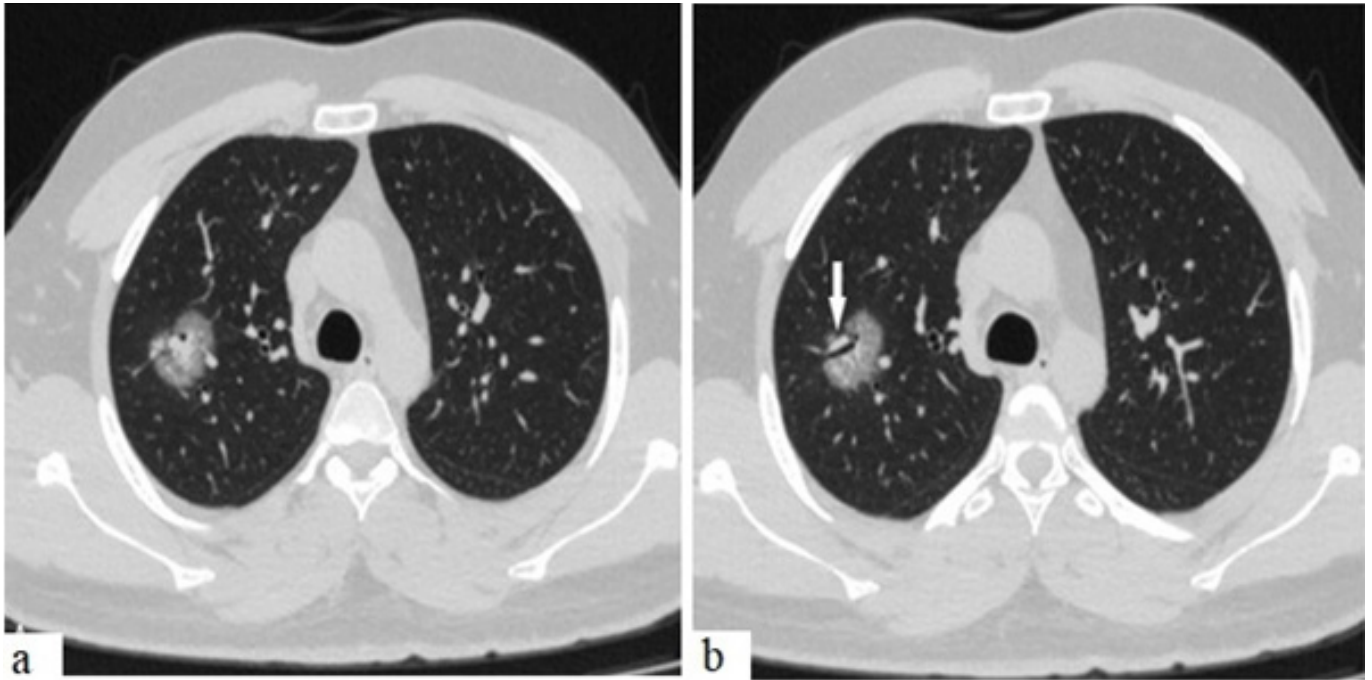
**Table 2. Initial CT findings of 90 patients**

CT finding	n	%
Ground-glass opacity	53	59
Consolidation	31	34
Crazy-paving pattern	4	5
Air bronchogram	16	18
Vascular dilation	5	6
Bronchiectasis-bronchial wall thickening	6	7
Air bubble	6	7
Subpleural line	9	10
Halo sign	4	5
Nodule with irregular borders	8	9
Reverse halo sign	3	4

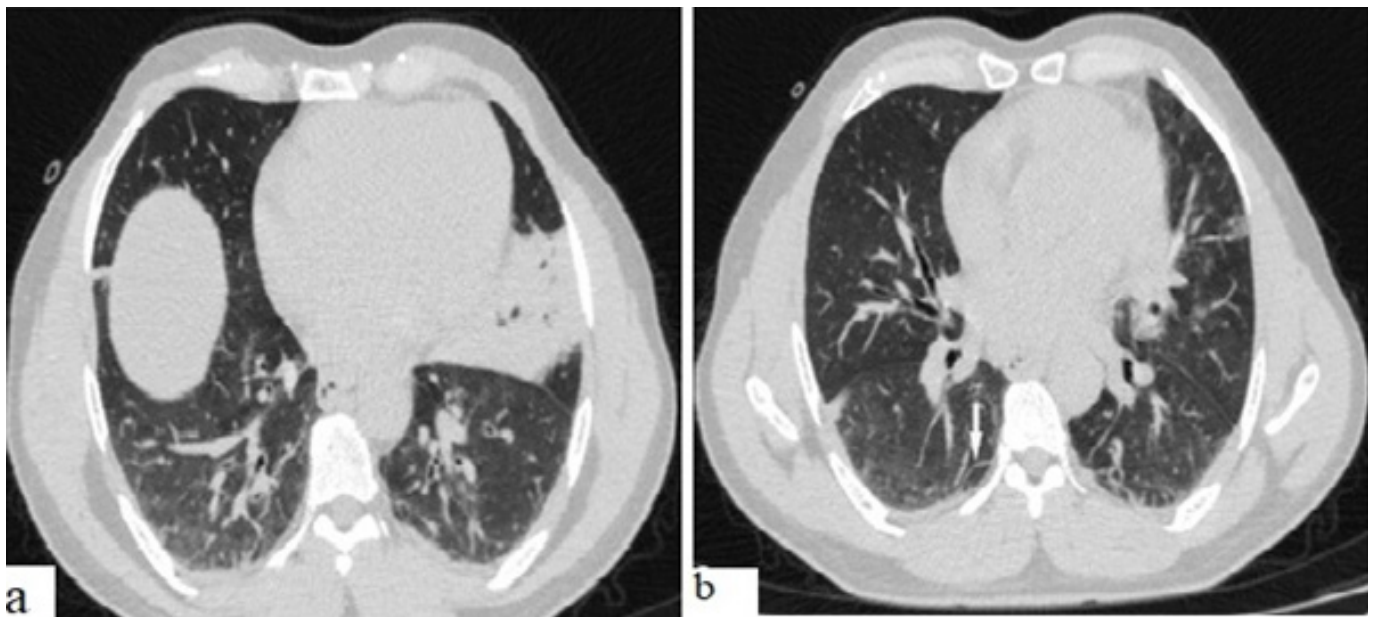
While GGO was observed in 52% out of 46 patients under 50 years, it was observed in 66% of 44 patients above 50 years of age. Of the GGOs, 17 were unilateral and 36 were bilateral. They were located in the inferior lobe in 46, the medial lobe in 27 and the superior lobe in 30; the peripheral in 41, the central in 23; the anterior in 32 and the posterior in 39; 13 were focal and 40 were multi-focal (**Table 3**). According to these results, the GGO's were located in the peripheral posterior and inferior lobes, and the multifocal was more suggestive. Consolidation was observed in 41% of the patients under 50 years and 27% of the patients over 50 years. Of them, 24 were in the inferior lobe, 7 in the medial lobe and 12 in the superior lobe; 23 were peripheral, 16 were central; 13 were in the anterior, 22 were in the posterior; 15 were focal, and 16 were multifocal (**Table 3**). According to these results, the consolidations located in the inferior lobe were more suggestive.

**Table 3. Anatomic location of ground-glass opacity and consolidation findings in the initial CT**

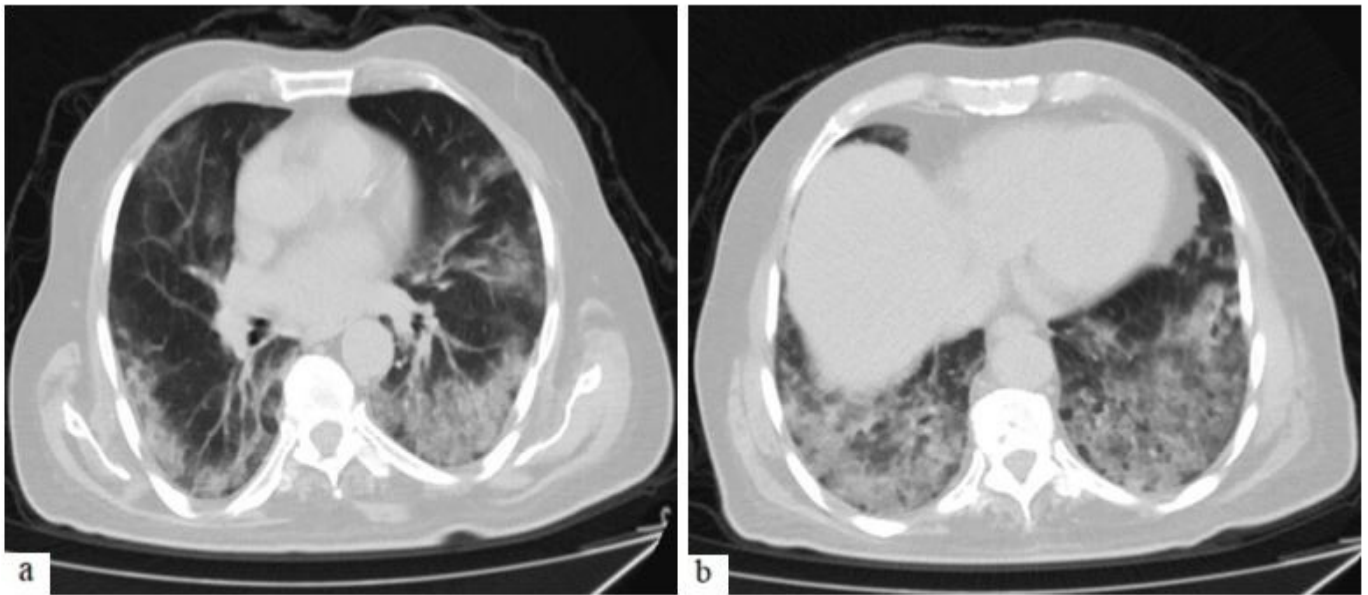
	Ground-glass opacity	%	Consolidation	%
Bilateral	36	68	14	45
Unilateral	17	32	17	55
Inferior lobe	46	45	24	56
Medial lobe	27	26	7	16
Superior lobe	30	29	12	28
Peripheral	41	64	23	59
Central	23	36	16	41
Anterior	32	45	13	37
Posterior	39	55	22	63
Focal	13	25	15	48
Multifocal	40	75	16	52



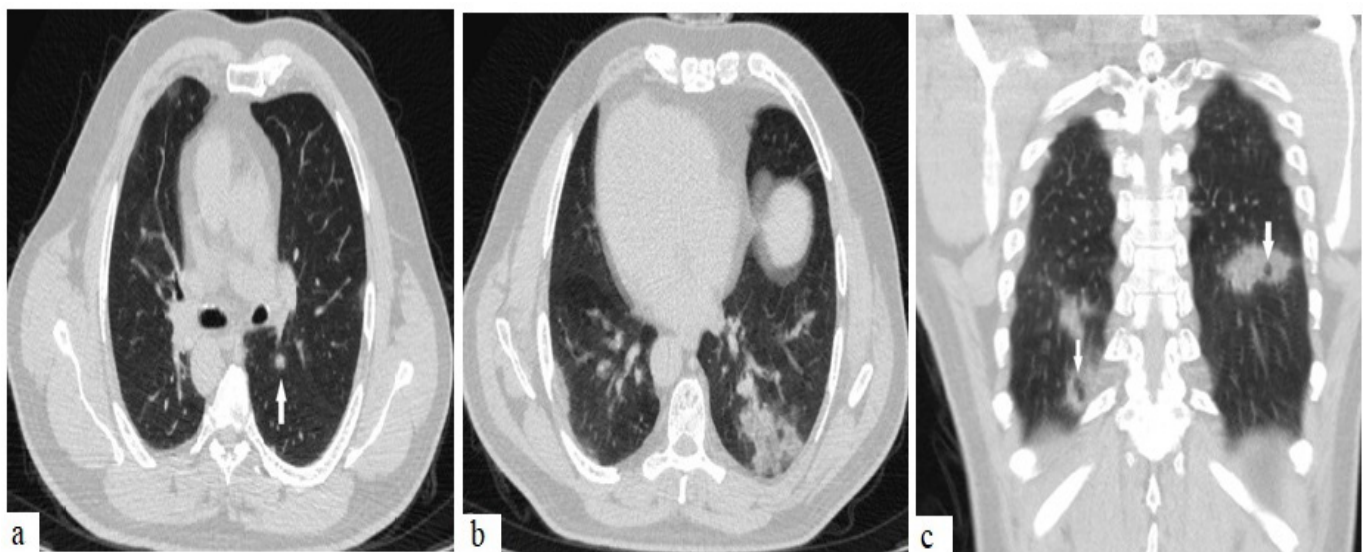
**Figure 2.** A 30-year-old male patient was admitted with fever. **a.** Focal GGO with halo sign-consolidation was observed in superior lobe of the right lung. **b.** Vascular dilation and bronchiectasis were observed in this field.



**Figure 3.** A 44-year-old patient was admitted with fever and fatigue. **a.** Consolidation with air bronchogram was detected in lingular segment of the left lung. **b.** Subpleural line (arrow) was present in inferior lobe of the right lung.

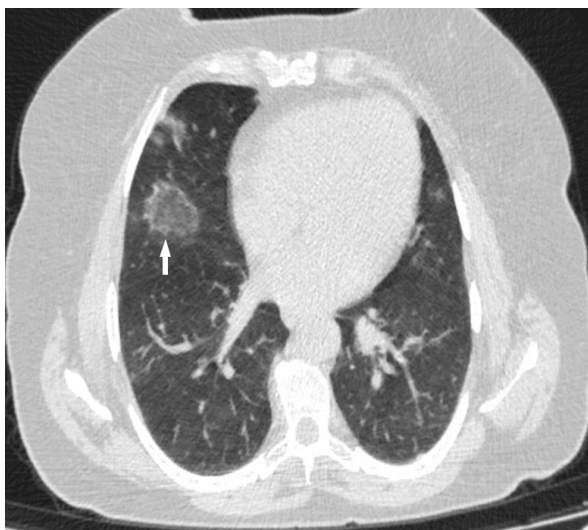


**Figure 4.** A 76-year-old patient was admitted with cough. **a.** Multi-lobar GGOs in bilateral lungs, predominantly in inferior lobes and periphery. **b.** Millimetric cystic images consistent with air bubble were observed in inferior lobes of the left lung.



**Figure 5.** A 48-year-old patient was admitted with headache and fatigue. **a.** Nodular opacity with mildly irregular borders (arrow) was observed in inferior lobe of the left lung. **b, c.** Air bubbles (arrows) were observed within consolidation fields in bilateral lungs.





**Figure 6.** Reverse halo sign (arrow) was observed in medial lobe of the right lung in a 60-year-old female patient who was admitted with cough and dyspnea.

The follow-up CT was performed on day 7 and thereafter in 7 patients who were hospitalized with a pre-diagnosis of COVID-19. The initial and follow-up CT findings are listed in **Table 4**.

Progression was detected in 4 out of 7 patients (57%) (**Figures 7-10**).

The findings suggestive for progression included the conversion of the GGO to consolidation, an increase in the intensity of consolidation, pleural effusion, and hilar LAP. The regression findings included the conversion of the consolidation to GGO and the complete disappearance of the initial GGO and consolidation fields.

Follow-up imaging was available for only one of the patients with chronic disease. Progression was observed in the patient diagnosed with hypertension and diabetes (patient 1), the imaging findings of whom are presented in **Table 4**.

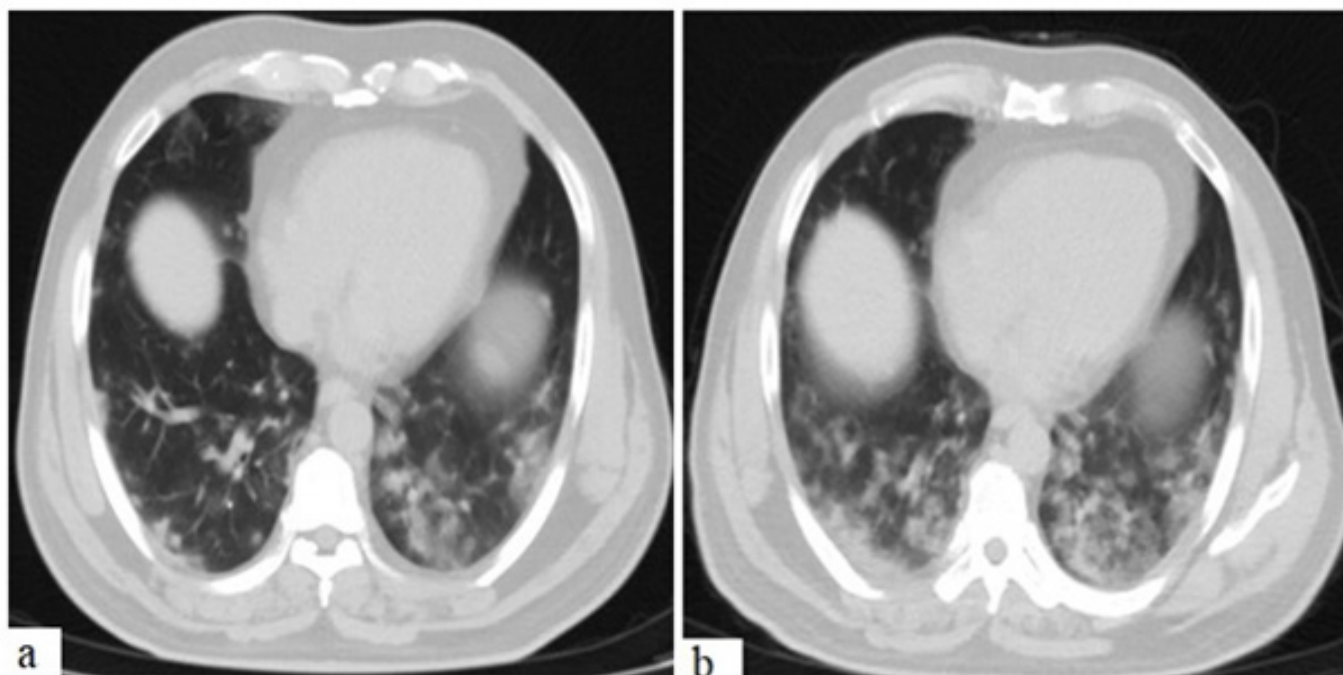
## DISCUSSION

Real-time RT-PCR is the standard method for the detection of the nucleic acid of SARS-CoV-2. However, the test may initially yield negative or false negative results. The time of the sample collection, the insufficiency of material in the sample and the quality of the kit can lead to erroneous results in RT-PCR tests. Studies have reported false negatives in the initial RT-PCR results of patients with COVID-19 infection (12-14). These false-negative findings cannot be ignored in symptomatic persons with suspected COVID-19 infection. CT has played an important role in the diagnosis and treatment of COVID-19 patients (15,16). The computed tomography findings were proven to be diagnostic in many cases with false-negative RT-PCR results. The early diagnosis of COVID-19 that led to a pandemic is of importance for enabling isolation and controlling the spread of the disease. Therefore, it is essential to comprehensively understand the typical and atypical radiological features of COVID-19 and radiological findings according to the stages of the disease (13,14). Chest CT findings may vary depending on the stage and severity of the disease (17).

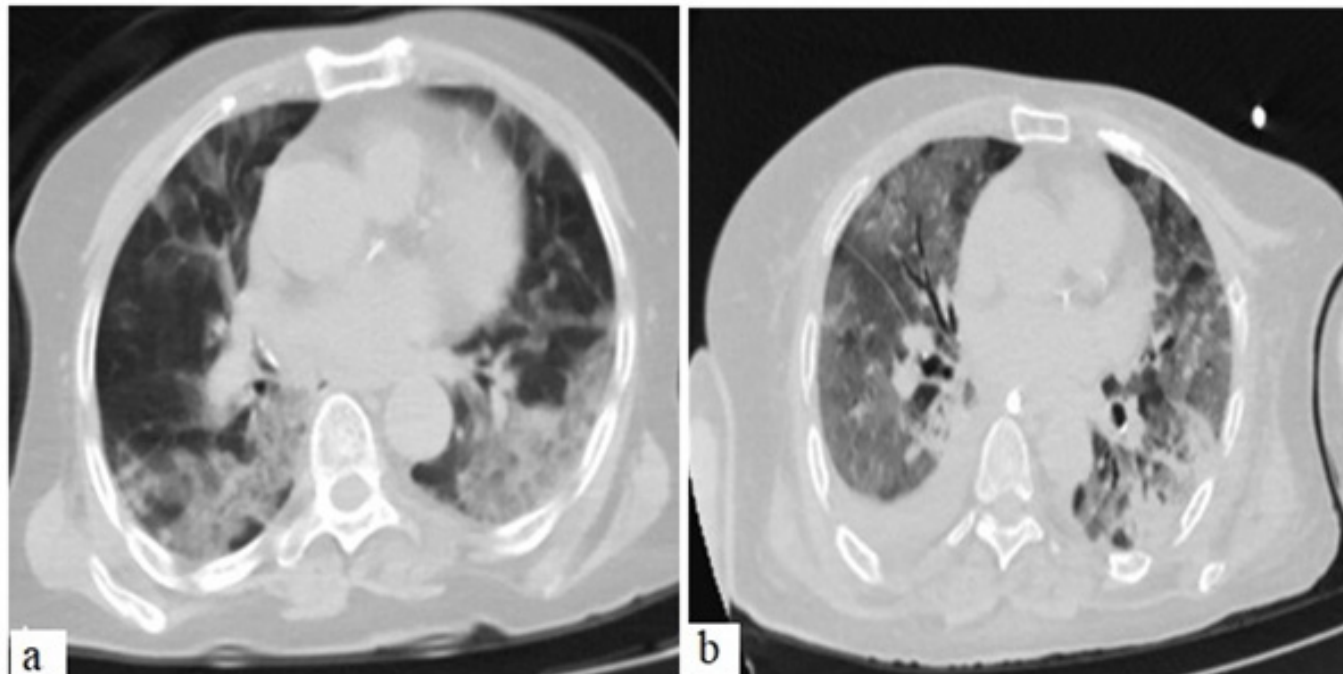
**Table 4. Initial and follow-up CT findings of 7 patients**

Patient	Initial CT findings	CT findings on days $\geq 7$
Patient 1	Peripheral GGOs predominantly in bilateral inferior lobes of the lung, interlobular septal thickening	7th day: Progression of GGOs in inferior lobe of the left lung to focal consolidation, traction bronchiectasis, bilateral pleural effusion
Patient 2	Bulla and bleb, calcific nodule	12th day: Bulla and bleb, calcific nodule
Patient 3	GGOs and consolidations predominantly peripheral and bilateral	7th day: Increase in GGOs and newly developing GGOs and consolidations
Patient 4	Normal CT findings	7th day: Bilateral peripheral patchy GGOs and focal consolidations in a few fields
Patient 5	Multiple focal GGOs and consolidations in bilateral lungs	13th day: Complete regression of the radiological findings
Patient 6	Patchy GGOs and consolidations predominantly in bilateral lungs and inferior lobes	12th day: Right hilar LAP, progression of GGOs to consolidation and newly developing consolidation fields
Patient 7	Peripheral GGOs and consolidations predominantly in bilateral lungs	12th day: Regression of consolidation fields to GGOs

GGO: Ground-Glass Opacity, CT: Computed Tomography, LAP: Lymphadenopathy

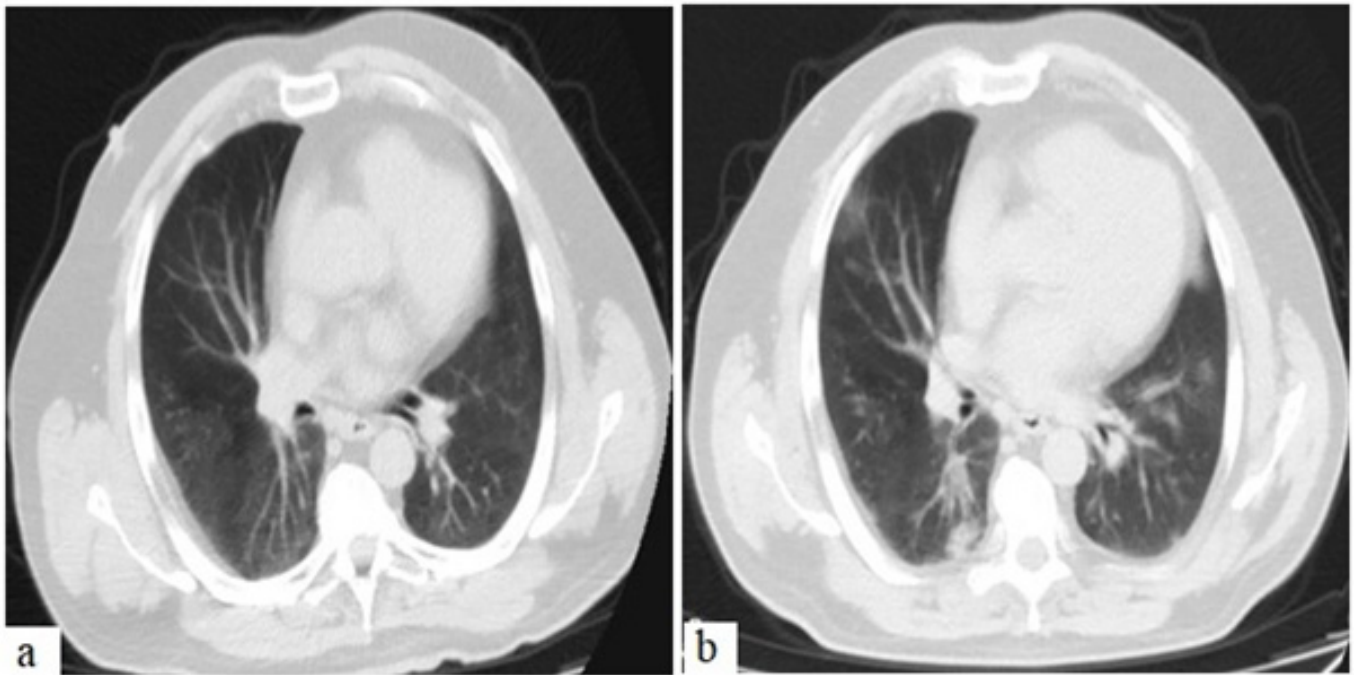


**Figure 7.** A 50-year-old male patient was admitted with cough and dyspnea. **a.** Initial chest CT revealed bilateral peripheral multilobar GGOs and consolidations. **b.** Progression was detected in GGOs and consolidations on follow-up chest CT obtained on day 7.

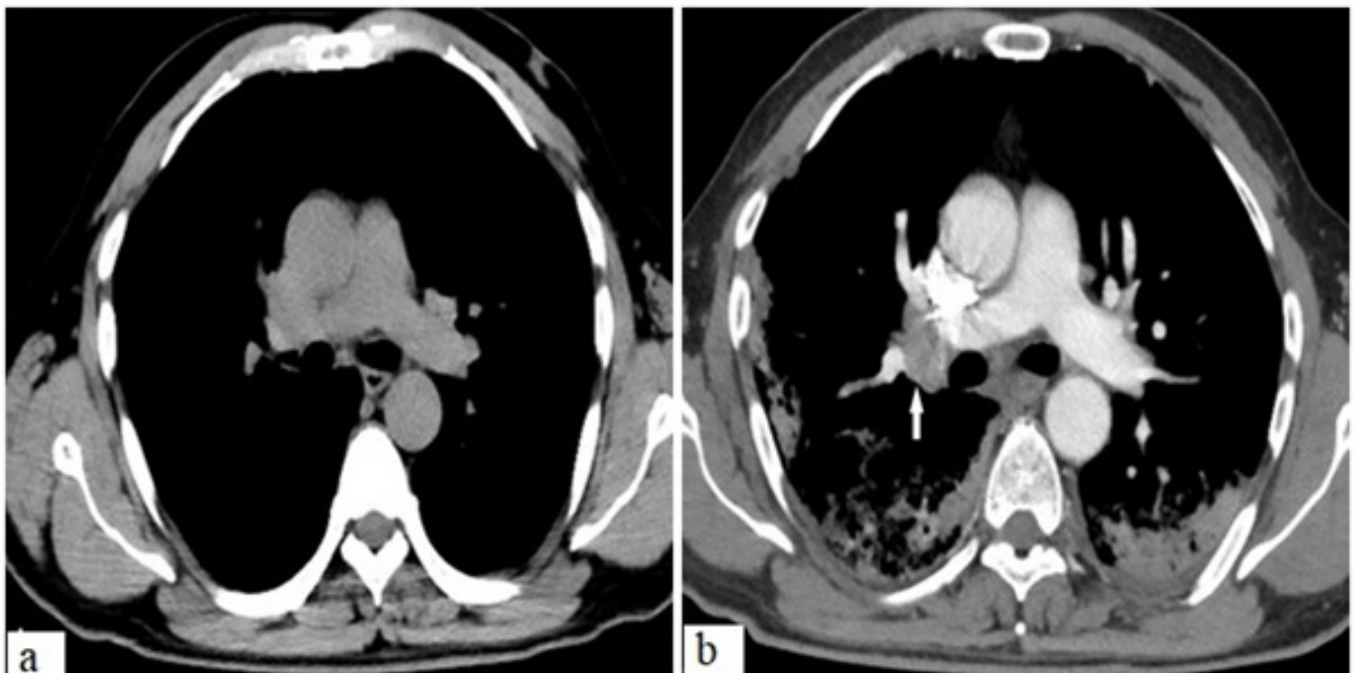


**Figure 8.** A 81-year-old female patient was admitted with fatigue. **a.** Initial chest CT revealed bilateral peripheral multi-lobar GGOs. **b.** Diffuse GGO in bilateral lungs, focal consolidation fields in the left lung and newly developing pleural fluid and bronchiectasis in the right were observed on follow-up chest CT obtained on day 7.





**Figure 9.** A 55-year-old male patient was admitted with cough and dyspnea. **a.** Initial chest CT revealed normal radiological findings. **b.** A few newly developing peripheral GGOs and consolidations were observed on follow-up chest CT obtained on day 7.



**Figure 10.** A 55-year-old male patient was admitted with high fever. **a.** Right hilum was in normal appearance in the initial chest CT. **b.** Lymphadenopathy (arrow) was observed in the right hilum in control chest CT obtained on day 12.

Studies have reported chest CT to produce typical imaging features in almost all patients with COVID-19 (18-21). The typical findings on chest CT images of individuals with COVID-19 include peripherally localized and bilateral multifocal patchy GGOs, interlobular septal thickening, vascular enlargement and consolidation. In COVID-19, the involvement of the lower lobes is more common than the upper and middle lobes. Aside from peripheral distribution and multilobar involvement, posterior involvement is also an important feature of lesion distribution (15,22-24). In this study, the most common CT findings were GGOs. They were mostly located bilaterally, peripheral, in the inferior lobes, and in the posterior. Lung lesions in early COVID-19 are usually localized, and manifest mostly as patchy or segmental GGOs confined to the subpleural or peribronchovascular regions of one or both lungs. The consolidation finding emerges in the patients who have symptoms for five days or longer. In advanced stages, CT findings may be compatible with other types of viral pneumonia (10,25).

The predominant findings in the follow-up CT images included newly developing consolidations in the progression stage, the GGOs converting to consolidations, the bilateral pleural effusion, the traction bronchiectasis, and the hilar LAPs. In the cases where there was developed regression, the initial radiological finding was the consolidations converting to GGOs. Atypical findings, including subpleural bullae, blebs and calcific nodules, were observed on the initial CT images of one of our follow-up patients. The findings were stable on a follow-up CT performed on day 12. A previous study reported the possibility of the development of subpleural bullae and blebs in severe COVID-19 disease (26). Due to the mild clinical course of our patient, we believed that the findings identified on CT may have been present before the COVID-19 infection.

There were pulmonary nodules in eight of our patients. Pleural effusion was observed on day 7 in one of our follow-up patients, and hilar LAP on day 12 in another patient. Mediastinal LAP, pleural effusion, cavitation and pulmonary nodules have been identified as uncommon findings of COVID-19 (26). It has been reported that CT findings such as consolidation, interlobular septal thickening, crazy-paving pattern, traction bronchiectasis, reticulation, lymphadenopathy and pleural effusion are more common in severe cases when compared to common COVID-19 findings (9,27,28).

The present study has two limitations. First, we did not have sufficient knowledge about symptom durations. Second, we could obtain follow-up CT images in only 7 patients.

The COVID-19 disease may emerge with different imaging findings, most commonly GGOs and consolidations. Given the important role of CT in the early diagnosis of COVID-19, radiologists should analyse the CT findings sufficiently.

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

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

**Ethical Statement:** This retrospective study was approved by the Firat University Ethics Committee (2020/07-08).

## REFERENCES

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
2. Moorthy V, Henao Restrepo AM, Preziosi MP, Swaminathan S. Data sharing for novel coronavirus (COVID-19). *Bull World Health Organ.* 2020;98(3):150.
3. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A et al. World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-76.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, WH Liang, CQ Ou, JX He et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
5. 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(10223):497-506.
6. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol.* 2020;55(5):257-261.
7. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434.
8. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):210-217.
9. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-721.
10. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463.
11. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coro-

- navirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
12. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126:108961.
  13. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):41-45.
  14. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-23.
  15. Wang S, Kang B, Ma J, Zeng X, Xiao M, Guo J et al. A deep learning algorithm using CT images to screen for Corona virus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2021;31(8):6096-6104.
  16. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1280-1286.
  17. Cui N, Zou X, Xu L. Preliminary CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Imaging*. 2020;65:124-132.
  18. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072-1077.
  19. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.
  20. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020;296(2):79-85.
  21. Zhu Y, Liu YL, Li ZP, Kuang JY, Li XM, Yang YY et al. WITHDRAWN: Clinical and CT imaging features of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *J Infect*. 2020;81(1):147-178.
  22. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-4389.
  23. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-207.
  24. Kay FU, Abbara S. The Many Faces of COVID-19: Spectrum of Imaging Manifestations. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200037.
  25. Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo SP et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71(2):195-200.
  26. Ghosh S, Deshwal H, Saeedan MB, Khanna VK, Raof S, Mehta AC. Imaging algorithm for COVID-19: A practical approach. *Clin Imaging*. 2021;72:22-30.
  27. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):241-249.
  28. Yu M, Xu D, Lan L, Tu M, Liao R, Cai S et al. Thin-Section Chest CT Imaging of COVID-19 Pneumonia: A Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200126.

# Relationship of Blood Gas Measurements and Hematological Manifestations of COVID-19 Patients with Mortality: Retrospective Analysis

*Covid-19 Hastalarının Kan Gazı Ölçümleri ve Hematolojik Manifestasyonlarının Mortalite ile İlişkisi: Retrospektif Analiz*

Refika KILICKAYA<sup>1</sup>, Yavuz ORAK<sup>2</sup>, Filiz ORAK<sup>3</sup>, Adem DOGANER<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Istanbul Bahcelievler State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Microbiology, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>4</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kahramanmaraş, Turkey

## Özet

**Amaç:** Amacımız, COVID-19'lu hastaların yoğun bakım ünitesine yatış ve sonrası dönemde kan gazı ve tam kan sayımı parametrelerinin mortalite ile ilişkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastalar grup yaşamayan ve grup yaşayan olarak iki gruba ayrıldı. Hematolojik parametreler 1, 3, 5. gün kaydedildi.

**Bulgular:** Yüz kırk iki hasta retrospektif olarak analiz edildi. Bunların 46'sı (%32) kadındı. 71 hasta (%50) yaşamayan gruptaydı. Yaşamayan grupta ortalama yaş 61, yaşayan grupta ortalama yaş 60'tı. Noninvaziv ventilasyon günü ve invaziv ventilasyon günü yaşamayan grupta daha yüksekti. Yaşamayan grupta yoğun bakıma yatışta, 3.günde ve 5.günde PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p<0.001), lenfosit sayısı (p<0.001), monosit sayısı (p<0.010) ve eozinofil yüzdesi (p<0.025) daha düşük iken nötrofil-lenfosit oranı daha yüksekti (p<0.001). Yoğun bakım yatışta ve üçüncü günde trombosit-lenfosit oranı yaşamayan grupta yaşayan gruptan daha yüksekti (p<0.020). Yoğun bakıma yatışta, 3.gün ve 5.günde, sistemik immün-inflamasyon indeksi yaşamayan grupta yaşayan gruptan daha yüksekti (p<0.011). PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, hematokrit, monosit yüzdesi, eozinofil sayısının mortalite üzerinde etkili olduğu bulundu. Monosit yüzdesindeki azalma, ölüm olasılığını 1.6 kat artırdı.

**Sonuç:** Kan gazı ve tam kan sayımı parametrelerindeki değişiklikler COVID-19 hastalarında mortaliteyi etkiledi. Bu çalışma mortalite ile ilgili öngörü sağlayarak, daha etkin tedavi stratejisi geliştirilmesine yol açabilir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Hematolojik parametreler, Mortalite, Yoğun bakım ünitesi

## Abstract

**Objective:** The aim was to investigate the relationship between blood gas and complete blood count parameters and mortality in patients with COVID-19 during and after in the intensive care unit (ICU).

**Material and Methods:** Patients were divided as group nonsurvivor and group survivor. Hematological parameters were registered on the day 1, 3, 5.

**Results:** A total of 142 patients were analyzed retrospectively in the study. Out of them, 46 were women (32%). Seventy-one patients were in group nonsurvivor (50%). The median age of group nonsurvivor patients was 61 years, and the median age of group survivor patients was 60 years. Noninvasive ventilation day and mechanical ventilation day were higher in group nonsurvivor. In group nonsurvivor, at the admission to the ICU, in the third day and in the fifth day of ICU, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p<0.001), the lymphocyte count (p<0.001), the monocyte count (p<0.010) and the eosinophil percentages (p<0.025) were lower while the neutrophil-lymphocyte ratio was higher (p<0.001) compared to group survivor. At the admission and in third day of ICU, platelet-lymphocyte ratio were higher in group nonsurvivor than group survivor (p<0.020). At the admission, in the third and the fifth day of ICU, systemic immune-inflammation index were higher in group nonsurvivor than group survivor (p<0.011). The effects of PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, hematocrit, monocyte percentage, eosinophil count on mortality were found to be significant. The decrease in monocyte percentage increased the probability of mortality 1.6 times.

**Conclusion:** Changes in blood gas and complete blood count parameters affected the mortality in COVID-19 patients. This study may lead to the development of a more effective treatment strategy by providing a prediction about mortality.

**Keywords:** COVID-19, Hematological parameters, Mortality, Intensive care unit

**Yazışma Adresi:** Yavuz ORAK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905324717056

**Email:** dryavuzorak@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-2687-6022, 0000-0002-8356-6223, 0000-0001-5153-7391, 0000-0002-3987-7016, 0000-0002-0270-9350

**Geliş tarihi:** 06.04.2022

**Kabul tarihi:** 13.05.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1099333



## INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2, COVID 19), which originated in the city of Wuhan, China in December 2019, caused a pandemic. The World Health Organization announced that as of January 23, 2022, more than 346 million confirmed cases and more than 5.5 million deaths have been reported worldwide (1). Clinical observations have shown COVID-19 infection can vary from asymptomatic to a respiratory system disease with dry cough and sudden fever accompanied by a high rate of human-to-human transmission (2). The common symptoms of COVID-19 disease are ache, cough, fever, air hunger, hemoptysis, and diarrhea. Severe symptoms of COVID-19 are related to an increase in death rates (3). Epidemiologic and clinical features of COVID-19 have shown that this infection could cause severe respiratory illnesses leading to intensive care unit (ICU) admissions and high mortality rates (4).

Biomarkers are essential for this pandemic period to optimize patient care and source allocation, categorize patient risks and actively monitor the severity of the disease (5). Hematological markers such as, platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocytes, platelets, lymphocytes, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), neutrophils help in risk categorization, diagnosis and early warning of disease (6). Recently, NLR, derived NLR (d-NLR), PLR, and systemic immune-inflammation index (neutrophils $\times$ platelets)/lymphocytes, SII) have been detected beneficial for diagnosis and evaluation of patients with COVID-19 (7,8). The relationship between hemogram parameters and clinical progress in patients with a diagnosis of COVID 19 may be important in terms of evaluating the prognosis (9).

The goal of this study was to analyze patients' laboratory parameters at to the intensive care unit admissions (ICUA) and in the third and fifth days and to investigate its connection with mortality. An important part of this study was to follow the change in these ratios on the ICUA and during the ICU stay.

## MATERIALS AND METHODS

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Ethics Committee approved this study (Date: 24.08.2020, No: 2020-17-19). All procedures were performed according to the 1975 Declaration of Helsinki. Records of 194 patients in ICU of Istanbul Bahcelievler State Hospital, and their records in the hospital infor-

mation management system were retrospectively analyzed between March 14 and June 20, 2020. One hundred forty-two patients with COVID-19 symptoms, resulting positive in real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test, and/or patients with signs of viral pneumonia in thoracic computed tomography (CT) were included in this study. Patients who were not diagnosed with COVID-19 were excluded from the study. The patients were divided into two groups as group nonsurvivors and the group survivor. Patients' sex, age, comorbidities, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (APACHE II), noninvasive ventilation day (NIVD), mechanical ventilation day (MVD), complete blood count and ratios: hematocrit (HCT), hemoglobin (HB), white blood cells (WBC), lymphocyte percentage (LYM %), platelet (PLT), the neutrophil percentage (NEU %), lymphocyte count (LYM #), absolute neutrophil count (NEU #), monocyte count (MONO #), monocyte percentage (MONO %), eosinophil percentage (EO %), eosinophil count (EO #), NLR, PLR, SII, blood gas counts; pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> were recorded at the time of hospitalization in ICU, in day 3 and 5 in ICU. In addition to these, blood types were also recorded. Comparison was made between the groups.

## Statistical Analysis

The compatibility of the variables to the normal distribution was analyzed using the Shapiro-Wilk test. Statistical parameters were explained in median (interquartile range). Mann-Whitney U test was examined to compare and analyze the variables between the two groups that did not indicated normal distribution. Exact test and Chi-square test were utilized the frequency distribution between categorical variables. Logistic regression analysis was utilized to analyze the effects of variables on mortality. Statistical significance was acknowledged as  $p < 0.05$ . The data were measured with IBM SPSS Statistics for Windows version 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States).

## RESULTS

One hundred forty-two patients were contained in the study. 46 were women (32%). The median age of group nonsurvivor was 61 years, also group survivor was 60 years. Seventy-one patients were sent from the ICU to the ward (50%). Seventy-one patients died. Comorbid diseases were similar in both groups. APACHE II score, NIVD and MVD were higher in group nonsur-



vivor (**Table 1**). In the third and fifth days, WBC value were increased significantly in group nonsurvivor compared to group survivor ( $p=0.010$ ,  $p<0.001$ , respectively). PLT value in the fifth day was lower in group nonsurvivor than group survivor ( $p=0.001$ ). At ICUA, in the third and fifth day NEU # and NEU % were increased significantly in group nonsurvivor compared to group survivor ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). At the ICUA, in the third and the fifth day LYM # and LYM % levels were lower in group nonsurvivor than group survivor (all,  $p<0.001$ ). At the ICUA, in the third day and the fifth day MONO #, and MONO % were lower in group nonsurvivor than group survivor ( $p=0.005$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.010$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively).

At the ICUA and in the third day EO # and, at the ICUA, in the third day and the fifth day EO % levels were lower in group nonsurvivor than group survivor ( $p=0.017$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.011$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.025$ , respectively). No was difference between the groups in terms

of ICUA, 3rd day and 5th day HB and HCT values. NLR was higher in group nonsurvivor than group survivor (all,  $p<0.001$ ). At the ICUA and in the third day, PLR were higher in group nonsurvivor than group survivor ( $p=0.001$ ,  $p=0.020$ , respectively). At the ICUA, in the third day and fifth day SII ratio was higher in group nonsurvivor than group survivor ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.011$ , respectively) (**Table 2**).

In blood gas evaluation, the fifth day PH, ICUA,  $PCO_2$  and  $PO_2$ , fifth day  $PO_2$  values were lower in group nonsurvivor than group survivor ( $p<0.001$ ,  $p=0.048$ ,  $p=0.004$ ,  $p<0.001$ , respectively). ICUA, third day and fifth day  $PO_2/FiO_2$  were lower in group nonsurvivor than group survivor (all,  $p<0.001$ ) (**Table 3**).

The effects of  $PO_2/FiO_2$ , HCT, MONO % and EO # variables on mortality were found to be statistically significant. The decrease in MONO % values increased the probability of mortality approximately 1.6 times (odds ratio [OR]: 1.608 95% confidence interval [CI]: 1.090–2.372) (**Table 4**).

**Table 1. Comparison of demographic and clinical parameters in group nonsurvivor and group survivor**

		Groups		p-value
		Group nonsurvivor (n=71)	Group survivor (n=71)	
Age Median (Q1–Q3)		61.00 (50.00–72.00)	60.00 (49.00–76.00)	0.933
Sex n, (%)	Female	18.00 (39.13)	28.00 (60.87)	0.073
	Male	53.00 (55.21)	43.00 (44.79)	
Comorbidities n, (%)	None	34.00 (52.31)	31.00 (47.69)	0.617
	HT+DM	10.00 (58.82)	7.00 (41.18)	
	DM	7.00 (58.33)	5.00 (41.67)	
	HT	6.00 (42.86)	8.00 (57.14)	
	CVD	3.00 (37.50)	5.00 (62.50)	
	BPH	3.00 (75.00)	1.00 (25.00)	
	COPD	2.00 (33.33)	4.00 (66.67)	
	HT+DM+COPD	2.00 (40.00)	3.00 (60.00)	
	Hypothyroidism	2.00 (100.00)	0.00 (0.00)	
	HT+CAH	1.00 (33.33)	2.00 (66.67)	
	CAH	1.00 (50.00)	1.00 (50.00)	
	HT+DM+CAH	0.00 (0.00)	2.00 (100.00)	
Hyperthyroidism	0.00 (0.00)	2.00 (100.00)		
APACHE II	Median (Q1–Q3)	16.00 (14.00–20.00)	11.00 (8.00–14.00)	0.001*
NIVD	Median (Q1–Q3)	0.50 (0.00–3.00)	2.50 (1.00–5.00)	0.001*
MVD	Median (Q1–Q3)	5.00 (3.00–9.00)	0.00 (0.00–1.50)	0.001*

HT: Hypertension; DM: Diabetes mellitus; CVD: Cardiovascular disease; BPH: Benign prostatic hyperplasia; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CAH: Congenital adrenal hyperplasia; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; NIVD: Noninvasive ventilation day; MVD: Mechanical ventilation day. \* $p<0.05$

**Table 2. Comparison of complete blood count parameters between group nonsurvivor and group survivor**

	Groups		p-value
	Group nonsurvivor Median (Q1-Q3)	Group survivor Median (Q1-Q3)	
ICUA WBC	8.72 (6.21-11.0)	7.64 (6.16-10.4)	0.301
3rd day WBC	10.7 (7.77-13.5)	8.4 (6.43-11)	0.010*
5th day WBC	11.9 (9.15-15.47)	7.91 (6.51-10.55)	0.001*
ICUA PLT	238.0 (173-307)	263 (197-385)	0.228
3rd day PLT	261.0 (192-366)	302 (242-415)	0.054
5th day PLT	271.5 (180.50-373.50)	333 (268-466)	0.001*
ICUA NEU #	7.65 (5.01-10.43)	5.63 (3.97-7.99)	0.001*
3rd day NEU #	9.33 (6.76-11.6)	6.19 (4.28-8.8)	0.001*
5th day NEU #	9.92 (7.24-13.25)	5.99 (4.34-8.9)	0.001*
ICUA NEU %	85.0 (79.8-89)	75.5 (65.7-82)	0.001*
3rd day NEU %	86.0 (82-90)	74.4 (66-81.6)	0.001*
5th day NEU %	87.35 (81.45-90.58)	73.7 (65-80.3)	0.001*
ICUA LYM #	0.75 (0.53-1.05)	1.04 (0.76-1.6)	0.001*
3rd day LYM #	0.65 (0.53-0.85)	1.15 (0.77-1.5)	0.001*
5th day LYM #	0.78 (0.52-1.04)	1.18 (0.88-1.41)	0.001*
ICUA LYM %	8.5 (5.6-12.1)	13.1 (9.5-22.5)	0.001*
3rd day LYM %	6.7 (5.1-9.4)	13.55 (9.4-22)	0.001*
5th day LYM %	7.95 (5.20-11.05)	14.9 (9.50-20.2)	0.001*
ICUA MONO #	0.48 (0.26-0.69)	0.63 (0.36-1.1)	0.005*
3rd day MONO #	0.5 (0.34-0.72)	0.74 (0.51-1.14)	0.001*
5th day MONO #	0.58 (0.31-0.79)	0.79 (0.58-1.03)	0.010*
ICUA MONO %	5.1 (3.7-7.8)	7.6 (5.10-11.1)	0.001*
3rd day MONO %	5.1 (3.3-7)	9.35 (5.8-12)	0.001*
5th day MONO %	4.3 (2.85-6.35)	10.00 (7.3-12.9)	0.001*
ICUA EO #	0.01 (0-0.05)	0.03 (0-0.1)	0.017*
3rd day EO #	0.01 (0-0.04)	0.07 (0.01-0.16)	0.001*
5th day EO #	0.05 (0.01-0.14)	0.08 (0.03-0.14)	0.101
ICUA EO %	0.1 (0-0.5)	0.3 (0.00-1.4)	0.011*
3rd day EO %	0.2 (0-0.3)	0.9 (0.10-2)	0.001*
5th day EO %	0.3 (0.10-1.4)	1 (0.20-1.8)	0.025*
ICUA NLR	9.75 (6.60-16.56)	6.15 (3.35-7.78)	0.001*
3rd day NLR	13.52 (10.20-17.58)	5.78 (3.01-8.73)	0.001*
5th day NLR	11.98 (9.15-19.49)	5.42 (3.42-8.29)	0.001*
ICUA PLR	355 (244.68-486.08)	234.88 (173.08-362.20)	0.001*
3th day PLR	392.21 (262.71-566.67)	324.62 (171.58-420.75)	0.020*
5th day PLR	339.38 (198.45-514.15)	330.50 (204.76-462.50)	0.769
ICUA SII	2296.8 (1546.12-4386.50)	1379.38 (717.74-2477.21)	0.001*
3rd day SII	3521.4 (2240.00-5072.73)	1673.72 (1050.00-2820.45)	0.001*
5th day SII	2898.08 (1974.23-5348.8)	1710.11 (1069.50-398.09)	0.011*

WBC: White blood cell; PLT: Platelet; NEU #: Neutrophil count; NEU %: Neutrophil percentage; LYM #: Lymphocyte count; LYM %: Lymphocyte percentage; MONO #: Monocyte count; MONO %: Monocyte percentage; EO #: Eosinophil count; EO %: Eosinophil percentage; ICUA: Intensive care unit admission; NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio; PLR: Platelet- lymphocyte ratio; SII: Systemic immune-inflammation index; \*p<0.05

**Table 3. Comparison of blood gas parameters between group nonsurvivor and group survivor**

	Groups		p-value
	Group nonsurvivor Median (Q1–Q3)	Group survivor Median (Q1–Q3)	
ICUA pH	7.41 (7.34–7.49)	7.4 (7.32–7.47)	0.107
3rd day pH	7.4 (7.35–7.44)	7.41 (7.35–7.45)	0.455
5th day pH	7.36 (7.32–7.4)	7.4 (7.38–7.43)	0.001*
ICUA PCO <sub>2</sub>	32 (2.2–41)	34 (30–44)	0.048*
3rd day PCO <sub>2</sub>	38 (33–45.)	40 (35–45)	0.223
5th day PCO <sub>2</sub>	40 (36.5–48.5)	41 (38–46)	0.505
ICUA PO <sub>2</sub>	49 (44–56)	55 (49–59)	0.004*
3rd day PO <sub>2</sub>	56 (52–62)	59.5 (52–65)	0.107
5th day PO <sub>2</sub>	58.5 (51–63)	65(60–78)	0.001*
ICUA PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	51 (44–59)	65 (50–80)	0.001*
3rd day PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	57 (51–68)	69 (56–112)	0.001*
5th day PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	58.5 (50.5–66.5)	120 (65–160)	0.001*

ICUA, intensive care unit admission, \*p<0.05

**Table 4. Comparison of intensive care admission values and the fifth day values between group nonsurvivor and group survivor**

	OR (95% CI)	p-value
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	1.094 (1.031–1.160)	0.003*
HCT	0.471 (0.254–0.872)	0.017*
MONO %	1.608 (1.090–2.372)	0.017*
EO #	0.000 (0.000–0.002)	0.004*

Logistic regression;  $\alpha$ : 0.05; Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0.656; \*p<0.05; HCT: Hematocrit; MONO %: Monocyte percentage; EO #: Eosinophil count.

Blood type (A) was found to be the most common blood type among COVID-19 patients (53.53%). It was followed by blood type (O) (34.50%).

## DISCUSSION

The current study revealed that, laboratory results can be used as parameters associated with mortality in COVID-19 patients. APACHE II scores, NIVD and MVD were detected higher in group nonsurvivor. NLR, PLR, and SII values were higher in group nonsurvivor. The change in PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, HCT, MONO % and EO # values affected the mortality status.

In a study including 52 patients, 32 (61.5%) patients died within 28 days (10). In another study 54 (28%) of 191 patients died (3). A study including 119 COVID-19 patients, While 90 patients (75.6%) were discharged, the resudiary 29 patients (24.4%) died (8). The median age of group nonsurvivor patients was 61. Seventy-one of 142 patients (50%) died in the present study.

Deng et al. in their study found a significantly higher level of WBC at admission, while patients who died had a low lymphocyte count and lymphocyte percentage. In patients who died, the percentage of lymphocytes continued to decrease during hospitalization (11). In a study including 452 patients (286 severe patients and 266 nonsevere patients), severe patients had higher leukocytes (4.9 10<sup>9</sup>/L vs. 5.6 10<sup>9</sup>/L) and neutrophils (4.3 10<sup>9</sup>/L vs. 3.2 10<sup>9</sup>/L). In severe patients, lower percentages of, eosinophils (0.0% vs. 0.2%), and monocytes (6.6% vs. 8.4%), basophils (0.1% vs. 0.2%) were observed (12). In the study of Guan et al., at the time of application, 83.2% of the patients had lymphocytopenia, 36.2% had thrombocytopenia, and 33.7% had leukopenia (13). In another trial, out of 45 patients in the severe type group, 21 patients (46.7%) were diagnosed with lymphopenia, and 16 patients (35.6%) were diagnosed with eosinopenia. It has been stated that lymphopenia and eosinopenia can be used as markers in disease severity and follow-up in COVID-19 patients (14). In another study, the baseline

lymphocyte count was significantly lower in those who died than those who survived. The lymphocyte count returned to normal during the hospital stay in survivors. Severe lymphopenia was observed until death in those who died (3). In the study of Wang *et al.*, 70.3% of patients had lymphopenia (15). Wu *et al.* in their study compared those who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) with those who did not. Of 197, 126 (64%) had lymphocytopenia, 68 (34.5%) had neutrophilia, and 46 (23.4%) had leukocytosis. Platelet counts did not differ between patients with ARDS and patients without ARDS (16). In the study of Zhang *et al.*, WBC, NEU %, and absolute NEU # were higher in the critically ill group than noncritical ones. LYM #, LYM %, MONO %, and lymphocyte–monocyte ratio (LMR) were lower than those in the critically ill group (17).

Evaluation of the NLR can help detect severe cases early and initiate timely and effective treatment, which can reduce the overall mortality of COVID-19 (18). Platelets are important immune cells that play an important role in hemostasis, angiogenesis innate immunity, coagulation, inflammatory response, maintenance of vascular integrity (19). The platelet counts recorded in those who died were 191 (63) and 164 (74) in survivors; a statistical test was not presented (10). A low platelet count is incorporated with a rised risk of death and serious illness in COVID-19 patients and should therefore be considered as a clinical indicator of disease worsening during hospital stay (5). In the present study, at the time of the ICUA and in the third day, no was significant difference between group nonsurvivor and group survivor in platelet counts. However, platelet counts were significantly decreased in the fifth day in group nonsurvivor. PLR is more valuable than platelet or lymphocyte counts alone, as it reflects both clustering and inflammatory pathways and predicts various inflammations (20). Yang *et al.* detected a specificity of 0.636 and a sensitivity of 0.88 for the NLR in defining the prognosis of severely sick COVID-19 patients. Severe patients' PLR, NLR, and LMR were found to be significantly higher than those of nonsevere patients (21). SII has been recommended as a prognostic indicator in the pursuing of patients with sepsis as an index that defines the instability in the inflammatory response (22). In another study, patients who died had significantly higher NLR

and SII values compared to survivors. SII independently predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients at admission, and it can help early risk stratification in this group (8). In the present study, except PLR on the fifth day, NLR, PLR, and SII values were higher in group nonsurvivor than group survivor at the ICU admission and in the third and the fifth days.

In the study of Deng *et al.*,  $PO_2/FiO_2$  ratio was significantly lower in patients who died (10). Another study showed that, patients who died had lower blood oxygen saturation (11). In this study, at the time of to the ICUA, both groups'  $PO_2$  value was under 60 mmHg. It was lower in group nonsurvivor than group survivor. At the time of ICUA, and in the third and fifth days,  $PO_2/FiO_2$  values were lower in group nonsurvivor compared to group survivor. It is known that progressive hypoxemia generally suggests poor prognosis in lung diseases, and hypoxemia indicators are used to evaluate the severity of COVID-19 (23).

There were some potential limitations to this study. This was a retrospective, single-center study with a small sample. The reason for the patients' application to the hospital and the acute treatment of patients could not be obtained from the patient files.

As a conclusion, in light of these data, evaluating the prognosis of the disease at an early stage and applying treatment can effectively decrease the mortality rate.

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

**Author Contribution:** RK, YO, A D and FO conceived and designed the study. RK collected the data. AD analysed and interpreted the data. RK, YO and FO prepared and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript accepted for publication.

**Ethical approval:** Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Ethics Committee approved this study (Date: 24.08.2020, No: 2020-17-19).

**Acknowledgements:** The authors would like to thank Enago ([www.enago.com](http://www.enago.com)) for the English language review

## REFERENCES

- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. <https://www.who.int>. Accessed January 31, 2022.
- Sun X, Wanga T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine and Growth Factor Rev.* 2020;53:38–42.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620–2629.
- Lippia G, Plebanib M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148.
- Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019;78 (5):339–348.
- Peng J, Qi D, Yuan G, Deng X, Mei Y, Feng L et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020;34(10): e23475.
- Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules.* 2020;25(23):5725.
- Kucukcan NE, Kucukcan A. The relationship between hemogram parameters with clinical progress in COVID-19 patients. *Dicle Med J.* 2020;47(4):763-769
- 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;8(5):475–481.
- Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(11):1261–1267.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, W. Liang, C. Ou, J. He et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
- Sun D, Zhang D, Tian R, Li Y, Wang Y, Cao J et al. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: A sentinel? *Clinica Chimica Acta* 2020;508:122–9.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xue S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943.
- Zhang H, Cao X, Kong M, Mao X, Huang L, He P et al. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 (6):780–787.
- Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):647.
- Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets.* 2015;26 (4):286-292.
- Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei L, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-1541.
- Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504.
- Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Teran-González JO, Alvarado L, Zavala M, Franco R et al. Systemic immune inflammatory index in sepsis. *Med. Int. M´ex.* 2017;33(3),303–309.
- 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 (10223):497–506.



# Prostat Kanseri Kemik Metastazına Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler

## Factors Affecting Survival in Patients Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer Bone Metastasis

Selahattin MENTEŞ<sup>1</sup>, Feryal KARACA<sup>1</sup>, Siddık KESKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü, Van, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, prostat kanserlerinde metastatik kemiğe radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım üzerine etkili olabileceği düşünülen faktörlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Prostat kanserinin kemik metastazı nedeniyle radyoterapi almış olan 92 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Yetmiş yaşından küçük hastalarda %57.1 oranında ölüm gözlenirken, >70 yaş hastalarda bu oran %74 olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin karşılaştırılmasında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark görülmesine de >70 olan hastaların ≤70 hastalara göre ölüm riskinin 2.135 kat daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (p>0.05). Visseral organ metastazı ile birlikte kemik metastazı olan hastalarla, yalnız kemik metastazı olan hastaların sağ kalımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur (p<0.01). Akciğer metastazı ile birlikte kemik metastazı olan ve karaciğer metastazı ile birlikte kemik metastazı olan hastaların hepsi (%100) ölmüştür, yalnız kemik metastazı olan hastalarda ise ölüm oranı %49.2'ye düşmüştür. Radyoterapi sahası ile ölüm oranı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Sonuç:** Hastanın visseral organ metastazı, evlilik durumu, tanı anındaki Gleason skoru, yaşı ve kilosu metastatik kemiğe radyoterapi uygulanan prostat kanserli hastaların sağ kalımını etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kemik metastazı, Prostat kanseri, Radyoterapi, Sağ kalım

### Abstract

**Objective:** This study aimed to compare the factors that are thought to affect the survival of patients who received radiotherapy to the metastatic bone in prostate cancers.

**Material and Methods:** The study included 92 patients who received radiotherapy for prostate cancer bone metastasis.

**Results:** While death was observed with a rate of 57.1% in patients aged ≤70 years, this rate was determined as 74% in patients aged >70 years. Although there was no statistically significant difference in comparing these values, it was observed that patients aged >70 years tend to have a 2.135 times higher risk of death compared to patients aged ≤70 years (p>0.05). When the survival of patients with visceral organ metastasis and bone metastasis was compared with those with only bone metastasis, a statistically significant result was observed (p<0.01). While all (100%) patients who had bone metastasis with lung metastasis and had bone metastasis with liver metastasis died, the mortality rate decreased to 49.2% in patients with only bone metastasis. The relationship between the radiotherapy portal and mortality was not statistically significant.

**Conclusion:** A patient's visceral organ metastasis, marital status, Gleason score at the time of diagnosis, age, and weight affect the survival of patients with prostate cancer treated with radiotherapy to the metastatic bone.

**Keywords:** Bone metastasis, Prostate cancer, Radiotherapy, Survival

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

**Telefon:** +905054071993

**Email:** feryalkaraca@gmail.com

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

**Geliş tarihi:** 14.01.2021

**Kabul tarihi:** 18.04.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.860872

## GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden birisi olup, dünyadaki kanserlerin yaklaşık olarak %15 kadarını oluşturmaktadır (1,2). Prostat, meme ve akciğer kanseri olan hastaların, yaklaşık olarak %85'inde kemik metastazı (KM) olma riski bulunmaktadır. PK tanısı konulan hastaların takipleri sırasında %1.7–11.9 kadarında KM gözlenmektedir (3,4). KM'de ağrı, kırık, pending kırık, parapleji ve pleji gibi semptomlar gözlenebilmektedir.

Sınırlı sayıda KM olan hastalar, çoklu KM'ye sahip hastalara göre daha iyi prognoz göstermektedir. KM'li hastalarda sürviyi, primer tümörün yerleşim yeri, beyin metastazı ve visseral organ tutulumları belirlemektedir. Günümüzde yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ile KM'li hastaların hayat kalitesi ve sağ kalım süreleri artmaktadır. Prostat kanseri kemik metastazında primer tedavi olarak androgen blokaj tedavisi (ABT) verilmektedir. Bu hastalarda son yıllarda ABT tedavisine kemoterapi (docetaxel) veya abiraterone acetate da eklenmiştir (5,6). KM'li hastaların hem ağrı palyasyonunu sağlamak hem de hayat kalitesini arttırmak için radyoterapi (RT) verilmektedir (7,8). İki bin on dokuz yılında European Association of Urology (EAU) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN), düşük volümlü metastazı olan M1 hastalar için ABT tedavisi ile kemiğe yönelik RT önermiştir (5,6).

Bizim çalışmamızda, prostat kanserlerinde metastatik kemiğe radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım üzerine etkili olabileceği düşünülen faktörlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, Nisan 2016-Şubat 2020 tarihleri arasında primeri PK olan KM nedeniyle başlangıç tedavisinde RT almış 92 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar No:75/2020). Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

### Radyoterapi

Doksan hastaya yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity-Modulated Radiation Therapy IMRT) tedavi yöntemi ile 30Gy, bir hastanın tek lezyonuna 800cGy stereotaktik vücut radyoterapisi (Stereotactic Body Radiotherapy SBRT), bir hastanın tek lezyonuna 1500cGy SBRT yöntemi ile eksternal palyatif RT verilmiştir.

## İstatistiksel analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi yapılmıştır. Ortanca sağ kalım süresini belirlemek üzere Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır. Ayrıca, hastalarda ortanca sağ kalım sürelerine etkili olabilecek değişkenleri belirlemek üzere Cox regresyon modeli kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (version 20) istatistik paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 73.91 yıl (60-89), boy ortalaması 163.18 cm (155-177) ve ağırlık ortalaması 70.23 kg (62-85) olarak bulunmuştur. Hastalar ortalama 22.25 ay (5-32) süre takip edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen kategorik değişkenler ve bu değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler **Tablo 1**'de verilmiştir. Hastaların 52'si (%57.8) evli iken, 21'i (%23.3) bekar, 17'si (%18.9) dul idi. Hastaların %45.7'si 70 yaş ve altında, %54.3'ü 70 yaş üzerindedir. Akciğer metastazı ile birlikte KM olan 22 (%23.9) ve karaciğer metastazı ile birlikte KM olan 9 (%9.8) hasta mevcuttu. Ortalama 22.25 ay (5-32) takip sürecinde 61 (%66.3) hasta ölmüşken, 31 (%33.7) hasta halen yaşamaktadır. Çalışmaya dâhil edilen KM hastalara eksternal RT verilmiştir. Hastaların hiçbirinde beyin metastazı görülmemiştir.

Ölüm oranı ile ilişkili olabilecek değişkenleri belirlemek üzere; ölüm oranlarının yaş grubuna göre dağılımını **Tablo 2**'de verilmiştir. Yetmiş yaş altı olan hastalarda %57.1 oranında ölüm gözlenirken >70 olan hastalarda bu oran %74 olmuştur. Bu değerler karşılaştırıldığında, her ne kadar istatistiki olarak anlamlı sonuç bulunmamış olsa da >70 olan hastalarda ölüm oranı riskinin 2.135 kat daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ). Sağ kalım süreleri ortalaması 23.21 ay (95% Güven Aralığı: 21.179-25.249) olarak bulunurken, ortanca sağ kalım süreleri 29 ay (%95 güven aralığı: 27.252-30.748) olarak bulunmuştur.

**Tablo 3**'te KM ile birlikte visseral organ metastazı olan hastalarda ölüm oranı oranları verilmiştir. Akciğer metastazı ile birlikte KM olan hastaların tümü ölmüştür (%100). Benzer şekilde karaciğer metastazı ile birlikte KM olan hastaların da tümü ölmüştür (%100). Yalnız KM olan 31 (%50.8) hasta halen yaşamakta ilken, 30

Tablo 1. Sosyodemografik ve tedavi özellikleri

		n	%
Yaşanılan yer	Adana	56	60.9
	Ceyhan	24	26.1
	Kozan	6	6.5
	Yumurtalık	6	6.5
Medeni hal	Evli	52	57.8
	Bekar	21	23.3
	Dul	17	18.9
Yaş	≤70	42	45.7
	>70	50	54.3
Tanı anında primerin T evresi	T2c	6	6.5
	T3a	8	8.7
	T3b	44	47.8
	T4	34	37.0
Tanı anında kan PSA düzeyi	≤10	14	15.2
	10-20	46	50.0
	>20	32	34.8
Tanı anında Gleason skoru	2-6	38	41.3
	7	33	35.9
	8-10	21	22.8
KM tanısı anında ECOG	2	8	8.7
	3	52	56.5
	4	32	34.8
KM tanısı anında visseral organ metastaz durumu	Var	31	33.7
	Yok	61	66.3
RT sahası	Pelvis	5	5.4
	Ekstremiteler	17	18.5
	Vertebra	29	31.5
	Diğer	9	9.8
	2>	32	34.8
Metastaz	Akciğer+Kemik Metastazı	22	23.9
	Karaciğer+Kemik Metastazı	9	9.8
	Yalnız Kemik Metastazı	61	66.3
KM tanısı anında evreleme metodları	Sintigrafi	14	15.2
	PET	31	33.7
	PSMA PET-CT	16	17.4
	MRG	9	9.8
	İkiden Fazla Tanı Yöntemi	22	23.9
Sağ kalım durumu	Yaşıyor	31	33.7
	Ölü	61	66.3

KM: Kemik Metastazı, RT: Radyoterapi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans skoru, PSA: Prostat Spesifik Antijen, PET: Pozitron Emisyon Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

(49.2 %) hasta ise ölmüştür. **Tablo 3**'te görüldüğü üzere; visseral organ metastazı olan hastalarla, yalnız KM olan hastaların sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). KM'ye akciğer (22) ve karaciğer (9) metastazlarının eşlik ettiği hastalarda ölüm oranı %100 iken, yalnız KM olan hastalarda ölüm oranı % 49.2 olarak bulunmuştur.

Ölüm oranlarının, RT sahasına göre dağılımı **Tablo 4**'te verilmiştir. RT sahası ile ölüm oranı arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamış olmakla birlikte, en yüksek ölüm oranı % 82.4 ile ekstermite metastazı olan hastalarda gözlenmiştir. Bunu %80 ile pelvis metastazı, %55.2 ile vertebra metastazı olan hastalar izlenmiş ve en düşük ölüm oranı ise %44.4 ile diğer kemik bölgelerine metastazı olan hastalarda izlenmiştir. İki den fazla kemikte metastazı olan hastalarda ölüm oranı % 71.9 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, RT sahasına göre mortalite oranları %82.4 ile % 44.4 arasında değişim göstermiştir.

Değişkenlerin ayrı ayrı etkilerinin yanı sıra, ölüm oranıyla birlikte olan etkilerini de belirlemek üzere Cox regresyon analizi yapılmış ve analiz sonuçları **Tablo 5**'te özetlenmiştir. Referans Kategorisi (RK) belirlenerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Sürekli değişkenlerden boy ve ağırlık değişkenlerine ait katsayılar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre KM olan hastaların ağırlıklarındaki 1 kilogramlık artışın ölüm oranı riskini yaklaşık 1.3 kat artırdığı söylenebilir. Diğer yandan KM olan hastalarda boydaki her 1 santimetrelilik artış ölüm riskini  $[(100\% - (100\% \times 0.903)) = 9.7\%]$  yaklaşık %10 azaltmaktadır.

Kategorik değişkenlerden evlilik durumu dul kategorisinde olan hastalarla, evli olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Dul olan hastaların ölüm riski, evli olan hastalara göre 3.2 kat daha fazlaydı.

Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da Gleason skoru 2-6 arasında olan hastalarda Gleason skoru 8-10 arasında olan hastalara göre ölüm oranı ris-

**Tablo 2. Sağ kalımın yaşa göre dağılımı**

Yaş grupları	Sağ kalım durumu		Toplam
	Yaşıyor	Ölü	
≤70	18 (%42.9)	24 (%57.1)	42 (%100)
>70	13 (%26.0)	37 (%74)	50 (%100)

Ki-kare = 2,903; p = 0.088

Odds Oranı (OR): 2.135; %95 Güven Aralığı (0.886 - 5.142)

**Tablo 3. Sağ kalımın metastazın yerine göre dağılımı**

Metastaz yeri	Sağkalım Durumu		Toplam
	Yaşıyor	Ölü	
Akciğer+KM	0 (%0.0)	22(%100)	22(%100)
Karaciğer+ KM	0 (%0.0)	9 (%100)	9 (%100)
Yalnız KM	31 (%50.8)	30 (%49.2)	61 (%100)

Ki-kare=23.76; p = 0.001

KM: Kemik Metastazı

**Tablo 4. Hastaların ölüm oranlarının RT aldıkları alanlara göre dağılımı**

RT sahası	Sağkalım Durmu		Toplam
	Yaşıyor	Ölü	
Pelvis	1(%20)	4 (%80)	5 (%100)
Ekstremitte	3 (%17.6)	14 (%82.4)	17 (%100)
Vertebra	13 (%44.8)	16 (%55.2)	29 (%100)
Diğer	5 (%55.6)	4 (%44.4)	9 (%100)
2> metastaz	9 (%28.1)	23 (%71.9)	32 (%100)

Ki-kare=6.36; p = 0.174

RT: Radyoterapi

Tablo 5. Cox regresyon analizi sonuçları

	Beta	St. Hata	Wald	p	Odds Oranı	% 95 Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Primerin Tanısı anında yaş (yıl)	0.043	0.032	1.868	0.172	1.044	0.981	1.111
Boy (cm)	-0.102	0.052	3.879	0.049	0.903	0.816	1.000
Ağırlık (kg)	0.120	0.045	7.263	0.007	1.128	1.033	1.231
Bekar	-0.248	0.545	0.206	0.650	0.781	0.268	2.273
Dul	1.167	0.516	5.116	0.024	3.213	1.169	8.836
Evli Referans kategori, (RK)							
Tanı Anında PSA ≤10	-1.326	0.539	6.055	0.014	0.266	0.092	0.763
Tanı Anında PSA 10-20	-0.720	0.467	2.380	0.123	0.487	0.195	1.215
Tanı Anında PSA ≤10, (RK)							
Tanı Anında Gleason skoru 2-6	-0.423	0.446	0.901	0.343	0.655	0.273	1.570
Tanı Anında Gleason skoru 7	-0.397	0.492	0.649	0.421	0.673	0.256	1.766
Tanı Anında Gleason 8-10 (RK)							
MRG	0.988	0.478	4.272	0.039	2.686	1.052	6.8
İkiden Fazla Yöntem	0.514	0.687	0.560	0.454	1.673	0.435	6.434
Sintigrafi (RK)							

MRG: Manyetik Rezonans görüntüleme, RK: Referans kategori, PSA: Prostat spesifik antijen

kinin [(100%-(100%×0.655)= 34.5%] yaklaşık olarak %35 daha düşük olduğu söylenebilir.

Diğer yandan, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tanı konan hastaların sintigrafi yöntemi ile tanı konularına göre ölüm oranı riski yaklaşık 2.7 kat daha yüksek bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Primeri PK olan hastalarda KM gelişme riski primeri solid kanser olan hastalara göre daha fazladır. PK'de KM genellikle aksiyel iskelet kemiklerinde ve pelvis kemiklerinde görülür. İlerlemiş PK olan hastaların yaklaşık %85'inde KM görülmekle birlikte bunlar sıklıkla vertebra, pelvis kemikleri ve kostaları tutmaktadır (9).

Omurga ve skapula, vertebra gibi üç boyuta sahip olan kemiklerde, KM'den şüpheleniliyorsa tanı koymak için MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Kemik sintigrafisi KM'leri göstermede direk grafiden daha duyarlıdır. PET-CT ise KM'nin tespitinde, MRG ve kemik sintigrafisinden daha üstündür (10). PSMA PET-CT ile konvansiyonel yöntemlerle görülemeyen lezyonlar tespit edilebilmektedir (11). Kemik metastazının primer tedavisi RT'dir. KM'ye sahip olan hastalarda ağrıyı azaltmak, patolojik kırık gelişmesini önlemek, kemik fonksiyonların iyileştirmek, yaşam kalitesini arttırmak ve yaşam süresini uzatmak amaçlanmaktadır (10).

Nørgaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kemik metastazı olan prostat kanserli hastaların %47'sinde 1 yıllık sağ kalım gözlenmiştir (12). Bizim yaptığımız çalışmada KM nedeniyle RT görmüş olan tüm (%100) hastaların ortalama sağ kalım süreleri 2 yıldan az idi (23.21 ay olarak bulunmuştur) (p>0.05) (Tablo 2).

Daha önce yapılan çalışmalarda (13,14) primeri PK olan KM'li hastalarının ortalama yaşları 61-65 arasında iken bizim yaptığımız çalışmada hastaların ortalama yaşları 73.91 yıl (60-89) olarak bulunmuştur. Zhao ve arkadaşları primeri PK olan KM'li >70 yaş hastaların sağ kalım sürelerinin, ≤70 yaş olan hastalara göre daha az olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada ise >70 yaş hastalarda, ≤70 yaş hastalara göre ölüm riskinin 2.135 kat daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Guo ve arkadaşları, prostat kanserine bağlı KM olan hastalarda en sık metastazın akciğere, ardından da karaciğere olduğunu belirtmişlerdir (16). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 3). Zhao ve arkadaşları visseral organ metastazı ile birlikte KM olan hastaların sağ kalım sürelerinin yalnız KM olan hastalara göre daha az olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada, kemik metastazına akciğer ve karaciğer metastazlarının eşlik ettiği hastaların hepsi (%100) ölürken, visseral organ metasta-



zı olmayıp yalnız KM olan hastalarda ölüm oranının %49.2'ye gerilediği gözlenmiştir. Visseral organ metastazı ile birlikte KM olan hastaların sağ kalım süreleri ile yalnız KM olan hastaların sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (Tablo 3).

Mayadağlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kanser hastalarında KM'lerin yerleri sıklık sırasına göre vertebra %69, pelvis %41, femur %25, üst ekstremiteler %15, kraniyum %14 olarak tespit edilmiştir (10). Bizim yaptığımız çalışmada ise en sık kemik metastazı yerinin %31.5 ile vertebralar olduğu görülmüştür. Metastaz yerlerine göre RT verilen hastaların sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır (Tablo 4).

Zhao ve arkadaşları hiç evlenmemiş olan prostat kanserine bağlı KM olan hastaların sağ kalım sürelerinin kötü olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada ise dul hastaların ölüm oranlarının evli olanlara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 5). MRG ile KM tanısı konan hastaların ölüm riski yaklaşık 2.7 kat daha yüksek bulunmuştur.

Feng Zhao ve arkadaşları yaptığı çalışmada PK tanısı anındaki Gleason skoru  $\geq 8$  olan hastaların sağ kalım sürelerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim yaptığımız çalışmada da Gleason skoru 8-10 arasında olan hastaların ölüm riskinin, Gleason skoru 2-6 arasında olan hastalara göre %35 daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Eksternal RT prostat kanserine bağlı KM olan birçok hastada ağrı palyasyonu için etkili bir tedavidir. Hastaların KM'nin yeri ve kliniğine göre birçok RT doz şemaları bulunmaktadır. Hastanın metastatik lezyonunun yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak doz/fraksiyonlar değişebilmektedir. Birçok çalışmada tek fraksiyonasyon RT verilen hastalarla multipl fraksiyonasyon RT verilen hastaların aynı semptomatik palyasyonu sağladığı gösterilmiştir (17). Bizim yaptığımız çalışmada prostat kanserine bağlı KM olan hastalara 30Gy IMRT, 1x800cGy SBRT, 1x1500cGy SBRT yöntemi ile eksternal palyatif RT verilmiştir.

## SONUÇ

Prostat kanserine bağlı KM olan hastaların, KM'lerine RT vererek sağ kalım sürelerini takip ettiğimiz çalışmamızda; visseral organ tutulumu olmayıp yalnız KM olan hastaların sağ kalım sürelerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Aksine KM ile birlikte akciğer veya kara-

ciğer metastazı olan hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde dul olan hastaların evlilere, >70 yaş hastaların  $\leq 70$  yaş hastalara kıyasla sağ kalım sürelerinin daha az olduğu görülmüştür.

**Etik Onam:** Çalışmaya başlamadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar No:75/2020). Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

**Çıkar Çatışması ve Finans Durumu:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Yazar Katkı oranı:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

## KAYNAKLAR

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH et al. Cancer treatment and survivorship statistics CA. Cancer J Clin. 2016;66(4):271-289.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):359-386.
3. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: A population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011;14(2):177-183.
4. Zhuo L, Cheng Y, Pan Y, Zong J, Sun W, Xu L et al. Prostate cancer with bone metastasis in Beijing: an observational study of prevalence, hospital visits and treatment costs using data from an administrative claims database. BMJ Open. 2019;9(6):e028214.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer (Version 2.2021). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf). Accessed 16 March 2021.
7. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist. 2007;12:20-37.
8. Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, Hutton B, Clemons M, Wheatley-Price P. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2015;89:197-202.
9. Büyükalpelli R. Prostat kanserinde ağrı ve tedavisi. Üroonkoloji Bülteni. 2009;1:7-13.
10. Mayadağlı A, Bulut G, Ekici K. Metastatik Kemik Tümörlerine Yaklaşım. J Kartal TR. 2011;22(1):49-55.
11. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(3):397-403.
12. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). J Urol. 2010;184(1):162-167.

13. Bandini M, Marchioni M, Preisser F, Zaffuto E, Tian Z, Tilki D et al. Survival after radical prostatectomy or radiotherapy for locally advanced (cT3) prostate cancer. *World J Urol.* 2018;36(9):1399–1407.
14. Preisser F, Mazzone E, Knipper S, Nazzani S, Bandini M, Shariat SF et al. Rates of positive surgical margins and their effect on cancerspecific mortality at radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):130–139.
15. Zhao F, Wang J, Chen M, et al. Sites of synchronous distant metastases and prognosis in prostate cancer patients with bone metastases at initial diagnosis: a population-based study of 16,643 patients. *Clin Trans Med.* 2019;8:30.
16. Guo Y, Mao S, Zhang A, Wang R, Zhang Z, Zhang J et al. Prognostic significance of young age and non-bone metastasis at diagnosis in patients with metastatic prostate cancer: a SEER population-based data analysis. *J Cancer.* 2019;10(3):556–567.
17. Hartsell WF, Scott CB et al. Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(11):798–804.

# Hemşirelik Öğrencilerinde Ruhsal Sağlık, Yorgunluk ve Uyku Kalitesi Arasındaki İlişki: Kesitsel Bir Çalışma

## The Relationship Between Mental Health Status, Fatigue and Sleep Quality in Nursing Students: A Cross-Sectional Study

Feyza NAZİK<sup>1</sup>, Faruk DİŞLİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği, Bingöl, Türkiye

<sup>2</sup> Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Bingöl, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma hemşirelik öğrencilerinin ruhsal sağlık, yorgunluk ve uyku kaliteleri arasındaki ilişkiyi ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapılmıştır. Çalışmanın evreni 247 hemşirelik öğrencisidir. Örneklem 230 öğrencidir. Verilerin toplanmasında sosyo-demografik özellikler, Genel Sağlık Anketi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi kullanılmıştır. Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Öğrencilerin yaş ortalamaları 21.4±3.6 idi. Yüzde 9.6'sının kronik hastalığı bulunmaktaydı. Hiç sigara içmeyen öğrenci oranı %52.6; uyku düzeni olmayan öğrenci oranı ise % 52.2 idi. Kronik hastalığı olan ve düzensiz uykusu olan öğrencilerin genel sağlık ölçeği puan ortalaması anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Düzenli sigara içen, 3. sınıfta okuyan ve düzensiz uykusu olan öğrencilerin uyku kaliteleri anlamlı olarak düşüktü. Öğrencilerin uyku kalitesi ile yorgunluk ve genel sağlık durumları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki vardı.

**Sonuç:** Öğrencilerin uyku kaliteleri ve genel sağlık durumlarının kötü olduğu belirlenmiştir. Uyku kalitesinin düzeltilmesi, ruhsal sağlığın korunması için olumlu sağlık davranışlarının kazandırılması önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Depresyon, Hemşirelik, Uyku

### Abstract

**Objective:** This study was conducted in order to determine the mental health, fatigue and sleep quality of nursing students and affecting factors.

**Material and Methods:** The study was a descriptive and cross-sectional study. The target of the study 247 nursing student. The sample was 230 students. Data were collected by using socio-demographic characteristics, general health Questionnaire, Fatigue Severity Scale and Pittsburgh Sleep Quality Index. Mann Whitney U test, Kruskal Wallis and Spearman Correlation tests were used for statistical evaluation.

**Results:** The mean age of the students was 21.4±3.6. The rate of those with chronic disease was 9.6%. The rate of students who have never smoked was 52.6% and the rate of those who do not sleep regularly was 52.2%. General health questionnaire mean score of students with chronic illness and irregular sleep was found to be significantly higher. The sleep quality of the students who smoke regularly, study in the 3rd grade and sleep irregularly were significantly lower. There was a positive significant relationship between the sleep quality of the students and their fatigue and general health status.

**Conclusion:** It was determined that the sleep quality and general health status of the students were bad. It is recommended to improve sleep quality and to gain positive health behaviors to protect psychological health.

**Keywords:** Depression, Nursing, Sleep

**Yazışma Adresi:** Feyza NAZİK, Bingöl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağ Hemşireliği, Bingöl, Türkiye

**Telefon:** +905302629257

**Email:** fnazik@bingol.edu.tr

**ORCID No (Sirasıyla):** 0000-0003-3865-6868, 0000-0002-0531-2746

**Geliş tarihi:** 24.02.2021

**Kabul tarihi:** 06.05.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.885827

## GİRİŞ

Üniversite yılları insan ömrünün ruhsal, fiziksel, sosyal ve bilişsel yönden önemli değişimlerinin yaşandığı kritik bir dönemdir (1). Ergenliğin son dönemlerine rastlayan üniversite yılları bireylerde bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Aileden ayrılma, yeni arkadaş ortamına uyum sağlama, mesleki eğitime başlanması gibi sorunlarla karşılaşılması ve etkin olarak baş edilememesi ruhsal durumda bozulma, yorgunluk, uykusuzluk, kaygı yaşamada artış, akademik başarısızlığa neden olabilmektedir (2). Psikolojik problemler, üniversite öğrencilerinin en fazla karşılaştığı ve onları destek almak zorunda bırakan sorunlardır (3). Depresyonun görülme sıklığı ergenlik ve genç yetişkinlik döneminde artmaktadır. Ayrıca depresyon 15-24 yaşlarda intihara ve yaşamı tehdit edici davranışlara yol açan Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları (DALY)'ndan sorumlu olan ana nedendir (4). Üniversite yıllarında gelişen depresyon intihar düşüncelerine, akademik başarının azalmasına, farklı sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir. Ayrıca öğrencilik yıllarında görülen depresyon, çalışma hayatında majör depresif bozukluğa dönüşebilir (5). Üniversite öğrencilerinin ruhsal ve fiziksel sağlıklarını etkileyecek olumsuzluklardan korunması sağlıklı bir toplum için önemlidir (3).

Uyku temel insan gereksinimlerinden biridir ve insan sağlığı için oldukça önemlidir (6). Uyku kalitesi, kişinin uandıktan sonra kendisini dinlenmiş ve zinde hissetmesidir. Üniversite öğrencilerinde uyku problemleri ve kalitesiz uyku genel popülasyona göre daha fazla görülmektedir (7). Uyku bozukluğu, akademik başarının azalmasına, sağlık sorunlarına, depresyon, konsantrasyon güçlüğü gibi durumlara sebep olmaktadır (6). Uykudan yoksun kalmanın en önemli sonuçlarından biride yaşamı olumsuz yönde etkileyen yorgunluktur. Yorgunluk, insanların hayatının birçok yönünde etkilidir. İnsanların faaliyetlerini ve yaşam rollerini gerçekleştirme yeteneklerini azaltarak, kişilerin hayatında olumsuzluklar oluşturur (8).

Üniversitede öğrenim gören öğrenciler yeni bir eğitim ortamı, yeni arkadaş çevresi, aileden ayrılma gibi nedenlerle pek çok stres faktörüyle karşılaşmaktadır. Hemşirelik eğitimi alan öğrencilerde bunlara ek olarak; teorik eğitim ile uygulamalı eğitimin olması, meslek üyeleriyle iletişim içinde olma zorunluluğu, uygulama saatlerinin fazlalığı gibi nedenler daha fazla stres oluşturabilir. Bu durum öğrencilerde ruhsal sıkıntılar, uyku bozuklukları ve yorgunluk problemlerini tetikleyebilir.

Bu durumda uygun baş edemeyen öğrenciler eğitimleri sırasında tükenmişlik sendromuna girebilir. Bu nedenle öğrencilerde görülen ruhsal sıkıntılar, uykusuzluk ve yorgunluk problemlerini belirlemek ve uygun profesyonel yardımda bulunmak önemlidir. Bu çalışma Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi hemşirelik bölümünde okuyan öğrencilerin genel sağlık durumlarını, uyku kalitelerini ve yorgunluk düzeylerini belirlemek amacı ile yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte epidemiyolojik bir araştırma olan çalışmanın evrenini Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi hemşirelik bölümünde okuyan 247 öğrenci oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini ise araştırmaya katılmayı kabul eden ve anketin uygulandığı günlerde dersine devam eden 230 öğrenci oluşturmaktadır. Çalışmaya katılım oranı %93'tür. Anket formu öğrencilere 1-8 Ekim 2018 tarihlerinde uygulanmıştır. Çalışma için Bingöl Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmıştır (20.02.2018-9). Öğrencilere çalışma hakkında bilgi verilerek "Bilgilendirilmiş Olur" formu imzalatılmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Veriler anket yöntemi ile toplanmıştır. Veri toplama formu, öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerinden oluşan 6 soru, Genel Sağlık Anketi-12, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeğinden oluşmaktadır.

**Genel Sağlık Anketi (GSA-12):** Ölçek David Goldberg tarafından 1972'de geliştirilmiştir. Türkiye'de geçerlilik-güvenirlilik çalışması 1996 yılında Kılınc tarafından yapılmıştır. Bireylerde ruhsal bozuklukları ortaya çıkarmayı amaçlayan, son bir haftadaki ruhsal belirtileri sorgulayan bir ölçektir. Özellikle depresyon ve bunaltı problemlerini tanımlamada kullanılır. Ölçeğin 12, 28, 30, 60 soru içeren biçimleri vardır. Bu çalışmada 12 soru içeren biçimi kullanılmıştır. Ölçek, her bireyin son zamanlardaki yakınmasının olup olmadığına dair soru ve "her zamankinden azdan" "her zamankinden çok daha fazlaya" uzanan dört maddeli cevaplardan oluşmaktadır. İlk iki maddeye verilen evet yanıtı "0" puan, son iki maddeye verilen evet yanıtı "1" olarak kodlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan "12", en düşük puan "0"dır. Araştırmada "2 ve üzerinde" puan alanlar GSA-12 sonucuna göre ruhsal sorunlar açısından riskli grup olarak kabul edilmiştir (9). Çalışmamızdaki Cronbach alfa değeri 0.75 olarak bulunmuştur.

**Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):** Kişide son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve bozuklukları hakkında fikir verir. Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ağargün ve arkadaşları tarafından geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (10). 24 sorudan oluşan PUKİ'de 19 soru bireysel cevaplanarak değerlendirilmeye alınmaktadır. Beş soru ise kişinin yatak arkadaşı tarafından cevaplanmakta ve değerlendirmeye alınmaktadır. Ölçeğin yedi alt boyutu vardır. Bunlar; öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğudur. Ölçekteki her bir madde 0 ile 3 arasında puan almaktadır. PUKİ toplam puanı alt ölçeklerden alınan puanların toplanması ile elde edilmektedir. Toplam PUKİ puanı 0-21 arasında değişmektedir. Puanın 5 ve altında olması uyku kalitesinin "iyi" olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki Cronbach alfa değeri 0.70 olarak bulunmuştur.

**Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞİ):** Günlük aktiviteler üzerine yorgunluğun etkisini belirlemek için kullanılan bir ölçektir. Krup tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlilik güvenilirlik çalışması Armutlu ve arkadaşları tara-

fından yapılmıştır. Ölçek dokuz ifadeden oluşan likert tipi bir ölçektir. Her bir ifade birden (hiç katılmıyorum) yediye (tamamıyla katılıyorum) kadar bireye uygun sayı seçilir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Puanın yükselmesi yorgunluğun arttığını göstermektedir (11). Çalışmamızdaki Cronbach alfa değeri 0.76 olarak bulunmuştur.

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS 16 paket programı kullanılmıştır. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılıma uymadığı görülmüştür. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerine bakıldığında; yaş ortalamaları  $21.4 \pm 3.6$  idi. Yüzde 64.3'ü kız olup %27.4'ü üçüncü sınıfta okumaktaydı. Kronik hastalığa sahip olma oranı %9.6 idi. Öğrencilerin %12.2'si

**Tablo 1. Öğrencilerin demografik özellikleri**

Sosyo-demografik özellikler	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	148	64.3
Erkek	82	35.7
Sınıf		
1	59	25.7
2	53	23.0
3	63	27.4
4	55	23.9
Kronik hastalık		
Var	22	9.6
Yok	208	90.4
Ekonomik durum		
Gelir gidere eşit	202	87.8
Gelir giderden az	28	12.2
Sigara içme durumu		
Hiç içmemiş	121	52.6
Düzenli içici	52	22.6
Ara sıra kullanıyor	57	24.8
Uyku düzeni		
Düzenli	39	17.0
Ara sıra uykusuz kalma	71	30.9
Düzensiz (uykuya dalmada sıkıntı yaşama. sık sık uyanma)	120	52.2



maddi durumunun yetersiz olduğunu belirtmiştir. Hiç sigara içmeyen öğrenci oranı %52.6; uyku düzeni olmayan öğrenci oranı ise %52.2 idi. Öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Öğrencilerin GSA-12 ölçeği puan ortalamaları  $3.39 \pm 0.2$  idi. Yorgunluk Şiddet Ölçeği puan ortalamaları  $41.6 \pm 11.3$ ; PUKİ ölçeği ortalaması ise  $7.2 \pm 2.5$  bulunmuştur. Öğrencilerin %23'ünün uyku kalitesi iyi iken %77'sinin kötü olarak bulunmuştur. Yüzde 62.6 öğrenci ruhsal hastalık yönünden risklidir (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Öğrencilerin PUKİ ve GSA-12 puanlarının dağılımları**

PUKİ değeri	n	%
İyi (5 puan ve altı)	53	23.0
Kötü (6puan ve üzeri)	177	77.0
GSA-12 değeri		
Normal	86	37.4
Ruhsal olarak riskli	144	62.6

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, GSA-12: Genel Sağlık Anketi

Çalışmamızda cinsiyet ile GSA-12, YŞİ ve PUKİ ölçekleri ortalaması arasında anlamlılık bulunmamıştır. Öğrencilerin okudukları sınıf ile PUKİ arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Kronik hastalığa sahip öğrencilerin GSA-12 ölçeği puan ortalamaları anlamlı olarak yüksekti. Düzensiz uykuya sahip öğrencilerde GSA-12, PUKİ ve YŞİ ölçeği puan ortalamaları anlamlı olarak yüksekti. Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerine göre GSA-12, PUKİ ve YŞİ ölçeklerinden aldıkları puan ortalamaları **Tablo 3**'te verilmiştir.

Çalışmamızda PUKİ ile GSA-12 arasında anlamlı pozitif yönde ilişki bulunmuştur ( $r = 0.382$ ;  $p = 0.001$ ). Aynı ilişki YŞİ ve PUKİ arasında da bulunmuştur ( $r = 0.161$ ;  $p = 0.015$ ). Öğrencilerin yorgunluk ve genel sağlık durumları arasında da pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ( $r = 0.175$ ;  $p = 0.008$ ). Öğrencilerin Pittsburgh Uyku Kalitesi ile Genel Sağlık Durumu ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği puan ortalamalarının dağılımı **Tablo 4**'te verilmiştir.

## TARTIŞMA

Uyku temel insan gereksinimlerinden birisi olmasına rağmen çalışmamızda öğrencilerin yarısından fazlasının düzensiz uykuya sahip olduğu bulunmuştur. Hemşirelik öğrencileri ile yapılan bir çalışmada, öğrencilerin % 40.7'si bazen, 17.8'i de hiçbir zaman yatağa girdikle-

rinde uykuya dalamadıklarını belirtmiştir (7). Cates ve arkadaşları, üniversite öğrencilerinde uyku problemlerinin genel popülasyondan daha fazla görüldüğünü ve uyku süresi, uyandığında dinç hissetme gibi ölçümlerde kötüleşme olduğunu belirtmişlerdir (12).

Öğrencilerde sigara kullanma oranı %22.6 idi. Karatay ve arkadaşları hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları çalışmada sigara kullanma oranını %25.4 bulmuşlardır (7). Duran ve ark çalışmasında hemşirelik öğrencilerinde sigara kullanma durumu %25.4 bulunmuştur (13). Rujnan ve ark. çalışmalarında sigara kullanımı ile uyku bozuklukları arasında doğrudan ilişki olduğunu, sigara kullananların uykuya dalmakta zorluk yaşama, tüm gün uykulu olma, erkenden uyanma şeklinde uyku problemleri çektiklerini belirtmişlerdir (14). Nitekim çalışma sonuçlarımıza göre uykusunun düzensiz olduğunu belirten ve sigara kullanan öğrencilerde PUKİ puanı anlamlı olarak yüksekti. Altıntaş ve arkadaşları da çalışmalarında sigara içen öğrencilerin uykuya dalmakta güçlük yaşadıklarını bulmuşlardır (15). Yurt dışında yapılan bir çalışmada da sigara ve alkol kullanımı gibi riskli davranışlar ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (16). Işık ve arkadaşları da çalışmalarında benzer sonuçlar bulmuşlardır (17). Sigaranın içinde bulunan nikotin uyarıcı etki yaparak uykuya dalmayı güçleştirmektedir. Ayrıca uykuya daldıktan sonra düşen nikotin seviyesi uykuyu bölmekte, uyku süresinin kısaltmasına neden olmaktadır (18).

Bu çalışmada üçüncü sınıfta okuyan öğrencilerde uyku kalitesi daha kötü bulunmuştur. Tayvan'da üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada sınıf arttıkça uyku kalitesinin azaldığı, stres ve kaygının arttığı bulunmuştur (19). Karatay ve arkadaşları ise yeni üniversiteye başlayan öğrencilerde uyku kalitesini kötü bulmuşlardır (7). Çalışmamızda üçüncü sınıfta iş kaygısının artması, atanabilmek için sınav hazırlıklarının başlaması nedeni ile uyku kalitesi puanlarının azaldığı söylenebilir.

Öğrencilerin GSA-12 puan ortalamaları  $3.39 \pm 0.2$  idi ve %62.6'sı ruhsal yönden riskliydi. Aynacı'nın çalışmasında  $3.61 \pm 0.17$  ile benzer sonuç bulunmuştur (20). Öztürk ve Aktaş'ın hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları çalışmada GSA-12 ortalamaları 3.00 olarak bulunmuştur (21). Günel ve ark çalışmasında Genel Sağlık Skoru ortalaması  $2.64 \pm 2.66$  bulunmuştur (22). Öğrencilerin büyük bir oranının ruhsal yönden riskli olması ve GSA-12 puanlarının yüksek olması, ruhsal sorunların öğrencilerde yaygın olarak görülebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda kronik hastalığı olan öğrencilerin GSA-12 puanları anlamlı olarak yüksekti. Hemşirelik öğren-

**Tablo 3. Öğrencilerin bazı özelliklerine göre GSA-12, PUKİ ve YŞİ ölçeklerinden aldıkları puanların dağılımları**

Sosyo-demografik Özellikler	GSA-12 puan ortalaması	PUKİ puan ortalaması	YŞİ puan ortalaması
Cinsiyet			
Kadın	3.5±3.1	7.1±2.4	42.7±10.8
Erkek	3.1±2.3	7.5±2.7	39.6±11.9
	U=5395.0000 p=0.160	U=5724.500 p=0.474	U=5178.500 p=0.060
Sınıf			
1	3.9±3.4	7.1±2.5	44.0±10.2
2	2.7±2.2	7.0±2.3	36.8±12.6
3	3.5±2.9	7.5±2.6	41.2±10.0
4	3.2±2.8	7.3±2.7	44.1±11.3
	$\chi^2=3.812$ p=0.283	$\chi^2=14.273$ p=0.003	$\chi^2=1.572$ p=0.666
Kronik hastalığa sahip olma			
Evet	5.5±3.8	7.8 ±2.8	43.0 ±9.5
Hayır	3.1±3.0	7.2±2.5	41.4±11.5
	U=1448.500 p=0.004	U=1968.500 p=0.278	U=2205.500 p=0.781
Ekonomik durum			
Gelir gidere eşit	4.5±3.5	7.3±1.8	38.2 ±13.3
Gelir giderden az	3.2±3.0	7.2±2.6	42.2±10.9
	U=2290.000 p=0.100	U=2748.500 p=0.808	U=2357.500 p=0.100
Sigara kullanma durumu			
Hiç içmeyen	3.0±2.8	6.9±2.2	42.0±11.2
Ara sıra kullanan	3.7±3.4	7.3±2.8	40.7±11.8
Düzenli içici	3.7±3.1	8.0±2.8	41.6±11.0
	$\chi^2=3.073$ p=0.215	$\chi^2=4.828$ p=0.038	$\chi^2=0.332$ p=0.847
Uyku düzeni			
Düzenli	2.0±1.9	5.5±2.1	40.8±10.5
Bazen düzensiz	2.9±2.7	7.1±2.1	42.3±10.6
Düzensiz	4.1±3.3	7.9±2.6	41.5±12.0
	$\chi^2=14.012$ p=0.001	$\chi^2=27.213$ p=0.001	$\chi^2=0.366$ p=0.002

YŞİ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, GSA-12: Genel Sağlık Anketi

**Tablo 4. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ile Genel Sağlık Anketi ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği ilişkisi**

	PUKİ		GSA-12	
	r	p	r	p
GSA-12	0.382	0.001	-	-
YŞİ	0.161	0.015	0.175	0.008

YŞİ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, GSA-12: Genel Sağlık Anketi

cileri ile yapılan bir çalışmada herhangi bir hastalığa sahip olmanın genel sağlığı etkilemediği bulunmuştur (3). Kronik hastalığa sahip olmanın bireylerde yetersiz baş etmeye sebep olarak ruhsal sağlıklarını olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ekonomik durum ve sınıfın genel sağlık durumunu etkilemediği bulunmuştur. Bir diğer çalışmada sınıf ile genel sağlık durumu arasında ilişki bulunmamıştır (3). Bingöl ve arkadaşlarının hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları çalışmada üçüncü sınıf öğrencilerinde genel sağlık durumu kötü olarak bulunmuştur (23).

Çalışmamız sonucuna göre, öğrencilerin PUKİ ortalamaları  $7.2 \pm 2.5$  ile kötü olarak bulunmuştur. Öğrencilerin %77'sinin uyku kalitesi kötüydü. Üniversite öğrencileri ile yapılan bir çalışmada PUKİ puan ortalaması  $6.15 \pm 1.90$ ; uyku kalitesi kötü olan öğrenci oranı ise %59.0 bulunmuştur (24). Cates ve arkadaşları ise öğrencilerin PUKİ puan ortalamasını  $6.19 \pm 2.93$ , uyku kalitesi kötü olan öğrenci oranını %55 olarak bildirmiştir (12). Alkaya ve Okuyan'ın hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları çalışmasında ise PUKİ puan ortalaması  $7.32 \pm 2.8$  bulunmuştur (25). Hemşirelik bölümünde okuyan öğrencilerin PUKİ puanı bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışmalara göre yüksektir. Uykusuzluk olumsuz etkilerinden dolayı üniversite öğrencileri için önemli bir sağlık sorunudur.

Çalışmamızda yorgunluk ile uyku kalitesi arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur. Uyar ve arkadaşlarının tıp fakültesi öğrencilerinde de yaptıkları çalışmada benzer ilişki bulunmuştur (26). Sajadi ve arkadaşlarının hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları çalışmasında yorgunluk ile uyku kalitesi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (6). Eller ve arkadaşları çalışmalarında yorgunluğun uyku kalitesi düşük olan öğrenciler arasında yaygın bir bulgu olduğunu belirtmiştir (27). Kötü uyku kalitesine sahip öğrencilerde yorgunluğun arttığı görülmektedir. Öğrenciler, yorgunluk ve uykusuzluğa bağlı olarak farklı sağlık sorunları ile karşılaşabilirler.

Bu çalışmada öğrencilerin genel sağlık durumları ile uyku kalitesi arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. İnan'da adölesanlarda yapılan çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur (28). Işık ve arkadaşlarının üniversite öğrencileri ile yaptıkları çalışmada depresyon ile

uyku kalitesi arasında anlamlı pozitif yönde ilişki bulunmuştur (17). Zhang ve arkadaşları depresyon ve uyku arasında kompleks ve direkt bir ilişki olduğunu belirterek hemşirelik öğrencilerinde benzer ilişki bulmuşlardır (29). Uyku ve genel sağlık arasında çift yönlü bir ilişki olabilir ve biri diğerinin nedeni veya sonucu olabilir.

Bu çalışmanın, çalışmaya katılmayı kabul eden hemşirelik öğrencileri ile Türkiye'de tek bir Sağlık Bilimleri Fakültesinin hemşirelik bölümünde yapılması araştırmanın sınırlılığdır. Bu nedenle sonuçlar bölgeye ya da Türkiye'ye genellenemez.

Sonuç olarak, insan bakımına odaklı hemşirelik mesleğinin yerine getirilmesinde hemşire adaylarının iyilik halinin sürdürülmesi kaliteli bakımın verilmesi açısından önemlidir. İyilik halini sürdürmede uyku kalitesinin artırılması, ruhsal sağlığın korunması ve yorgunlukla baş edebilmek önemlidir. Uyku kalitesi, yorgunluk ve mental sağlık durumunun ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada; uyku kalitesi ve mental sağlık ile yorgunluk arasında ilişki bulunmuştur. Sigara kullanan, üçüncü sınıfta okuyan ve düzensiz uykuya sahip öğrencilerin uyku kalitelerinin düşük olduğu görülmüştür. Öğrencilere düzenli uyku alışkanlığının sürdürülmesi, problemlerle baş etme becerisinin öğretilmesi, yeterli dinlenmenin sağlanması ile ilgili becerilerin eğitim yıllarında kazandırılması önerilerimiz arasındadır. Üçüncü sınıf öğrencilerine mezuniyete adaptasyon, sınava hazırlık konusunda danışmanlık yapılabilir. Düzenli uyku alışkanlığının kazandırılması ile uyku kalitesi artması, yorgunluğun azalması ve mental sağlığın düzelmesi sağlanacaktır. Öğrencilerde uyku kalitesini bozan riskli davranışlardan sigara kullanımının azaltılması ya da sigaraya başlanmaması için gerekli eğitimler verilmesi, danışmanlık yapılmalıdır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

**Etik Onam:** Çalışma için Bingöl Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmıştır (20.02.2018-9).

## KAYNAKLAR

- Bülbül T, Acar Güvendir M. Üniversite birinci sınıf öğrencilerinin yükseköğretim yaşamına uyum düzeylerinin incelenmesi. *Eğitim Bilimleri Araştırmaları Dergisi*. 2014;4(1):397-418.
- İlhan N, Bahadır S, Toptaner NE. Determination of the relationship between mental status and health behaviors of university students. *MÜSBED*.2014;4(4):207-215.
- Uysal N, Yenal K. Hemşirelik öğrencilerinin genel sağlık durumlarının incelenmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*.2014;5(1):15-20.
- Chaveepojnkamjorn W, Srikaew J, Satitvipawee P, Pitikultang S, Khampeng S. youth and sleep quality: Association between poor sleep quality and depression among senior high school students in Ratchaburi Province, Thailand: A Cross-sectional Study. *Int J Med. Public Health*. 2019;9(4):125-130.
- Dawood E, Mitsu R, Ghadeer HA, Alrabodh F. Assessment of depression and its contributing factors among undergraduate nursing students. *International Journal of Nursing*.2017;4(2):69-79.
- Sajadi A, Farsi Z, Rajai N. The relationship between sleep quality with fatigue severity and academic performance of nursing students. *Nurs Pract Today*. 2014;1(4):213-220.
- Karatay G, Gürarlan Baş N, Aldemir H, Akay M, Bayır M, Onaylı E. Examining the sleep habits of nursing department students and the affective factors. *HSP*.2016;3(1):16-22.
- Bonner A. Levels of fatigue in people with ESRD living in far North Queensland. *J ClinNurs*.2007;17(1): 90-98.
- Kılıç C. Genel sağlık anketi: Güvenirlilik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7(1):3-10.
- Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*.1996;7(2):107-115.
- Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z et al. Psychometric study of Turkish version of fatigue impact scale in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*.2007;255:64-68.
- Cates ME, Clark A, Woolley TW, Saunders A. Sleep quality among pharmacy students. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2015;79(1):1-6.
- Duran S. Hemşirelik öğrencilerinin sigara içme davranışının aile ilişkileri ve bağlanma stilleri ile ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi*. 2018;28(1):6-13.
- Rujnan T, Çaykara B, Sağlam Z, Hanım Pençe H. Sigara bağımlılarında depresyon, anksiyete, uykululuk ve uyku kalitesi düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2019;10(4):609-615.
- Altıntaş H, Sevencan F, Aslan T, Cinel M, Çelik E, Onurdağ F. HÜTF dönem dört öğrencilerin uyku bozukluklarının ve uykululuk hallerinin Epworth Uykululuk Ölçeği ile değerlendirilmesi. *STED*. 2006;15(7):114.
- Vail-Smith K, Felts WM, Craig C. Relationship between sleep quality and health risk behaviors in undergraduate. *College Student Journal*.2009;43(4):833-844.
- Işık Ö, Özarslan A, Bekler F. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite uyku kalitesi ve depresyon ilişkisi. *Niğde University Journal of Physical Education and Sport Sciences*. 2015;(9):65-73.
- Güneş Z. Role and strategies of sleep hygiene in promoting sleep health. *Archives Medical Review Journal*. 2018;27(2):188-198.
- Chen TY, Chou NS, Chang HA, Pan PY, Yeh YW, Yeh CB et al. Effects of a selective educational system on fatigue, sleep problems, daytime sleepiness and depression among senior high school adolescents in Taiwan. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11:741-750.
- Aynacı G. Investigation of the stress index, general health and affecting parameters of student nurses in Turkey. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2021;12(1):100-107.
- Öztürk C, Aktaş B. Hemşirelik Öğrencilerinin Genel Sağlık Durumları ve Bunu Etkileyen Bazı Özelliklerin İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2007;10(2):58-65.
- Günal A, Demirtürk F, Arıkan H, İnal B. Exercise behavior, smoking addiction and general health status of nursing and midwifery students. *HSP*. 2018;5(2):169-178.
- Bingöl G, Gebeş R, Yavuz R. Amasya Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin genel sağlık durumlarının bazı değişkenlere göre incelenmesi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2012;27:106-111.
- Aysan E, Karaköse S, Zaybak A, Günay İsmailoğlu E. Üniversite öğrencilerinde uyku kalitesi ve etkileyen faktörler. *DEUHYO ED* 2014;7(3):193-198.
- Ayaz Alkaya S, Okuyan C. Hemşirelik öğrencilerinin egzersiz davranışları ve uyku kaliteleri. *DEUHYO ED* 2017; 10 (4):236-241.
- Uyar K, Gündoğan R, Gürbüz ÖB, Özçakar N. Status of fatigue and sleep quality in clinical medical students. *Marmara Med J* 2016;29:164-169.
- Eller T, Aluja A, Vasar V, Reldi M. Symptom of anxiety and depression in Estonian medical students with sleep problem. *Depress Anxiety* 2006;23:250-256.
- Akhlaghi AK, Ghalebani MF. Sleep quality and its correlation with general health in pre-university students of Karaj, Iran. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2009;3(1):44-49.
- Zhang Y, Peters A, Chen G. Perceived stress mediates the associations between sleep quality and symptoms of anxiety and depression among college nursing students. *International Journal of Nursing Education Scholarship*. 2018;15(1):1-11.

# İnterdiyalitik Kilo Alımının Kardiyovasküler Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi

## Effect of Interdialytic Weight Gain on Cardiovascular Mortality and Morbidity

Murat ŞAHİN<sup>1</sup>, Orçun ALTUNÖREN<sup>2</sup>, Hayriye SAYARLIOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunanlarda morbidite ve mortalite oranları genel popülasyonla karşılaştırıldığında yüksektir. Kardiyovasküler hastalıklar KBH popülasyonunda oldukça sık ve mortalitenin en sık sebebidir. KBH bulunan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden birisi sıvı ve elektrolit dengesidir. Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında interdiyalitik kilo alımı (IDWG)'nin kardiyovasküler (KV) morbiditeye ve mortalite olan etkilerini saptamayı ve nutrisyonel parametrelerle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Hemodiyaliz merkezlerinde diyalize giren 111 hasta retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya en az 6 ay boyunca haftada 3 defa hemodiyaliz olan hastalar dahil edildi. Hastaların kuru ağırlığı klinik bulgulara göre hesaplandı. Kuru ağırlık değerlendirilirken sıvı yüklenmesi durumunu gösteren ödem, kan basıncı yüksekliği, akciğer grafisinde kardiyotorasik indeks incelendi. Hastaların normotansif kaldığı diyaliz sonrası ağırlık, kuru ağırlık olarak kabul edildi. İnterdiyalitik kilo alımı diyaliz öncesindeki kilo ile sonrasında kuru ağırlığına eriştiği kilo arasındaki fark olarak hesaplandı. IDWG'nin diyaliz sonrası vücut ağırlığına bölünmesiyle IDWG'nin vücut ağırlığına oranı hesaplandı. Hastaların 0-6-12-18. ve 24. aylardaki IDWG değerleri kaydedildi. Hastaların dosyalarından aynı kişi tarafından yapılan ekokardiyografi değerlendirmeleri alındı.

**Bulgular:** İki yıllık takipte 17 hastada mortalite gelişmişti. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda IDWG miktarı sırasıyla vücut ağırlığının %3.84 ve %3.67'si olarak bulundu ( $p=0.64$ ). Çalışmamızda IDGW yüksek (diyaliz çıkış ağırlığının %4.8'inden fazla) olanlarda mortalite (5/18) %27, IDWG düşük olanlarda (12/93) %12 olarak saptandı ( $p=0.11$ ). Mortalite grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla 125 mmHg ve 75.8 mmHg iken (sistolik kan basıncı için  $p=0.96$ ; diyastolik kan basıncı için  $p=0.82$ ), mortalite gelişmeyen grupta ise sistolik ve diyastolik sırasıyla 125 mmHg ve 79 mmHg olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörler diyabet varlığı, Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) ve ileri yaş olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz hastaları yaş, hastalık, ve mortalite açısından değerlendirildiğinde iyi takip ve uygun tedavi hemodiyaliz hastalarının sonuçlarını iyi yönde etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** İnterdiyalitik kilo alımı, Diyaliz, Mortalite

### Abstract

**Objective:** Compared to the general population, chronic kidney disease (CKD) is associated with high mortality and morbidity. Cardiovascular diseases (CVD) are prevalent among CKD patients and are the most common cause of mortality. One of the most critical factors affecting CKD patients' mortality is fluid and electrolyte balance. Our study aimed to determine the effects of interdialytic weight gain (IDWG) on cardiovascular (CV) mortality and morbidity in hemodialysis patients and examine its relationship with nutritional parameters.

**Material and Methods:** We retrospectively analyzed the hospital records of 111 hemodialysis patients. Mortality developed in 17 patients during the 2-year follow-up. The dry weight of the patients was calculated according to clinical findings. While evaluating dry weight, edema indicating fluid overload, high blood pressure, and cardiothoracic index on chest X-ray were examined. Post-dialysis weight, in which patients remained normotensive, was considered dry weight. Interdialytic weight gain was calculated as the difference between pre-dialysis and post-dialysis dry weights. IDWG values of the patients at 0-6-12-18 and 24 months were recorded. Echocardiographic evaluations made by the same person were obtained from the files of the patients.

**Results:** Mortality developed in 17 patients at two-year follow-up. IDWG rates between mortality and non-mortality group were %3.84 and %3.67 respectively ( $p=0.644$ ). In our study mortality rate in the higher IDWG group was %27 (5/18) and %12 (12/93) in the lower IDWG group. In the mortality group, mean systolic and diastolic blood pressures were 125 mmHg and 75.8 mmHg, respectively. In the non-mortality group, mean systolic and diastolic blood pressures were 125 mmHg and 79 mmHg, respectively (systolic blood pressure  $p=0.961$ , diastolic blood pressure  $p=0.825$ ).

**Conclusion:** In our study, the factors that affect mortality were diabetes mellitus, Ejection fraction (EF), and advanced age. When hemodialysis patients are evaluated regarding age, comorbidity, and mortality, follow-up and appropriate treatment may cause beneficial outcomes.

**Keywords:** Dialysis, Interdialytic weight gain, Mortality

**Yazışma Adresi:** Murat ŞAHİN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905324003041

**Email:** muratsahin@me.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-7969-9157, 0000-0002-8913-4341, 0000-0002-8945-7167

**Geliş tarihi:** 09.08.2021

**Kabul tarihi:** 10.11.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.978596



## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunanlarda morbidite ve mortalite oranları genel popülasyonla karşılaştırıldığında yüksektir ve böbrek yetmezliği evresi ilerledikçe morbidite ve mortalite doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bulunanlarda her ne kadar diyaliz tedavisi diyalize bağlı ölümleri engelse de, hasta sağkalımı oldukça azalmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastaları arasında kardiyovasküler (KV) hastalıklar siktir ve mortalitenin en sık sebebidir. Diyaliz tedavisi uygulanan her yaşta-ki hastaların mortalite oranı, normal popülasyona göre oldukça yüksektir. Son dönemlerde artan bir şekilde KBH'nın koroner arter hastalığı gelişimi için tek başına bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında KV mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden birisi de sıvı ve elektrolit dengesidir. Bir diyaliz hastasının volüm durumunu belirleyen etmenler hastanın sodyum ve su alımı ile birlikte idrar miktarı ve fazla sıvıyı atmak için yapılan ultrafiltrasyondur. Kardiyovasküler mortaliteye önemli derecede katkıda bulunan hipertansiyon (HT)'nin ultrafiltrasyonla düzeltilebildiğinin saptanmasıyla ekstrasellüler sıvının düzenlenmesi önemli bir konuma gelmiştir. Kan basıncını mümkün olan en az ekstrasellüler sıvı ile kontrol altına alma düşüncesi doğmuştur. Mümkün olan hastanın tolere edebileceği en az ekstrasellüler sıvı 'kuru ağırlık' olarak isimlendirilmiştir.

İki diyaliz seansı arasındaki kilo farkı muhtemelen vücut sıvı içeriğindeki değişikliğe bağlıdır ve interdialitik kilo alımı (IDWG) olarak adlandırılır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıvı yüklenmesinin sol ventrikül hipertrofisi ve HT'ye neden olabileceğinin gösterilmesi ve sonuç olarak KV mortaliteye yol açabilmesinden dolayı hemodiyaliz hastalarında IDWG'nin KV mortalite ve morbidite ile ilişkisini araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda çok çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalar IDWG yüksekliğinin KV morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğunu saptarken (1,2) bazıları ise yüksek IDWG'yi nutrisyon parametreleriyle ilişkili bulmuş ve sağkalım daha iyi bulunmuştur (3).

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında IDWG'nin KV mortalite ve morbiditeye olan etkilerini saptamayı ve nutrisyonel parametrelerle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, yerel etik kuruldan alınan onay doğrultusunda İç Hastalıkları Anabilim dalı/Nefroloji Bilim dalı tarafından yürütülen retrospektif bir çalışmadır (Onay Tarihi:04.03.2010; Karar No: 18). Çalışmamızda hemodiyaliz merkezlerinde diyalize giren 12-86 yaş aralığında 111 hasta retrospektif olarak taranmıştır.

### Dahil Edilme Kriterleri

En az 3 aydır düzenli diyaliz programında olanlar, idrar miktarı <100 ml/gün olanlar ve klinik olarak stabil olanlar çalışmaya dahil edildi.

### Dışlama Kriterleri

Genel durumu kötü, konjestif kalp yetmezliği olan, ciddi koroner arter hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca sıvı yüklenme bulgusu ya da tedaviye dirençli asit/kronik karaciğer hastalığı olması, kronik infeksiyon veya aktif maligniteye sahip olmak, aktif infeksiyon bulgusu olması, hastanede herhangi bir sebeple yatıyor olmak dışlama kriteri olarak kabul edildi.

### Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, diyaliz bilgileri, biyokimyasal verileri, eşlik eden hastalıklarına ilişkin bilgileri ve mevcut kullandıkları ilaçları dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Katılımcılar arasında açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dl ve/veya tokluk kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl üzeri olan hastalar ile diyabet için oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanan hastalar Diabetes Mellitus (DM) hastası olarak değerlendirildi. Hemodiyaliz hastalarına haftada 3 kez 4 saat diyaliz uygulanıyordu.

### İnterdialitik Volümün Değerlendirilmesi

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, diyaliz süreleri hasta kayıtlarından kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) hasta kilosunun (kilogram), boyunun karesine (metre) bölünmesiyle hesaplandı. Hastalar diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası tartıldı. Hastaların kuru ağırlığı klinik bulgulara göre hesaplandı. Kuru ağırlık değerlendirilirken sıvı yüklenmesi durumunu gösteren ödem, kan basıncı yüksekliği ve akciğer grafisinde kardiyotorasik indeks incelendi. Hastaların antihipertansif kullanmadan bir sonraki diyaliz seansına kadar normotansif kaldığı diyaliz sonrası ağırlık kuru ağırlık olarak kabul edildi. İnterdialitik kilo alımı diyaliz öncesindeki kilo ile sonrasında kuru ağırlığına eriştiği kilo arasındaki fark olarak hesaplandı. Hastaların 0-6-12-18. ve 24. aylardaki IDWG değerleri kaydedildi. Her aydaki kaydedilen IDWG ay

içerisindeki bütün IDWG'lerin ortalamasıydı. Amerika Birleşik Devletleri renal kayıt veri sistemlerine göre iki diyaliz arasında sıvı alımının %4.8'den fazla olması mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur (4). Bu veriye dayanarak hastalar IDWG açısından grup 1 (IDWG>%4.8) ve grup 2 (IDWG<%4.8) olmak üzere ikiye ayrıldı.

### Laboratuvar ve Ekokardiyografik Değerlendirme

Hasta dosyalarından hastaların kan ürer azotu (BUN), kreatinin, parathormon, kalsiyum, fosfor, albumin, kolesterol, hemoglobin ve Kt/V değerleri kaydedildi.

Hastaların dosyalarından aynı kişi tarafından yapılan ekokardiyografi değerlendirmeleri alındı. Ekokardiyografi değerlendirmelerinde hastaların ejeksiyon fraksiyonları, aort kapak kalsifikasyonları, mitral kapak kalsifikasyonları, sol ventrikül kütleleri ve pulmoner arter basıncı kaydedildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak hazırlandı. Demografik verilerde tanımlayıcı değerlendirmeler kullanıldı. Örneklerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerde iki grubu karşılaştırmak için bağımsız gruplarda student T-testi, normal dağılım göstermeyen verilerde parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekans dağılımları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p<0.05$  olarak kabul edildi. Hemodiyaliz hastalarında mortalite ile sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), ejeksiyon reaksiyonu (EF), albumin, IDWG, Kt/V, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, komorbidite, diyaliz süresi ve hemoglobin seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamak için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler ve diğer olası karıştırıcı faktörler, mortaliteyi etkileyen bağımsız prognostik faktörleri belirlemek için enter yöntemi ile çoklu lojistik regresyon modelinde kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 111 hemodiyaliz hastası içinde erkek hasta sayısı 60 (%54.1), kadın hasta sayısı ise 51 (%45.9) idi. Hastaların yaş ortalaması  $50.67\pm 16.59$  (12-86 yaş) idi. Toplam 111 hasta içinde DM olan hasta sayısı 50 (%45), DM olmayan hasta sayısı ise 61 (%55) idi.

Aralık 2007 yılından itibaren kayıtları alınan 111 hastanın Aralık 2009 itibariyle 17 (%15.3)'ünde kardiyovasküler nedenli mortalite meydana gelmişti. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş, cinsiyet, biyokimyasal ve klinik veriler açısından karşılaştırılması **Tablo 1**'de görülmektedir. Mortalite gelişen hastalarda kilo ortalaması  $62.40\pm 13.76$  iken olmayanlarda  $68.56\pm 16.98$  olarak bulundu, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.161$ ). Mortalite gelişen hastalarda yaş ortalaması, mortalite gelişmeyenlere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla,  $69.12\pm 10.27$  ve  $47.33\pm 15.29$ ,  $p<0.001$ ). Ayrıca cinsiyet açısından bakıldığında mortalite gelişenlerde kadın oranı erkeklerden anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla, %70.6 ve %29.4,  $p=0.026$ ). Mortalite gelişen ve gelişmeyen grup arasında diyaliz süresi, VKİ ve kan basıncı açısından ise anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Biyokimyasal veriler (böbrek fonksiyon testleri, albumin, lipid profili, elektrolitler ve hemoglobin), SVKİ ve IDWG (%) açısından bakıldığında da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Mortalite meydana gelen 17 hastanın 15'i diyabetik iken, 2'si ise diyabetik değildi ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ).

Diyabetik hastaların ortalama IDWG değerleri  $2.55\pm 0.82$  kg iken, diyabetik olmayan hastalarda bu değer  $2.35\pm 0.94$  olarak saptandı ( $p=0.247$ ). Diyabetik olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında grupların EF değeri (%) istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla,  $62.84\pm 9.89$  ve  $62.53\pm 8.20$ ,  $p=0.859$ ). SVKİ ( $g/m^2$ ), diyabetik olanlarda ortalama  $141.68\pm 33.65$  iken, diyabetik olmayanlarda  $134.67\pm 30.45$  olarak saptandı ( $p=0.385$ ).

IDWG oranlarına göre hastalar değerlendirildiğinde, grup 1 (IDWG>%4.8) ve grup 2 (IDWG<%4.8) arasında Kt/V açısından anlamlı fark yokken, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları grup 1'de yüksekti ancak bu bulgu istatistiksel anlamlı değildi ( $p=0.053$  ve  $p=0.057$ ). VKİ ise, grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı düzeyde daha düşük ( $p=0.027$ ), albumin düzeyi ise grup 1'de anlamlı olmamakla birlikte daha düşüktü ( $p=0.056$ ). IDWG oranları düşük ve yüksek olan hemodiyaliz hastaları arasındaki farklılıklar **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Hemodiyaliz hastalarında mortalite ile SVKİ, EF, albumin, IDWG, Kt/V, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, komorbidite, diyaliz süresi ve hemoglobin seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan lojistik regresyon analizinde EF ve DM varlığının mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur ( $p=0.008$  ve  $p=0.001$ ) (**Tablo 3**).

**Tablo 1. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların, demografik, biyokimyasal ve klinik veriler açısından karşılaştırılması**

Veriler	Mortalite gelişenler n=17 (%15.3)	Mortalite gelişmeyenler n=94 (%84.7)	P
Yaş (yıl)	69.12±10.27	47.33±15.29	<0.001
Cinsiyet (K/E) n.(%)	12/5 (70.6/29.4)	39/55 (41.5/58.5)	0.026
Diyaliz süresi (yıl)	6.05±2.83	5.92±3.56	0.866
Kilo (kg)	62.40±13.76	68.56±16.98	0.161
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.81±5.23	25.46 ±5.88	0.807
DM hasta n.(%)	15 (88.2)	2 (11.8)	<0.001
Sistolik KB (mmHg)	125.00 ±16.95	125.22 ±17.02	0.961
Diyastolik KB (mmHg)	78.53±8.24	79.09±9.77	0.806
Üre (mg/dl)*	115 (77-362)	105 (67-352)	0.386
Kreatinin (mg/dl)	6.53±2.12	7.73±2.39	0.055
Hemoglobin (g/dL)	11.82±1.23	11.55±1.73	0.546
Albumin (g/dL)	3.75±0.45	3.94±0.47	0.139
Total-K (mg/dL)	154.75±38.11	162.59±38.80	0.466
Trigliserid (mg/dL)*	176 (69-784)	159.5 (74-364)	0.623
LDL(mg/dL)	80.59±34.06	88.57±30.25	0.355
HDL(mg/dL)	39.41±7.99	35.03±11.64	0.140
Sodyum (mEq/L)	136.76±3.64	137.50±3.49	0.429
Potasyum (mEq/L)	5.20±0.72	5.08±0.79	0.564
Kalsiyum (mg/dL)	8.51±0.65	8.35±0.80	0.443
Fosfor (mg/dL)	3.65±1.44	4.84±3.72	0.198
Parathormon (ng/L)*	324 (50-1557)	205.5 (94-933)	0.274
Ferritin (µg/L)	1245±142.99	1105.28±56.96	0.123
SVKİ (g/m <sup>2</sup> )	147.49±29.63	136.39±32.62	0.284
EF (%)	61.67±8.88	68.06±7.29	0.006
IDWG (kg)	2.33±0.96	2.46±0.88	0.572
IDWG (%)	3.84±1.69	3.67±1.31	0.644

VKİ: Vücut kitle indeksi; DM: Diabetes mellitus; KB: Kan basıncı; Total-K: Total kolesterol; LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, IDWG: İnterdialitik kilo alımı, K: Kadın, E: Erkek, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

\*Normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U Test kullanıldı ve veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterildi

**Tablo 2. IDWG açısından gruplanan hastaların Kt/v, kan basıncı, albümin ve VKİ'lerinin karşılaştırılması**

Veriler	Grup 1 n=18	Grup 2 n=93	P
Mortalite. n (%)	5 (27)	12 (12)	0.110
Kt/V	1.42±0.31	1.33±0.31	0.272
Sistolik KB (mmHg)	132.22±16.29	123.78±16.79	0.053
Diyastolik KB (mmHg)	82.89±10.69	78.22±9.12	0.057
Albumin (g/dL)	3.68±0.68	3.96±0.40	0.056
Total-K (mg/dL)	167.44±38.41	163.02±39.34	0.662
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22.68±3.80	26.03±5.93	0.027

KB: Kan basıncı; VKİ: Vücut kitle indeksi, Grup 1: İnterdialitik kilo alımı>%4.8; Grup 2: İnterdialitik kilo alımı<%4.8

Tablo 3. Hemodiyaliz hastalarında mortalite üzerine etkili faktörler

Veriler	Univariate Analiz				Multivariate Analiz			
	B	p	OR	95% CI	B	p	OR	95% CI.
EF (%)	-0.189	0.004	0.827	0.727-0.942	-0.119	0.008	0.88	0.813-0.970
DM (+)	-4.486	0.001	0.011	0.001-0.164	-2.745	0.001	0.64	0.012-0.346
Albumin (g/dL)	1.937	0.037	6.941	1.120-43.005				
SVKİ (g/m <sup>2</sup> )	-0.025	0.051	0.976	0.952-1.000				
IDWG (kg)	0.897	0.047	2.452	1.013-5.934				
Diyaliz süresi (yıl)	-0.116	0.373	0.891	0.691-1.149				
Hg (g/dL)	0.411	0.138	1.508	0.877-2.594				
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.004	0.950	1.004	0.874-1.155				
Kt/V	0.535	0.600	1.707	0.232-12.583				
Sistolik KB (mmHg)	0.084	0.061	1.088	0.996-1.189				
Diastolik KB (mmHg)	-0.119	0.149	0.888	0.755-1.044				

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, DM: Diabetes mellitus, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, IDWG: İnterdiyalitik kilo alımı; Hg: Hemoglobin; VKİ: Vücut kitle indeksi; KB: Kan basıncı; OR: Odds oranı; CI: Güven aralığı

## TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı dünya çapında oldukça yaygın ve sıklığı giderek artan çok önemli bir sağlık problemidir. Kronik böbrek yetmezliğinin tedavisine ayrılan büyük kaynaklara ve diyaliz tedavisinin kalitesini arttıran gelişmelere rağmen, KBY bulunan hastalarda morbidite ve mortalite oranları önemli derecede yüksektir. Her diyaliz hastası için hastanede yatma süreleri artmıştır ve yaşam kalitesi testlerinde genel popülasyona göre oldukça düşük skorlar bulunmuştur (5-7).

İnterdiyalitik kilo alımı genellikle hemodiyalize uyumun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hastalar arasında önemli oranda farklılıklar bulunmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıvı yüklenmesinin sol ventrikül hipertrofisi ve hipertansiyona neden olabileceğinin gösterilmesi ve sonuç olarak kardiyovasküler mortaliteye yol açabilmesinden dolayı hemodiyaliz hastalarında IDWG'nin kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkisini araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda çok çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalarda IDWG fazlalığının mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (8,9). Bazı çalışmalarda ise IDWG azlığının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (10). Biz ise çalışmamızda IDWG yüksek grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek mortalite saptadık (%27/12). Ancak mortalite gelişen grupta gelişmeyen grup karşılaştırıldığında IDWG orta-

laması açısından anlamlı fark saptamadık (%3.84±1.69 ve %3.6±1.31). Ayrıca mortaliteyi etkileyen faktörler açısından bakıldığında da IDWG etkili bir faktör değildi. Çalışmamızdan elde edilen sonuç IDWG'nin yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu tezine terstir. Çalışmalarda albumin, prealbumin, kolesterol, protein katabolizma oranları açısından değerlendirildiğinde IDWG'si düşük olan hastalarda nutrisyonel parametrelerin düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle IDWG'nin nutrisyonel bir marker olabileceği düşünülmüştür. Testa ve ark (11), yaptıkları çalışmalarında IDWG oranı %5 üstü olan hastalarda protein katabolizma oranının daha az olduğunu göstermişler ve dolayısıyla IDWG'nin iyi nutrisyon göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sherman ve ark'nın yaptığı çalışmada IDWG oranları %4.5 üstü ve %3 altı iki grup karşılaştırıldığında, IDWG oranı yüksek olan grupta nutrisyonel parametreler daha yüksek saptanmıştır (12). Dantas ve ark yaptığı çalışmada ise IDWG>%4 olmasının tüm nedenli mortalite ile ilişkili olduğunu ve bu hasta grubunda malnutrisyonun mortaliteyi artıran önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir (13). Bizde çalışmamızda IDWG>%4.8 olanlarda albumin seviyesini daha düşük ve istatistiksel olarak sınırdan anlamlı saptadık (p=0.056). Ayrıca IDWG yüksek olanların düşük olanlara göre VKİ'leri de anlamlı düzeyde daha düşüktü (22.68±3.80 ve 26.03±5.93). Bu bize de yetersiz beslenme durumunda, IDWG artışının mortaliteyi etkilediğini düşündürdü.



Diyaliz tedavisi son dönem böbrek yetmezlikli hastaların üremiden ölümlerini engellemekle birlikte, normal popülasyonla karşılaştırıldığında mortalite oranı bu hastalarda hala önemli bir problem olarak durmaktadır. Diyaliz tedavisiyle ilişkili mortaliteyi arttıran risk faktörleri de bulunmakla birlikte, risk faktörlerinin çoğu diyaliz işlemi ile ilişkili değildir. Diyaliz ile ilişkili olan risk faktörlerinin başında komorbid hastalıklar gelmektedir. Yapılan bir çalışmada DM'nin hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu gösterilmiştir. 2018 yılı Amerikan renal kayıt sistemi raporlarına göre hemodiyaliz başlanan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda DM en sık sebep olarak saptanmıştır (14). Bizde çalışmamızda diyabetik hastalarımızda mortalite oranının diyabetik olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptadık (sırasıyla %88.2 ve %11.8). Kronik diyaliz hastalarında hastaneye yatış sırasındaki ölümlerin incelendiği bazı çalışmalarda ileri yaşın da mortalite için önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir (15,16). Bizim çalışmamızda mortalite gelişen hemodiyaliz hastalarında gelişmeyenlere göre, yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla  $69.12 \pm 10.27$  ve  $47.33 \pm 15.29$ ). Bizde yaşın mortalitede etkili bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Malnütrisyon diyaliz hastalarında önemli bir problemdir ve hastaların çoğunda saptanmaktadır. Malnütrisyon hemodiyaliz hastalarında birçok sebebe bağlanmaktadır, bu sebepler arasında yetersiz protein ve enerji alımı, protein sentezinin azalması ve/veya protein yıkımının artması sayılmaktadır. Malnütrisyonun önemi birçok çalışmada suboptimal beslenme durumunun hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbidite artışına neden olduğunun gösterilmesi ile daha da artmıştır. Yapılan bir çalışmada normal diyaliz hastalarında 2 yıllık sağkalım %91.7 bulunurken, malnütrisyonu bulunan diyaliz hastalarında %67.1 olarak gösterilmiştir (17). Serum albumin seviyesi böbrek yetmezliği olan ve olmayanlarda beslenme parametresi olarak kullanılabilir. Hemodiyaliz hastalarında hem diyaliz başlangıcındaki düşük albumin seviyeleri, hem de diyaliz işlemi başladıktan sonraki takiplerde düşük albumin seviyesi mortalite için önemli bir prediktördür. Serum albumin seviyesi 3 g/dl altına indiği zaman mortalite riskinin genel hemodiyaliz hasta popülasyonuna göre 5 kat arttığı gösterilmiştir (18). Normal veya normale yakın albumin seviyelerinde bile mortalite riskinde artış gözlenebilirken, hipoalbuminemi derinleştikçe mortalite riski daha da artmaktadır. Bizde literatürle benzer olarak mortalite gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamak-

la birlikte albumin seviyelerini daha düşük saptadık. Bunun hasta sayımızın az olmasından kaynaklı olabileceğini düşündük. Ancak bizim bulgumuz da, KBY'li hastalarda albumindeki azalmanın mortaliteyi etkileyebileceğini destekledi.

Serum kolesterol seviyeleri hemodiyaliz hastalarında malnütrisyon göstergesi olarak kullanılabilir. On yıl boyunca 1167 hastanın takip edildiği bir kohort çalışmasında serum kolesterol seviyesi 200-219 mg/dl arasında olan hemodiyaliz hastalarında sağkalım en yüksek olarak bulunurken, en düşük sağkalım oranları kolesterol seviyesi 140 mg/dl civarında olan hemodiyaliz hastalarında gözlenmiştir. Bu çalışmada kolesterol seviyesinin ölüm için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (19). Yapılan 4-D (20) ve AURORA (21) çalışmalarında statin kullanımının diyaliz hastalarında serum LDL kolesterol seviyelerini düşürmesine rağmen anlamlı hiç bir klinik yarar sağlamadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da mortalite meydana gelen hemodiyaliz hastalarında, mortalite gelişmeyenlere göre total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesi daha düşük bulunmuştur ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Total kolesterol değerleri mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplarda sırasıyla 154 mg/dl ve 162 mg/dl ( $p=0.46$ ), LDL kolesterol değerleri mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplarda sırasıyla 80 mg/dl ve 88 mg/dl olarak bulunmuştur ( $p=0.35$ ). Biz kolesterol düşüklüğünün malnütrisyonu yansıtması nedeniyle mortalite ile ilişkili bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Hipertansiyon hemodiyaliz hastalarında önemli bir problemdir ve hastaların çoğu hipertansiftir (22). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda hipertansiyon ve mortalite arasındaki ilişki karmaşıktır. Çünkü SDBY'li hastalarda alta yatan birden fazla komorbid durumlar bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar hipertansiyonun mortalite oranını arttırdığını göstermiştir. Prospektif olarak 57 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada nokturnal kan basıncının ve 24 saatlik nabız basıncının kardiyovasküler mortalite için önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir (23). Yapılan bir başka çalışmada hipertansiyonun uzun dönemde mortalitede etkili olduğu gösterilirken, hipotansiyonun ise kısa dönemde mortalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (24). Bazı yayınlarda ise yüksek kan basıncından ziyade düşük kan basıncının artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Çalışmamızda da hemodiyaliz hastalarının 2 yıllık takibinde mortalite oluşan grup ile oluşmayan grup arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından anlamlı bir fark saptayamadık. Hipertansiyon-



nun hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi arttıran etkisine sol ventrikül hipertrofisi katkıda bulunabilir. Son dönem börek yetmezliğinde sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (26). Bizde mortalite oluşan grupta SVKİ, mortalite oluşmayanlara göre daha yüksek saptadık, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Biz SVKİ'nin de hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi etkileyebileceğini, ancak hasta sayımızın azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptayamamış olabileceğimizi düşündük. Yapılan bazı çalışmalarda IDWG'nin hipertansiyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında yetersiz kan basıncı kontrolüne etki eden faktörler arasında IDWG olduğu bilinmektedir (27-29). Bizde çalışmamızda IDWG oranları %4.8 üstünde ve altındaki hastaları karşılaştırdığımızda; ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncını IDWG'si fazla olanlarda, IDWG'si az olanlara yüksek saptadık ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.053$ ).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı. Öncelikle hasta sayımız yetersizdi. İkincisi hastalarda kardiyovasküler sonuçların oluşması uzun dönem alabileceği için bu hastalarda daha uzun süre takip etmek gerekirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda IDWG'yi kardiyovasküler mortaliteyi etkileyen bir faktör olarak saptamadık. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın alındığı ve daha uzun süre takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Finansal açıklama:** Bu çalışma herhangi bir kuruluş tarafından finansal olarak desteklenmemiştir.

**Etik onay:** Bu çalışma Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 04.03.2010; Karar Numarası:18). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

**Yazar katkı oranı beyanı:** Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sunduklarını beyan ederler.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler

## KAYNAKLAR

1. Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, Jensen DE et al. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015;16:113.
2. Karava V, Benzouid C, Kwon T, Macher M-A, Deschênes G, Hogan J. Interdialytic weight gain and vasculopathy in children on hemodialysis: A single center study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2329-2336.
3. Sezer S, Külah E, Ozdemir FN, Tural E, Arat Z, Haberal M. Clinical consequences of intermittent elevation of C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Transplant Proc*. 2004;36(1):38-40.
4. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ, United States Renal Data System. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int*. 2002;62(5):1784-1790.
5. Shimizu S, Fukuma S, Ikenoue T, Akizawa T, Fukuhara S. Increased mortality rate after hospitalization among chronic hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Nephron*. 2018;140(3):194-202.
6. Hall RK, Luciano A, Pieper C, Colón-Emeric CS. Association of Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36) with mortality and hospitalization in older adults receiving hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2018 15;19(1):11.
7. Camacho-Alonso F, Cánovas-García C, Martínez-Ortiz C, De la Mano-Espinosa T, Ortuño-Celdrán T, Marcello-Godino JI et al. Oral status, quality of life, and anxiety and depression in hemodialysis patients and the effect of the duration of treatment by dialysis on these variables. *Odontology*. 2018;106(2):194-201.
8. Ozdogan O, Kayikcioglu M, Asci G, Ozkahya M, Toz H, Sezis M et al. Left atrial volume predicts mortality in low-risk dialysis population on long-term low-salt diet. *Am Heart J*. 2010;159(6):1089-1094.
9. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*. 2009;119(5):671-679.
10. Sezer S, Ozdemir FN, Arat Z, Perim O, Turan M, Haberal M. The association of interdialytic weight gain with nutritional parameters and mortality risk in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2002;24(1):37-48.
11. Testa A, Beaud JM. The other side of the coin: interdialytic weight gain as an index of good nutrition. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(5):830-834.
12. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Interdialytic weight gain and nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995;25(4):579-583.
13. Dantas LGG, de Seixas Rocha M, Junior JAM, Paschoalin EL, Paschoalin SRKP, Sampaio Cruz CM. Non-adherence to Haemodialysis, Interdialytic weight gain and cardiovascular mortality: a cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):1-10.
14. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):7-8.
15. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;238:151-158.
16. Conroy M, O'Flynn J, Marsh B. Mortality and long-term dialysis requirement among elderly continuous renal replacement therapy patients in a tertiary referral intensive care unit. *J Intensive Care Soc*. 2019;20(2):138-143.
17. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int*. 2000;20(1):19-26.
18. Jin D-C. Analysis of mortality risk from Korean hemodialysis registry data 2017. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(2):169-175.
19. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;61(5):1887-1893.
20. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-248.

21. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395–1407.
22. Loutradis CN, Tsioufis C, Sarafidis PA. The Clinical Problems of Hypertension Treatment in Hemodialysis Patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;16(1):54–60.
23. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;57(6):2485–2491.
24. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int.* 2000;58(5):2147–2154.
25. Ok E, Asci G, Chazot C, Ozkahya M, Mees EJD. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. *Lancet.* 2016;388(10041):285–293.
26. Cafka M, Rroji M, Seferi S, Barbullushi M, Burazeri G, Spahia N et al. Inflammation, Left Ventricular Hypertrophy, and Mortality in End-stage Renal Disease. *Iran J Kidney Dis.* 2016;10(4):217–223.
27. Da J, Zhang Z, Shen Y, Li Q, Hu Y, Zha Y. Blood pressure variability is independent of systolic pressure in adolescent and young adult patients undergoing hemodialysis. *Pediatr Res.* 2018;83(3):615–621.
28. Abdelfatah A, Motte G, Ducloux D, Chalopin J. Determinants of mean arterial pressure and pulse pressure in chronic haemodialysis patients. *J Hum Hypertens.* 2001;15(11):775–779.
29. Günal AI, Duman S, Özkahya M, Töz H, Asçi G, Akçiçek F et al. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(3):588–593.

# Voxel Based Morphometric Analysis of Regional Gray Matter Alterations Related with Duration of Illness, Number of Psychotic Episodes, Lifetime Antipsychotics Use in Patient with Schizophrenia

*Şizofreni Tanılı Hastalarda Hastalık Süresi, Psikotik Atak Sayısı, Yaşam Boyu Antipsikotik Kullanımıyla İlişkili Bölgesel Gri Madde Değişikliklerinin Voksel Tabanlı Morfometrik Analizi*

Celaleddin TURGUT<sup>1</sup>, Mustafa YILDIZ<sup>2</sup>, Nermin GUNDUZ<sup>3</sup>, Yonca Akgoz ANIK<sup>4</sup>, Burcu Aksoy OZKUL<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University, School of Medicine, Department of Psychiatry, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kocaeli University School of Medicine, Department of Psychiatry, Kocaeli, Turkey

<sup>3</sup> Uskudar University, NP Istanbul Brain Hospital, Psychiatry Clinic, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup> Kocaeli University School of Medicine, Department of Radiology, Kocaeli, Turkey

<sup>5</sup> Dokuz Eylül University Faculty of Nursing, Department of Psychiatric Nursing, Izmir, Turkey

## Özet

**Amaç:** Etiyolojik etmenler, klinik görünüm ve tedavi yanıtı açısından şizofreninin oldukça ayrışık bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Yapısal görüntüleme çalışmalarında gri madde değişikliği olan alanlar, bu çeşitliliğin bir yansıması olarak görünmektedir. Hastalık süresi, antipsikotik tedavisi ve aktif psikoz dönemlerinin, beyindeki yapısal değişikliklerle ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamızın amacı hastalığın ve hastalıkla ilgili süreçlerin (hastalık süresi, ilaç kullanımı, psikotik atak sayısı) beyin yapısına etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza 33 şizofrenili hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllü katıldı. Hastaların yaşam boyu antipsikotik maruziyeti belirlendi ve klorpromazin eşdeğer dozları üzerinden doz-yıl birimine çevrildi. Olguların manyetik rezonans görüntüleri (MRG) 3 Tesla gücündeki cihaz ile elde edildi. Görüntüler İstatistiksel Parametrik Haritalama 8 programı kullanılarak voksel tabanlı morfometri (VTM) yöntemiyle karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde veri özelliklerine göre bağımsız gruplar t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi çift yönlü  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi. VTM'de genel lineer model (GLM) kullanılarak yaş, cinsiyet ve toplam beyin hacmi karıştırıcı etkenler olarak analiz matrisinde yer aldı. GLM'de iki grup karşılaştırmasında t-testi ve hastalık süreciyle ilişkili GM değişikliklerini araştırmada çoklu regresyon çözümü yapıldı. VTM'de p değerinin 0.001'in altında ve küme oluşturan alanların 50 voksel üstünde olması koşulu arandı.

**Bulgular:** Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda GM yoğunluğunda sağ orta temporal ve inferior temporal girus, bilateral orta frontal girus, sol singulat girus, sol prosentral girus ve sol supramarginal girus'ta azalma saptandı. Kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda GM yoğunluğunda sağ uncus, sol kaudat ve sol posterior singulat korteks'te artış saptandı. Hasta grubunda hastalık süresiyle sol presentral girus ve sol postsentral girus GM yoğunluğu arasında negatif ilişkili bulundu. Yaşam boyu APİ (Antipsikotik ilaç) kullanımıyla pozitif ve negatif ilişkili alanlar sırasıyla; sol inferior frontal girus ve sağ precuneus'tu. Psikotik atak sayısı ile sol medial frontal girus, sağ presentral girus ve sol paracentral lobül GM yoğunluğu arasında pozitif ilişki saptanırken uvula (serebellum) GM yoğunluğu arasında negatif ilişki saptandı.

**Sonuç:** Şizofrenili hastalarda GM eksikliğinin frontal ve temporal alanlarda ön planda olduğu söylenebilir. Ayrıca hastalık süresi, antipsikotik tedavisi, psikotik atak sayısı beyindeki GM değişiklikleriyle ilişkili görünmektedir. Limbik lobta GM yoğunluğundaki artışı açıklamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Gri madde (GM), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Şizofreni, Voksel tabanlı morfometri (VTM)

## Abstract

**Objective:** Schizophrenia is known to be quite a heterogeneous disorder in terms of etiological factors, clinical features and, treatment response. Changes in gray matter areas with structural imaging studies seem to be a reflection of this diversity. The relationship of duration of illness, active psychosis periods, and antipsychotic treatment with structural changes in the brain has not been clarified yet. The aim of our study is to investigate the effects of the disease and disease-related processes (duration of illness, antipsychotic treatment, number of the psychotic episodes) on the brain structures.

**Material and Methods:** Thirty three schizophrenic patients and 35 age, gender and education matched healthy volunteers participated in our study. Life-time antipsychotic exposure determined for the patients and inverted dose/year unit over equivalent chlorpromazine doses. Magnetic resonance images were acquired with a 3 Tesla-powered imaging unit. By using Statistical Parametric Mapping 8, images were compared with voxel-based morphometry (VBM) analysis. Independent samples t-test for statistical evaluation based on the data characteristics were used. By using the general linear model (GLM) age, gender, and total brain volume were included as confounding factors in the analyze matrix in VBM. In GLM, t-test was used to compare two groups and to investigate disease process-related GM changes, multiple regression analysis were applied. In VBM, p values of less than 0.001 and areas with a minimum expected number of voxels per cluster of 50 are required.

**Results:** Compared to controls, patients showed decrements in gray matter density in the right middle and inferior temporal gyrus, bilateral middle frontal gyrus, left cingulate gyrus, left precentral gyrus, left supramarginal gyrus. Nevertheless, patients showed increased GM density in the right uncus, left caudate, and left posterior cingulate cortex as compared to controls. In the patient group, duration of illness was negatively associated with GM density in the left precentral gyrus and left postcentral gyrus. The lifetime exposure to antipsychotics correlated negatively and positively with gray matter density in, respectively; left inferior frontal gyrus and right precuneus. The number of psychotic episodes was positively associated with GM density in the left medial frontal gyrus, right precentral gyrus and left paracentral lobule whereas negatively in the uvula (cerebellum).

**Conclusion:** It can be said that GM deficits in schizophrenic patients are prominent in frontal and temporal areas. Besides illness duration, antipsychotic treatment, and number of psychotic episodes seem to be associated with changes in brain GM. Further studies are needed to clarify the increase in the limbic lobe GM density.

**Keywords:** Gray matter (GM), Magnetic resonance imaging (MRI), Schizophrenia Voxel-based morphometry (VBM)

**Yazışma Adresi:** Celaleddin TURGUT, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Avşar yerleşkesi, Batı Çevreyolu Blv. No251/A, Onikişubat, Kahramanmaraş/Türkiye

**Telefon:** +903443003434

**Email:** celaleddinturgut@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-9706-1322, 0000-0003-0769-1628, 0000-0002-0188-6232, 0000-0002-6768-2574, 0000-0002-3181-4483

**Geliş tarihi:** 11.02.2021

**Kabul tarihi:** 19.03.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.878543

## INTRODUCTION

Serious behavioral findings related to schizophrenia have accelerated efforts to understand the neurobiology of this complex illness. While understanding schizophrenia and developing new approaches to it, brain imaging methods not only combine regional, morphological and physiological alterations with clinical and neuro-behavioral researches but also help to demonstrate abnormalities in the entire brain (1-4).

Studies with structural magnetic resonance imaging (MRI) on schizophrenic patients have accelerated as MRI allows distinguishing gray and white matter and measuring the volumes of cortical and subcortical structures (1,5). The most consistent results obtained from these studies suggest the reduction in the whole-brain gray matter (GM) and increasing in the lateral and 3<sup>rd</sup> ventricular volumes (1-3). Besides the whole brain volume changes in the brains of schizophrenic patients, regional volume changes have also been reported (4,6).

Researchers have also seemed to take into account the possible factors that may influence the brain volume changes of schizophrenic patients. One of these possible factors is the duration of illness (2,5,6). The results obtained from first-episode psychotic patients and chronic psychotic patients and the brain volume changes observed over time in longitudinal follow-up studies emphasize the importance of the duration of illness (2,6). In a 5-year follow-up study conducted among schizophrenic patients, it has been reported that brain volume alterations, especially progressively increase in lateral ventricular volume over time, are not at the same grade throughout the illness. These alterations are evident especially during the first 20 years of the illness or before the age of 45 (2). The number of psychotic episodes also seems to be an important factor as it has been shown that recurrent psychotic episodes, as well as the duration of illness, are associated with neurodegenerative progression in some brain regions in schizophrenic patients (7).

Another possible factor is the use of the antipsychotic drugs (APs) and the type of APs (8-10). In a study conducted by Dazzan *et al.* increased basal ganglion volume and decreased cortical volume were found in patients under typical APs treatment, while increased thalamus volume was found among patients under atypical APs treatment (8). In a randomized-controlled follow-up study conducted by Lieberman *et al.*, while the significant decrease in GM volume was observed in patients treated with haloperidol, it was not observed in patients

treated with olanzapine (9). There are also studies reporting the increased cortical GM volume following the use of atypical APs in the relevant literature (11,12). Due to their different mechanisms of action, typical and atypical APs have been reported to have different effects on brain structures. It has been reported that atypical APs increase cellular resistance, have an agonistic effect on NMDA receptors, increase expression of trophic factors and stimulate neurogenesis. Besides it has been reported that typical APs have potential toxic effects, leading to oxidative stress and neurotoxicity (9,11,12).

Since Kraepelin, schizophrenia has been considered a progressive disorder. Although long-term follow-up studies about schizophrenia have revealed clinical impairment in the early stages of the disease, the pathophysiology of this clinical phenomenon has not been fully determined. This aspect of the disease may have a critical prescription to recognize the pathogenesis of schizophrenia and determine preventive treatment strategies. Changes in brain morphology of schizophrenic patients have long been the subject of many studies. We have limited information about when these changes occur during the onset of the disease and whether they are progressive. So, the purpose of this study is to investigate the regional GM changes in schizophrenic patients comparing with the healthy controls and to examine the relationship between duration of illness, the number of psychotic episodes, lifetime APs use, and regional GM alterations in the brain in schizophrenic patients.

## MATERIALS AND METHODS

This study was performed with the patients who were followed up with the diagnosis of schizophrenia at Kocaeli University Medical Faculty Hospital Department of Psychiatry outpatient clinics. The control group consisted of healthy volunteers. Patients and healthy controls were matched according to age, gender, and education. Thirty-three patients and thirty-five healthy volunteers were included in the study. Patients who were diagnosed with schizophrenia according to the DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual IV) diagnostic criteria, who had moderate to mild positive symptoms, or patients with clinical remission were included in our study. The control group included healthy volunteers who did not have any psychiatric disorder, who had no psychotic disorder in their first-degree relatives were included to our study. The exclusion criteria for the patient and control groups was determined as meeting the



criteria of alcohol and substance dependence diagnosis (except caffeine and nicotine dependence) according to DSM-IV for the last 6 months, to have other medical (having pace-maker, joint prosthesis, etc.) or mental disorder (claustrophobia) that will prevent the MRI study from being performed, to have any chronic neurological disorder or were any history of cranial trauma with loss of consciousness that lasted longer than 3 minutes, pregnancy, and the risk of suicide at the time of interview and examination. The study was approved by the Kocaeli University Ethics Committee for Clinical Research (Protocol Code: KOU KA EK 2014/169 Date: 06.06.2014). Written informed consent was obtained from each patient. The study was conducted by the principles of the Declaration of Helsinki.

Sociodemographic data form, Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID-1), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Global Assessment of Functioning Scale (GAF), and Clinical Global Impression Scale (CGI-S) were applied to the patients. Sociodemographic data form and Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID-1) were applied to the control group.

#### **Sociodemographic Form:**

This form includes the information about the age, gender, education, marital status, type of the illness, age of onset of the illness, duration of illness, number and length of hospitalization, number of psychotic episodes and lifetime total APs use of the patients. APs used by the patients have been converted to dose-year units by calculation in milligrams according to equivalent doses of chlorpromazine (mg) (13).

#### **Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID-I):**

It is a structured clinical interview questionnaire designed to investigate the DSM-IV diagnosis of Axis I disorder (14). In the study reliability of the Turkish form, overall percent agreement was found as 98.1% and the kappa coefficient was found as 0.86 in all diagnoses (15).

#### **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS):**

It is a semi-structured interview scale with 30 items. The severity is rated on seven points (16). This scale includes 30 psychiatric variables which consist of 7 positive symptom subscales, 7 negative symptom subscales, and 16 remaining general psychopathology subscales. Turkish reliability and validity study of the scale is available (17).

#### **Global Assessment of Functioning Scale (GAF):**

It is used to assess the mental, social and occupational functioning of the patient on-axis V of the DSM-IV. The clinician examining the patient evaluates the overall compliance level of the individual using a scale score ranging from 0-100 using his/her judgment. A higher score indicates better functioning while a lower score indicates worse functioning (18).

#### **Clinical Global Impression Scale (CGI-S):**

It is used to measure the general evaluation of mental disorders (19). Each area is scored between 0 and 7. A higher score indicates that clinical symptoms are severe.

#### **Magnetic Resonance Imaging (MRI) Protocol:**

All images were performed on a 3T Philips MRI unit, with the patient in a supine position via an 8-channel head coil (Philips Achieva Intera Release Eindhoven, Netherlands, Philips Medical Systems Achieva 1 2008-07-18 Release, Software 22).

*Conventional MRI:* Cranial MRI was performed in the patient group. Sequences involve Axial T1AG, sagittal T2AG, dual PD images.

*Volumetric Imaging:* The 3D Fast Field Echo T1 Weighted Image (3D FFE T1AG) sequence on the sagittal plane.

#### **Processing Images:**

MATLAB and SPM (Statistical Parametric Mapping) programs were installed to perform voxel-based analysis. The obtained 3D FFE T1-weighted images were converted from DICOM (The Digital Imaging and Communications in Medicine) to NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) format by SPM version 8 (20). The coordinates of the anterior commissure (nerve fiber bundle connecting the two hemispheres along the midline) were taken as the coordinate center on the sagittal plan images of each case formed by the NIFTI formations. The right-left and anterior-posterior directions on axes of the x, y, and z of all cases were corrected according to the zero coordinate systems on the anterior commissure. Direction and symmetry settings made on the x, y, and z axes were reset at these coordinate values. The data that orientation and coordinate settings were made were transferred to the SPM program using the data segmentation tab. By using these data, GM, white matter (WM), and cerebrospinal fluid (CSF) volumes were determined on brain images. After separating the images by SPM 8 segmentation function new drafts were produced by using SPM 8 DARTEL (diffeo-



morphic anatomical registration through exponentiated lie algebra). Images that were produced on the DARTEL format, and that were formally corrected and modulated were adapted to MNI (Montreal Neurological Institute) domain. These drafts were reattached with the images on the hand and the images obtained after this process was smoothed. Smoothing is the process of filtering images with an isotropic Gaussian kernel value. Normalized images were smoothed to Full Width at Half Maximum (maximum width at half height) 8 mm kernel value to enable statistical analysis on them.

VBM is a method that reveals differences in the anatomical structure of the brain and allows patient-healthy comparisons to be made statistically and shows these differences on a stereotaxic map. This technique relies on dividing the images into different tissue types, taking into account the density differences in the images. Although the ROI (region of interest) which is the manual drawing method is accepted as the gold standard, the VBM method has advantages over ROI because it is fully automatic, objective, fast and does not require the hypothesis. Consistency is monitored in ROI and VBM measurements (21).

The tissues are separated from each other by density differences with the VBM technique. Because the areas with GM probabilities were detected and the results were taken over the number of voxels with this technique, we used the term “density” instead of “volume” in our study.

### Statistical Analysis

SPSS for Windows 20 statistical package program was used. Suitable parametric and nonparametric tests for statistical analysis were used after testing whether they showed statistically normal distribution characteristics. To compare the differences between the groups and the mean of continuous variables student t-test was used. In terms of statistical analysis,  $p < 0.05$  was considered significant. A general linear model (GLM) was used at Voxel-Based Morphometry. Age, gender, and total brain volume were included in the analysis matrix as confounding factors. In the general linear model, the first analysis was made with the t-test to compare the two groups. In the second analysis, a multipl regression analysis in the GLM was performed to investigate the relationship between duration of illness, lifetime APs use, number of psychotic episodes, and regional grey matter volume. To avoid false-negative results, the p-value was asked to be less than 0.001 in VBM and the cluster forming areas were asked to be above 50 voxels.

## RESULTS

Thirty three patients and 35 healthy volunteers participated in the study. The patient group consisted of 10 (30.3%) female and 23 male individuals (69.7%); control group consisted of 10 (28.6%) female, 25 (71.4%) male individuals. The mean age of the patient group was  $36.42 \pm 10.42$  years and the mean age of the healthy volunteers was  $36.42 \pm 10.04$  years. The mean of successfully completed education years for the patient group was  $11.45 \pm 3.67$  years and it was  $12.09 \pm 6.67$  years in the control group. The majority of the control group (60%) were married while the majority of the patient group (66.7%) was not married. While not significant difference encountered between groups in terms of mean age, gender, and mean years of education, there was a significant difference in terms of marital status between the groups.

The mean age of onset of illness was  $24.58 \pm 8.07$  years and the mean duration of illness was  $11.88 \pm 8.05$  years. While the mean number of hospitalizations was  $2.18 \pm 2.53$ , the mean of the length of hospitalizations was  $64.42 \pm 75.96$  days. The mean number of a lifetime psychotic episodes was  $4.18 \pm 3.85$  for the patient group. APs used by the patients have been converted to dose-year units by calculation in milligrams according to equivalent doses of chlorpromazine (mg) (1 dose-year is equal to 100 mg chlorpromazine daily per year) (21). The mean total APs use (dose-year) of lifetime was  $14.48 \pm 12.43$ .

The mean of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was  $75.76 \pm 24.6$ , the mean of Positive Syndrome Subscale was  $16.33 \pm 8.29$ , the mean of Negative Syndrome Subscale was  $21.03 \pm 7.27$ ; the mean of general psychopathology subscale was  $38.48 \pm 11.34$ . While the mean of the Global Assessment of Functioning Scale (GAF) was  $59.82 \pm 12.43$ , the mean of the Clinical Global Impression Scale (CGI-S) was  $3.67 \pm 1.19$ .

### GM Statistical Parametric Mapping Analysis of the Patient and Control Groups

GLM was performed at the VBM. Age, gender, and whole-brain volume were included in the analysis matrix as confounding factors. In the GM comparisons, the T-test was performed in the SPM program to determine whether the patient group and the ‘control’ group of individuals differed from each other. Differences were given as the number of voxels per field. According to this, it was accepted that there is a difference between comparisons if the voxel value was 50 and above. 50 voxels and below voxel values were ignored and evaluated in-

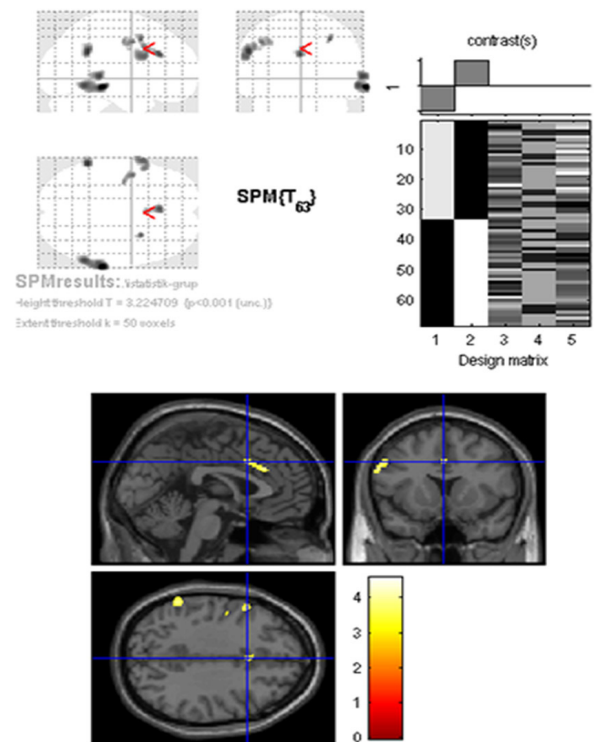
correctly. To avoid false-negative results, the p-value was asked to be less than 0.001 in VBM and the cluster forming areas were asked to be above 50 voxels.

As a result of comparisons of patient and control groups, a decrease in GM density in frontal, temporal, limbic, and parietal lobes as shown in the patient group (Table 1 and Figure 1).

The decrease in GM density in frontal lobe was detected in left inferior frontal gyrus (BA 9) (k:410 voxel, T=3.95, p<0.001), left medial frontal gyrus (BA 9) (k:410 voxel, T=3.80, p<0.001), right medial frontal gyrus (BA6) (k=52 voxel, T=3.92, p<0.001), left medial frontal gyrus (BA 6) (k=197, T=3.86, p<0.001 and k=197, T=3.71, p<0.001) and left precentral gyrus (BA 6) (k=197, T=3.39, p<0.001) (Table 1 and Figure 1).

The decrease in GM density in temporal lobe was detected in right medial temporal gyrus (BA 21, k=1029 voksel, T=4.57, p<0.001 and BA 22, k=1209 voxel, T=4.11, p<0.001) and right inferior temporal gyrus (BA 37, k=1209 voxel, T=4.09, p<0.001) (Table 1).

The decrease in GM density in the parietal lobe was detected in the left supramarginal gyrus (BA 40, k=282 voxel, T=4.19, p<0.001) (Table 1).



**Figure 1.** Areas showing the difference in gray matter density between groups. T=3.22, p<0.001 (uncorrected), k=50 voxels, GM deficiency was shown as colored areas in the sagittal, coronal and axial planes.

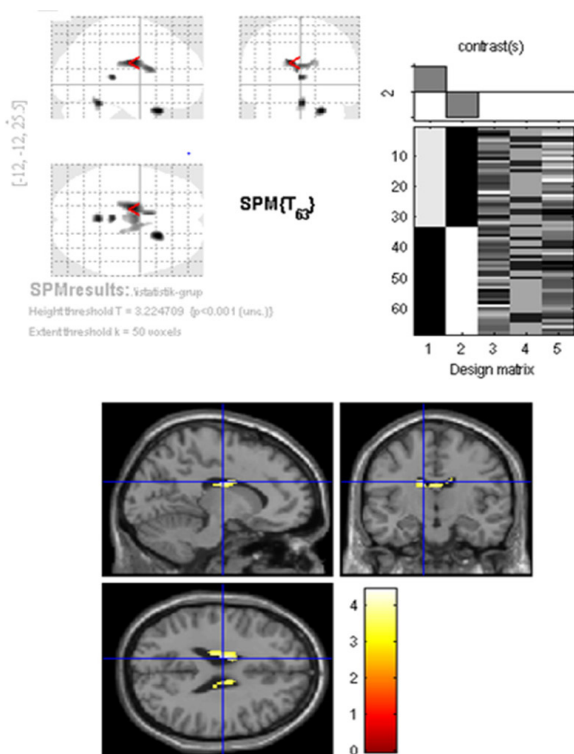
**Table 1. Areas with gray matter deficiency in the patient group in comparison of patient group with control group**

	Anatomic Localization	Voxel Number (k)	T	P	X	Y	Z*
1	Right Middle Temporal Gyrus (BA 21)	1209	4.57	<0.001	64	-34	-5
2	Right Middle Temporal Gyrus (BA 22)	1209	4.11	<0.001	62	-37	5
3	Right Inferior Temporal Gyrus (BA 37)	1209	4.09	<0.001	58	-53	-4
4	Left SMG, (BA 40)	282	4.19	<0.001	-58	-41	37
5	Left Cingulate Gyrus (BA 32)	182	4.09	<0.001	-2	26	26
6	Left Cingulate Gyrus, (BA 24)	182	3.65	<0.001	0	14	33
7	Left Inferior Frontal Gyrus (BA 9)	410	3.95	<0.001	-58	10	24
8	Left Middle Frontal Gyrus (BA 9)	410	3.80	<0.001	-51	12	34
9	Right Middle Frontal Gyrus (BA 6)	52	3.92	<0.001	30	8	46
10	Left Middle Frontal Gyrus (BA 6)	197	3.86	<0.001	-44	-1	43
11	Left Middle Frontal Gyrus(BA 6)	197	3.71	<0.001	-35	-10	43
12	Left Precentral Gyrus (BA 6)	197	3.39	<0.001	-47	-4	34

T= t test analysis in the SPM (statistical parametric mapping), \*x,y,z: Coordinates of the relevant field according to Talairach Atlas The p-value is less than 0.001 for all of the presented results and voxel values were not taken into account for volume differences below 50. BA: Brodmann Area, SMG: Supramarginal gyrus

The decrease in GM density in the limbic lobe was detected in left cingulate gyrus (BA 32, k=182 voxel, T=4.09, p<0.001 and BA24, k=182 voxel, T=3.65, p<0.001) (**Table 1**).

As a result of comparisons of patient and control groups, decrease in GM density was detected in right uncus (BA 38, k=249 voksel, T=4.44, p<0.001), left caudate volume (k=783 voksel, T=4.31, p<0.001 and k=783 voksel T=3.98, p<0.001 and k=783 voksel, T=3.98, p<0.001) and left cingulate cortex (k=180 voksel, T=4.30, p<0.001) in the control group (**Table 2, Figure 2**).



**Figure 2.** Gray matter density difference in the left caudate body. Bright colors indicate the smaller area of gray matter in the control group. k=783 voxels, T=4.31 p <0.001 (uncorrected), coordinates according to Talairach Atlas (x, y, z): - 11, -12, 24

No significant volume changes were detected in the right and left hippocampus in the group analysis of the GLM generated by the SPM program [p<0.001(uncorrected) and areas over 50 voxels were considered as significant].

**Statistical Parametric Mapping Analysis of Changes of GM Related With The Clinical Data in The Patient Group**

Multiple regression analysis was performed in the GLM to investigate the relationship between duration of illness, lifetime APs use, number of psychotic episodes, and regional GM density. Age, gender, and total brain volume were included in the analysis matrix as confounding factors.

Duration of illness was reversely correlated with left precentral gyrus (Brodmann 6, k=166, Z=3.67, p<0.001, x/y/z=-52/-2/21) and left postsentral gyrus (Brodmann 43, k=166, Z=3.28, p<0.001, x/y/z=-57/-10/19) (**Table 3 and Figure 3**).

There was no regional GM area that is correlated with the duration of the illness.

Number of psychotic episodes was positively correlated with left medial frontal gyrus GM (BA 6, k=188, Z=4.43, p<0.001, x/y/z=-9/-11/65), right precentral gyrus GM (BA 4, k=72, Z=3.58, p<0.001, x/y/z=55/-2/15) and left sol parasentral lobule GM (BA n 6, k=64, Z=3.52, p<0.001, x/y/z=-8/-28/65). Number of psychotic episodes was also found to be reversely correlated with uvula GM (k=181, Z=3.35, p<0.001, x/y/z=12/-84/-25) (**Table 4, Figure 4**).

Lifetime APs use was positively correlated with left inferior frontal gyrus GM (BA 9, k=63, Z=3.62, p<0.001, x/y/z=-52/4/24) and reversely correlated with right precuneus GM (k=109, Z=3.47, p<0.001, x/y/z=29/-75/34) (**Table 5, Figure 5**).

**Table 2. Areas with gray matter deficiency in the control group in comparison of patient group with control group**

	Anatomical Localization	Voxel Number (k)	T	P	X	Y	Z*
1	Right Uncus (BA 38)	249	4.44	<0.001	20	12	-26
2	Left Caudate Truncus	783	4.31	<0.001	-11	-12	24
3	Right Caudate Truncus	783	3.98	<0.001	-5	6	18
4	Left Posterior Cingulate Cortex (BA23)	180	4.30	<0.001	0	-47	24

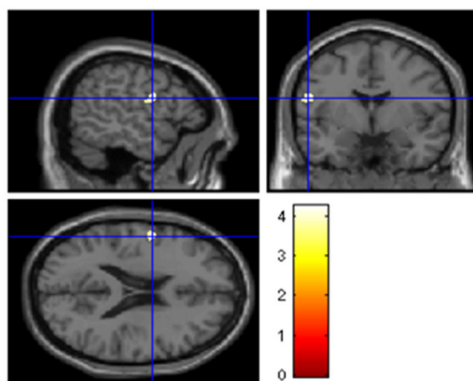
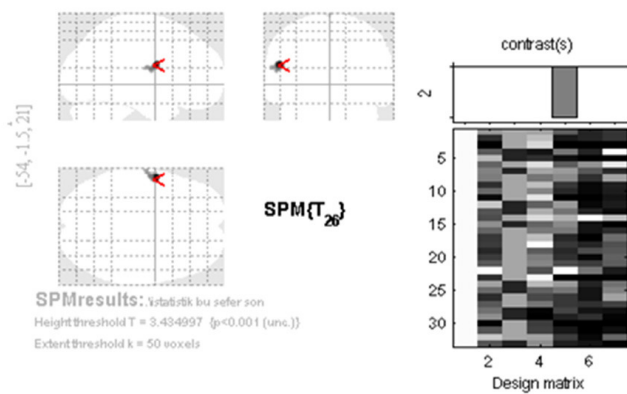
T= t test analysis in the SPM (statistical parametric mapping), x,y,z: Coordinates of the relevant field according to Talairach Atlas Voxel values were not taken into account for volume differences below 50. p<0.001(uncorrected)

BA: Brodmann Area

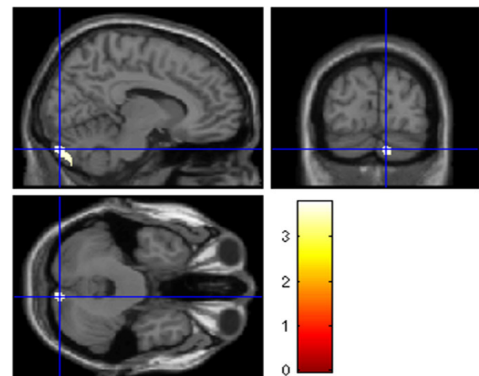
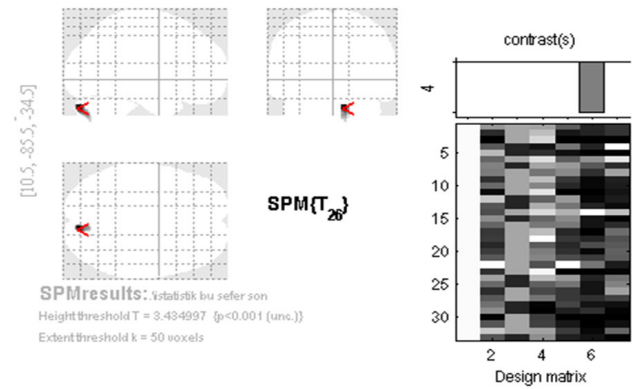
**Table 3. Areas with a significant relationship between duration of the illness and the density of regional gray matter**

Negative Correlation	Anatomical Localization	Voxel Number (k)	T	P	X	Y	Z*
	Left Precentral Gyrus(BA 6)	166	3.67	<0.001	-52	-2	21
	Left Postcentral Gyrus (BA 43)	166	3.28	<0.001	-57	-10	19

\* x,y,z: Coordinates of the relevant field according to Talairach Atlas. Voxel values were not taken into account for volume differences below 50. p <0.001 (uncorrected) was considered as significant.  
BA: Brodmann Area



**Figure 3.** Gray matter area (left precentral gyrus) that is negatively correlated with the duration of illness. k=166 voxels, Z=3.67, p <0.001 (uncorrected), coordinates according to Talairach Atlas (x, y, z): - 52, -2, 21



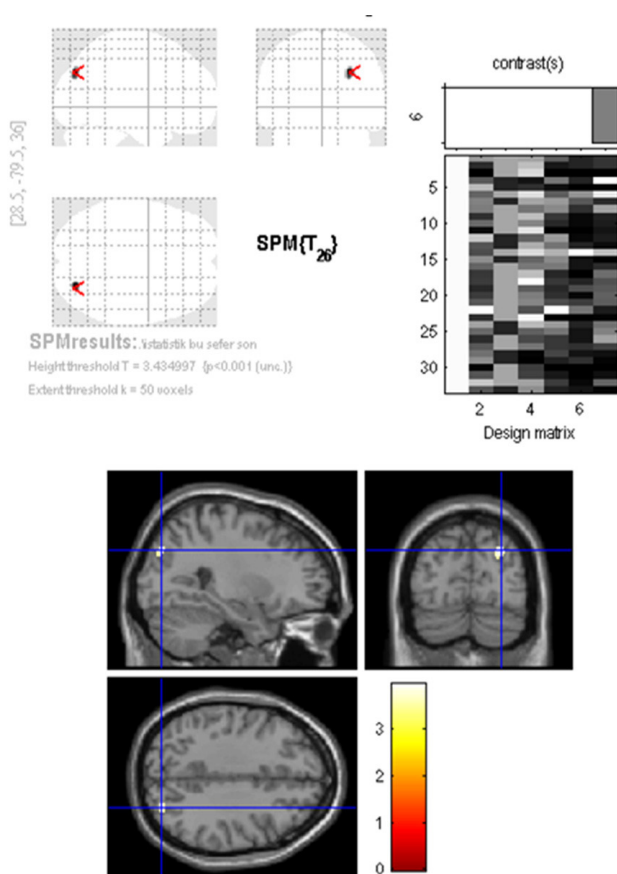
**Figure 4.** Gray matter area (uvula) that is negatively correlated with the number of psychotic episodes. k=109 voxels, Z=3.67, p <0.001 (uncorrected), coordinates according to Talairach Atlas (x, y, z): 29, -75, 34

**Table 4. Areas with a significant relationship between the number of psychotic episodes and the density of regional gray matter**

	Anatomical Localization	Voxel Number (k)	Z	P	X	Y	Z*
Positive Correlation	Left Medial Frontal Gyrus (BA 6)	188	4.43	<0.001	-9	-11	65
	Right Precentral Gyrus (BA 4)	72	3.58	<0.001	55	-2	15
	Left Paracentral Lobule (BA 6)	64	3.52	<0.001	-8	-28	65
Negative Correlation	Uvula (Right Cerebellum Posterior Lobe)	181	3.35	<0.001	12	-84	-25

\* x,y,z: Coordinates of the relevant field according to Talairach Atlas. Voxel values were not taken into account for volume differences below 50. p <0.001 (uncorrected) was considered as significant.  
BA: Brodmann Area





**Figure 5.** Gray matter area (right precuneus) that is negatively correlated with lifetime antipsychotics use. k=181 voxel, Z=3.35, p<0.001 (uncorrected), coordinates according to Talairach Atlas (x, y, z): 12, -84, -25

## DISCUSSION

Our study has demonstrated the GM changes in schizophrenic patients, especially in temporal and frontal lobes (right medial temporal gyrus, right inferior temporal gyrus, left medial frontal gyrus, left precentral gyrus, and right medial frontal gyrus). Furthermore, reduction in the GM volume in the limbic and parietal lobes, left cingulate gyrus and left supramarginal gyrus

(SMG) respectively, was also observed. Our findings are consistent with the findings of many previous studies (3,6,22,23). In a meta-analysis study, reduction in the bilateral insular cortex, anterior cingulate cortex (ACC), left parahippocampal gyrus, left medial frontal gyrus, postcentral gyrus, and thalamus volumes were reported in schizophrenic patients (22). In a review conducted by Shenton et al. alterations in GM in the temporal lobe cortical structures, especially the medial temporal lobe structures and in superior temporal gyrus were reported. In the same review, besides the frontal lobe abnormalities especially in the prefrontal GM and orbitofrontal regions, parietal lobe abnormalities especially in the inferior parietal lobe abnormalities including SMG and angular gyrus were also reported consistent with our results (3).

The areas where GM alterations were within the borders of BA 6, 9, 21, 22, 24, 37, 40 in our study. The alterations in the mid temporal gyrus were at BA 21 and 22, while the GM alterations at the inferior temporal gyrus were at BA37. Functional imaging studies have reported that the medial temporal gyrus and inferior temporal gyrus are involved in cognitive processes such as language, semantic memory (medial temporal gyrus) and visual perception (inferior temporal gyrus), and that the left medial temporal gyrus is the region associated with the hallucinations (24). In addition, right medial temporal gyrus that we found alterations in our study, is also found to be associated with hallucinations (25). Finally when schizophrenia is thought to have functional deficits in cognitive domains such as language, semantic memory, and complex visual perception, inferior and medial temporal gyrus seem important in the pathophysiology of schizophrenia (26).

The reduction in the GM densities of the cingulate gyrus and left medial frontal gyrus in our study was also

**Table 5.** Areas with a significant relationship between the use of lifetime antipsychotics and the density of regional gray matter

	Anatomical Localization	Voxel Number (k)	Z	P	X	Y	Z*
<b>Positive correlation</b>	Left Inferior Frontal Gyrus (BA 9)	63	3.62	<0.001	-52	4	24
<b>Negative correlation</b>	Right Precuneus	109	3.47	<0.001	29	-75	34

\* x,y,z: Coordinates of the relevant field according to Talairach Atlas. Voxel values were not taken into account for volume differences below 50. p <0.001 (uncorrected) was considered as significant. BA: Brodmann Area



consistent with previous studies (22,27). The BAs of these regions are 32 and 9 respectively. It has been suggested that GM reduction in these regions may be related to cognitive control disorders that are considered to be symptoms of schizophrenia (27). ACC is known to play important roles in processing affective-related stimuli, emotion expression, emotion regulation, and high cognitive functions (e.g., planning, problem-solving, decision making) (27).

The inferior parietal lobe [Supramarginal gyrus (SMG) and angular gyrus] are the main parts of the heteromodal association area. SMG and angular gyrus are important parts of the semantic-lexical network in which words are transformed into thoughts after gaining meanings (3). There are studies reporting a reduction in GM in SMG similar to our result (4, 28). Functional imaging studies to be performed on the heteromodal association area may be helpful to understand the importance of SMG in the pathology of schizophrenia.

We found an increase in the GM density of right uncus, left caudate, and left posterior cingulate gyrus in the patient group. While the increase in the caudate volume is consistent with some previous studies (10,29), an increase in the GM in the uncus and posterior cingulate gyrus in the patient group is not consistent with the previous studies (23, 30). Unfortunately, there are limited imaging studies about these regions in schizophrenic patients. To illuminate the role of these regions in schizophrenia, future functional imaging studies are needed.

Although we determined a positive correlation between lifetime APs use and GM density of left inferior frontal gyrus, we determined the reverse correlation between lifetime APs use and GM density of right precuneus. It is known that both schizophrenia and APs treatment modulate brain morphology. But it is not so clear that structural brain abnormalities are because of the illness itself or because of the effects of the APs treatment (12). After reviewing the literature, we have found some studies having similar results with our study suggesting the increase in the GM volume in some regional areas after APs treatment (11, 12,31). In a short follow-up study, researchers suggested that there was an increase in some GM regions especially in the bilateral prefrontal cortex, insula, right thalamus, left superior occipital cortex, and bilateral cerebellum GM volumes after 8 weeks of atypical APs treatment (12). In another study, significant reverse correlations were found between

lifetime cumulative APs exposures and whole-brain GM volumes in schizophrenic patients, but no significant association was found between APs use and any specific brain region (5). It can be said that the effect of APs treatment on whole-brain or regional brain volumes of schizophrenic patients is complex than thought. The fact that our study has a cross-sectional design, does not include the drug-naive schizophrenic patients as a comparison group and the typical APs have not been distinguished from atypical APs in our study, thus making it difficult to explain these complex relationships. Both finding frontal GM reduction in the patient group and determining a positive correlation between lifetime APs use and GM density of left inferior frontal gyrus, underline the role of the frontal lobe in the development of schizophrenia and the importance of the frontal lobe in the follow-up process of APs treatment.

In addition to APs use, the type of APs also seems to be important in brain volume changes in schizophrenic patients (8, 31). In 28 days follow up study conducted by Garver et al, researchers have found a significant expansion in the cerebral cortical GM volumes of the patients under Second Generation APs -risperidone and ziprasidone treatment while they have found no significant change in the cortical GM volumes of the patients under haloperidol treatment (11). Also in a 5.5-month follow-up study with quetiapine, researchers have found an increase in the densities of GM in the bilateral inferior frontal cortex / orbitofrontal gyrus and ACC (31). The increase in cortical GM volume observed during atypical APs treatment was thought to be related to neuro-cognitive improvement and increased quality of life in schizophrenic patients (31). Although we did not distinguish between typical and atypical APs in our study, determining the positive correlation between lifetime APs use and GM density of left inferior frontal gyrus coincides with the previous results from atypical APs (11).

One of the interesting data of our study is that there was a reverse correlation between the density of the left prefrontal gyrus (BA6, frontal lobe), the density of the left postcentral gyrus (BA 43, Parietal lobe), and the duration of the illness. This finding increases the strength of other findings we have found associated with the GM volume in the frontal lobe of our study. Similarly, some studies reveals the reverse correlation between the GM volumes of certain areas of the frontal lobe in schizophrenic patients throughout the illness (5, 32). Structural and functional impairments associated with

schizophrenia have been observed before the onset of the illness, vary according to the levels of the illness, and most of the studies have concentrated on the disease for a limited period, so it is unclear how these abnormalities occurred during the illness (2,32). Besides age of onset and duration of illness without treatment may also contribute to these findings (7).

While we determined a positive correlation between the number of psychotic episodes and left medial frontal gyrus GM (BA 6), right precentral gyrus GM (BA 4), and left superior paracentral lobule GM (BA 6), we determined the reverse correlation between the number of psychotic episodes and right uvula (right cerebellum posterior lobe). Our findings support the literature (7) that recurrent psychotic episodes are associated with the neurodegenerative courses in some brain regions in schizophrenic patients.

There are some limitations of our study. Although the last six months have been taken into account, similar to previous studies, it is a limitation that lifetime alcohol and/or substance use disorder has not been ruled out. The small sample size is another limitation of our study. We did not distinguish between typical and atypical APs in our study. The severity of structural brain abnormalities at the onset of psychosis may contribute to individual differences in the response to APs treatment. It is also a limitation that our study was conducted with chronic or patients who have previously used APs. Another limitation is that we did not examine the patient group as with or without deficit syndrome and with or without a mood disorder.

## CONCLUSION

It can be concluded that GM deficiency in schizophrenic patients is predominantly determined in the frontal and temporal areas. Further research is needed to explain the GM increase in the limbic lobe. Also, the number of psychotic episodes, duration of illness, and use of antipsychotic medications are thought to affect the intensity of brain grey matter. There is a need for structural and functional imaging studies to be performed longitudinally with the first episode schizophrenic patients with a more homogeneous and larger number of samples, taking into consideration the duration of psychosis without treatment and the type of antipsychotics used by the patient.

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

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

**Acknowledgments:** We thank Ali Saffet Gonul (M.D) and his team who had made valuable contributions in the processing of images at Ege University, School of Medicine, Department of Psychiatry, SoCAT Brain Research Laboratory

**Ethical statement:** The study was approved by the Kocaeli University Ethics Committee of Clinical Research (Protocol Code: KOU KA EK 2014/169 Date:06.06.2014)

## REFERENCES

1. Delvecchio G, Lorandi A, Perlini C, Barillari M, Ruggeri M, Altamura AC et al. Brain anatomy of symptom stratification in schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Nord J Psychiatry* 2017;71:348-354.
2. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry* 2008;63:106-113.
3. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:1-52.
4. Szendi I, Szabó N, Domján N, Kincses ZT, Palkó A, Vécsei L, et al. A new division of schizophrenia revealed expanded bilateral brain structural abnormalities of the association cortices. *Front Psychiatry* 2017;8:127.
5. Torres US, Duran FL, Schaufelberger MS, Crippa JA, Louzã MR, Sallet PC et al. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin* 2016;12:1-15.
6. Zhao C, Zhu J, Liu X-Pu C, Lai Y, Chen L et al. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia: A cross-sectional study at different stages of the disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;83:27-32.
7. Seok Jeong B, Kwon JS, Yoon Kim S, Lee C, Youn T, Moon CH et al. Functional imaging evidence of the relationship between recurrent psychotic episodes and neurodegenerative course in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;139:219-228.
8. Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:765-774.
9. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:361-370.
10. Chakos M, Lieberman J, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994;151:1430-1436.
11. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry* 2005;58:62-66.
12. Yue Y, Kong L, Wang J, Li C, Tan L, Su H et al. Regional abnormality of grey matter in schizophrenia: Effect from the illness or treatment? *PLoS One* 2016;11:e0147204.
13. Andreasen N, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsy-

- ychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 2010;67:255–262
14. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624–629.
  15. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Derg* 1999;12:233–236.
  16. Kay S, Flszbein A, Opfer L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–276
  17. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikol Derg* 1999;14:23–32.
  18. American psychiatric association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington DC; American Psychiatric Pub: 2013
  19. Guy W. *The Clinical Global Impression Scale*. ECDEU Assessment Manual For Psychopharmacology, Revised Rockville: National Institute of Mental Health. 1976:218–222.
  20. SPM 8. Date of access: June 2020, Available from: URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>.
  21. Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R et al. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 2002;17:1711–1719.
  22. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: Application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry* 2008;64:774–781.
  23. Zhou S-Y, Suzuki M, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Matsui M et al. Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: Precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Res* 2005;139:127–139.
  24. García-Martí G, Aguilar EJ, Martí-Bonmatí L, Escartí MJ, Sanjuán J. Multimodal morphometry and functional magnetic resonance imaging in schizophrenia and auditory hallucinations. *World J Radiol* 2012;4:159–166.
  25. Lennox BR, Park SB, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;100:13–20.
  26. Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:146–153.
  27. Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res* 2007;93:1–12.
  28. Zhou S-Y, Suzuki M, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Matsui M et al. Parietal lobe volume deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2007;89:35–48.
  29. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:487–499.
  30. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008;165:1015–1023.
  31. Stip E, Mancini-Marie A, Letourneau G, Fahim C, Mensour B, Crivello F, Dollfus S. Increased grey matter densities in schizophrenia patients with negative symptoms after treatment with quetiapine: A voxel-based morphometry study. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:34–41.
  32. Tomelleri L, Jorgia J, Perlini C, Bellani M, Ferro A, Rambaldelli G, Tansella M et al. Neuroimaging Network of the ECNP networks initiative. Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:835–840.

# Farklı Kanser Türüne Sahip Bireyler ile Bakım Verenlerinde Fiziksel Aktivite, Yorgunluk Düzeyi ve Yaşam Kalitesinin İncelenmesi

## *The Investigation of Quality of Life, Physical Activity and Fatigue Levels in Patients with Different Cancer Types and Caregiver*

Serkan USGU<sup>1</sup>, Özge ÖZBUDAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Gaziantep, Türkiye

<sup>2</sup> Özel Medigünes Hastanesi, Manisa, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma farklı kanser türüne sahip bireyler ile bakım verenlerinde fiziksel aktivite, yorgunluk ve yaşam kalitesinin incelenmesi amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya akciğer kanseri (n=60, yaş: 55.77±7.27 yıl, Vücut Kütle İndeksi-VKİ; 20.22±1.12 kg/m<sup>2</sup>), meme kanseri (n=60, yaş: 49.68±9.51 yıl, VKİ: 20.72±1.18 kg/m<sup>2</sup>) ve kolon kanseri (n=60, yaş: 52.53±7.77 yıl, VKİ: 19.57±0.92 kg/m<sup>2</sup>) olmak üzere 180 kanser hastası ve 180 bakım vereni dahil edildi. Fiziksel aktivite düzeyi Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) ile, yorgunluk ise Piper Yorgunluk Ölçeği ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi kanser hastalarında EORTC-QLQ-30, bakım verenlerde ise SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Yorgunluk akciğer kanseri ve bakım verenlerinde yüksek, meme kanseri ve bakım verenlerinde düşüktü (p<0.05). Yorgunluğun tüm alt boyutlarında akciğer ve kolon kanseri bakım verenleri, meme kanseri bakım verenlerine göre yüksekti (p<0.05). Meme ve kolon kanserli bireylerin fiziksel aktiviteleri akciğer kanserine göre daha fazlaydı (p<0.05), bakım verenlerinde ise fark bulunmadı (p>0.05). Yaşam kalitesi (EORTC-QLQ-30) fiziksel alt boyut, bulantı-kusma, iştah kaybı, maddi zorluk haricinde diğer alt parametrelerinde fark bulundu (p<0.05). Akciğer kanserinde rol, kognitif ve sosyal alt boyut ile dispne skorları daha yüksekti (p<0.05). Meme kanserinde fonksiyonel skor, emosyonel alt boyut, genel sağlık ve semptom skorları daha iyiyken, ağrı ve uyku bozukluğu alt boyut skorları ise kolon ve akciğer kanserinde daha yüksekti (p<0.05). Kabızlık ve diyare skorları sadece kolon kanserinde yüksekti (p<0.05). Bakım verenlerde sadece SF-36 fiziksel fonksiyon parametresi meme kanserinde yüksek iken genel sağlık parametresi akciğer kanseri bakım verenlerinde düşüktü (p<0.05).

**Sonuç:** Akciğer kanseri ve bakım verenlerinde yorgunluk daha fazlaydı. Akciğer kanserinde fiziksel aktivite düzeyi ise meme ve kolon kanserine göre daha düşüktü. Bakım verenlerde kanser tipi yorgunluk açısından etkili olurken, fiziksel aktivite düzeyine etkisi olmadığı görüldü. Kanser hastalarının yaşam kaliteleri süreçten farklı şekilde etkilendiği görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Bakım Verenler, Fiziksel Aktivite, Kanser, Yorgunluk, Yaşam Kalitesi

### Abstract

**Objective:** This study was planned to investigate the quality of life, physical activity and fatigue levels in patients with different cancer types and their caregivers

**Material and Methods:** Total 180 caregivers and 180 cancer patient were recruited and divided lung cancer (n=60, age: 55.77±7.27 years, Body Mass Index-BMI: 20.22±1.12 kg/m<sup>2</sup>), breast cancer (n=60, age: 49.68±9.51 years, BMI: 20.72±1.18 kg/m<sup>2</sup>) and colon cancer (n=60, age: 52.53±7.77 years BMI: 19.57±0.92 kg/m<sup>2</sup>) in this study. Physical activity level was evaluated with the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), fatigue was evaluated with the Piper Fatigue Scale. Quality of life were assessed using the EORTC-QLQ-30 scale in cancer patients and the SF-36 scale in caregivers.

**Results:** Fatigue level was higher in lung cancer and caregivers, and lower in breast cancer and caregivers (p<0.05). All sub-dimensions of fatigue in lung and colon cancer caregivers were higher than breast cancer caregivers (p<0.05). Physical activities of breast and colon cancer patients were higher than lung cancer (p<0.05), no difference found in caregivers (p>0.05). The quality of life (EORTC-QLQ-30) was found to be different in sub-parameters except physical, nausea-vomiting, loss of appetite and financial difficulty (p<0.05). The role, cognitive, social, and dyspnea subdomain scores were higher in lung cancer (p<0.05). The functionality, emotionality, general health and symptom scores were lower in breast cancer patients, the pain and sleep disturbance scores were higher in colon and lung cancer patients (p<0.05). Constipation and diarrhoea scores were higher only in colon cancer patients (p<0.05). SF-36 physical function parameter was higher in breast cancer caregivers, while general health parameter was lower in lung cancer caregivers (p<0.05).

**Conclusion:** Fatigue was higher in lung cancer and caregivers, while the physical activity of lung cancer was lower than breast and colon cancer. The cancer type was a parameter on fatigue in caregivers, but it did not affect the level of physical activity. It was observed that the quality of life of cancer patients was affected differently from the process.

**Keywords:** Cancer, Caregivers, Fatigue, Physical Activity, Quality of Life

**Yazışma Adresi:** Serkan USGU, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümü, Havaalanı yolu üzeri 8.km Gaziantep/Türkiye.

**Telefon:** +905054828267

**Email:** serkan.usgu@hku.edu.tr

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-4820-9490, 0000-0003-4658-1827

**Geliş tarihi:** 19.05.2021

**Kabul tarihi:** 21.09.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.939552



## GİRİŞ

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla oluşan ve dağılım gösterme özelliği bulunan, tümör karakterize bir hastalıktır. Tüm inmelerden ve koroner kalp hastalıklarından daha fazla ölüme yol açan son derece ciddi bir sağlık sorunu olarak bilinmektedir (1). Kanser tipleri içerisinde akciğer kanseri en sık tanı alan (toplam vakaların %11.6'sı) ve en önde gelen kanser ölüm nedeni (toplam kanser ölümlerinin %18.4'ü) olarak görülmektedir. Bunu meme kanseri (%11.6), kolorektal kanser (%10.2) ve prostat kanseri (%7.1) izlemektedir. Akciğer kanseri insidans oranlarının, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha hızlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. Buna karşılık, kolorektal kanser insidans paternleri genellikle erkeklerde ve kadınlarda benzerlik göstermektedir (2,3). Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 210.2'dir (4). Ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer alarak, dünya genelinde görülen bireylerde sosyal ve ekonomik sorunlar oluşturan bir hastalıktır (2).

Yorgunluk kanser tedavisi sırasında en sık görülen yakınmadır. Bulantı, kusma gibi diğer negatif etki eden semptomlardan daha fazla endişe yaratmaktadır (5). Kanser hastalarının %70-99'unda görülür ve ani başlangıçlı bir seyir izlemektedir (6). Biyolojik, psiko-davranışsal ve fonksiyonel modellerin yorgunluğun gelişimine etkisi olabilmektedir (7). Kas kütlesi ve kuvvetindeki azalma, anemi ve sitokinlerin artışı biyolojik nedenlerden sayılır (5). Anksiyete, depresyon gibi psikolojik sıkıntılar ve uyku bozukluğu ise psiko-davranışsal mekanizmalar olarak yorgunlukta etki göstermektedir (8). Tipik yorgunluğun aksine, kansere bağlı yorgunluk harcanan fiziksel çaba ile bağlantılı değildir, istirahat ya da uyku durumu ile bireylerde rahatlatma göstermeyen bir semptomdur (5,7). Ayaktan veya yatarak tedavi gören hastalarda yorgunluk ile radyasyon, kemoterapi, biyolojik ve moleküler hedefli ajanlar arasında ilişkili vardır (9).

Fiziksel aktivite, sağlığı, yaşam kalitesini ve hastalıkları önlemesi adına önemli bir faktördür (10). Kanser kendisi ve tedavi yaklaşımlarının yan etkileri özellikle hastalarda fiziksel aktivitenin değişmesine, kas kuvveti, esneklik, vücut kompozisyonu ve aerobik kapasitenin azalmasına yol açabilmektedir (11). Fiziksel aktivitenin artırılması, düşük vücut kütle indeksi (VKİ) ve vücut ağırlığı, artan oksijen tüketimi ve kuvvet sayesinde hastaların yaşam kalitesini geliştirmektedir (11,12). Ayrıca iyilik ve ruh hali, vücut imajı ve benlik saygısını arttıra-

rak kanser hastalarının duygusal ve fiziksel yakınmalarını azaltır (13,14). Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi takiben gerçekleşen iyileşme düzeyini fiziksel aktivite arttırabilmektedir. Kasların ve kardiyak kapasitenin artması dolaylı yoldan fayda sağlarken, fizyolojik etkileri ile immün sistemi desteklemektedir (12,15). Bu yüzden sedanter yaşam tarzından uzaklaşılması girişimsel olmayan tedavilerin başında gelmektedir (14).

Yaşam kalitesi kanser teşhisi konulduktan sonraki zaman içerisinde fiziksel ve ruhsal bakımdan azalmaktadır (16). Sağ kalım süresi içerisinde tedavinin bir amaç olmadığı durumda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi daha önemli bir hal almaktadır. Hastalığın başlangıcından sonuna kadar yaşam kalitesinin araştırılması ve artırılması stratejisi literatürde yaygınlaşmaktadır (17). Yaşam kalitesinin fiziksel aktivite ve yorgunlukla ilişkilendirildiği, olumlu etkilerinin gösterildiği birçok çalışma bulunmaktadır (12,13).

Fiziksel aktivitenin meme kanseri tedavisi sonrası hastalarda fizyoloji, vücut kompozisyonu, fiziksel fonksiyonlar, psikoloji üzerine etkileri olduğu ve yaşam kalitesini geliştirdiği belirtilmektedir (18). Orta düzey fiziksel aktivitenin, kolorektal kanser hastalarında tedaviden sonraki 2 yıla kadar yaşam kalitesi ve yorgunluk ile boylamsal bir ilişkiye sahip olduğu belirtilmektedir (19). Prostat kanserinde artan yorgunluk ve azalan fiziksel aktivite düzeyi yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmekte aynı zamanda serbest zamanda aktivite düzeyinin azalması yorgunluk ile ters bir ilişkiye sahip olduğu belirtilmektedir (20). Yukarıdaki çalışmalar genelde tek kanser popülasyonuna odaklanırken farklı kanser türlerinin fiziksel aktivite, yorgunluk ve yaşam kalitesi açısından kıyaslandığı çalışma bulunmamaktadır. Hem kanser sürecinden hem de tedaviden etkilenen fiziksel aktivite, yorgunluk ve yaşam kalitesinin analiz edilmesi, rehabilitasyona yönelik müdahalelerin mümkün olan en kısa sürede planlanması açısından oldukça önemlidir.

Kanserin oluşturduğu yukarıdaki negatif etkilerin dışında maddi zorlanmalar, organ kayıpları, metastazlar ve ölüm bireyin çevresindeki yakınlarına ağır fiziksel, psikolojik ve sosyal problemler yaratmaktadır (8). Bakım veren aile üyeleri veya yakınlarının günlük rutinlerinin bozulması aynı zamanda aile bireylerinde mental ya da rol değişikliği meydana getirmektedir. Bu durumlara bağlı olarak aile kavramının düzeni ve yaşam dengesi de bozulmaktadır (21). Kemoterapi alan kanser hastaları ve bakım verenlerinin yaşam kalitelerinin araştırıldığı bir çalışmada kemoterapi sürecinin hem hasta



hem de bakım verenlerin yaşam kalitelerini azalttığını ve kadın hastaların daha çok anksiyete ve depresyon yaşadıkları belirtilmektedir (22). Özellikle günlük bakım verme süresinin artması bakım verenleri daha zorlamakta ve yorgunluğu arttırmaktadır (23). Diğer yandan bakım verenlerin 6 ay içerisindeki yaşam kalitesi değişmezken yorgunluklarının arttığı belirtilmektedir (24). Bakım verenlerin fiziksel sağlıkları da olumsuz etkilenmektedir (25). Palyatif bakım verenlerin fiziksel sağlıkları, fonksiyonları ve enerjileri aktif tedavi alanların bakım verenlerinden daha düşüktür (26). Over kanseri teşhisi konan hastaların bakım verenlerinin %42'si, aile üyelerine tanı konulduktan sonra fiziksel aktivitelerinin azaldığı ve üçte birinden fazlasının aşırı kilo aldığını bildirmiştir (27).

Genel olarak literatürdeki çalışmaların kanserin hasta ve bakım verenlerinin yaşam kalitesi, yorgunluk ve fiziksel aktivite düzeylerine olan etkisini tek tek ele almakta veya tek tip kanser türü üzerinde araştırmaktadır. Akciğer, kolon ve meme kanserine sahip bireyler ve bakım verenlerinde yaşam kalitesi, yorgunluğu ve fiziksel aktivite düzeylerini birlikte araştıran ve kıyaslayan çalışmaya bildiğimiz kadarıyla rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı farklı kanser türüne (akciğer, kolon, meme) sahip bireyler ile bakım verenlerinde fiziksel aktivite ve yorgunluk düzeyi ile yaşam kalitesini incelemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Bireyler

Çalışma Mart 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında kesitsel gözlemsel araştırma tipi olarak gerçekleştirildi. Ayaktan tedavi gören, izlenimleri devam eden meme, akciğer, kolon tanısı almış hasta ve bakım verenleri olmak üzere toplam 360 birey çalışmaya dahil edildi. Bireyler ve bakım verenleri kanser tipine göre üç gruba ayrıldı. Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 2018-01 nolu etik izin alındı. Bireylere çalışmanın amacı anlatıldıktan sonra rızaları doğrultusunda onam formu imzalatıldı.

### Araştırmanın Uygulanması

Kolon, meme ve akciğer kanseri tanısı alan, benzer klinik evrelerdeki (evre 3), ayaktan tedavi gören, iletişim ve kognitif sorunu olmayan, ilerleyici metastazı olmayan, 18-65 yaş aralığında olan 180 kanser hastası ve bakım veren 180 birey çalışmaya dahil edildi. Farklı kanser türüne sahip olan, kanser dışında demans gibi anket

uygulamalarına katılımlarını engelleyecek hastalıklara sahip olan, iletişim kuramayan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Bakım verenlerin çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18-65 yaş aralığında bakım verme sorumluluğu olan, birinci derece yakını olarak belirlendi. Bakım verme sorumluluğu olmayan, hasta ile ailesel yakınlığı bulunmayan (özel bakıcı vb.), inflamatuvar ve kronik hastalığı bulunan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışında bırakıldı.

Bireyler ve bakım verenleri kanser tanılarına (meme, akciğer, kolon) göre üç gruba ayrıldı. Kanser hastalarının ve bakım verenlerin fiziksel aktivite düzeyi IPAQ-Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (kısa form), yorgunluğu Piper Yorgunluk Ölçeği ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi kanser hastalarında EORTC-QLQ-30, bakım verenlerde ise SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirildi ve kaydedildi.

## Değerlendirme

### Yorgunluk

Yorgunluğu değerlendirmek için Piper Yorgunluk Ölçeği (PYÖ) kullanıldı. Piper ve ark. (28) tarafından geliştirilen ölçek yorgunluğu 4 subjektif alt boyut altında ele almaktadır. Bu alt boyutlar davranış, duygulanım, duyuşsal ve bilişsel olarak ayrılmıştır. Ölçekte toplam 27 soru yer almaktadır. Her bir soru için ise 0-10 arası puanlama sistemi bulunmaktadır. Bunların dışındaki 5 soru ise (1,24,25,26,27) hesaplamalara dahil edilmemektedir. Ölçek içerisinde 3 soru (25,26,27) açık uçlu şekilde yanıtlanmaktadır. Bu açık uçlu sorular yorgunluğun nedenleri, yorgunluğu azaltmak için bireylerin yaptığı ve bulduğu yöntemleri içermektedir. Bu sorulara verilen yanıtların skoru toplam puana dahil edilmemektedir.

Davranışsal alt boyut toplam 6 sorudan oluşur. Bunlar soru 2, 3, 4, 5, 6 ve 7'yi kapsamaktadır. Duygulanım alt boyutu 5 maddeden oluşmaktadır. Bunlar soru 8, 9, 10, 11 ve 12'dir. Duyuşsal alt boyutu toplam 5 sorudan oluşmaktadır. Soru 13, 14, 15, 16 ve 17'yi içermektedir. Bilişsel alt boyutu ise toplam 6 sorudan oluşur ve soru 18, 19, 20, 21, 22'yi içerir. Alt boyut skorları hesaplanırken her bir boyutun içerdiği sorulardaki yanıtların toplam puanı madde sayısına bölünerek bulunur. Toplam yorgunluk puanını hesaplamak için 22 sorudan elde edilen puanlar toplanıp madde sayısına bölünerek ortalama puan elde edilir. Puanlama sonucunda alınan skorlar 0 puan ise yorgunluk yok, 1-3 puan arası yorgunluğun hafif düzeyde, 4-6 puan arası yorgunluğun

orta düzeyde olduğunu, 7-10 puan arası ise yorgunluğun şiddetli düzeyde olduğunu belirtmektedir. Elde edilen skorlar sonucunda skor toplamının düşük olması bireyler tarafından hissedilen yorgunluğun az, yüksek olması ise yorgunluğun şiddetli düzeyde olduğunu bildirmektedir. Can'ın meme kanserli hastalarda yürüttüğü çalışmasında Piper Yorgunluk Ölçeğinin Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması sonucunda ölçeğin Cronbach alfa katsayısı ise 0.94 olarak bildirilmiştir (29).

### Fiziksel Aktivite

Bireylerin fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek için Uluslararası Fiziksel Aktivite (IPAQ) anketi (kısa form) kullanıldı. Bu anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Sağlam ve ark. tarafından yapılmıştır (30). Kısa form 7 sorudan meydana gelmektedir. Form yürüme, orta şiddetli fiziksel aktivite, şiddetli fiziksel aktivitelerde harcanan frekans ve süre hakkında bilgi sağlamaktadır. Oturma da harcanan zaman ise ayrı değerlendirilmekte ve toplam skor puanına dâhil edilmemektedir. Toplam skorun hesaplanması orta şiddetli aktivite, şiddetli aktivite, yürüme frekansı (günler) ve süre (dakikalar) toplamı ile hesaplanmaktadır. Elde edilen veriler sonucunda aktiflik düzeyi sınıflandırılabilir (30).

### Yaşam Kalitesi

#### EORTC QLQ-C30 Ölçeği

Kanserli bireylerde yaşam kalitesini değerlendirmek için kansere özgü EORTC QLQ-C30 ölçeği kullanıldı. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Beser ve Öz (31) tarafından yapılmıştır. Toplam 30 soruyu içeren ölçek; fonksiyonel ölçek (FS), semptom ölçeği (SS) ve genel sağlık durumu (GSS) olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. Fonksiyonel ölçek; fiziksel fonksiyon (1-5), uğraş fonksiyonu, (6,7) duygusal fonksiyon (21-24), sosyal fonksiyon (26,27) ve kavrama fonksiyonunu (20,25) içeren 15 alt sorudan oluşmaktadır. Genel sağlık durumu ise son iki soruyu (29,30) içerip, hastanın genel iyilik halini sorgulamaktadır. Bu son 2 soru 1'den 7'ye kadar (1: çok kötü, 7: mükemmel) puanlar verilerek tespit edilir. Semptom ölçeği yorgunluk (10,12,18), ağrı (9,19), bulantı ve kusma (14,15), nefes darlığı (8), iştah kaybı (13), uykusuzluk (11), kabızlık (16), diyare (17) ve maddi zorluk (28) gibi alt boyutları içeren 13 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin içindeki ilk 28 soru likert şeklinde (hiç: 1, çok: 4 puan) yanıtlanmaktadır.

### SF-36 Ölçeği

Bakım verenlerin yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36 yaşam kalitesi kullanıldı. Koçyiğit ve ark. (32) tarafından Türkçeye çevrilip geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek 36 maddeden oluşmakta ve 8 alt boyutun ölçümünü kapsamaktadır. Bu alt boyutlar fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal işlevsellik (2 madde), fiziksel rol gücü (4 madde), emosyonel rol gücü (3 madde), zihinsel sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve genel sağlık algısı (5 madde) gibi maddeleri içermektedir. Ölçekteki tüm maddeleri likert tipte iken, dördüncü ve beşinci sorular ise evet veya hayır şeklinde bireyler tarafından cevaplanmaktadır. Ölçeğin alt parametrelerinin skorları 0-100 puan arasında değişmektedir. 100'e yakın skorlar bireylerin genel sağlığının iyi olduğunu, 0'a yakın olan skorlar ise bireylerin genel sağlık halinin kötü olduğunu bildirmektedir.

### İstatistiksel analiz

Çalışmanın örnekleme  $\beta=0.80$ ,  $\alpha=0.05$  ve etki büyüklüğü  $d=0.2$  baz alınarak daha önce yayınlanmış EORTC-QLQ-30 yaşam kalitesi ölçeği verisi kullanılarak hesaplandı (33). Çalışmaya katılması gereken birey sayısı en az 165 olarak belirlendi ve olası kayıplar göz önünde bulundurularak toplam 180 kişi çalışmaya dâhil edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin homojen dağılıp dağılmadığını Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılmayan verilerin analizlerinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. SPSS (statistical package social sciences, versiyon 22) istatistik programı kullanılarak tüm analizler gerçekleştirildi. Yapılan istatistiklerde anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Bu çalışmaya 180 kanser hastası ve 180 bakım veren olmak üzere toplam 360 birey katıldı. Akciğer kanseri ( $n=60$ , ortalama yaş:  $55.77\pm 7.27$  yıl, VKİ:  $20.22\pm 1.12$   $kg/m^2$ ), meme kanseri ( $n=60$ , ortalama yaş:  $49.68\pm 9.51$  yıl, VKİ:  $20.72\pm 1.18$   $kg/m^2$ ) ve kolon kanseri ( $n=60$ , ortalama yaş:  $52.53\pm 7.77$  yıl, VKİ:  $19.57\pm 0.92$   $kg/m^2$ ) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik ve fiziksel özellikleri **Tablo 1**'de gösterildi.

**Tablo 1. Bireylerin sosyo-demografik ve fiziksel özellikleri**

	<b>Kolon (n=60)</b>	<b>Meme (n=60)</b>	<b>Akciğer (n=60)</b>	<b>z</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	52.53±7.77	49.68±9.51	55.77±7.27	8.186	0.001*
Boy (m)	1.70±0.07	1.63±0.68	1.69±0.10	32.470	0.000*
Kilo (kg)	56.63±4.97	55.46±4.79	57.47±4.79	15.780	0.000*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	19.57±0.92	20.72±1.18	20.22±1.12	35.102	0.000*
Eğitim (yıl)	12.32±2.95	12.95±2.86	12.48±2.36	0.864	0.423
Bakım veren yaş (yıl)	45.85±11.42	38.58±14.10	38.58±14.10	5.200	0.006*
Bakım veren eğitim (yıl)	13.23±2.57	13.85±2.38	13.85±2.38	1.189	0.307

\* p<0.05, M; metre, kg; Kilogram, VKİ; Vücut kütle indeksi, m2; Metrekare

Çalışmamızda cinsiyet açısından kadın bireylerin oranı hem hasta grubunda hem de bakım verenlerde yüksek olduğu görüldü. Ayrıca katılımcıların hastalık hakkındaki bilgilerinin de yeterli düzeyde olduğu görüldü (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Cinsiyet ve hastalık bilgisinin bireylere dağılımı**

<b>Cinsiyet</b>	<b>Kanser Hastası (n=180)</b>	<b>%</b>	<b>Bakım Veren (n=180)</b>	<b>%</b>
Erkek	70	38.89	86	47.78
Kadın	110	61.11	94	52.22
<b>Hastalık Bilgisi</b>				
Olanlar	176	97.8	179	99.4
Olmayanlar	4	2.2	1	0.6

### Yorgunluk

Hasta grubunda yorgunluk ölçeğine verilen yanıtlarda 23 bireyde (%12.8) hafif düzeyde yorgunluk 72 bireyde (%40) orta düzeyde yorgunluk, 6 bireyde (%3.3) ise şiddetli düzeyde yorgunluk tespit edildi. Hasta yakınları grubunda ise 71 bireyde (%39.44) hafif düzeyde yorgunluk, 57 bireyde (%31.7) orta düzeyde yorgunluk, 1 bireyde (%0.6) şiddetli düzeyde yorgunluk tespit edildi.

Yorgunluğun hasta gruplarında karşılaştırılmasında toplam yorgunluk skoru akciğer kanserli hastalarda yüksek, meme kanserli hastalarda düşüktü (p<0.05). Yorgunluğun tüm bilişsel, duyuşsal, duygulanım ve davranış alt boyutlarına verilen yanıtlarda da akciğer kanseri yorgunluk düzeyi en yüksekti (p<0.05). Meme kanserinde yorgunluğun en fazla duygulanım alanını etkilediği, kolon kanseri grubunda duyuşsal alanı, akciğer

kanseri tanılı bireylerde ise bilişsel alanı en fazla etkilediği görüldü (p<0.05) (**Tablo 3**).

Kanser gruplarında PYÖ toplam ve alt ölçek puanlarının ileri istatistiksel karşılaştırmasında; kolon-meme grupları arasında kolon kanseri, kolon-akciğer grupları arasında ise akciğer kanseri (duyuşsal hariç), meme-akciğer karşılaştırmasında akciğer kanserli bireylerin puanları daha yüksekti (p<0.05) (**Tablo 3**).

Bakım verenlerde toplam yorgunluk ve yorgunluğun tüm alt bileşenlerinde gruplar arası anlamlı fark olduğu gözlemlendi (p<0.05). Farkın kaynağı için ileri istatistik yapıldığında; Meme-akciğer kanseri yakınları karşılaştırılmasında yorgunluğun tüm parametrelerinde akciğer kanseri yakını olan bireylerde yüksek (p<0.05), kolon-akciğer karşılaştırmasında ise benzerdi (p>0.05). Kolon-meme grubu arasında ise yorgunluk toplam ve alt skorlarında (bilişsel hariç) kolon kanseri yakını olan bireylerde yüksekti (p<0.05) (**Tablo 3**). Yorgunluğun davranış, duygulanım, duyuşsal ve bilişsel alt boyutlarında ise kolon ve akciğer kanseri bakım verenlerde yorgunluk en yüksekti (p<0.05). Meme ve akciğer yakınlarında yorgunluğun en fazla bilişsel alanı etkilediği görülürken kolon kanseri yakınlarında ise duyuşsal alanı etkilediği görüldü.

### Fiziksel aktivite

Kanserli bireylerde IPAQ toplam, şiddetli aktivite, orta şiddetli aktivite ve yürüme MET (metabolik eşdeğer dakika) değerleri ile oturma süresi arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0.05). İleri karşılaştırmada; meme-akciğer grupları arasında meme kanseri olan bireylerde, kolon-akciğer grupları arasında kolon kanseri olan bireylerde toplam ve alt ölçek skorları (orta

**Tablo 3. Yorgunluğun karşılaştırılması**

PYÖ	Kolon	Meme	Akciğer			Kolon-Meme	Kolon-Akciğer	Meme-Akciğer
HASTA				z	p	p	p	p
<b>Toplam skor</b>	4.75±1.31	3.82±1.42	5.38±1.30	32.598	0.001	<0.001	0.008	<0.001
Davranış	4.59±1.60	3.77±1.71	5.28±1.60	23.763	0.001	0.004	0.016	<0.001
Duygulanım	4.51±1.74	4.00±1.66	5.20±1.59	15.425	0.001	0.045	0.027	<0.001
Duyusal	4.94±1.52	3.84±1.43	5.30±1.59	27.756	0.001	<0.001	0.217	<0.001
Bilişsel	4.87±1.44	3.82±1.58	5.64±1.56	35.317	0.001	<0.001	0.005	<0.001
<b>BAKIM VEREN</b>								
<b>Toplam skor</b>	3.60±1.44	2.83±1.32	3.74±1.42	14.255	0.001	0.003	0.569	<0.001
Davranış	3.52±1.75	2.60±1.76	3.67±1.71	16.547	0.001	0.001	0.571	<0.001
Duygulanım	3.48±1.67	2.71±1.57	3.63±1.42	12.151	0.002	0.011	0.358	0.001
Duyusal	3.82±1.66	2.98±1.44	3.83±1.67	10.834	0.004	0.004	0.992	0.005
Bilişsel	3.54±1.54	3.04±1.35	3.83±1.64	8.734	0.013	0.054	0.312	0.004

PYÖ: Piper yorgunluk ölçeği

şiddetli aktivite hariç) fazlaydı ( $p<0.05$ ). Kolon-meme gruplarında tüm parametreler benzerdi ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4**). Akciğer kanserli bireylerin diğer kanser türlerinden daha az aktif olduğu görüldü. Her üç kanser grubunda da en fazla zaman ve enerji harcadıkları aktivite yürüme aktivitesiydi. Genel anlamda her üç kanser grubunda da fiziksel aktivite açısından minimum düzeyde aktif oldukları görüldü (**Tablo 4**).

Bakım verenlerde ise IPAQ toplam, alt parametre MET değeri ve oturma süresi benzer bulundu ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4**). Her üç grupta da en yüksek MET değerinin olduğu aktivite ve en çok tercih edilen aktivite yürüme aktivitesiydi.

### Yaşam kalitesi

Hasta grupları arasında EORTC-QLQ-30 yaşam kalitesinin fiziksel alt boyutunda, bulantı-kusma, iştah kaybı, maddi zorluk gibi parametreleri istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0.05$ ). Diğer alt parametrelerinde ise istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ).

İleri istatistiksel karşılaştırmada; akciğer kanseri olan bireylerin rol alt boyut, kognitif alt boyut ve sosyal alt boyut ve dispne skorları daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Meme kanseri olan bireylerde, fonksiyonel skor, emosyonel alt boyut, genel sağlık ve semptom skoru daha düşükken, ağrı ve uyku bozukluğu alt boyut skorları ise kolon ve akciğer kanseri bireylerde daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Ka-

bızlık ve diyare skorları sadece kolon kanserli bireylerde yüksekti ( $p<0.05$ ) (**Tablo 5**).

Bakım verenlerde SF-36 yaşam kalitesinin karşılaştırılmasında fiziksel fonksiyon, genel sağlık alt parametreleri hariç diğer parametreler benzer bulundu ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6**). İleri karşılaştırmada meme kanseri bakım verenlerinde fiziksel fonksiyon parametresi daha yüksek iken genel sağlık parametresi akciğer kanseri bakım verenlerinde düşüktü ( $p<0.05$ ) (**Tablo 6**).

### TARTIŞMA

Farklı kanser türüne sahip bireyler ile bakım verenlerinde fiziksel aktivite, yorgunluk düzeyi ve yaşam kalitesini incelediğimiz çalışmamızda; akciğer kanseri ve bakım verenlerinde yorgunluk daha fazlayken, fiziksel aktivite düzeyi meme kanserinde daha yüksekti. Bakım verenlerde kanser tipinin fiziksel aktivite düzeyine etkisi olmadığı görüldü. Kabızlık, diyare kolon kanserli bireylerde, uyku bozukluğu ve ağrı kolon ile akciğer kanserli bireylerde, dispne ise en çok akciğer kanserli bireylerde yaşam kalitesini etkilemekteydi. Meme kanseri bakım verenlerinin fiziksel fonksiyon ve genel sağlık durumları diğer kanser türlerine göre daha iyiydi. Yorgunluk toplam ve tüm alt boyut skorları akciğer kanserli bireylerde diğer kanser türlerine göre daha şiddetliydi. Kanser türünün yorgunluk düzeyi açısından etkili olduğu ve teda-



**Tablo 4. Fiziksel aktivite düzeyinin karşılaştırılması**

IPAQ		Kolon	Meme	Akciğer			Kolon-Meme	Kolon-Akciğer	Meme-Akciğer
HASTA					z	p	p	p	p
Toplam		879.88±406.95	1031.48±545.38	604.42±396.37	25.483	0.001	0.246	<0.001	<0.001
Şiddetli Aktivite	(MET-dk/hafıza)	27.33±49.12	42.33±68.50	12.67±37.18	9.923	0.007	0.316	0.021	0.002
Orta Şiddetli Aktivite		148.00±134.86	211.00±193.50	112.80±133.25	10.492	0.005	0.089	0.078	0.002
Yürüme		704.55±336.80	777.14±437.09	476.95±295.59	22.003	0.001	0.568	<0.001	<0.001
Oturma Süresi		(dk)	510.00±156.91	457.50±117.51	549.00±103.08	15.867	0.001	0.139	0.039
<b>BAKIM VEREN</b>									
Toplam		881.68±616.58	969.66±639.24	848.27±511.23	1.140	0.566	-	-	-
Şiddetli Aktivite	(MET-dk/hafıza)	69.20±115.00	56.67±118.36	80.00±130.92	1.856	0.395	-	-	-
Orta Şiddetli Aktivite		185.20±206.53	174.07±181.22	223.67±212.83	1.971	0.373	-	-	-
Yürüme		627.28±458.52	738.93±555.75	544.60±369.16	4.249	0.120	-	-	-
Oturma Süresi		(dk)	484.50±133.69	466.17±114.54	454.50±112.90	1.610	0.447	-	-

IPAQ: Uluslararası fiziksel aktivite anketi, dk: Dakika, MET: Metabolik eşdeğer dakika

**Tablo 5. Hasta Grubunda Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması**

EORTC-QLQ-30	Kolon	Meme	Akciğer			Kolon-Meme	Kolon-Akciğer	Meme-Akciğer
				z	p	p	p	p
Genel Sağlık	48.89±14.10	60.14±15.20	44.61±14.14	30.741	0.001	<0.001	0.074	<0.001
Fonksiyonel Skor	59.44±12.40	66.62±13.01	53.74±11.52	28.977	0.001	0.001	0.037	<0.001
Fiziksel alt boyutu	59.67±15.30	65.19±16.84	58.92±13.76	5.654	0.059	-	-	-
Rol alt boyutu	58.89±20.46	59.17±23.25	43.89±21.03	16.778	0.001	0.971	<0.001	0.001
Emosyonel alt boyutu	51.25±16.08	60.42±20.68	46.94±21.59	13.728	0.001	0.003	0.375	0.001
Kognitif alt boyutu	81.39±18.69	83.61±15.19	73.11±22.51	7.102	0.029	0.738	0.042	0.012
Sosyal alt boyutu	52.50±19.61	58.61±23.27	43.89±21.25	11.601	0.003	0.114	0.041	0.001
Semptom Skoru	40.08±11.10	32.34±14.74	42.47±10.98	26.424	0.001	<0.001	0.369	<0.001
Yorgunluk	53.89±18.28	48.15±17.56	59.82±15.19	11.678	0.003	0.067	0.135	0.001
Bulantı-Kusma	27.78±18.58	23.06±20.83	28.89±21.67	3.648	0.161	-	-	-
Ağrı	48.61±16.03	37.78±21.01	52.78±17.13	17.406	0.001	0.002	0.262	<0.001
Dispne	15.00±25.62	11.67±20.19	46.11±23.04	64.196	0.001	0.615	0.000	<0.001
Uyku bozukluğu	56.67±26.96	41.67±28.54	56.11±28.45	11.392	0.003	0.002	0.843	0.005
İştah kaybı	25.00±28.54	22.78±26.39	25.83±26.83	0.445	0.801	-	-	-
Kabızlık	32.78±16.80	11.11±19.08	15.00±20.74	44.301	0.001	<0.001	<0.001	0.242
Diyare	21.66±16.03	6.11±14.38	7.78±15.48	35.401	0.001	<0.001	<0.001	0.496
Maddi Zorluk	46.67±22.30	41.11±28.37	51.11±23.34	4.997	0.082	-	-	-

EORTC-QLQ-30: Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu-yaşam kalitesi ölçeği-kanser spesifik 30



**Tablo 6. Bakım verenlerin yaşam kalitesi karşılaştırılması**

SF-36	Kolon	Meme	Akciğer			Kolon-Meme	Kolon-Akciğer	Meme-Akciğer
				z	P	P	P	P
Fiziksel Fonksiyon	79.92±15.50	89.58±11.17	79.58±15.69	17.635	0.001	<0.001	0.916	<0.001
Fiziksel Rol Güçlüğü	68.75±25.47	73.33±24.30	76.67±23.86	3.085	0.214	-	-	-
Emosyonel Rol Güçlüğü	59.45±30.13	69.45±28.33	65.00±29.71	3.287	0.193	-	-	-
Vitalite (enerji)	65.50±15.01	63.42±14.54	63.42±16.25	0.674	0.714	-	-	-
Ruhsal Sağlık	66.00±15.40	65.67±14.44	65.20±14.48	0.227	0.892	-	-	-
Sosyal İşlevsellik	70.00±15.30	73.96±19.30	67.29±17.69	5.861	0.053	-	-	-
Ağrı	69.88±17.54	76.58±16.54	71.88±18.31	3.742	0.154	-	-	-
Genel Sağlık	67.25±13.97	69.42±12.15	64.00±12.58	5.994	0.050	0.453	0.123	0.014

vi kaynaklı değil hastalığın kendisinden meydana geldiği belirtilmektedir (34). Akciğer kanserli bireylerin yüksek yorgunluk düzeyi; hastalığın daha ciddi semptomlar taşımaya ve getirdiği solunum zorluklarına bağlanabilir (35). Kanser hastalarının en fazla duygulanım, en az ise bilişsel fonksiyonlarda etkilendiğini belirtilmiştir (36). Akciğer kanserinde uygulanan tedavinin ardından beyin fonksiyonları ve bilişsel işlevler olumsuz etkilendiği bilinmektedir (37). Çalışmamızda sırasıyla akciğer, kolon ve meme kanserli hastalarda yorgunluğun ve alt parametreleri olan davranış, duygusal ve duygulanım, bilişsel boyutların daha fazla etkilendiği gözlemlendi. Akciğer kanserli hastalarımızın ileri yaşlarda olması ve hastalığa bağlı tedavi yaklaşımlarının bilişsel fonksiyonlar üzerindeki yıpratıcı ve negatif etkileri yorgunluğun fazla görülmesine neden olmuş olabilir. Kanser hastalarında ağrı problemi yaşayan kanser hastalarının ağrı bulgusu olmayanlara göre daha fazla yorgunluktan yakındıkları belirtilmiştir. Akciğer kanserli bireylerimizdeki ağrının fazla olması yorgunluğun neden fazla olduğuyla ilişkili olabilir (38). Genel anlamda çalışmamızda yorgunluk şiddetinin üç farklı kanser türünde orta şiddette olduğu görüldü. Kemoterapi alan meme kanseri, akciğer kanseri ve diğer kanser türlerinden oluşan bireylerde yorgunluğun şiddetinin orta düzeyde olduğu daha önce de belirtilmiştir (36). Benzer sonuçların çalışmamızı destekler nitelikte olması önemlidir.

Bakım verme fiziksel yorgunluğu meydana getirirken bir yandan da sevilen birinin kanser tedavisine maruz kalması ve sonuçları zihinsel yorgunluğa da olanak

sağlamaktadır. Kanser hastalarının yakınlarının bakım verme sürecinde yaşadıkları yükler göz önüne alındığında yorgunluk açısından ciddi zorluklar yaşayabilmektedirler (24). Çalışmamızda en fazla yorgunluğu yaşayan akciğer ve kolon kanseri bakım verenleri olurken, hafif ve orta düzey şiddette yorgun oldukları görüldü. Aksine Mota ve ark. (39) yorgunluğun hasta ve hastaya bakım verme sorumluluğu olan kişiler arasında ilişki gözlenmemiştir. Bu farklılığın bakım veren kişilerin birinci derece yakınları olması (eş, çocuk vb.) ve çoğunlukla aynı evi paylaşmasından dolayı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kanser hastalarının şiddetli aktiviteleri yapmaktan çekindiği, orta düzey aktiviteleri gerçekleştirmede kısıtlanma, gün içerisinde daha çok oturma, dinlenme gibi aktiviteler ile zaman harcadığı ve yürüme aktivitesinde uzun süren mesafelerden uzaklaşıp daha kısa mesafelere yöneldiği vurgulanmıştır (40). Akciğer kanserli bireyler diğer kanser türlerinden daha az aktif olduğu görüldü. Her üç kanser grubunda da en fazla zaman ve enerji harcadıkları aktivite yürüme aktivitesiydi. Genel anlamda her üç kanser grubunda da fiziksel aktivite açısından minimum düzeyde aktif oldukları söylenebilir. Meme kanseri tanısı alan hastaların kolon ve akciğer tanıli hasta gruplarına göre fiziksel aktiviteye ayırdıkları zaman ve enerji daha yüksekti. Akciğer kanserli hastaların oturma aktivitesinin MET değeri en yüksekti ve gün içerisinde daha çok dinlenme eğilimi olduğu görüldü. Kolon, akciğer, meme tanıli hasta gruplarının tamamında en çok tercih edilen aktivite türü ise yürüme aktivitesi oldu. Başka bir çalışmada benzer şekilde akciğer kanserli has-

talar (%88.9) ve diğer kanser tanılı bireyler tarafından en çok yürüme aktivitesi tercih edilmektedir. Yürüme aktivitesinin ekipman ve eğitmenler için ek bir ihtiyaç gerektirmemesi kolaylık sağlamakta, hastalar için de hafif düzeyde bir aktivite türü olmaktadır (41).

Bakım verenlerin fiziksel aktivite düzeylerinin kanser türleriyle ilgili olmadığı ve aktiflik seviyesinin minimal olduğu görüldü. Kanser hastalarına bakım verenlerin çoğunun düzenli egzersiz yaptığı söylenmektedir (42). Humpell ve ark. (43) bakım verenlerin dörtte birinde kanser teşhisinin konmasıyla fiziksel aktivite oranlarının arttığını ve özellikle gelecekte kanser riskine karşı daha fazla fiziksel aktivite gerçekleştirdiğini belirtmektedir. Aksine Beesley ve ark. (44) ise bakım verenlerin ve aile üyelerinin %42'sinin bakım faaliyetleri sonucunda fiziksel aktivite seviyelerinin azaldığını belirtmiştir. Çalışmamızdaki minimal fiziksel aktivite düzeyi bakım verme işinin getirdiği sorumluluktan kaynaklanabilir. Bu sorumluluk açısından meme kanserine bakım verenlerin daha rahat olacağı düşünüldüğünde SF-36 alt parametresi olan fiziksel fonksiyonların daha yüksek olması normal kabul edilebilir.

Negatif etki eden semptomlar özellikle ağrı ile yorgunluk kanser hastalarında daha fazla endişe yaratmakta, yaşam kalitesinde ve hastanın hayat düzeninde bozulmalara neden olabilmektedir (45). Ağrı ve uyku bozukluğu kolon ve akciğer kanseri bireylerde daha yüksekti. Ayrıca akciğer kanseri olan bireylerin rol, kognitif ve sosyal alt boyut ile dispne skorları daha yüksekti. Simeit ve ark. (46) uyku kalitesi ile kanser tipi arasında ilişki olduğunu, özellikle akciğer ve meme kanseri tanılı bireylerin diğer kanser tanılı bireylere göre daha fazla uyku problemi yaşadığını belirtmiştir. Bu durum ağrının en çok akciğer ve kolon kanserli bireyleri etkilemesinden ve akciğer kanseri hastalarında dispnenin fazla olmasından kaynaklanabilir. Ravasco ve ark. (47) kolon kanseri tanısı alan bireylerin en çok diyare semptomundan şikayetçi olduklarını belirtmiştir. Çalışmamızda da kabızlık ve diyare semptomundan en fazla etkilenen kolon kanserli bireyler oldu. Diyare semptomunun günlük yaşamı etkileyebilecek bir soruna dönüşmesinden dolayı hastaların uyku kalitesi ve uyku bozukluğu gibi sorunlarla daha fazla etkileneceği düşünülebilir.

Fiziksel olarak inaktif bir yaşam tarzı kanserli bireylerde, özellikle erken evre hastalıkta, yorgunluğu ve yaşam kalitesini etkileyebilir, bu durumu geliştirebilmek için bireylerin sahip kanser tipi, semptomları ve yorgunluğu göz önünde bulundurarak kişisel programlar oluş-

turulabilir. Böylece bu hastaların uzun süre bağımsız işlevlerini sürdürmelerine yardımcı olabilecek basit, güvenli, nispeten ucuz bir yaklaşım sunulabilir. Elde edilecek kazanımlar ile bakım verenlerin yaşadıkları fiziksel zorluklarında azaltılabilmesi mümkün olabilir.

### Limitasyon

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. İlk olarak, hastalara ve bakım verenlerde fiziksel aktivite daha objektif yöntemlerle değerlendirilebilirdi, fakat büyük örneklemin olduğu gruplarda bunu uygulayabilmek zor olabilirdi. İkincil olarak, yaşam kalitesini değerlendirirken hasta ve bakım verenleri için farklı anketleri kullandık. Kanser hastalarına özel sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketleri diğer anketlerden daha duyarlı olduğundan dolayı tercih edildi. Fakat bundan dolayı kanser hastalarının ve bakım verenleri gibi iki farklı popülasyonun karşılaştırılmasında sınırlılık yaşadık. Ayrıca, çalışmaya katılan bakım verenlerde birinci derece yakınlık aradık fakat aynı evde yaşayıp yaşamadığını sorgulamadık, eğer bu bilgiyi elde edebilseydik bulgularımızı daha farklı yorumlayabilirdik.

### SONUÇ

Akciğer kanseri ve bakım verenlerinde yorgunluk daha fazlaydı, fiziksel aktivite düzeyi ise meme kanserinde daha yüksekti. Bakım verenlerde kanser tipi yorgunluk açısından etkili olurken, fiziksel aktivite düzeyine etkisi olmadığı görüldü. Kabızlık, diyare kolon kanserli bireylerde, uyku bozukluğu ve ağrı kolon ile akciğer kanserli hastalarda, dispne ise en çok akciğer kanserli bireylerde yaşam kalitesini etkilemekteydi. Meme kanseri bakım verenlerinin fiziksel fonksiyon ve genel sağlık durumları daha iyiydi. Bakım verenler, kanser hastaları kadar hastalığın getirmiş olduğu süreçlerden etkilenmektedir, yaşam kaliteleri açısından destekleyici ve fiziksel, kişisel etkilenimlerini azaltacak uygulamalara ihtiyaç vardır.

**Teşekkür:** Sayın Prof. Dr Yavuz YAKUT çalışmamıza sunduğu değerli bilgiler ve veri analizindeki kıymetli katkıdan dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

**Etik Onam:** Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 2018-01 no'lu etik onam alınmıştır

**Çıkar Çatışması ve Finans Durumu:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Yazar Katkı oranı:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J Cancer*. 2015;136(5):359-386.
2. 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(6):394-424.
3. Segal R, Miller K, and Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: J Clin*. 2018;68:7-30.
4. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014.43.
5. Yang S, Chu S, Gao Y, Ai Q, Liu Y, Li X et al. A narrative review of cancer-related fatigue (CRF) and its possible pathogenesis. *Cells*. 2019;8(7):738.
6. Barsevick AM, Irwin MR, Hinds P, Miller A, Berger A, Jacobsen P et al. Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(19):1432-1440.
7. De Raaf P, De Klerk C, Van Der Rijt C. Elucidating the behavior of physical fatigue and mental fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Psycho-Oncol*. 2013;22(9):1919-1929.
8. Corbett T, Groarke A, Devane D, Carr E, Walsh JC, Mcguire BE. The effectiveness of psychological interventions for fatigue in cancer survivors: systematic review of randomised controlled trials. *Syst Rev*. 2019;8(1):1-30.
9. Mitchell SA. Cancer-related fatigue. *Cancer nursing: Principles and practice*, 2011:772-791.
10. Marquez DX, Aguiñaga S, Vásquez PM, Conroy DE, Erickson KI, Hillman C et al. A systematic review of physical activity and quality of life and well-being. *Transl Behav Med*. 2020;10(5):1098-1109.
11. Muraca L, Leung D, Clark A, Beduz MA, Goodwin P. Breast cancer survivors: taking charge of lifestyle choices after treatment. *Eur J Oncol Nurs*. 2011;15(3):250-253.
12. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344: e70.
13. Bag L, Ferreira E. Women with cancer and their relationship with physical activity. *Rev Bras Cien and Mov*. 2010;18(4):11-17.
14. Lugo D, Pulido AL, Mihos CG, Issa O, Cusnir M, Horvath SA et al. The effects of physical activity on cancer prevention, treatment and prognosis: A review of the literature. *Complement Ther Med*. 2019;44:9-13.
15. Eickmeyer SM, Gamble GL, Shahpar S, Do KD. The role and efficacy of exercise in persons with cancer. *PM&R*. 2012;4(11):874-881.
16. Joly F, Mcalpine J, Nout R, Åvall-Lundqvist E, Shash E, Friedlander M. Quality of life and patient-reported outcomes in endometrial cancer clinical trials: a call for action! *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:1693-1699.
17. Smits A, Lopes A, Das N, Bekkers R, Massuger L, Galaal K. The effect of lifestyle interventions on the quality of life of gynaecological cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):546-552.
18. Canário ACG, Cabral PUL, Paiva Lcd, Florencio GLD, Spyrides MH, Gonçalves AKdS. Physical activity, fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62:38-44.
19. Van Roekel EH, Duchâteau J, Bours M, Van Delden L, Breedveld-Peters J, Koole J, et al. Longitudinal associations of light-intensity physical activity with quality of life, functioning and fatigue after colorectal cancer. *Qual Life Res*. 2020;29(11):2987-2998.
20. Ozdemir K, Keser I, Sen I, and Ozgur Tan M, Investigating the relationships between quality of life, fatigue and leisure time physical activity in prostate cancer patients. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2019;32(3):497-503.
21. Hamidou Z, Auquier P, Leroy T, Barlesi F, Salas S, Chinot O et al. Dyadic effects of coping strategies, time perspectives, and personality on the quality of life of cancer patients and their caregivers. *Psycho-Oncol*. 2018;27(2):590-599.
22. Vrettos I, Kamposioras K, Kontodimopoulos N, Pappa E, Georgiadou E, Haritos D et al. Comparing health-related quality of life of cancer patients under chemotherapy and of their caregivers. *Sci World J*. 2012;2012:1-9.
23. Jensen S, Given B. Fatigue affecting family caregivers of cancer patients. *Support Care Cancer*. 1993;1(6):321-325.
24. Clark MM, Atherton PJ, Lapid MI, Rausch SM, Frost MH, Chevillat AL et al. Caregivers of patients with cancer fatigue: a high level of symptom burden. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(2):121-125.
25. Girgis A, Lambert S, Johnson C, Waller A, Currow D. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *J Oncol Pract*. 2013;9(4):197-202.
26. Weitzner MA, Mcmillan SC, Jacobsen PB. Family caregiver quality of life: differences between curative and palliative cancer treatment settings. *J Pain Symptom Manag*. 1999;17(6):418-428.
27. Beesley VL, Price MA, Webb PM. Loss of lifestyle: health behaviour and weight changes after becoming a caregiver of a family member diagnosed with ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2011;19(12):1949-1956.
28. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. in *Oncology nursing forum*. 1998. Oncology Nursing Society.
29. Can G. Meme kanserli hastalarda yorgunluğun ve bakım gereksinimlerinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2001, İstanbul.
30. Sağlam M, Arıkan H, Savcı S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot. Ski*. 2010;111(1):278-284.
31. Beser N, Öz F. Kemoterapi alan lenfomalı hastaların anksiyete-depresyon düzeyleri ve yaşam kalitesi. *J Cumhuriyet Univ Sch Nurs*. 2003;7:47-58.
32. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş AK. Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve tedavi dergisi*. 1999;12(2):102-106.
33. Tang F, Wang J, Tang Z, Kang M, Deng Q, Yu J. Quality of life and its association with physical activity among different types of cancer survivors. *PloS one*. 2016;11(11):e0164971.
34. Bag B. Kanser hastalarında yorgunluğa bağlı psikososyal sorunlar ve çözüm önerileri. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2012;21(4):253-273.
35. Butt Z, Rosenbloom SK, Abernethy AP, Beaumont JL, Paul D, Hampton D, et al. Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(5):448-455.
36. Özkan M, Akın S. Evaluation of the effect of fatigue on functional quality of life in cancer patients. *Florence Nightingale J Nurs*. 2017;25(3):177-192.
37. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Ko-

- maki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer*. 2008;112(3):589-595.
38. Miaskowski C, Lee KA. Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: A pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17(5):320-332.
39. Mota DD, Pimenta CA, Piper BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Support Care Cancer*. 2009;17(6):645-652.
40. Aydiner A, Topuz E. *Meme kanseri tanı tedavi takip*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007.
41. Lin YY, Lai YF, Lu HI, Lai YL, Lin CC. Physical activity preferences among patients with lung cancer in Taiwan. *Cancer Nurs*. 2013;36(2):155-162
42. Bowman KF, Rose JH, Deimling GT. Families of long-term cancer survivors: health maintenance advocacy and practice. *Psychooncology*. 2005;14(12):1008-1017.
43. Humpel N, Magee C, Jones SC. The impact of a cancer diagnosis on the health behaviors of cancer survivors and their family and friends. *Support Care Cancer*. 2007;15(6):621-630.
44. Beesley VL, Price MA, Webb PM. Loss of lifestyle: health behaviour and weight changes after becoming a caregiver of a family member diagnosed with ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2011;19(12):1949-1956.
45. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12(Supp1):22-34.
46. Simeit R, Deck R, Conta-Marx B. Sleep management training for cancer patients with insomnia. *Support Care Cancer*. 2004;12(3):176-183.
47. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer*. 2004;12(4):246-252.

# Hemodiyaliz Tedavisine Devam Eden Hastalarda Cilt Lezyonlarının Sıklığı ve İlişkili Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

## *Skin Changes, Frequencies and Associated Factors in Maintenance Hemodialysis Patients: Single Center Experience*

Eda ALTUN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Göztepe Medicalpark Hastanesi, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada diyaliz tedavi programındaki hastalarda cilt lezyonlarının sıklığını, cilt lezyonlarının tedavi süresi, diyaliz yeterliliği, altta yatan hastalık ile ilişkisinin varlığını saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 244 hemodiyaliz hastası dâhil edildi. Hastalar aylık muayeneleri yapılırken gönüllü dermatoloji uzmanı tarafından muayene edildi. Veriler dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması 58±18.2 olan 244 (%58 erkek, % 42 kadın) hasta alındı. Ortalama hemodiyaliz tedavi süresi 4.2 yıldır. En sık cilt bulgusu kserozis olup hastaların %60.6'sında mevcuttu. Diğer sık görülen cilt bulguları ise sıklık sırası ile pruritis (%53), kıllarda azalma (%49.5), saç değişiklikleri (%47.9), tırnak değişiklikleri (%42.5), ekzema (%20.9) ve hiperpigmentasyon (%8.6) olarak saptandı. Kserozis sıklığı diyabetik hasta grubunda non-diyabetik hastalara göre daha fazlaydı ( $p<0.001$ ). Hastalarda saptanan cilt lezyonlarından pruritis ve kserozis ile diyaliz yeterliliği arasında (Kt/V) istatistiksel anlamlı korelasyon olduğu saptanırken ( $p=0.01$ ), kalsiyum (Ca), fosfor (P), CaXP, parathormon (PTH), ferritin, albümin düzeyleri ile istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise pruritis oranının diyabetik hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.01$ ). Tırnak değişiklikleri kategorisine dâhil edilen onikomikoz oranının diyabetik hasta grubunda non-diyabetik hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda gözlemlendiği saptandı ( $p=0.01$ ). Diyabetik hasta grubunda 7, diyabetik olmayan grupta ise 2 hastada olası premalign lezyon tespit edildi.

**Sonuç:** KBY hastalarında cilt lezyonları yaygın olarak görülmekte, cilt bulgularının prevalansı farklılık göstermekle birlikte hem prediyaliz hemde diyaliz hastalarında en sık kserozis ve pruritis olduğu bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hemodiyaliz hasta grubunda sık karşılaşılan cilt lezyonlarının tanınması erken tanı ve tedavi olanağı sağlayarak hastaların yaşam kalitesini artıracaktır.

**Anahtar kelimeler:** Cilt, Hemodiyaliz, Kronik böbrek yetmezliği, Saç, Tırnak

### Abstract

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the prevalence of skin lesions among patients with undergoing hemodialysis and to determine their relations with dialysis adequacy, time of hemodialysis and co-morbid diseases.

**Material and Methods:** Two hundred forty four hemodialysis patients were included in the study. Patients were examined by a volunteer dermatologist during their monthly physical examinations. All other data were recorded retrospectively from hospital record system.

**Results:** The patients were 102 (42%) women and 142 (58%) men with a mean age of 58.0±18.2 years. The median duration of hemodialysis was 4.2 years. The most common skin finding was xerosis, which was present in 60.6% of the patients. Other common skin findings were pruritis (53%), hair reduction (49.5%), hair changes (47.9%), nail changes (42.5%), eczema (20.9%), and hyperpigmentation (8.6%), in order of frequency. Xerosis was more commonly found in diabetic patients than non-diabetic. ( $p<0.001$ ). A significant relationship was seen between dialysis adequacy (Kt/V) and pruritis and xerosis ( $p=0.01$ ). There was no significant correlations between skin lesions and Calcium (Ca), phosphorus (P), CaXP, parathormon (PTH) ferritin or albumin. The rate of onychomycosis included in the nail changes category was found to be statistically significantly higher in the diabetic patient group than in the non-diabetic patient group ( $p=0.01$ ). Premalignant and malignant skin lesions were detected in 7 patients in the diabetic group and in 2 patients in the non-diabetic group.

**Conclusion:** Skin lesions are common in CRF patients, and although the prevalence of skin lesions, it has been showed that in many studies, as in our study, that xerosis and pruritis are the most common in both predialysis and dialysis patients. A detailed dermatological examination may play an important role in the diagnosis of skin lesions earlier and this increased the quality of life in patients.

**Keywords:** Chronic renal failure, Hair, Hemodialysis, Nail, Skin

**Yazışma Adresi:** Eda ALTUN, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Göztepe Medicalpark Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**Telefon:** +905324904194

**Email:** dredaaltun@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5564-356X

**Geliş tarihi:** 01.04.2022

**Kabul tarihi:** 19.04.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1096741



## GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı alan ve hemodiyaliz tedavisine devam hasta sayısı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır (1,2). Hemodiyaliz tedavisine devam eden hastaların büyük çoğunluğunda en az bir muko-kutanöz bulgu eşlik eder (3). Muko-kutanöz lezyonlar diyaliz tedavisine başlamadan önce ya da tedavi sonrasında ortaya çıkabilir (4). Deri bulgularının temel nedeni olarak; toksik maddelerin vücuttan atılamaması, kalsiyum (Ca), fosfor (P) metabolizmasının bozulması ile ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidi, diyalizde kullanılan ürünler, bozulan hücrel immünite ve hastaların kullandığı ilaçlar sorumlu tutulmaktadır (5). Dolayısıyla deri bulgularının ortaya çıkması böbrek yetmezliğinin süresi ve ciddiyetiyle doğru orantılıdır (6). KBY'de gözlenen mukokutanöz lezyonlar, tüm vücudu etkileyen yaygın kserozis, kaşıntı ve hiperpigmentasyondan, tırnak anormallikleri, purpurik döküntüler, perforan dermatoz ya da kalsifikaksi gibi yaygın olmayan spesifik bozukluklara kadar değişebilir. Kronik böbrek yetmezliğinde görülen deri bulguları bazen tanıya ulaşmada ilk basamağı oluşturabilmektedir (7). Hemodiyaliz tedavisine devam eden hastalarda cilt lezyonlarına neden olabilecek faktörlerin saptanması, erken dönemde değerlendirilmesinin semptomları hafifletebileceği, morbiditeyi azaltabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada diyaliz tedavisine devam eden hastalarda cilt lezyonlarının sıklığını, lezyonların tedavi süresi, diyaliz yeterliliği ve altta yatan hastalık ile ilişkisinin varlığını saptamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Kocaeli Gölcük ilçesinde haftada 3 gün 4 saat süre ile hemodiyaliz tedavisine devam eden 244 hasta (%58 erkek, %42 bayan) dâhil edildi. Hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildi ve onamaları alındı. KBY etiyolojisi, hemodiyaliz tedavi süreleri, kullanmakta oldukları ilaçlar ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Etik kurul onayı Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan alınmıştır. (karar no: 2022-07/04)

Hastalar aylık rutin nefroloji muayeneleri sırasında aynı gönüllü cilt hastalıkları uzmanı tarafından dermatolojik lezyonlar açısından değerlendirildi ve muayene bulguları kaydedildi. Cilt muayeneleri sırasında gerekli

olduğu durumlarda dermatoskop ve wood ışığı kullanıldı. Şüpheli muko-kutanöz lezyonlardan sürüntü, kazıntı ya da biyopsi örnekleri alınarak direk bakı ya da patolojik incelemeler yapıldı. Diyaliz tedavisine başlamadan önce tanılı cilt hastalığı olan, eşlik eden yaygın cilt tutulumu (dermatomiyozit, psoriasisvb.) ile giden sistemik hastalık öyküsü ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kserozis şiddeti El Gammal ve ark'nın, kantitatif skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Kol, gövde ve bacaklarda kuruluk oranı değerlendirilirken normal görünümlü deri 0 puan; yoğun skuamli ve belirgin ragadlar içeren deri 4 puan olmak üzere 0-4 arasında puanlama yapıldı (8).

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 20 istatistik programı kullanıldı. Hasta grubunda saptanan cilt lezyonlarının sıklığı hasta sayısı (n) ve oranı (%) olarak verildi. Ölçümle elde edilen veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. İki grubun kategorik verilerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 58±1.82 olan 244 (%58 erkek, %42 kadın) hemodiyaliz hastası dahil edildi. Diyaliz solüsyonu olarak standart bikarbonatlı diyalizat ve filtre olarak standart polisülfon membran kullanıldı. Ortalama hemodiyaliz tedavi süresi 4.2 yıldır (3 ay-21 yıl).

Hastaların KBY etyolojilerine bakıldığında; en sık nedeninin diyabetik nefropati olduğu (98 hasta; %40.16), bunu hipertansiyon (74 hasta; %30.4), glomerüler hastalıklar (18 hasta; %7.37), polikistik böbrek hastalığı (6 hasta; %2.4), kardiyorenal sendrom (17 hasta; %7.27) ve diğer nedenlerin (29 hasta; %12) takip ettiği görüldü (**Tablo 1**). Hastaların ortalama hemoglobin (Hb), ferritin, albümin, parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), CaxP ve diyaliz yeterlilik göstergesi olan Kt/V değerleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Diyaliz tedavisine devam eden hastaların sıklıkla kullandığı ilaçlar ise **Tablo 2**'de'te özetlenmiştir.

**Tablo 1. Hasta grubunun laboratuvar verileri**

	Ortalama ±SD
Hemoglobin (g/dl)	10.9± 1.4
Ferritin (ng/ml)	388.1±198
Albumin (mg/dl)	3.6±0.8
Parathormon	554.2±488
Kalsiyum (mg/dl)	9.5±0.8
Fosfor (mg/dl)	5.5±1.4
Kt/V	1.4±0.2

SD: Standart Deviasyon

**Tablo 2. Diyaliz tedavisine devam eden hastaların kullandığı ilaçlar**

İlaç	n (%)
Kalsiyum kanal blokeri	68 (27.8)
Beta bloker	41 (16.8)
Eritropoetin Uyarıcı Ajan	131 (53.6)
IV demir	68 (27.8)
Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ajanlar	117 (47.9)
Sevelamer	61 (25)
Aktif D vitamini	98 (40.1)
Sinakalset	38 (15.5)
Esansiyel Aminoasit	12 (4.91)

Hasta grubumuzda saptanan cilt lezyonları **Tablo 3**'te de özetlenmiştir. Çalışma grubumuzda en sık görülen cilt bulgusu kserozis olup, hastaların %60.6'sinde (148 hasta) mevcuttu. Diğer sık görülen cilt bulguları ise sıklık sırası ile kaşıntı (%53), kıllarda azalma (%49.5), saç değişiklikleri (%47.9), tırnak değişiklikleri (%42.5), ekzema (%20.9), hiperpigmentasyon (%8.6) idi. Hastaların %25'inde grade 1 kserozis, %38'inde grade 2 kserozis %9'unda ise grade 3 kserozis tespit edildi.

Kserozis sıklığı diyabetik hasta grubunda non-diyabetik hastalara göre daha fazlaydı ( $p<0.001$ ) **Tablo 4**'te diyabetik ve non-diyabetik hastaların cilt lezyonları sıklığı açısından karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo 3. Hastalardaki cilt lezyonlarının sıklığına ait veriler**

Cilt Lezyonları	Total n=244 (%)
Malign lezyon	6 (2.45)
Aktinik keratoz	4 (1.63)
Basal hücreli tümör	0
Squamöz hücreli karsinom	
Ekzema	51 (20.9)
Seboroik dermatit	19 (7.78)
Rosacea	5 (2.0)
Kserozis	148 (60.6)
Pruritis	130 (53)
Hiperpigmentasyon	21 (8.6)
Tırnak değişiklikleri	114 (42.5)
Saç değişiklikleri	117 (47.9)
Vitiligo	1 (0.4)
Alopesi	1 (0.4)
Kıllarda azalma	121 (49.5)
Onikomikoz	99 (40.6)

**Tablo 4. Diyabetik ve non-diyabetik hasta grubunda cilt lezyonlarının sıklığı**

Cilt Lezyonları	DM (+) n=98	DM (-) n=146	P
Malign lezyon	4	2	0.1
Aktinik keratoz	3	1	
Basal hücreli karsinom	0	0	
Squamö hücreli karsinom			
Ekzema	30	21	0.07
Seboroik dermatit	11	8	0.06
Rosacea	4	1	0.1
Kserozis	80	68	<0.001
Pruritis (n=130)	78	52	0.02
Hiperpigmentasyon	11	10	0.1
Tırnak değişiklikleri	66	48	0.04
Saç değişiklikleri	52	65	0.07
Vitiligo	1	0	0.2
Alopesi	0	1	0.1
Kıllarda azalma	53	68	0.1
Onikomikoz	56	48	0.04

DM: Diyabetes mellitus

Hem prediyaliz hemde diyaliz tedavisine devam eden hastalarda en sık karşılaşılan cilt yakınmalarından olan üremik pruritis bizim çalışma grubumuzda da %53 oranında saptandı. Üremik pruritis saptanan hastaları diyabetik ve non-diyabetik olarak grupladığımızda ise (n=130) üremik pruritis oranının diyabetik hasta grubunda daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p=0.02$ ).

Hastalarımızın hiçbirinde diyaliz hastalarında nadir olarak görülen cilt problemleri olan kalsifilaksi ve kontrast madde ilişkili nefrojenik sistemik fibrozis saptanmadı. Diyabetik hasta grubunda 7 hastada, diyabetik olmayan grupta ise 3 hastada olası premalign lezyon tespit edildi. Sonrasında hastaların tanılarının bazal hücreli karsinom, aktinik keratoz olarak tanımlandığı dosyalarından kaydedildi.

Hemodiyaliz tedavi süreleri ve cilt lezyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında ise kserozis, hiperpigmentasyon, tırnak değişikliklerinin diyaliz tedavisine 5 yıl ve üzerinde devam eden hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. Ancak istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Mukokütanoz hastalıklara KBY'de oldukça sık rastlanmaktadır (9). Genellikle iyi seyirli olmakla birlikte

yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (10). Bu çalışmada Kocaeli ili Gölcük ilçesinde rutin hemodiyaliz tedavisine devam eden hastalardaki cilt lezyonlarının sıklığını ve altta yatan etiyolojik sebep ile ilişkisini analiz etmeyi amaçlamıştık.

Hastalarda sıklıkla gözlenen ve çoğu zaman yaşam kalitesini bozan yakınmaların kserozis, pruritis ve saç değişiklikleri olduğunu saptadık. Ayrıca 10 hastada pre-malign cilt lezyonu saptanmış ve dermatolojik ve patolojik ileri tetkik için yönlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %53'ünde üremik pruritis saptanmıştır. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise pruritis oranının diyabetik hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların % 15'inde yaşam kalitesini bozan pruritis olduğu gözlemlendi.

Literatüre bakıldığında birçok çalışmada yaş, cinsiyet, diyaliz süresi ile pruritis arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu gözlenmektedir (11,12). Bizim çalışmamızda ise yaş, cinsiyet, diyaliz tedavi süresi ile pruritis arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kaşınmaya neden olan faktörler arasında hiperparatiroidizm, mast hücre proliferasyonu-degranülasyonu, sitokin salınımı, demir eksikliği anemisi, nöropati, ürokrom birikimi, üremik toksinler, Ca/P metabolizma bozukluğu ve D vitamini eksikliği sayılabilmektedir (13-14).

Aktaş ve ark.nın diyabetik hastaları dahil ettikleri çalışmasında en sık rastlanan cilt lezyonlarının kserozis, tinea pedis, onikomikoz, pruritis ve seboroik keratoz olduğu bildirilmiştir (15). Çalışmamızda da benzer olarak diyabetik nefropati nedeni ile hemodiyalize devam eden hasta grubumuzda en sık gözlenen deri bulguları pruritis, kserozis ve tırnak değişiklikleri idi.

Diyabetik hastalarda deri enfeksiyonlarının ve lezyonlarının nedeninin bozuk mikro-dolaşım, hipohidroz, periferik damar hastalığı, diyabetik nöropati, azalmış fagositoz, lökosit adhezyon bozukluğu ve gecikmiş kemotaksise bağlı olabileceği öne sürülmüştür (17). Çalışma grubumuzda tırnak değişiklikleri kategorisine dâhil edilen onikomikoz oranının diyabetik hasta grubunda non-diyabetik hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Hasta grubumuzda en sık rastlanan cilt bulgusu olan kserozisin nedeni olarak KBY'de ekrin bezlerin ve pilosebaceal folliküllerin atrofi ile yetersiz ter ve sebum üretimi, stratum korneum tabakasının özellikle diyaliz hastalarında yetersiz hidrasyonu gösterilmektedir (18,19).

Diyabetik hasta grubumuzda da birinci sıklıkta gözlenen deri bulgusu kserozisi ve nondiyabetik hasta grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlamlı idi. Yine diyabetik hasta grubunda kserozisin nedeninin hipohidroz ve otonom nöropati olabileceği belirtilmektedir (16).

Hiperpigmentasyon KBY hasta grubunda sık rastlanılan bir diğer cilt lezyonu olarak tanımlanmaktadır. Derinin tipik gri-sarı rengini veren deride ve subkutan dokuda depolanan ürokrom pigmentidir. Hastaların özellikle güneş gören bölgelerinde hiperpigmentasyon gelişmesi karakteristik bir bulgudur. Beta-melanosit stimüle edici hormonun ( $\beta$ -MSH) ekskresyonundaki bozulma nedeni ile bazal membranda ve derinin üst tabakasında melanin artışı hiperpigmentasyonun nedeni olarak gösterilmektedir (20).  $\beta$ -MSH diyaliz ile uzaklaştırılabildiği için diyaliz hastalarında hiperpigmentasyon oranının daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (21). Diyalize giren hastalarda pigmentasyon değişikliklerinin %25-70 sıklıkta olduğu ve böbrek hastalığının süresi ile ilişkili olarak arttığı bildirilmektedir (6). Hastalarımızda hiperpigmentasyon oranı %8.6 olarak gözlemlendi. Hiperpigmentasyon ile yaş ve hemodiyaliz süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Diyabetik ve non-diyabetik hasta grubunda da hiperpigmentasyon açısından fark gözlenmedi.

Son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile takipli hastalarda sıklıkla gözlenen bir diğer bulgu ise tırnak lezyonları olup diyabetik hasta grubunda istatistiksel anlamlı daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Literatürde tırnak değişikliklerinin KBY hasta grubunda %62-82 oranında olduğu bildirilmektedir (22,23). Bizim çalışma grubumuzda ise hastaların %42,5 inde tırnak değişimi saptandı. En sık karşılaşılan tırnak değişiklikleri tırnaklarda kalınlaşma, hiperkeratoz idi. Ayrıca onikomikoz, longitudinal çizgilenme, lökonişi diğer sık gözlenen değişimlerdi. Onikomikoz oranı özellikle diyabetik hasta grubunda daha yüksekti.

Vücut kıllarında azalma, alopesi, kuru ve mat saçlar KBY tanılı hastalarda sıklıkla rastlanılabilen bulgulardan olup Türkiye'de henüz prediyaliz dönemdeki hastaları kapsayan bir çalışmada saç değişiklikleri; %25 total alopesi, %23.2 ise total vücut kıllarında azalma olarak bildirilmiştir (24). Bu oranlar Udayakumar'ın çalışmasında ise sırası ile %11 ve %30 oranında saptanmış olup, bu çalışma renal replasman tedavisi altındaki hastaları kapsamaktadır (25). Bizim çalışma grubumuzda ise vücut kıllarında azalma %49.5, saç değişiklikleri %49.7

olarak saptandı. Total alopesi saptanan 1 hastanın ise diyabetik hasta grubunda olduğu gözlemlendi.

Kronik böbrek yetmezliğine spesifik deri bulgularından kalsiflaksi oranı %1-4 olarak bildirilmektedir (26). Kalsiflaksi etyolojisinde kalsiyum, fosfat ve paratiroid metabolizmasındaki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır(4). Nefrojen fibröz dermopati ise çok daha nadir olarak görülen spesifik deri bulgularındandır (6,27). Hastalarımızda kalsiflaksi ve nefrojenik fibröz dermopati izlenmedi. Diyaliz tedavisindeki gelişmelerin Ca, P ve PTH değişikliklerinin daha iyi takip ve tedavi edilmesinin kalsiflaksi görülme sıklığını azalttığı düşünülmektedir.

Hastalarımızın %2'sinde kontakt dermatit, %2'sinde akne, %1'inde psoriasis, %1'inde ürtiker, %1'inde pigmente purpurik dermatoz olduğu tespit edildi. Bu verilere dayanılarak hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda genel deri hastalıklarının sıklığında bir artış olmadığı söylenebilir.

Çalışma grubumuzda 6 (%2.45) hastada aktinik keratoz, 4 (%1.63) hastada ise bazal hücreli cilt karsinomu saptandı. Malign lezyonların diyabetik hasta grubunda daha fazla olduğu ancak farkın istatistiksel anlamlı olmadığı gözlemlendi. Premalign lezyonlar özellikle nakil listesinde bekleyen hastaların takibi açısından oldukça önemlidir. Hastalara güneşten korunmanın, güneş koruyucu kullanmanın, cilt lezyonları açısından bireysel değerlendirmenin önemi anlatılmalıdır (28,29). Yine diyaliz hasta grubunda en az yılda bir defa cildiye muayenesi yapılmalıdır.

Sonuç olarak KBY tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda cilt lezyonları yaygın olarak görülmekte olup, cilt bulgularının prevalans oranları yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte hem prediyaliz hem de diyaliz hastalarında en sık kserozis ve pruritis olduğu birçok çalışmada olduğu gibi ve bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Hemodiyaliz tedavisine devam eden hastalardaki olası cilt lezyonlarının ve olası nedenlerin önceden bilinmesi hastaların erken tanı almasını, tedavinin erken dönemde başlamasını sağlayacak ve hastaların yaşam kalitesini artıracaktır.

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

**Etik Onam:** Bu çalışmanın etik onamı Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan alınmıştır. (karar no: 2022-07/04).

## KAYNAKLAR

1. Abdelbaqi SM, Shalhub S, Morgan MB. A current review of the cutaneous manifestations of renal disease. *J CutanPathol.* 2003;30:527-538.
2. Leena JA, Noman MU, Islam MMSU, Ahmed AS, Ahmed DS, Rahma MM. Cutaneous Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Farid pur Med Coll J.* 2012;7:33-36.
3. Nunley JR. Dermatologic manifestations of renal disease. *E Med J* 2002;550.
4. Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MA et al. Cutaneous manifestations in end-stage renal disease. *An Bras Dermatol.* 2011;86:319-326.
5. Khan R, Quaiser S, Haque SE, Sachdeva S. Cutaneous Manifestations in Patients of Chronic Kidney Disease. *Int J Cur Bio Med Sci.* 2011;1:113-115.
6. Nordal EJ, Os I. Uremic pruritus pathogenesis and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:1201-1203.
7. Mourad B, Hegab D, Okasha K, Rizk SI. Prospective study on prevalence of dermatological changes in patients under hemodialysis in hemodialysis units in Tanta University hospitals. *Egypt Clin Cosmet Invest Dermatol* 2014;7:313-319.
8. Gammal C, Pagnoni A, Kligman AM, Gammal S. A model to assess the efficacy of moisturizers—the quantification of soap induced xerosis by image analysis of adhesive-coated discs (D-squames). *Clin Exp Dermatol* 1996;21:338-343.
9. Yaghubi R, Niloufar S, Latifee SM. Cutaneous manifestations of end stage renal disease under hemodialysis. *Iran J Dermatol.* 2002;5:29-34.
10. Deshmukh SP, Sharma YK, Dash K, Chaudhari NC, Deo KS. Clinico epidemiological study of skin manifestations in patients of chronic renal failure on hemodialysis. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:18-21.
11. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patient undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:842-846.
12. Akhyani M, Ganji M, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhoh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatology* 2005;5:7.
13. Sanad EM, Sorour NE, Saudi WM, Elmasry AM. Prevalence of cutaneous manifestations in chronic renal failure patients on regular hemodialysis: a hospital based study. *Egyptian J Dermatol Venereol.* 2014;34:27-35.
14. Rashpa RS, Mahajan VK, Kumar P, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R et al. Mucocutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:20-26.
15. Aktas SB, Atış G, Demirci GT, Çolak H. Tip II Diyabetli hastalarda Gözlenen Cilt Bulguları: Tepecik Eğitim Hast Derg 2014;24(1):37-42
16. Hattem SV, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleveland Clinic Journal of medicine* 2008;75(11): 772-787.
17. Landing BH, Wells TR, Williamson ML. Anatomy of eccrine sweat glands in children with chronic renal insufficiency and other fatal chronic diseases. *Am J Pathol* 1970;54:15-21.
18. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2031-2036.
19. Falodun O, Ogunbiyi A, Salako B, George A K. Skin changes in patients with chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2011;22:268-272.
20. Adelakun TA, Akinsola A. Hypertension induced chronic renal



- failure: Clinical features, management and prognosis. *West Afr J Med* 1998;17:104-108.
21. Dyachenko P, Monselise A, Shustak A, Ziv M, Rozenman D. Nail disorders in patients with chronic renal failure and undergoing haemodialysis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:340-344
  22. Jamal A, Subramanian PT, Hussain KS. Nail changes in end-stage renal failure patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000;11:44-47.
  23. Cevher ŞK, Yenigün EÇ, Yetkin H, Aypak C, Dede F. Prediyaliz Kronik Böbrek Hastalığına Eşlik Eden Cilt Lezyonları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*: 2018: 27:157-161.
  24. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshi MC, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereal Leprol* 2006;72:119-125.
  25. Seethapathy H, Brandenburg VM, Sinha S, Azhary RA, Nigwekar SU. Review: update on the management of calciphylaxis. *QJM*. 2019;112(1):29-34.
  26. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *A Radiologist's Primer. Radiographics*. 2020 Jan-Feb;40(1):153-162.
  27. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000;355:1886-1887.
  28. Sułowicz J, Wojas PA, Ignacak E, Krzanowska K, Kuźniewski M, Sułowicz W. Comparison of the incidence of skin cancers in patients on dialysis and after kidney transplantation. *Advances in Dermatology and Allergology* 2017;34(2):138-142.



# Evaluation of The Knowledge and Awareness of Anemia in Medical Faculty Students and Family Physicians

## Tıp Fakültesi Öğrencilerinde ve Aile Hekimlerinde Anemi Bilgi ve Farkındalığının Değerlendirilmesi

Emirhan CAKAR<sup>1</sup>, Raziye Sule GUMUSTAKIM<sup>2</sup>, Celal KUS<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Malatya Puturge State Hospital, Malatya, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** Anemi, dünyanın ve ülkemizin önemli bir sağlık sorunudur. Aile hekimliği anemi tanısının konması, anemi tedavisinin verilmesi ve anemiye neden olan patolojilerin taranması açısından sağlık sisteminde önemli bir konuma sahiptir. Bu çalışmada aile hekimlerinin ve tıp fakültesi öğrencilerinin aneminin önemine ilişkin farkındalıklarının değerlendirilmesi ve anemi tanısı koymadaki yeterlilik açısından bilgi ve birikimlerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı tiptedir. Çalışmamızda öğrenciler için evren Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi 4-5-6. sınıf öğrencileri olan 314 kişiden oluşmaktadır. Aile hekimleri için evren Kahramanmaraş il merkezinde aktif çalışan aile hekimi sayısı olan 206 kişiden oluşmaktadır. Basit rastgele örnekleme yöntemiyle %5 hata payı ve %95 güven aralığı ile öğrenciler için örneklem 174, aile hekimleri için 135 olarak hesaplanmış olup, toplam örneklem sayısı 309'dur.

**Bulgular:** Araştırmaya 80 pratisyen aile hekimi, 24 uzman aile hekimi, 31 asistan aile hekimi, 27 tıp 4. sınıf öğrencisi, 76 tıp 5. sınıf öğrencisi ve 71 tıp 6. sınıf öğrencisi alındı. Katılımcıların ortalama yaşı 26.8±4.7 idi. Anemi konusunda en iyi bilgiye sahip olanlar aile hekimliği asistanları ve uzmanları iken (p<0.001) pratisyen hekimlerin çoğunluğu bu konuda hizmet içi eğitim verilmesi gerektiğini düşündü (p=0.014). Öğrencilerin büyük çoğunluğu anemi tanı ve tedavisinde kendilerini yetersiz hissetmekte ve bilgilerini sürekli yenileyememektedir (p<0.001).

**Sonuç:** Araştırmada başarı oranı %72.8 olup, öğrencilerin anemi hakkında yeterli bilgisi yoktur. Öğrencilerdeki bilgi eksikliğini gidermek için anemi konusunda verilen ders sayısının artırılması, mezuniyetten önce anemi bilgilerini arttırmak ve tazelemek için halk sağlığı ve aile hekimliği rotasyonlarında eğitim programları düzenlenmesi gerekmektedir. Mezuniyet sonrası için de belli aralıklarla hizmet içi eğitim programları düzenlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Aile Hekimliği, Anemi, Talasemi, Tıp öğrencileri

### Abstract

**Objective:** Anemia is an important health problem in the world and our country. Family medicine has an important place in the healthcare system in terms of diagnosis of anemia, treatment of anemia, and screening of pathologies that cause anemia. This study aimed to evaluate the awareness of family physicians and faculty of medicine students about the importance of anemia and to measure their knowledge and experience in terms of their competence in diagnosing anemia.

**Material and Methods:** Our study is cross-sectional and descriptive. In our study, the population for the students was determined to be 314 students in the 4th-5th-6th grade of Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Medical Faculty. The population of family physicians is determined as 206, which is the number of active family physicians in the city center of Kahramanmaraş. With the simple random sampling method, with a 5% margin of error and 95% confidence interval, the sample was calculated as 174 for students and 135 for family physicians, and the total sample number was 309.

**Results:** The study included 80 general practitioners, 24 specialist family physicians, 31 assistant family physicians, 27 4th grade, 76 5th grade, and 71 6th grade medicine students. The average age was 26.8±4.7. While those with the best knowledge of anemia were specialists and assistant family physicians (p<0.001), the majority of the general practitioners thought that in-service training should be given on this subject (p=0.014). The majority of the students felt inadequate in diagnosing and treating anemia and could not constantly refresh their knowledge (p<0.001).

**Conclusion:** The success rate in the study is 72.8%, and the students have insufficient knowledge about anemia. In order to eliminate the lack of knowledge in students, it is necessary to increase the number of courses given on anemia, to increase and refresh the knowledge of anemia in interns before graduation, to organize training programs on anemia in public health and family medicine rotations, and to organize in-service training programs at regular intervals after graduation.

**Keywords:** Anemia, Family practice, Medical students, Thalassemia

**Yazışma Adresi:** Celal KUŞ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +05432290799

**Email:** drcelalkus@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8415-6680, 0000-0003-0195-0895, 0000-0003-2535-6110

**Geliş tarihi:** 16.03.2021

**Kabul tarihi:** 19.04.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.897826

## INTRODUCTION

Anemia is defined as Hemoglobin (Hb) below normal values determined by age and gender (1). Anemia is an important health problem in the world and our country. According to the World Health Organization data, the prevalence of anemia in adults is 24.8% worldwide. This rate is 12.7% for men and 30.2% for women. The prevalence of anemia is 47.4% in preschool children, 41.8% in pregnant women, and 30.2% in non-pregnant women (2). Various studies have been conducted on the prevalence of anemia in our country. In extensive studies conducted in children of different age groups, it has been found that iron deficiency anemia (IDA) is at a very high rate of 30.0-78.0% (3). Different results were obtained in studies conducted with adults. In the study of Dilek *et al.*, which included a total of 642 patients (168 males and 474 females) in the city of Van, the prevalence of anemia was found to be 15.9% (17.3% in women, 11.9% in men) (4). In the study of Memişoğulları *et al.*, in which 2187 cases were examined, the prevalence of anemia was found to be 25.8% (565 cases) (5). In a study conducted with a geriatric population in which 430 people participated in Turkey, anemia was found with a rate of 32.0% and IDA at 13.0% (6). In studies conducted on the prevalence of IDA in pregnant women in our country, rates between 20% and 50% are reported depending on regional differences, and demographic characteristics of the population studied (7,8).

Studies show that anemia is a common health problem. Primary health care is central in the organization of health services. Primary health care service, which is an indispensable part of the health system of countries, is the health service produced in the health institution where people apply for various reasons, express their health problems, treat a large part of the society, refer to the second and third level if necessary and provide preventive health services can be defined as (9). Family physicians constitute the most important part of primary health care services. Family medicine has an important place in the health system in terms of diagnosis of anemia, treatment of anemia, and screening of pathologies that cause anemia.

This study aimed to compare the knowledge level and awareness of medical faculty students (who did not see enough patients) and family physicians who received anemia training for a long time (in practice, more patients).

## MATERIALS AND METHODS

Our study is cross-sectional and descriptive. In our study, the population of students was calculated as 314, while the sample was 174 with a 5% margin of error and a 95% confidence interval using the simple random sampling method. For family physicians, the number of active family physicians in the city center of Kahramanmaraş was calculated as 206 and the sample as 135, and the total sample number was 309. Ethics committee approval was obtained from a University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee for the study, dated 05.02.2020 and numbered 08. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. Physicians who do not work as active family physicians and Faculty of Medicine 1.-2.-3. grade students were excluded from the study. In our study, the diagnosis of anemia, clinical findings of anemia, treatment of anemia, IDA, megaloblastic anemia, chronic disease anemia, and thalassemia subtypes were measured in 30 questions of a 40-question questionnaire created as a result of the literature review, while the participants' confidence in the diagnosis and treatment of anemia. The prevalence of anemia, the problems that may occur if anemia is not treated, and their opinions about the approaches to diagnosing and treating anemia were also evaluated. A 40-question questionnaire consisting of 10 questions in which socio-demographic characteristics such as age, gender, marital status, family physician's experience in the profession, place of work, and sources of information about anemia were questioned by the researcher using a face-to-face interview method. While evaluating the knowledge level of 30 questions, 1 point was given to each known correct answer, and 0 points to the wrong answer and not knowing option. The maximum score obtained from this section is 30, and the minimum score is 0. Those who scored 0-20 points in knowledge questions were considered unsuccessful, and those who scored 20-30 points were successful. In addition, in order to examine the answers given to the questions in detail, a grouping was made of physicians and students.

### Statistical analysis

Statistical analysis R 3.5.1. made using the program. Descriptive statistics are presented as mean±standard deviation, median (minimum-maximum), frequency, and percentage. Pearson's Chi-Square test was used to evaluate categorical variables. Groups were compared in

pairs to find the source of the difference with more than two independent variables. The suitability of variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk Tests). The Mann-Whitney U test was used for the statistical significance between two independent groups. The Kruskal-Wallis test was used between three or more independent groups for inconsistent variables with normal distribution. When a significant difference was found between three or more independent groups, Bonferroni Correction was applied to determine the source of the difference. The relationship between variables was evaluated using the Spearman Correlation test. The relationship status according to the correlation coefficient is presented in the table. The statistical significance level was accepted as  $p < 0.050$ .

## RESULTS

The study included 309 people, including 80 (25.8%) general practitioners, 24 (7.7%) specialist family physicians, 31 (10.0%) assistant family physicians, 27 (8.7%) 4th-grade medicine students, 76 (24.5%) 5th-grade medicine students and 71 (22.9%) 6th-grade medicine students. The mean age of the participants was  $26.8 \pm 4.7$  (median:25, min:21, max:45). The mean age of students was  $23.56 \pm 1.23$  (median:23, min:21, max:30), and the mean age of family physicians was  $31.08 \pm 4.01$  (median:31, min:23, max:45). Among the participants, 16 (51.6%) assistant family physicians, 47 (58.8%) general practitioners, and 20 (83.3%) specialist family physicians were married. In addition, 34 (45.3%) general practitioners, 15 (65.2%) specialist family physicians, and 25 (96.2%) assistant family physicians were working in the city center, and assistant family physicians were working in significantly more provincial centers ( $p < 0.001$ ).

To the question "Can you request a blood test at the place you work", general practitioners answered "yes" with a frequency of 60 (81.1%), specialist family physicians 22 (91.7%), and assistant family physicians 26 (100.0%). When the sources used by the participants to get information about the diagnosis and treatment of anemia were questioned, specialist family physicians (95.8%) and assistant family physicians (83.9%) mostly benefited from the literature (thesis, article). General practitioners (78.8%) internet, 4-5. (88.9%-75.0%) and 6th-grade students (69.0%) were getting information about anemia from Medical Specialty Examinati-

on (MSE) books. Also, 6th-grade students (69.0%) were getting information about anemia from the internet. Although the frequency of benefiting from other physicians' practices and drug prospectuses was lower than other sources, 4th students (70.4%) mostly benefited from other physician practices and assistant physicians (25.8%) from drug prospectuses. Medical resource books were mostly preferred by specialist family physicians (79.2%). It was observed that specialists and assistant family physicians used significantly more literature than general practitioners and medical students ( $p < 0.001$ ) (**Table 1**).

Participants' views on receiving in-service training on anemia were questioned. According to this; 78 (97.5%) of general practitioners, 20 (83.3%) specialist family physicians, 27 (87.1%) assistant family physicians, 24 (88.9%) of 4th students, 73 (96.1%) of 5th students, and 59 (83.1%) of 6th students thought it should be given.

Anemia knowledge score averages calculated according to the correct answers given to 30 questions measuring the level of knowledge about anemia are shown in **Table 2**. There was a significant difference between the groups ( $p < 0.001$ ). It was observed that specialist family physicians scored higher than general practitioners, assistant family physicians, and students of medicine in the 4, 5, and 6th grades. In addition, the knowledge scores of the general practitioners and assistant family physicians were significantly higher than the scores of the Faculty of Medicine 4, 5, and 6th grade students.

**Table 3** shows the success status of the participants according to the scores they got from the anemia knowledge questions. There was a significant difference between the groups ( $p < 0.001$ ). The general practitioners, specialists, and assistant family physicians were statistically significantly more successful than the 4, 5, and 6th-grade students of medicine one by one. While the most successful group was family physicians, the most unsuccessful group was 4th-grade students.

When the correlation relationship between age, professional year, and anemia knowledge score of the participants was examined, there was a strong correlation in the same direction between anemia knowledge score and age ( $r = 0.555$ ,  $p < 0.001$ ) and a moderately significant correlation between anemia knowledge score and professional year ( $r = 0.419$ ,  $p < 0.001$ ). As age and professional experience increased, anemia knowledge scores increased significantly.

**Table 1. Resources used by participants to obtain information about the diagnosis and treatment of anemia**

	Profession												p*
	Family physician (GP)		Family physician (Specialist)		Family physician (Assistant)		4th-grade student		5th-grade student		6th-grade student		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Medical books</b>													
Yes	52	65.0	19	79.2	22	71.0	19	70.4	41	53.9	43	60.6	0.209
No	28	35.0	5	20.8	9	29.0	8	29.6	35	46.1	28	39.4	
<b>Literature</b>													
Yes	43	53.8	23	95.8	26	83.9	8	29.6	20	26.3	27	38.0	<0.001
No	37	46.3	1	4.2	5	16.1	19	70.4	56	73.7	44	62.0	
<b>MSE books</b>													
Yes	16	20.0	1	4.2	13	41.9	24	88.9	57	75.0	49	69.0	<0.001
No	64	80.0	23	95.8	18	58.1	3	11.1	19	25.0	22	31.0	
<b>Internet</b>													
Yes	63	78.8	9	37.5	19	61.3	19	70.4	54	71.1	49	69.0	0.008
No	17	21.3	15	62.5	12	38.7	8	29.6	22	28.9	22	31.0	
<b>Prospectus</b>													
Yes	15	18.8	1	4.2	8	25.8	6	22.2	11	14.5	12	16.9	0.358
No	65	81.3	23	95.8	23	74.2	21	77.8	65	85.5	59	83.1	
<b>Physician practice</b>													
Yes	12	15.0	2	8.3	18	58.1	19	70.4	24	31.6	36	50.7	<0.001
No	68	85.0	22	91.7	13	41.9	8	29.6	52	68.4	35	49.3	
<b>Total</b>	80	100.0	24	100.0	31	100.0	27	100.0	76	100.0	71	100.0	

GP: General Practitioner MSE: Medical Specialty Examination

\* Chi-square test,

† More than one option could be selected,

‡ % = column percentage.

**Table 2. Scores of the Participants for Anemia Information Questions**

Profession group	Mean ± SD	Median	Minimum-Maksimum	p*
Family physician (GP)	24.7±2.8	25.0	19-30	<0.001
Family physician (Specialist)	27.8±4.3	29.0	9-30	
Family physician (Assistant)	24.6±2.6	25.0	19-30	
4th-grade student	20.6±2.2	20.0	17-24	
5th-grade student	20.6±2.6	21.0	15-26	
6th-grade student	21.9±3.5	23.0	10-29	
<b>Total</b>	22.9±3.7	23.0	9-30	

GP: General Practitioner SD: Standart Deviation

\* Kruskal-Wallis Test

**Table 3. Achievement Status of the Participants According to Their Scores from Anemia Knowledge Questions**

	Points groups				p*
	Unsuccessful (0-20 points)		Successful (21-30 points)		
	n	%	n	%	
Family physician (GP)	9	11.3	71	88.8	<0.001
Family physician (Specialist)	1	4.2	23	95.8	
Family physician (Assistant)	2	6.5	29	93.5	
4th-grade student	14	51.9	13	48.1	
5th-grade student	35	46.1	41	53.9	
6th-grade student	23	32.4	48	67.6	
<b>Total</b>	84	27.2	225	72.8	

GP: General Practitioner

\* Chi-square test,

† % = percent of rows.



**Table 4** shows the frequency of responding correctly to the propositions measuring the anemia knowledge level of the participants. Family physicians and assistants gave significantly more correct answers than students in the proposal to Hb lower limit values ( $p=0.013$ ), the most common type of anemia ( $p<0.001$ ), MCV value ( $p<0.001$ ), IDA treatment ( $p<0.001$ ), increasing-decreasing parameters in chronic disease anemia ( $p<0.001$  and  $p=0.003$ ), anemia being a common pathology in the society ( $p=0.012$ ), diagnosis of anemia in family health center environment ( $p=0.001$ ), anemia follow-up in babies and pregnant women ( $p<0.001$ ), check Hb electrophoresis in marriage reports ( $p<0.001$ ).

**Table 5** shows the participants' responses to some of the statements about anemia. In the patient suspected of anemia, 164 (94.3%) of the students and 132 (97.8%) of the family physicians and assistants stated that they could request the necessary examinations and arrange their treatment. There is no statistical difference between students and physicians ( $p=0.126$ ). While 47 (27.0%) of those who consider themselves competent in diagnosing and treating anemia were in the student group, 89 (65.9%) were in the physician group. Self-sufficiency was significantly higher in the physician group than in the student group ( $p<0.001$ ). Thirty seven (21.3%) of the students and 60 (44.4%) of the physicians stated that the information about anemia was constantly refreshed. Refreshing information continuously in the physician group was significantly higher than in the student group ( $p<0.001$ ).

## DISCUSSION

Anemia is a significant public health problem in terms of its prevalence in the world, in our country, and in Kahramanmaraş and the pathologies it causes. In order to cope with this problem, anemia is a subject that all physicians and physician candidates should know well, together with family physicians. In a study conducted in Kahramanmaraş on 1120 children between the ages of 6 months and 18 years, 77.9% of the children had iron deficiency anemia, 2.2% had B12 deficiency anemia, 16.4% had minor thalassemia, 0.3% had thalassemia major, 0.4% were found to have thalassemia intermedia (10). Our study was conducted to evaluate the knowledge and awareness of family physicians, who have an essential role in combating this problem, and medical faculty students who will step into the medical profession in a few years. If we look at the success rates in our study, most of

the participants were successful with 72.8%. When the physicians and students were evaluated separately, the physicians participating in the study were highly successful, but the same was not the case for the students. The students had insufficient knowledge about anemia.

Participants use the internet, medical books, MSE books, literature, drug prospectuses, and other physician practices to get information about anemia. The internet will inevitably be the most frequently referenced resource due to its ease of access and widespread use. While medical books and MSE books are followed, this can be explained because most physicians and medical students have at least one medical resource. Students who do not have books can easily access medical resources through libraries in medical schools.

Our study observed that specialist family physicians used more literature than general practitioners and medical students. Assistant family physicians also consulted significantly more literature than medical students and general practitioners. If we look at the results of using the literature and the internet, it can be thought that the specialty training gives physicians a more scientific perspective on obtaining information, and therefore, specialist and assistant family physicians use the internet less and turn to the literature more than other groups. When Zafar *et al.*'s study on thalassemia awareness among medical and non-medical professionals was examined, it was seen that 92.0% of medical professionals benefited from the literature. There was a significant difference between non-medical professionals and students studying health in this field (11). Although the literature is an indispensable source of scientific research, it can be said that this result is caused by the fact that most of the resources are published in foreign languages. Especially the students do not know how to access these resources.

Our study observed that specialist family physicians scored significantly higher than general practitioners, assistant family physicians, and medical students in terms of the average scores of anemia knowledge calculated based on correct answers given to 30 questions measuring the level of knowledge about anemia. In addition, the knowledge scores of general practitioners and assistant family physicians were significantly higher than the scores of medical students. However, there was no significant difference between medical faculty students. In our study, there was no significant difference between the education year and the students' level of knowled-



**Table 4. Correct answer status of the participants to questions about anemia**

	Family physicians and assistants		4th, 5th, and 6th-grade students		p*
	n	%	n	%	
Anemia is the decrease in Hb in the blood below the reference values according to age and gender.	132	97.8	163	93.7	0.086
Symptoms such as weakness, fatigue, shortness of breath, and palpitations can be seen in anemia.	134	99.3	173	99.4	0.684
Anemia can occur without any symptoms.	130	96.3	165	94.8	0.538
Hb lower limit is 13 mg/dl in men, 12 mg/dl in women, 11 mg/dl in pregnant women.	123	91.1	141	81.0	0.013
The most common type of anemia in the world is chronic disease anemia.	91	67.4	82	47.1	<0.001
Iron is stored in serum as ferritin.	120	88.9	149	85.6	0.398
In IDA, its capacity to bind total iron decreases.	127	94.1	153	87.9	0.066
The MCV value indicates that the mean erythrocyte volume and normal limits are between 60 and 100 fl.	72	53.3	56	32.2	<0.001
Hypochromia and microcytic anemia are seen in IDA.	132	97.8	164	94.3	0.126
Ferritin amount increases in IDA.	122	90.4	158	90.8	0.897
In IDA, 100-200 mg of oral iron is administered daily in adults.	113	83.7	86	49.4	<0.001
Side effects of "abdominal pain, nausea, blackening of teeth, blackening of stools, epigastric pain, etc." can be seen in the treatment of IDA.	130	96.3	169	97.1	0.461
Megaloblastic anemia is seen in vitamin B12 and / or folic acid deficiency.	132	97.8	172	98.9	0.382
The amount of ferritin increases in chronic disease anemia.	101	74.8	85	48.9	<0.001
Total iron binding capacity decreases in chronic disease anemia.	77	57.0	70	40.2	0.003
Hb A2 and Hb F levels decrease in thalassemia disease.	110	81.5	100	57.5	<0.001
It is Hb A2 <3.4% in Hb electrophoresis in thalassemia carriage.	70	51.9	37	21.3	<0.001
Thalassemia shows hereditary transmission.	134	99.3	170	97.7	0.274
When the Hb value falls below 7, blood transfusion is required.	129	95.6	161	92.5	0.272
Anemia is a very common pathology in our society.	134	99.3	163	93.7	0.012
Anemia can be diagnosed in the FHC environment.	127	94.1	140	80.5	0.001
Anemia can lead to serious pathologies if left untreated.	133	98.5	171	98.3	0.618
If iron deficiency is detected in men and postmenopausal women, a referral for further examination is required.	125	92.6	140	80.5	0.002
In babies, a hemogram should be checked at the 9th month.	119	88.1	70	40.2	<0.001
Control hemogram should be checked at the age of 5 in children.	90	66.7	61	35.1	<0.001
There is no need to check the hemogram at every visit for pregnant women.	93	68.9	101	58.0	0.050
Hb electrophoresis should be checked for those who come to get a marriage report.	125	92.6	133	76.4	<0.001

FHC: Family Health Center, Hb: Hemoglobin, IDA: Iron Deficiency Anemia, MCV: Mean Corpuscular Volume,

\* Chi-square test,

† % = percent of rows.

**Table 5. Responses of Participants to Some Statements About Anemia**

	Family physicians and assistants		4th, 5th, and 6th-grade students		Total		p*
	n	%	n	%	n	%	
<b>I request the necessary tests and arrange the treatment of the patient I suspect of anemia.</b>							
I am not sure	3	2.2	10	5.7	13	4.2	0.126
Yes	132	97.8	164	94.3	296	95.8	
<b>I find myself competent in the diagnosis and treatment of anemia.</b>							
I am not sure	34	25.2	74	42.5	108	35.0	<0.001
Yes	89	65.9	47	27.0	136	44.0	
No	12	8.9	53	30.5	65	21.0	
<b>I constantly refresh my knowledge about anemia.</b>							
I am not sure	52	38.5	69	39.7	121	39.2	<0.001
Yes	60	44.4	37	21.3	97	31.4	
No	23	17.0	68	39.1	91	29.4	

\*Chi-square test, †% = percent of rows.

ge. Unlike our study, a significant correlation was found between the academic year and the level of knowledge and attitude in the study of Rabbani *et al.* to evaluate thalassemia awareness in a group of 200 students studying in the field of health (12). According to these results, it can be said that knowledge accumulation will increase over time and with education.

General practitioners, specialists, and assistant family physicians were statistically significantly more successful in knowledge questions than students of medicine 4, 5, and 6th grade. In our study, when the undergraduate and graduate groups were compared, it was seen that the average score and success rate of the graduate group were higher. Patharkar *et al.*, in the comparative study conducted by 50 undergraduate and 50 graduate medical students on anemia awareness, average scores were found to be higher in undergraduate students than graduate students. This result contrasts our study, but Patharkar was also surprised by these results (13).

Our study showed a significant correlation in the same direction between anemia knowledge score with age and professional year. The anemia knowledge score increased significantly as the age and professional experience increased significantly. In the study conducted by Desai *et al.* on physicians' knowledge, attitude, and perception of anemia in the elderly, young physicians scored higher in the information questionnaire than physicians working over 40 years. The opposite result was obtained from our study. However, although no physicians worked for more than 40 years in our study,

the most working physician was 21 years old. Too much difference in working time between the groups compared in the study conducted by Desai *et al.* may have led to such a result (14).

When the results of our study were evaluated in general, 72.8% of the participants were successful, and 27.2% were unsuccessful. In the study conducted by Chatterjee *et al.* on 188 doctors about the knowledge, attitudes, and practices of doctors growing up in preventing thalassemia, 78.7% of the participants were successful, and a result similar to our study was obtained (15).

In our study, the questions asked to the participants on knowledge and awareness of anemia were analyzed separately, and the correct answer rates were determined. While comparing the groups, the groups were evaluated into two categories as family physicians and medical school students.

The frequency of the participants knowing the limit values of Hb correctly for anemia was 81.0% in the student group. It was significantly higher in the family physician and assistant group and was 91.1%. Also, 97.8% of the family physician and assistant group and 93.7% of the student group knew the definition of anemia. Besides, 99.3% of the family physician and assistant group and 99.4% of the students knew the symptoms of anemia. Malay *et al.*, 96.0% of the students knew the Hb limit values, and approximately 100.0% of the students heard the word anemia and knew the definition of anemia. In contrast, only 51.0% of the students knew the symptoms of anemia. It was surprising that they knew the

definition of anemia and Hb breakpoints higher than the participants in our study (16).

In our study, the frequency of correctly knowing the proposition “100-200 mg oral iron treatment is administered daily in adults in IDA” was 49.4% in the student group. At the same time, it was significantly higher in the family physician and assistant group and was 83.7%. Patharkar *et al.*, in their study on 50 undergraduate and 50 graduate medical students, found that graduate participants had more information about anemia treatment, and they obtained a result in parallel with our study (13).

In our study, family physicians and students answered the questions about the amount of ferritin and total iron-binding capacity, which are among the criteria used in diagnosing IDA, and there was no significant difference between the groups. However, when the same criteria were asked for chronic disease anemia, the correct answer rates of the participants were lower, and there was a significant difference between the groups. The frequency of correctly knowing the statement “The amount of ferritin increases in chronic disease anemia” was 48.9% in the student group. It was significantly higher in the family physician and assistant group and was 74.8%. The frequency of correctly knowing the statement “Total iron-binding capacity decreases in chronic disease anemia” was 40.2% in the student group. It was significantly higher in the family physician and assistant group and was 57.0%. According to these results, it is seen that the participants have sufficient knowledge about IDA but less about chronic disease anemia, and this result gives us an idea about why the two types of anemia that are mixed are so confused.

In a study conducted by Güler *et al.* In 2010 in Kahramanmaraş with 48126 participants, pre-marital test results were screened. According to the results of beta-thalassemia, Turkey was above the average (2.8%) it was found frequency (17). In Turkey, one of the Mediterranean countries and in the region where we work, thalassemia carriage is a common condition, so family physicians, in particular, have an essential role in identifying the carriers, providing the patients with the necessary information and taking precautions. In this context, the proposition “Hb electrophoresis should be checked for those who come to get a marriage report” was asked to the participants. The frequency of correct knowledge of the participants was 76.4% in the student group, while it was significantly higher in the family physician and assistant group and was 92.6%. In the study conducted

by Rabbani *et al.* to evaluate thalassemia awareness in a group of 200 students studying health, it was observed that 87.5% of the participants had a positive attitude. The student group in our study had a lower positive attitude with 76.4% compared to the study conducted by Rabbani *et al.*, but the family physician group had a higher positive attitude with 92.6% (12).

While 21.3% of the student group said “yes” to the proposition “I constantly refresh my knowledge about anemia”, 44.4% of the physician group said “yes”. Continuous refreshing of information was significantly higher in the physician group than in the student group. The physician group will inevitably be better at keeping their knowledge fresh than the students since they take an active role and take responsibility in their professional life. Still, the result is not very pleasant when both groups are examined within themselves. Both groups should pay more attention to keeping their knowledge fresh. Medical science is a science that constantly renews itself and expands. For this reason, physicians should always have the most up-to-date information to protect the health of the individual and society.

Our results cannot be generalized since our study population is composed of family physicians in a single province and students and assistants from a single university. In addition, another limitation of our study is that it is not questioned whether the subject of anemia was explained to 4th-grade students or not.

When asked if the participants think that in-service training should be given about anemia, 90.9% of them say that training is required, and both groups highly agree with this issue. In addition, more than 90 percent of the participants responded positively to our suggestion that anemia is very common in our society. If not treated, it will lead to serious pathologies. These results show us that the awareness of the participants is high.

While 27.0% of the students and 65.9% of the physicians consider themselves competent in diagnosing and treating anemia, 21.3% of the students and 44.4% of the physicians constantly refresh their knowledge about anemia. It is possible to attribute the participants’ lack of self-evaluation in the diagnosis and treatment of anemia to the lack of refreshing their knowledge.

According to our study, since the students have insufficient knowledge about anemia, we think that the number of courses given on anemia should be increased to eliminate the lack of knowledge in students. Training programs on anemia in public health and family medici-

ne rotations and in-service training programs should be organized at regular intervals for post-graduate students to increase and refresh their knowledge of anemia before graduation, at least for intern students. In addition, the rate of restoring the information among the participants is very low. We believe that there is a need for compelling reasons other than their initiative for physicians to refresh their knowledge, and physicians should be subject to midterm exams at regular intervals for this.

**Funding:** An institution and institution have not financed our study.

**Conflict of Interest Disclosure:** The authors reports no conflict of interest.

**Ethical Approval:** Ethics committee approval was obtained from a University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee for the study, dated 05.02.2020 and numbered 08.

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

## REFERENCES

1. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. Teoman Soysal. Sistemik hastalıklarda anemi. 2. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2012;789-805.
2. Mclean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, who vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-454.
3. Türk Hematoloji Derneği. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları. 2019 (Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu):23-33. <https://thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Eritrosit-Tani-ve-tedavi-Kilavuzu-2019.pdf>. Erişim tarihi:20.12.2020.
4. Dilek I, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alici S, Türkdoğan K et al. Van ili merkez ve kırsal kesimde yaşayan sağlıklı erişkin bireylerde hemogram ve ferritin düzeyleri. *Van Tıp Dergisi.* 2002;9(2):52-55.
5. Memisogullari R, Akyıldırım H, Uçgun T, Erkan M, Güneş C, Erbas M et al. Prevalence And Etiology Of Anemias in The Adult Turkish Population. *Turk J Med Sci.* 2012;42(6):957-963.
6. Yıldızhan E, Aydın Y, Coşkun H. The Prevalence and characteristics of anemia in geriatrics in the West Black Sea Region, Turkey. *Turkish Journal Of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi.* 2014;17(1):63-69.
7. Telatar B, Comert S, Vitrinel A, Erginoz E, Akin Y. The effect of maternal anemia on anthropometric measurements of newborns. *Saudi Med J.* 2009;30(3):409-412.
8. Yıldız Y, Özgü E, Unlu Bs, Salman B, Yapar Ege. The relationship between third trimester maternal hemoglobin and birth weight/length; results from the tertiary center in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):729-732.
9. Başer DA, Kahveci R, Meltem KOÇ, Kasım İ, Şencan İ, Özkara A. Etkin sağlık sistemleri için güçlü birinci basamak. *Ankara Medical Journal.* 2015;15(1):26-31.
10. Duyuran Ö, Acıpayam C, Akkeçeci NS, İpek S, Duyuran R. Etiology of anemia in children age between 6 months and 18 years. *J Surg. Med.* 2019;3(5):402-405.
11. Ahmed D, Zafar H, Tauseef K, Nawaz MN, Ammar M. Identification of common ways for thalassemia awareness in medical and non-medical professional. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences.* 2017;5(5):1-5.
12. Rabbanib SA, Ahmed A, Abdulkader B, Suliman S. Evaluation of thalassemia awareness among the future healthcare providers of United Arab Emirates. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2017;8(2):908-914.
13. Patharkar J, Sattigeri BM, Amane HS, Brahmabhatt, SV. Comparative study to evaluate the awareness about anemia and its complications, among undergraduate and post-graduate medical students-a cross sectional survey study. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2016;4(7):2692.
14. Desai A, Guerrero T. Anemia in the elderly: Knowledge, attitudes, and perception of primary care physicians. *MGM Journal of Medical Sciences.* 2019;6(1):1-5.
15. Chatterjee S, Mondal TK, Ahamed A, Sarkar I, Sarkar K, Shahbabu B et al. Knowledge, attitude and practice of budding doctors in prevention of thalassemia. *Int J Prevent Public Health Sci.* 2016;2(4):18-24.
16. Malay KK, Duraisamy R, Brundha MP, Kumar MPS. Awareness regarding anemia among 1st-year dental undergraduate students. *Drug Invention Today.* 2018;10(1):1463-1467.
17. Guler E, Garipardic M, Dalkiran T, Davutoglu M. Premarital-screening test results for  $\beta$ -thalassemia and sickle cell anemia trait in East Mediterranean region of Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27(8):608-613.

# Late Diagnosed Classical Phenylketonuria Cases and the Causes

## Geç Tanı Klasik Fenilketonüri Olgularımız ve Geç Tanı Nedenleri

Nafiye Emel ÇAKAR<sup>1</sup>, Pınar YILMAZBAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Department of Pediatric Metabolism, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup> İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey

### Özet

**Amaç:** Fenilketonüri, yenidoğan tarama programı kapsamında erken tanı ve tedavisiyle başarılı sonuçları olan metabolik bir hastalıktır. Yenidoğan tarama programı kapsamı dışında tanı alan vakalar "geç tanı" olarak kabul edilmekte ve tedavisiz geçen süreç sonunda geri dönüşümsüz gelişim geriliği ve zihinsel gerilik oluşmaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** 15/09/2018-15/12/2019 tarihleri arasında Pediatrik Metabolizma polikliniğinde geç tanı klasik fenilketonüri olgularımızı ve geç tanı nedenlerini retrospektif olarak inceledik.

**Bulgular:** On beş ay gibi kısa bir süreçte Çocuk Metabolizma Polikliniğimizde, 6 geç tanı klasik fenilketonüri vakamız oldu. Hastalarımız 3-35 yaş aralığında olup, en sık başvuru şikayetleri otizm spektrum bozukluğu, epilepsi, nöromotor gelişim geriliği, nörokognitif gerilik idi. Hastalarımızın tümünde kan fenilalanin düzeyi 1200 µmol/L (normal aralık 60-120 µmol/L) üzerinde idi ve klasik fenilketonüri tanısı aldılar.

Bir hasta yenidoğan tarama programı kapsamında eksik kan örneği olması nedeni ile tanı geç tanı almıştı. Beş hasta ise yenidoğan tarama programının yaygın uygulanmasından önce doğmuş ve kan örneği alınmamıştı. Hastaların birinde doğduğu ülkede yenidoğan tarama programı yoktu ve kan örneği alınmamıştı.

**Sonuç:** Akraba evliliği oranının yüksek olduğu Türkiye'de, fenilketonüri hastaları her yaşta farklı kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir. Ülkemizde yenidoğan tarama programının başlangıcından önce doğan çocuklar ve erişkinlerde, tedavisi başarılı bu metabolik hastalığı unutmamalıyız.

**Anahtar kelimeler:** Fenilalanin, Fenilketonüri, Maternal Fenilketonüri Sendromu, Metabolik hastalık

### Abstract

**Objective:** Phenylketonuria is a congenital metabolic disease which can be successfully treated if it is diagnosed in the early period with the neonatal screening program. Cases diagnosed apart from the neonatal screening program are considered as "late diagnosis" and irreversible developmental delay and intellectual disability occurs at the end of the untreated process.

**Material and Methods:** Between 15/09/2018-15/12/2019, we examined our late diagnosed classical phenylketonuria cases in the Pediatric Metabolism Outpatient Clinic and causes of late diagnosis, retrospectively.

**Results:** We had six late diagnosed classical phenylketonuria cases in our Pediatric Metabolism Outpatient Clinic in a period of 15 months. The age of our patients were between 3 and 35 years, and the most common complaints were autism spectrum disorder, epilepsy, neuromotor developmental retardation and neurocognitive retardation. All of our patients had a blood phenylalanine level above 1200 µmol/L (normal range 60-120 µmol/L) and they were diagnosed with classic phenylketonuria.

One of our patients had a delay in the diagnosis due to missing blood sample within the newborn screening program. Since four of our patients were born before the neonatal screening program was started, no blood sample was taken. One of our patients did not have a neonatal screening program in their country, and no blood sample was taken.

**Conclusion:** In Turkey, where the rate of consanguineous marriage is high, patients with phenylketonuria can present with different clinics for all ages. This congenital metabolic disease which can be treated should not be forgotten in children born before the neonatal screening program and also in adults in our country.

**Keywords:** Phenylalanine, Phenylketonuria, Maternal Phenylketonuria Syndrome, Metabolic disease

**Yazışma Adresi:** Nafiye Emel ÇAKAR, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Pediatrik Metabolizma Departmanı, Kaptan Paşa Mahallesi, Darülaceze Cad. No:25, 34384 Okmeydanı, Şişli, İstanbul, Türkiye

**Telefon:** +905052702923

**Email:** dremelyaman@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-2036-4082, 0000-0002-1283-1712

**Geliş tarihi:** 03.03.2021

**Kabul tarihi:** 31.05.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.890252



## INTRODUCTION

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive congenital disorder of phenylalanine metabolism characterized by a mutation in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene (1). Phenylalanine hydroxylase is the enzyme that converts phenylalanine to tyrosine and whose cofactor is tetrahydrobiopterin (BH4). As a result of this enzyme deficiency, blood Phenylalanine (Phe) concentration increases.

The prevalence of phenylketonuria varies widely around the world, in Europe the prevalence is about one case per 10000 live births (1). The incidence of these diseases is higher in Turkey, where the rate of consanguineous marriage is high.

The normal range of blood Phe concentration is 60-120  $\mu\text{mol/L}$ . According to the blood Phe level at the time of diagnosis, PKU can be classified as classical PKU (Phe  $>1200 \mu\text{mol/L}$ ), mild PKU (Phe 600-1200  $\mu\text{mol/L}$ ) and mild hyperphenylalaninemia (HPA) (120-600  $\mu\text{mol/L}$ ) (1).

Untreated phenylketonuria patients may have eczematous rash, fair hair and eye color, autism, seizures, motor deficits and progressive intellectual impairment. Behavioral disorders, psychiatric symptoms and developmental problems become more severe as the patient grows (1). Today, PKU is screened within the scope of newborn screening program in many countries of the world. Normal neurocognitive development can be achieved in these patients with early diagnosis and treatment. Dietary restriction of phenylalanine continues to be the mainstay of treatment. However, phenylketonuria disease is an active research area, and new treatment options are emerging that may reduce the burden of the difficult and restrictive diet on patients and their families (2). In our country, the national neonatal screening program for PKU started in 1983. Since 2006, the national neonatal screening program has been applied more widely. Hence, adolescents and adults born before this date were not included the screening program. Therefore, we can see untreated patients with different clinical findings at different ages. Currently, within the scope of the screening program blood samples are taken from babies twice one at the time of discharge from the hospital and the other one week later.

We aimed to draw attention to this disease by examining the admission ages and clinical findings of our late diagnosed PKU cases, which were diagnosed in a

short period of 15 months in our pediatric metabolism outpatient clinic, and the reasons for late diagnosis, and to emphasize that we can encounter these patients at any age.

## MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was conducted between September 2018 and December 2019 in Pediatric Metabolism outpatient clinic of a university-affiliated hospital in Istanbul. Patients who were diagnosed as PKU lately and apart from neonatal screening program, constituted the study population. The demographic and clinical data of the patients were obtained from the patient files, while the laboratory data were obtained from the automation system. At the time of diagnosis, if the blood Phe level was  $>1200 \mu\text{mol/L}$  it was classified as classical PKU.

### Statistical Analysis

Statistical analysis were performed using SPSS 25.0 for Windows and Microsoft Excel 2019. Numerical variables were given as mean, standard deviation, minimum and maximum.

The written informed consents were taken from the patients and/or their legal caregivers. The study was performed with adherence to the Helsinki Protocol and approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital with protocol number: 48670771-514.10-2020.

## RESULTS

Our first case was 3 years old girl and had complaints of inability to walk and speak. The patient, who just started to sit with support, had light hair and eye color, no eye contact, and meaningless laughs. She also had stereotypical movements and dystonic movements in the hands. The patient had truncal hypotonicity, spasticity in the lower extremities, and deep tendon reflexes were detected brisk. Although the birth weight of our patient is not known exactly, it was told by the family that she was born prematurely and there was no history of post-natal hospitalization. Her motor retardation was investigated previously, and cranial magnetic resonance imaging was found to be normal at that time. In the family history; there was a consanguineous marriage between her parents, sister was diagnosed with epilepsy, and her brother was healthy.

In the metabolic investigations of the patient, the blood phenylalanine level was 1309  $\mu\text{mol/L}$  (normal range

60-120  $\mu\text{mol/L}$ ), tyrosine level was 47  $\mu\text{mol/L}$  (normal range 22-108  $\mu\text{mol/L}$ ), and Phe/Tyr was 27.6 (normal range <1.2). According to these results, the patient was diagnosed with classical PKU and special nutritional therapy was initiated. Approximately 6 months after the nutritional treatment, the patient started to sit with support and then stepped with help.

On the postnatal second day, the screening blood was taken within the scope of the newborn screening program before discharge. But the second screening blood was not given because the family moved to another city.

Family screening was performed by examining the blood Phe level in the mother, father and siblings of our patient. Her sister, who was 18.5 years old, had a diagnosis of epilepsy and her birth history was unknown. Her seizures started at the age of 1.5 years and she was able to walk at the age of 5 years old. She went to school, but could not learn to read and write and dropped out, she was able to take care of herself. The patient's blood Phe level was 1493  $\mu\text{mol/L}$ , blood Tyr level was 39  $\mu\text{mol/L}$ , Phe/Tyr 38.1, and she was diagnosed with classic PKU like her sister. As a treatment, nutritional therapy was initiated first, but due to her non-compliance with nutrition other treatment options were tried, she could not also comply with the treatment. Since the patient was born before 2006, she was not screened for PKU within the scope of the neonatal screening program.

Our third case was a 5-year-old girl who was referred to our outpatient clinic with epilepsy and neuromotor retardation. The patient had dysmorphic facial appearance (forehead, hypertelorism, flattened nasal root, thin upper lip, flat philtrum) and microcephaly. The patient had a delay in the neuromotor developmental stages, she was able to sit at the age of 1.5 years and walk at the age of 2 years. The patient had only 2 meaningful words, understood and followed what was said, and was receiving special education.

Our patient was born on term with 2750 g, and ventricular septal defect (VSD, peri membranous outlet) was detected in the neonatal period. Seizures started when she was 6 months old and she was diagnosed with epilepsy. The seizures were under control with antiepileptic treatment. The patient's blood Phe level was found to be 122  $\mu\text{mol/L}$  and she was followed up for hyperphenylalaninemia. Microcephaly, dysmorphic findings, growth retardation, and congenital heart disease were part of a condition in our patient. The mother of our patient had three abortions, her school life was bad, she was able to

learn to read and write, but she could not attend school. After family screening, blood Phe level of a 35-year-old mother was 1567  $\mu\text{mol/L}$ , blood Tyr level was 35  $\mu\text{mol/L}$ , and Phe/Tyr was 44.7 and the mother was diagnosed with classical PKU and her daughter with maternal phenylketonuria syndrome. When the mother was born, there was no neonatal screening for PKU and the mother had not been screened.

Our fourth case was a 5-year-old daughter of an immigrant family with consanguineous marriage, was brought to our emergency department due to seizure. There was no problem in birth and postpartum history, the seizures started when the patient was 6 months old. The patient had agitation, shouting, no eye contact, could not perceive commands, could sit with support, and could not walk or speak. The patient had truncal hypotonicity and spasticity in the lower extremities, and deep tendon reflexes were brisk. The patient's seizures were continuing despite receiving antiepileptic therapy. Her blood Phe level was found as 1212  $\mu\text{mol/L}$ , blood Tyr level was 37  $\mu\text{mol/L}$ , Phe/Tyr 37.2, and she had the diagnosis of classical PKU. After the nutritional therapy was initiated, the patient's agitation and seizures decreased significantly. It was learned that no blood was taken within the scope of the screening program in the country where the patient was born.

Our fifth case was a 15-year-old male and was followed up with a diagnosis of autism from the age of three. The patient had agitation and stereotypical movements, and his developmental stages were delayed. The patient began to walk at the age of 6, had no eye contact, could not perceive what was being said, and his speech was not understandable. He did not benefit from special education. There was no consanguinity between the parents, but there were those with mental retardation in their cousins. The patient's blood Phe level was 1470  $\mu\text{mol/L}$ , blood Tyr level was 44  $\mu\text{mol/L}$ , Phe/Tyr was 32.8 and was diagnosed as classical PKU. Nutritional therapy was started for the patient, but he could not adapt. No blood sample was taken from the patient as part of the neonatal screening program.

Our sixth case was a 16-year-old male with a diagnosis of autism and epilepsy. The patient, whose seizures started when he was 10 months old, had eye contact, he had always reached his neurological development stages lately, he could partially understand what was said, but could not speak, and had stereotypical movements. He partly benefited from special education. There was a

first-degree cousin marriage between the parents. The patient's blood Phe level was 1320  $\mu\text{mol/L}$ , blood Tyr level was 51  $\mu\text{mol/L}$ , and Phe/Tyr was 25.8. After diagnosing as classical PKU, nutritional therapy was initiated. Although he was diagnosed late, he had a good compliance with nutritional therapy, his autistic findings and seizures improved partially after treatment. It was learned that no blood sample was taken from the patient as part of the neonatal screening program.

The characteristics of the patients (age, gender, consanguineous marriage, clinical findings, blood Phe level, late diagnosing reasons) are given in **Table 1** and **Table 2**.

## DISCUSSION

The prevalence of PKU varies widely worldwide; its incidence in Europe is between 1:3000-1:30000, and it is reported as 1:10000 on average (1,3). The incidence is higher than average in Turkey and is about 1/4500. The high rate of consanguineous marriages in our country is the main factor contributing to this high incidence (4).

According to the blood Phe level, it is classified as; classical PKU ( $>1200 \mu\text{mol/L}$ ), mild PKU (600-1200  $\mu\text{mol/L}$ ) and mild hyperphenylalaninemia (120-600  $\mu\text{mol/L}$ ). However, recently it has been described Phe level between 360-600  $\mu\text{mol/L}$  as the gray zone, and there are opinions and studies indicating that these cases should be treated (5).

Today, thanks to neonatal screening programs in many countries, PKU patients are diagnosed early and treated. Normal neurocognitive development can be achieved in these patients with early diagnosis and treatment. Although rare, clinical symptoms of classical PKU without treatment can be encountered in children and adolescents, the inevitable end of these patients is developmental delay and intellectual disability. In addition, various behavioral disorders such as microcephaly, convulsions, ataxia, autistic symptoms, self-mutilation, aggression and psychosis can be observed in these patients (1,6) In mild types of PKU, intelligence development may be close to normal, however, mild school problems and learning difficulties, mild behavioral disorders and

**Table 1. Patients' age at diagnosis, current age, gender and consanguineous marriage rates**

Case	Age at diagnosis (year)	Current age (years)	Gender	Consanguineous
1	3 years	4.5 years	F	+
2	18.5 years	20 years	F	+
3	35 years	37.5 years	F	-
4	5 years	7 years	F	+
5	15 years	16.5 years	M	-
6	16 years	17 years	M	+
Mean $\pm$ SD (min-max)	15.4 $\pm$ 11.4 years (3-35)	17.0 $\pm$ 11.7 years (4.5-37.5)		

SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, F: Female, M: Male

**Table 2. Characteristics, clinical findings, blood Phe levels, late diagnosing reasons of the patients**

Case	Clinical findings	Blood Phe levels	Cause of late diagnosis
1	Neuromotor developmental delay, speech retardation	1309 $\mu\text{mol/L}$	Missing blood sample during screening
2	Epilepsy, neurocognitive retardation	1493 $\mu\text{mol/L}$	Not screened for PKU
3	Neurocognitive retardation	1352 $\mu\text{mol/L}$	Not screened for PKU
4	Epilepsy, neuromotor developmental delay	1212 $\mu\text{mol/L}$	No screening program in the country of birth
5	Hyperactivity, stereotypical movements, mental retardation, speech retardation	1471 $\mu\text{mol/L}$	Not screened for PKU
6	Hyperactivity, stereotypical movements, mental retardation, speech retardation	1320 $\mu\text{mol/L}$	Not screened for PKU

PKU: Phenylketonuria, Phe: Phenylalanine

poor social communication can be observed (1). In our cases, there were those who continued their lives with a near-normal intelligence level and had children, as well as those who had a much more severe clinic.

Children with PKU may be misdiagnosed as attention deficit hyperactivity disorder or autism spectrum disorder (7). Two of our patients were also diagnosed as autism, one of them had a good compliance with nutritional therapy and his autistic findings improved partly. In children presenting with autism symptoms, learning or speech problems, the possibility of PKU and other metabolic diseases should be considered, and PKU should be tested unless newborn screening results are available.

Yalaz *et al.* reported mental retardation, autistic features, microcephaly, tremor and motor retardation in a series of 146 patients with PKU, treated at different ages. In these series, none of the children treated after 12 months were normal mentally. It was concluded that intelligence depends on the beginning age of treatment and family consistency; additional complications may also develop in case of insufficient response to treatment (8).

These differences in cerebral problems caused by high blood Phe concentrations also vary with age, because the clinical picture of PKU which is sub optimally treated progresses with age. Although it is known that high blood Phe concentrations in childhood, mainly affect intellectual functions, it appears to result in behavioral problems and executive dysfunction in adolescence. In adulthood, it seems to be associated with neurological, psychological, mood and behavioral problems and deficiencies in social skills (9–11). It was emphasized that more researches should be done at both genetic and functional levels to understand cerebral reactions to high blood Phe concentrations in PKU patients, including those related to aging (12).

Newborn screening programs for PKU, has been launched in 1983 in Turkey as a pilot project in one central location. National newborn screening coverage rate was 4.7% in 1987, it reached to 86.3% in 2006 and 95% in 2008 (13). Four of our patients who were lately diagnosed as PKU, were born before the neonatal screening program began, and one of our patients came from a country where a neonatal screening program was not available. For this reason, PKU should be kept in mind in suspected cases who were born before the neonatal screening program started or if they come from a country

where a neonatal screening program is not available.

Maternal high blood Phe concentrations during pregnancy are teratogenic and can cause growth retardation, microcephaly, significant developmental delays and birth defects in babies of women with poorly controlled PKU during pregnancy. Women of childbearing age with all forms of PKU, including variants such as mild hyperphenylalaninemia, should seek counseling on adverse fetal effects risks, as appropriate, before conception. The best results occur if the maternal blood Phe concentration is strictly controlled before conception and continues throughout pregnancy (14). In our study, it was thought that the findings of the child of the 3rd case diagnosed with HPA could not be explained by HPA alone. When the mother was scanned and diagnosed with PKU, it was seen that the clinical findings of the patient might be due to the high Phe level in the intrauterine period. It was stated that follow-up of these patients in an experienced PKU treatment center is recommended for genetic counseling and nutritional evaluation (15).

There are some limitations of our study. Firstly, we could not perform PAH gene analysis for all patients due to the lack of study in our hospital and the incompatibility of families. Also, for the same reasons, we could not perform cranial imaging in all patients.

## CONCLUSION

PKU is a metabolic disease with successful results with early diagnosis and treatment within the scope of neonatal screening program. If the treatment is initiated in the early period, normal neurocognitive development can be achieved and these patients are reintegrated into the society. In our country where the rate of consanguineous marriage is high, PKU patients can appear in different clinics at all ages. This metabolic disease whose treatment is successful should especially be kept in mind for children and adults born before the beginning of the neonatal screening program in our country.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** All authors declare that they have no funding.

**Ethical approval:** Approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital with protocol number: 48670771-514.10-2020.



**Author Contribution:** Study Conception and Design: NEÇ; Acquisition of Data: NEÇ, PY; Analysis and Interpretation of Data: NEÇ; Drafting of Manuscript: NEÇ; Critical Revision: NEÇ, PY.

## REFERENCES

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* (London, England). 2010 Oct 23;376(9750):1417–1427.
2. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews* 2008 Feb;29(1):31–41.
3. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007 Aug;30(4):430–438.
4. Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001 Jun;43(2):97–101.
5. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(9):743–756.
6. Yıldız Y, Dursun A, Tokatlı A, Coşkun T, Sivri HS. Late-diagnosed phenylketonuria in an eight-year-old boy with dyslexia and attention-deficit hyperactivity disorder. *Turk J Pediatr* 2016;58(1):94–96.
7. Mazlum B, Anlar B, Kalkanoğlu-Sivri HS, Karlı-Oğuz K, Özusta Ş, Ünal F. A late-diagnosed phenylketonuria case presenting with autism spectrum disorder in early childhood. *Turk J Pediatr* 2016;58(3):318–322.
8. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatlı A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. *J Child Neurol* 2006 Nov;21(11):987–990.
9. Jahja R, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Legemaat AM, Bosch AM et al. Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Neuropsychology* 2017 May;31(4):437–447.
10. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, Koltzko B, Marquardt T et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* 2013;110 Suppl:44-48.
11. Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):355–362.
12. van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Casas K, Didycz B et al. Untreated PKU patients without intellectual disability: What do they teach us? *Nutrients* 2019 Oct 25;11(11):2572.
13. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Sahman H, Ozbaş S, Acıcan D et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal* 2014 Jan;28(1):63–69.
14. Genetics C on. Maternal Phenylketonuria. *Pediatrics* 2008 Aug 1;122(2):445–449.
15. Maternal Phenylketonuria | American Academy of Pediatrics National Conference. 2020 Oct 12.



# An Evaluation of Thrombocyte Functions in Patients with Idiopathic Subjective Tinnitus

## İdiyopatik Subjektif Tinnituslu Hastaların Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Saime SAGIROGLU<sup>1</sup>, Metin KILINC<sup>2</sup>, Muhammed Gazi YILDIZ<sup>1</sup>, İrfan KARA<sup>1</sup>, Nagihan BILAL<sup>1</sup>, İsrail ORHAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey.

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey.

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, idiyopatik subjektif tinnituslu hastalarda, trombosit fonksiyonları değerlendirildi. Bu amaçla trombositlerin agonistlere cevap olarak yaptıkları agregasyon eğrisini inceleyen bir test olarak kullanılan adenosin difosfat (ADP) ve kollajen ile tetiklenen trombosit agregasyon düzeyleri araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, kliniğe en az 1 yıldır devam eden idiyopatik subjektif tinnitus şikâyeti olan hastalar alındı. İdiyopatik subjektif tinnitus olan otuz üç hasta ve tinnitus şikâyeti olmayan 33 kontrol grubu olmak üzere toplamda 66 kişi dâhil edildi. Tinnitus Handikap İndeksi (THI), tinnitus şiddetini ölçmek için tüm hastalar tarafından dolduruldu. Hastalardan alınan kanda, trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), çalışıldı. Kanda adenosin difosfat kollajenaz (ADP) ve epinefrin kollajenaz ölçüldü. ADP ve kollajen, bir Chrono-log trombosit agregometre cihazında bir Chrono-log kiti kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** THI'ya göre evre 1'de 4 hasta (%12.1), evre 2'de 8 hasta (%24.2), evre 3'de 10 hasta (%30.3), evre 4'de 7 hasta (%21.2), ve evre 5'de 4 hasta (%12.1) mevcuttu. Tinnituslu hastalarda ADP ile tetiklenen agregasyonda ortalama değer  $83.85 \pm 16.80$  (%), kontrol grubunda ise  $91.88 \pm 20.67$  (%) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Kollajen ile tetiklenen trombosit agregasyonunda tinnituslu hastalarda ortalama değer  $119.24 \pm 24.76$ , kontrol grubunda  $130.79 \pm 38.73$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak, trombosit fonksiyonları idiyopatik subjektif tinnituslu hastalarda normal olarak değerlendirildi. Ancak, ölçülen değerlerin kontrol grubuna göre daha düşük olmasından dolayı trombosit agregasyonuna eğilimli olduğu tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Adenosin difosfat, Kollajen, Tinnitus, Trombosit agregasyonu

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to investigate the thrombocyte aggregation levels which are triggered by adenosine diphosphate (ADP) and collagen in patients with idiopathic subjective tinnitus.

**Material and Methods:** The study included 33 patients who presented at the clinic with complaints of idiopathic subjective tinnitus that had been ongoing for at least 1 year and a control group of 33 subjects with no complaints of tinnitus. The Tinnitus Handicap Index (THI) was completed by all the patients to measure tinnitus severity. Thrombocyte count, prothrombin time (PT), and partial thromboplastin time (aPTT) were examined in blood samples taken from the patients. Adenosine diphosphate (ADP) collagenase and epinephrine collagenase were measured in the blood.

**Results:** According to the THI, 4 (12.1%) patients were grade 1, 8 (24.2%) patients were grade 2, 10 (30.3%) patients were grade 3, 7 (21.2%) were grade 4 and 4 (12.1%) patients were grade 5. Mean aggregation triggered by ADP was determined as  $83.85 \pm 16.80\%$  in the tinnitus patients and  $91.88 \pm 20.67\%$  in the control group, with no statistically significant difference determined ( $p > 0.05$ ). The mean thrombocyte aggregation triggered by collagen was determined as  $119.24 \pm 24.76\%$  in the tinnitus patients and  $130.79 \pm 38.73\%$  in the control group, with no statistically significant difference determined ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The thrombocyte functions were evaluated as normal in patients with idiopathic subjective tinnitus. However, as the measured values were lower than those of the control group, there was determined to be a tendency for thrombocyte aggregation.

**Keywords:** Adenosine diphosphate, Collagen, Tinnitus, Thrombocyte aggregation

**Yazışma Adresi:** Saime SAGIROĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +903443003335

**Email:** ssguzelsoy@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-2608-7274, 0000-0002-1623-0201, 0000-0002-5033-7424, 0000-0002-1880-0685, 0000-0002-2850-3481, 0000-0002-2850-3481

**Geliş tarihi:** 29.12.2021

**Kabul tarihi:** 07.03.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1055412

## INTRODUCTION

Tinnitus is defined as the perception of sound in the ears or inside the head without any acoustic stimulus. While 17% of the general population are affected, this rate increases to 33% in the elderly population (1,2). Males and females are affected at equivalent rates (3). In the differentiation of tinnitus, the form should be stated defined as pulsatile (synchronised with heartbeat) or non-pulsatile, subjective or objective, intermittent or continuous and unilateral or bilateral (4,5).

Hearing loss is a risk factor for tinnitus and the two combined are often seen together (6,7). Although, tinnitus may not be seen in every case of hearing loss (8,9). Obesity, smoking, alcohol consumption, head trauma, a history of arthritis and hypertension are possible risk factors (1-3). It may develop associated with otological diseases and the use of various drugs. Tinnitus is seen especially together with anxiety, depression and temporomandibular joint diseases (10,11).

Light transmission aggregometry is accepted as the gold standard in the evaluation of thrombocyte functions. This method was first described by Born and O'Brien in 1962 (12,13). In this method, thrombocyte activation and aggregation is measured in an *in vitro* environment using thrombocyte agonists. It is the optimal screening test which can determine platelet function disorders and von Willebrand disease. Widely-used agonists are adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid, collagen, epinephrine, thrombin and ristocetin. In light transmission aggregometry measurement, these agonists are added to a plasma rich in citrate platelets and the light permeability of this fluid is measured. It is used in the differential diagnosis of hemostasis disorders and the monitoring of anti-platelet treatment (14,15). A short duration obtained in those using anti-platelet drugs shows an increased risk of thrombosis in high-risk patients and a prolonged duration indicates that the treatment applied is not sufficient (16).

ADP amplification has a critical role in bleeding diathesis, the efficacy of anti-thrombotic treatment, hemostasis and thrombosis. The ADP measurement duration is recorded as Closure Time (CT) in seconds (secs), and is a marker of thrombocyte function in the full blood sample under analysis. The normal limits are 85-157 secs for collagen/epinephrine and 65-125 secs for collagen/ADP.

Previous studies have determined thrombosis in the etiology of obstructive sleep apnea and sudden hearing

loss. The aim of this study was to investigate the effect of thrombocyte functions in the causes of tinnitus and to evaluate the thrombocyte aggregation levels triggered by ADP and collagen.

## MATERIALS AND METHODS

The approval of the Local Ethic Committee was obtained about this study (2017/21). All procedures followed were in accordance with the Declaration of Helsinki.

The study included 33 patients who presented at the clinic with complaints of idiopathic subjective tinnitus that had been ongoing for at least 1 year and a control group of 33 subjects with no complaints of tinnitus. Following an otorhinolaryngological examination, full blood count, kidney and liver function tests, blood lipid profile, thyroid function tests, vitamin B12, folic acid, ferritin, audiometric measurement, magnetic resonance measurement and vertebrobasilar artery Doppler ultrasonography examination were applied to all patients. Blood samples were taken for the examination of thrombocyte count, prothrombin time (PT), partial prothrombin time (aPTT), collagen ADP and collagen epinephrine. To determine the severity of tinnitus, the Tinnitus Handicap Index (THI) was completed by all patients.

ADP and collagen were measured using a Chrono-log kit in a Chrono-log platelet aggregometer device. Collagen ADP and collagen epinephrine were examined on a Siemens PFA 100 model device (Germany). The audiometric tests were applied using an Interacoustics AC40 Pure Tone Audiometer device and pure tone average (PTA) was evaluated in the range of 125Hz–8000Hz. Patients with PTA<30dB were included in the study.

To discount intracranial and ear pathologies, patients with normal temporal MRI results were included in the study. Exclusion criteria were a history of ear surgery or patients with tinnitus associated with acoustic schwannoma, meningioma, hearing loss, osteosclerosis, acoustic trauma, Meniere disease or other causes.

### Statistical Analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using IBM SPSS version 22 software. Conformity of the data to normal distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. In the comparison of two independent groups of variables with normal distribution, the Independent Samples t-test was applied. Statistical para-

meters were stated as mean±standard deviation (SD). A value of  $p<0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULTS

The patient group comprised 23 females and 10 males with a mean age of  $42.67\pm15.76$  years and the control group comprised 17 females and 16 males with a mean age of  $39.72\pm13.57$  years. No statistically significant difference was determined between the groups in respect of age. The tinnitus in the patient group was in the right ear in 14 cases, the left ear in 7 and bilateral in 12. According to the THI, 4 (12.1%) patients were grade 1, 8 (24.2%) patients were grade 2, 10 (30.3%) patients were grade 3, 7 (21.2%) were grade 4 and 4 (12.1%) patients were grade 5.

Mean aggregation triggered by ADP was determined as  $83.85\pm16.80\%$  in the tinnitus patients and  $91.88\pm20.67\%$  in the control group ( $p>0.05$ ) (Figure 1). The mean thrombocyte aggregation triggered by collagen was determined as  $119.24\pm24.76\%$  in the tinnitus patients and  $130.79\pm38.73\%$  in the control group ( $p>0.05$ ) (Figure 2). The ADP collagenase and epinephrine collagenase levels were determined to be lower in the patient group than in the control group. No statistically significant difference was determined between the patient and control groups in respect of ADP collagenase, epinephrine collagenase, thrombocyte count and aPTT ( $p>0.05$ ). A statistically significant result was only obtained in PT ( $p=0.043$ ), but the mean PT values of both the patient and control groups were within normal limits (Table 1).

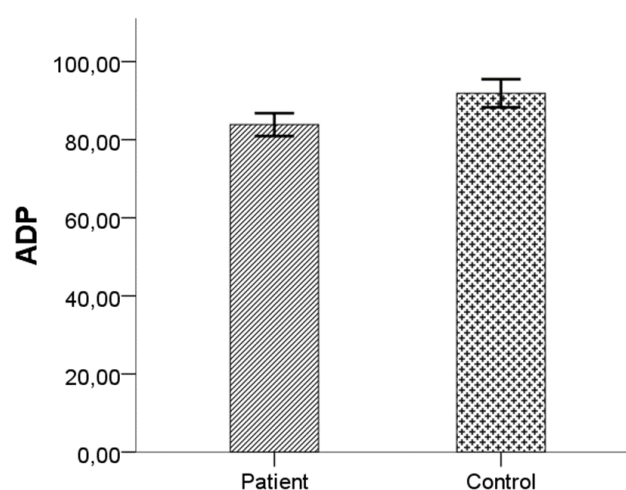


Figure 1. Serum collagen ADP levels in patient and control groups

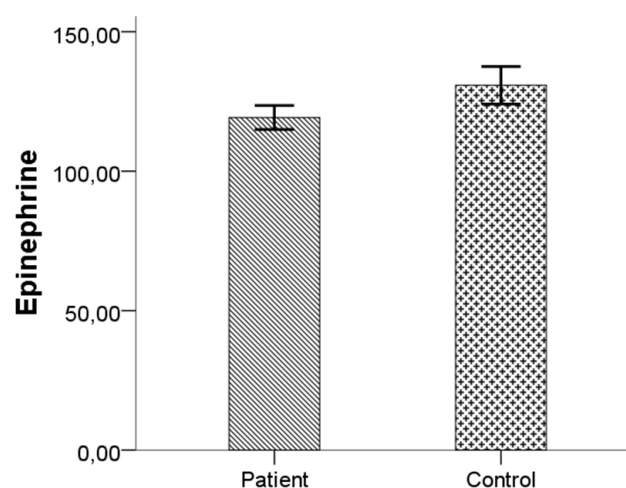


Figure 2. Serum collagen epinephrine levels in patient and control groups

Table 1. Comparison of blood parameter results of patient and control group

	Group		p
	Patient (n=33)	Control (n=33)	
	Mean±SD	Mean±SD	
Thrombocyte count	254.39±56.30	259.64±66.98	0.732
Collagen ADP	83.85±16.80	91.88±20.67	0.088
Collagen epinephrine	119.24±24.76	130.79±38.73	0.154
PT	95.44±11.47	104.29±21.74	0.043*
aPTT	26.48±1.88	27.28±3.28	0.230

ADP: Adenosin Diphosphate, PT: Prothrombin Time, aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time \*:  $p<0.05$

## DISCUSSION

The results of this study showed that although the ADP collagenase and epinephrine collagenase levels in the patient group were within normal limits, they were determined to be at a lower level than those of the control group. These findings suggested a tendency to aggregation in tinnitus patients compared to the control group. The results of the study support the view that tinnitus may develop associated with the possibility of ischaemia that emerges as a result of the increase in the tendency to thrombus.

Tinnitus is not a disease, but a symptom. There are no objective tests to determine this condition. The majority of previous studies conducted on this subject have been without evidence. Most of what is known about tinnitus has been acquired from animal experimental studies related to hearing loss (17,18). Tinnitus emerges associated with changes in the cochlea. However, reasons affecting the cochlea are multifactorial.

The cause of tinnitus in some patients may be inflammation or ischaemia (19). Some pro-inflammatory cytokines associated with ischaemia, such as TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$ ), start to be expressed in this area (20). Özbay *et al.* (21) reported that stress could cause inflammation and tinnitus could be related to stress. The neutrophil-lymphocyte ratio was also found to be higher in tinnitus patients and there was shown to be a relationship between tinnitus and inflammation (20). In a study by Kemal *et al.* (22), the mean thrombocyte volume was determined to be high in tinnitus patients.

Although a weak thrombocyte collecting agent itself, ADP is a key platelet agonist. At least 3 ADP receptors have been defined in platelet activation and aggregation; P2X1 ionotropic receptor, P2Y1 receptor, and P2Y2 receptor coupled to Gai2 (23,24). ADP triggers platelet activation. P2Y1 is accepted as the most important receptor for ADP. The defect seen in these receptors causes a congenital defect in thrombocyte response in patients. ADP receptor antagonists are inhibited by clopidogrel and the use of this drug inhibits ADP-induced aggregation and triggers collagen-induced aggregation. Collagen activates collagen receptors and causing the expression of arachidonic acid, converts to TxA2 and then activates thrombocytes.

ADP, which is found in intense amounts in thrombocytes, plays an important role in thrombus pathogenesis and the formation of hemostatic plaque. When stimu-

lated with various agents, it is expressed from thrombocytes and strengthens thrombocyte aggregation. In the absence of ADP receptor, bleeding diathesis occurs when ADP is deficient in thrombocyte granules (25,26).

In another study, in which the blood of healthy newborns was compared with adult blood, it was determined that the bleeding time measured with primary hemostasis and PFA-100 closure time was shorter (27). The functional phenotype of neonatal thrombocytes was different from that of adults but there were reported to be limited tests that could determine this. In the current study, the closure time in the patient group was determined to be shorter than that of the healthy control group, suggesting that it is necessary to take into consideration that thrombocyte phenotype could be different in these patients.

In a study by Eistert B *et al.* (28), no correlation was determined between collagen and ADP-induced agglutination in patients with secondary bleeding following tonsilectomy. Palareti *et al.* (29) observed reduced thrombocyte reactivation with ristocetin, collagen and epinephrine in 21 hypothyroid patients. Myrup and Palareti (30,31), studied primary hemostasis in patients with thyroid dysfunction and determined an increased thrombocyte aggregation response to ADP. No relationship was determined between thrombosis and thrombocyte aggregation in ovarian cancers in a study by Feng S *et al.* (32). In another study of Buerger disease seen with thrombosis, patients were not found to have a tendency to thrombocyte aggregation (33). Although there are many different results in literature related to induced thrombocyte aggregation, there have been very few clinical studies. The results of the current study showed normal laboratory values in the patient group, but they were at a lower level than those of the control group.

When measurement is to be made in a patient, whether or not there is thrombocytopenia or anaemia must certainly be checked, because this measurement is affected by a low thrombocyte count, Von Willebrand factor deficiency, a low hematocrit level, drug use, thrombocyte receptor defects and expressions from defects. However, it has been reported that there is no effect from deficiencies in hemophilia A, hemophilia B, fibrinogen and factor V, VII, XI and XII (34-35).

In conclusion, the results of this study demonstrated that thrombocyte functions were evaluated as normal. However, the values of the patient group were determined to be lower compared to the control group. It can be



recommended that conditions requiring anti-aggregant drug use in tinnitus are further researched and there is a need for more extensive studies in respect of conditions that provoke the formation of thrombus.

**Funding:** This study was not financially supported by any organization.

**Ethics Approval:** The approval was obtained from Kahramanmaraş Sutcu Imam University Local Ethics Committee (2017/21).

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

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

- Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Klein R, Klein BE, Tweed TS. Prevalence and 5-year incidence of tinnitus among older adults: The epidemiology of hearing loss study. *J Am Acad Audiol.* 2002;13:323-331.
- Jastreboff PJ, Gray WC, Mattox DE. Tinnitus and hyperacusis. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, (eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 3rd ed. Philadelphia: Mosby year Book; 1998.
- Davis A, El Rafea A. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus handbook.* San Diego, CA: Singular, Thomson Learning, 2000:1-23.
- Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet.* 2013;382:1600-1607.
- De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, De Mulder G, Sunaert S, Verlooy J et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol.* 2005;26:616-619.
- Noreña A, Micheyl C, Chery-Croze S, Collet L. Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neuro Otol.* 2002;7:358-369.
- Scheckmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T. Relationship between audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. *PLoS One.* 2012;7:e34878.
- Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci.* 2011;31:13452-13457.
- Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Noreña A. High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. *Hear Res.* 2006;222:108-114.
- McKenna L, Hallam RS, Hinchcliffe R. The prevalence of psychological disturbance in neuro-otology outpatients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16:452-456.
- Saldanha AD, Hilgenberg PB, Pinto LM, Conti PC. Are temporomandibular disorders and tinnitus associated? *Cranio.* 2012;30:166-171.
- Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962;194:927-929.
- O'Brien JR. The adhesiveness of native platelets and its prevention. *J Clin Pathol.* 1961;14:140-149.
- Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol.* 2002; 9:407-415.
- Franchini M. The platelet function analyzer (PFA-100): an update on its clinical use. *Clin Lab.* 2005;51:367-372.
- Dikmen ZG, Akbıyık F. Trombosit fonksiyon testleri. *Turk J Biochem.* 2014;39:549-553.
- Eggermont J, Roberts L. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci.* 2004;27:676-682.
- Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:1089-1109.
- Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, Klein BE, Klein R, Nieto FJ et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam off spring study. *Int J Audiol.* 2011;50:313-320.
- Daemen MA, van't Veer C, Denecker G, Heemskerk VH, Wolfs TG, Clauss M et al. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest.* 1999;104:541-549.
- Ozbay I, Kahraman C, Balıkcı HH, Kucur C, Kahraman NK, Ozkaya DP et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with severe tinnitus: prospective, controlled clinical study. *J Laryngol Otol.* 2015;129:544-547.
- Kemal O, Muderris T, Basar F, Kutlar G, Gul F. Prognostic value of mean platelet volume on tinnitus. *J Laryngol Otol.* 2015;14:1-4.
- Del Vecchio A, Motta M, Romagnoli C. Neonatal platelet function. *Clin Perinatol.* 2015;42:625-638.
- Cattaneo M, Gachet C. ADP receptors and clinical bleeding disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2281-2285.
- Rao AK. Congenital disorders of platelet function. In: Colman RW, Rao AK, (eds). *Platelets in Health and Disease: Hematol/OncolClin North Am.* 1990.
- Cattaneo M. Hereditary defect of the platelet ADP receptor(s). *Platelets.* 1998;8:161-164.
- Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr.* 2001;138:116-119.
- Eistert B, Kirchmaier C, Risse M, Glanz H. Disorders of thrombocyte function as a cause of postoperative hemorrhage after tonsillectomy. *HNO.* 1995;43:177-181.
- Marshall JS, Weisberger AS, Levy RP. Coexistent idiopathic thrombocytopenic purpura and hyperthyroidism. *Ann Intern Med.* 1967;67:411-414.
- Myrup B, Bregengard C, Faber J. Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med.* 1995;238:59-63.
- Palareti G, Biagi G, Legnani C. Association of reduced factor VIII with impaired platelet reactivity to adrenalin and collagen after total thyroidectomy. *Thromb Haemost.* 1989;62:1053-1056.
- Feng S, Kroll MH, Nick AM, Anil K, Sood AK, Kharghan VA. Platelets are not hyperreactive in patients with ovarian cancer. *Platelets.* 2016;27:716-718.
- Demirbaş MY, Gülsever M, Bozkurt AK. Buerger hastalığında ADP ve kollajen ile tetiklenmiş trombosit agregasyonu yanıtlarının sağlıklı kişilerle karşılaştırılması. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;17:106-109.
- Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med.* 2001;138:152-163.
- Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:709-733.



# Kahramanmaraş İlinde Nöral Tüp Defekti Olgularının Demografik Özellikleri

## The Demographics of Cases with Neural Tube Defects in Kahramanmaraş

Emrullah Cem KESİLMEZ<sup>1</sup>, Kasım Zafer YÜKSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada Kahramanmaraş ili sınırları içerisinde doğan bebeklerde nöral tüp defekti (NTD) sıklığının belirlenmesi, NTD'li bebeğe sahip ailelerin sosyo-demografik özelliklerinin, annelerin gebelikleri süresince özellikle ilk trimesterda teratojen etkenlere maruz kalıp kalmadığının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2000-Aralık 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş ili sınırları içerisindeki canlı ve ölü doğum kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirurji kliniği dahil Kahramanmaraş ilinde Nöroşirurji kliniği barındıran tüm hastanelerde NTD tanısı alan hastalar incelenmiştir. Sosyodemografik özellikler, gebeliğin ilk trimesterında karşılaşılan teratojen etkenler, anne ve babaların meslekleri, aylık maddi gelirleri ve akrabalık durumları, annelerin ateşli hastalık geçirme öyküsü, ilaç ve alkol kullanımları anket yöntemiyle değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 907 NTD'li hasta değerlendirildi. Hastaların 702'sinde (%77.4), spina bifida, 528'inde (%58.2) meningocele, 134'ünde (%14.8) meningocele, 40'ında (%4.4) dermal sinüs traktı, 107'sinde (%11.8) anensefali, 98'inde (%10.8) ensefalosel tanısı mevcuttu. Kahramanmaraş ilinde NTD sıklığı %3.83 olarak bulundu. Hastalardan 574'ü (%63.2) kadın, 333'ü (%36.8) erkek cinsiyetteydi. Olguların ebeveyn meslekleri değerlendirildiğinde işsizler veya ayda birkaç gün işçi olarak çalışanlar anlamlı oranda yüksekti. Ailenin gelir seviyesi ve annelerin eğitim seviyesi düşüktü. NTD'li bebeğe sahip annelerin gebelikleri sırasında folik asit preparatı kullanım oranının ise çok düşük olduğu görüldü (%11.4).

**Sonuç:** Çalışmamızda Kahramanmaraş ilinde NTD görülme sıklığı ülkemizdeki benzer çalışmalar içinde göreceli olarak yüksek bulunmuştur. NTD'li bebeklerin ailelerinin düşük sosyoekonomik düzeyde olması ve annelerin yetersiz eğitim seviyeleri sonucu gebelik öncesi dönemde veya gebelik esnasında folik asit kullanımının ilimizde ciddi olarak düşük olması bu yüksek NTD sıklığının sebebi olabilir. Ayrıca NTD hastalarında doğumda veya sonradan ortaya çıkabilecek ek patolojiler olabileceği ve bu hastaların multidisipliner yaklaşımla, deneyimli kliniklerde takip ve tedavisinin yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Beslenme, Folik asit, Nöral tüp defekti, Sosyodemografik özellik

### Abstract

**Objective:** We aimed to determine the features and prevalence of new-borns with neural tube defects (NTD) in Kahramanmaraş. We evaluated the sociodemographical features of families, possible teratogenic causes which had been encountered in the first trimester of the pregnancy.

**Material and Methods:** Records of live and still births between January 2000 and December 2013, as well as records of patients diagnosed with NTD at the Sütçü İmam University Medical Faculty Hospital and neighbouring hospitals with neurosurgery clinics in Kahramanmaraş were analysed and evaluated. Questionnaires were used to collect data on the socio-demographic factors, teratogenic factors encountered in the first trimester of pregnancy, the professions of the parents as well as their kinship status. The rate of febrile illness, alcohol and drug use of the mothers were also evaluated.

**Results:** Nine hundred and seven patients with NTD were evaluated. Seven hundred and two of them had spina bifida (77.4%), 528 of them had meningocele (58.2%), 134 had meningocele (14.8%), 40 had dermal sinus tract (4.4%), 107 of them had anencephaly (11.8%), and 98 of them were diagnosed with encephalocele (10.8%). The frequency of NTD in Kahramanmaraş was %3.83. In our study, 574 of the patients were females (63.2%), 333 of them were males (36.8%). When the parental occupations were evaluated unemployed or those that worked only a few days a month were significantly higher. The income levels of the parents and the education levels of the mothers were low. The rate of folic acid preparation used by mothers with babies with NTD was considered to be extremely low.

**Conclusion:** The NTD incidence in Kahramanmaraş was found relatively high when compared to similar studies in our country. It has been determined that NTD is more common in individuals with low levels of education, low income, poor nutrition and low occupational status. Folic acid supplementation before and during pregnancy is known to be very important however the rate of folic acid intake in Kahramanmaraş is low and the importance of vitamin supplements is not widely known. In addition, it has been concluded that patients may have additional pathologies that may have occurred during birth or after birth and hence these patients must be followed and treated with a multidisciplinary approach by experienced clinics.

**Keywords:** Folic acid, Neural tube defect, Nutrition, Sociodemographic factors

**Yazışma Adresi:** Emrullah Cem KESİLMEZ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905054579546

**Email:** cemkesilmez@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-3905-2206, 0000-0002-9234-5908

**Geliş tarihi:** 08.12.2020

**Kabul tarihi:** 16.01.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.837546

## GİRİŞ

Neonatal ölümlerin yarısından fazlasının nedeni olan santral sinir sistemi anomalilerinin yaklaşık %60'ını teşkil eden nöral tüp defektleri (NTD) intrauterin hayatta nöral tüpün tam olarak kapanmaması nedeniyle oluşur. Bu malformasyonlar, anensefali, ensefalosel, spina bifida okkulta, meningosel, meningomyelosele, nöroenterik kist, tethered cord, dermal sinüs, diyastometamyeli ve conus medullaris'i kapsar (1,2). NTD sıklığı dünyada %0.57 ile %13.87 arasındadır ve en sık Doğu Asya'da görülür (3). Ülkemizde yapılan çalışmalarda NTD sıklığı %1.5-6.3 arasında bulunmuştur (4). En sık Kuzey ve Doğu Anadolu bölgelerinde, en az da Batı Anadolu bölgelerinde görülmektedir. Annenin eğitimsiz olduğu gruplarda %9.1'e kadar yükselen NTD sıklığının yüksek okul mezunları arasında %1.3'e kadar düşmesi sosyoekonomik düzeyle NTD ilişkisi göstermektedir (5).

İnsanlarda NTD gelişiminde genetik faktörler ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Çevresel faktörler başlıca, coğrafi yerleşim, etnik farklılık, beslenmeye ait faktörler, sosyoekonomik durum ve vitamin eksikliğidir.

Folik asitin hücre bölünmesinde ve gelişmesinde oynadığı rolü oynadığı kesinleştikten sonra NTD ile folik asit eksikliği ilişkisini ortaya koymaya çalışan pek çok çalışma yapılmıştır. Günümüzde gebelikte folik asit kullanımını NTD'nin önlenmesinde oldukça etkin ve basit bir yöntem olarak rutine girmiştir.

Nöral tüp defektleri tüm dünya ve ülkemizde olduğu gibi Kahramanmaraş ilinde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Hastalıkları Cerrahisi kliniğinde nöral tüp defekti endikasyonu ile cerrahi tedavi uygulanan olguların, demografik faktörler açısından özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kahramanmaraş il sınırları içinde doğum gerçekleştirilen tüm hastanelerin Ocak 2000-Aralık 2013 tarihleri arasındaki doğum kayıtları retrospektif olarak incelendi ve bu dönemde NTD tanısıyla Kahramanmaraş ili sınırları içinde doğan ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniğinde cerrahi tedavi uygulanan ve takip edilen hastalar çalışmaya alındı.

Nöral tüp defekti takip ve tedavisi yapılan hastaların sosyodemografik özellikleri hastanemizdeki hasta ka-

yıtlarından, kayıtlarda olmayan bilgiler ise kontrol sırasında yüz yüze görüşülerek elde edildi. Kontrole devam etmeyen veya hayatını kaybetmiş hastalara ait bilgiler ise telefonda ebeveynlerle görüşülerek değerlendirildi. Anne yaşı, eğitim düzeyi, anne ve babanın meslek bilgileri, ailenin gelir düzeyi, anne ile baba arasında akrabalık olup olmadığı, nöral tüp defektli kardeş öyküsü, annenin gebelik sayısı, abortus öyküsü olup olmadığı, ilk defa hamileliğin kaçınıcı ayında doktora başvurdıkları, hamileliğin ilk trimestrında ateşli hastalık geçirip geçirmediği ve ilaç kullanımı (vitamin takviyesi dışında herhangi bir ilaç; antibiyotik, ağrı kesici vb), alkol kullanımını sorgulandı.

NTD ile doğduğu tespit edilen bebeklerde görülen ek anomaliler (Ortopedik problemler, hidrosefali ve ürolojik problemler...vb) kaydedildi. NTD gelişimi folik asit kullanımı arasındaki ilişkinin araştırılması anneye folik asit kullanıp kullanmadığı ve kullandıysa gebelik öncesi ve gebelik sonrası olmak üzere hangi aylarda kullanmaya başladığı ve ne kadar süre ile kullandığı soruldu. Anne eğitim durumu, okuryazar değil, okuryazar, ilkökul, ortaokul, lise ve yüksekokul mezunu şeklinde sınıflandırılarak kaydedildi. Ailenin gelir düzeyi değerlendirilmesinde 2014 yılı asgari ücret esas alındı. Gelir düzeyleri asgari ücretin altı ya da üstü şeklinde gruplandırıldı. Çalışmanın etik onamı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan alınmıştır (Oturum No: 06 Karar No: 05). Araştırma Helsinki Deklarasyonu kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 20.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizinde frekans, yüzde olarak (%), ortalama ve standart sapma (SD) değerleri kullanıldı.

## BULGULAR

Olguların demografik verileri **Tablo 1** de özetlenmiştir. On üç yıllık dönemde Kahramanmaraş ili sınırları içinde toplam 236,442 canlı doğum, ölü doğum ve abortus olduğu öğrenildi. Bu süre içinde toplam 932 NTD'li vaka tespit edilmişti. 25 NTD olgusuna ulaşılamadı ve değerlendirme dışında tutuldu. Ocak 2000-Aralık 2013 tarihleri arasındaki NTD dönem prevalansı %3.83 olarak hesaplandı. Bilgilerine ulaşılabilen toplam 907 hastanın 702'sinde (%77.4) spina bifida, 528'inde (%58.2) meningomyelosele, 134'ünde (%14.8) meningosel, 40'ında (%4.4) dermal sinüs traktı, 107'sinde (%11.8) anensefali ve 98'inde (%10.8) ensefalosel tanısı mevcut-

tu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri	
	Hastalar n=907
<b>NTD tipi</b>	
Spina Bifida	702 (%77.4)
Meningomyelose	528 (%58.2)
Meningose	134 (%14.8)
Dermal sinüs traktı	40 (%4.4)
Ensefalose	98 (%10.8)
Anensefali	107 (%11.8)
<b>Anne Yaşı</b>	
<20 yaş	112 (%12.3)
20-24 yaş	308 (%34.0)
25-29 yaş	310 (%34.1)
30-34 yaş	144 (%15.9)
>35	33 (%3.7)
<b>Anne eğitim düzeyi</b>	
Okur yazar değil	10 (%1.1)
İlkokul	603 (%66.5)
Ortaokul	201 (%22.2)
Lise	92 (%10.1)
Üniversite	1 (%0.1)
<b>Anne Mesleği</b>	
İşsiz	891 (%98.2)
Serbest meslek	0
İşçi	15 (%1.7)
Kamu çalışanı	1 (%0.1)
<b>Baba Mesleği</b>	
İşsiz	314 (%34.6)
Serbest meslek	170 (%18.7)
İşçi	400 (%44.1)
Kamu çalışanı	23 (%2.6)
<b>Doktora başvuru dönemi</b>	
1. Trimestr	392 (%43.3)
2. Trimestr	424 (%46.7)
3. Trimestr	91 (%10.0)
<b>Ek problemler</b>	
Ürolojik Problemler (hidronefroz, VUR, nörojen mesane...)	613 (%67.6)
Ventrikülomegali	384 (42.3)
Ortopedik Problemler (kifo, pes ekinavrus, parmak anomalileri vb.)	236 (%26.0)

NTD: Nöral tüp defekti

Hastaların 574'ü (%63.2) kız, 333'ü (%36.8) erkekti. NTD'li bebeklerin annelerinin yaş ortalaması 27.9 idi. NTD'li bebeklerin annelerinin yaş dağılımı incelendiğinde 112 kişinin 20 yaş altı (%12.3), 308 kişinin 20-24 yaş arası (%34.0), 310 kişinin 25-29 yaş arası (%34.1), 144 kişinin 30-34 yaş arası (%15.9) ve 33 kişinin 35 yaş üzeri (%3.7) olduğu görüldü. NTD'li doğumların çoğunun anne yaşının 20-30 yaş aralığında olduğu görüldü (Tablo 1).

Annelerin eğitim düzeyleri incelendiğinde; NTD'li çocuk sahibi annelerin 10 tanesi (%1.1) okur yazar değildi. 603'ü (%66.5) ilkokul, 201'i (%22.2) ortaokul, 92'si lise (%10.1) ve 1 tanesi de (%0.1) üniversite mezunuydu. Annelerin eğitim seviyesi genel olarak düşüktü. Hastaların baba meslekleri değerlendirildiğinde, 314 hastanın babasının (%34.6) işsiz olduğu, 170 hastanın babasının (%18.7) serbest meslek sahibi, 23 hastanın babasının (%2.6) kamu çalışanı, 400 hastanın babasının ise (%44.1) işçi olarak çalıştığı görüldü. İncelenen NTD'li çocukların annelerinin 891'i (%98.2) herhangi bir işte çalışmazken, 15'i (%1.7) işçi, 1 tanesi ise (%0.1) kamu çalışanıydı. Olguların ebeveyn meslekleri değerlendirildiğinde işsizler veya ayda birkaç gün işçi olarak çalışanlar anlamlı oranda yüksekti (Tablo 1).

Anne-baba arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde 248 (%27.3) çiftte akrabalık olduğu, 659 (%72.7) çiftte ise akrabalık olmadığı tespit edildi.

Aylık gelir düzeyleri değerlendirilmesinde 2014 yılı net asgari ücret olan 846 lira baz alındı. Asgari ücret altında ve asgari ücret ve üzeri şeklinde iki grup olarak değerlendirme yapıldı. 102 aile (%11.2) 846 Türk Lirasının (TL) üstünde, 805 aile ise (%88.8) 846 Türk Lirası (TL) ve altında aylık gelire sahipti. Anne babanın gelir seviyesi düşüktü.

Annelerin 82'si (%9.1) daha önce NTD'li gebeliğe sahipti ancak 1.derece akrabalarda NTD'li olgu öyküsü mevcut değildi. Yetmiş dört (%8.1) ailede sadece 1.derece akrabalarda NTD'li olgu öyküsü bulunmaktaydı. On üç (%1.4) ailede ise hem kendilerinde hem de 1.derece akrabalarında NTD'li bebek öyküsü tespit edildi. Yedi yüz otuz sekiz (%81.4) ailede ise NTD'li olgu öyküsü yoktu.

Olguların annelerin gebelik sayılarına göre dağılımları değerlendirildiğinde 386'sının (%42.6) tek gebeliğe, 201'inin (%22.2) 2 gebeliğe, 242'sininin (%26.6) 3 gebeliğe, 78'inin (%8.6) ise 4 ve daha fazla gebeliğe sahip oldukları görüldü.

Annelerin doktora ilk başvuru dönemleri değerlendirildiğinde annelerin 392'si (%43.3) ilk trimestrda, 424'ü (%46.7) ikinci trimestrda, 91 tanesi ise (%10.0) üçüncü trimestrda doktora başvurmuşlardı (**Tablo 1**).

Gebeliğin ilk trimestrında ateşli hastalık geçirme yönünden anneleri incelendiğinde annelerin 213'ü (%23.5) prenatal dönemde ateşli hastalık geçirmişti. 694 (%76.5) gebede ise böyle bir öykü yoktu. Anneleri gebeliğin ilk 3 ayında herhangi bir ilaç kullanımı açısından sorgulandığında ise 548 (%60.4) kişinin ilaç kullanımı olduğu. 359 (%39.6) annenin ise ilaç herhangi bir ilaç kullanmadığı görüldü.

Toplam 804 (%88.6) annenin gebelikleri boyunca folik asit kullanmadığı sonucuna ulaşıldı. Folik asit kullanan annelerin sayısı ise 103 (%11.4) olarak tespit edildi. Olguların hiçbirisinin annesi konsepsiyon öncesi folik asit replasmanına başlamamış iken 103 anne konsepsiyon sonrası folik asit replasmanına başlamıştı. Folik asit kullanan bu 103 kişiden 12'si (tüm annelerin %1.3'ü, folik asit kullananların %11.6'sı) ilk trimestrde kullanmaya başlamıştı. Elli yedi kişi (tüm annelerin %6.3'ü folik asit kullananların ise %55.4'ü) 2. trimestrde, 34 anne ise (tüm annelerin %3.8'i, folik asit kullananların %33.0'i) son trimestrde folik asit kullanmaya başlamışlardı. Folik asit kullanan 103 annenin 69 tanesinin (tüm annelerin %7.6'sı, folik asit kullananların %67.0'i) 1 aydan daha az sürede folik asit kullandığı görüldü. Yirmi beş anne ise (tüm annelerin %2.8'i, folik asit kullananların %24.3'ü) ,1-2 ay kadar kullanmıştı. Sadece 9 anne (tüm annelerin %1'i, folik asit kullananların %8.7'si) 2 aydan daha uzun sürede folik asit kullanmıştı (**Tablo 2**).

NTD tanı 907 bebeğin 742 si (%81.8) halen yaşamaktaydı. NTD ile doğan bebeklerden 613 (%67.6) tanesinde yapılan takiplerde ürolojik problemler (Hidronefroz, VUR, Nörojen mesane vb.) tespit edilmişti. Yine bu bebeklerin 384 (%42.3) tanesinde doğduğunda ventrikülomegali tespit edilmiş ve operasyon sonrası-

da ise 236 (%26.0) NTD'li bebekte hidrosefali gelişmişti. Toplamda; doğduğunda ventrikülomegali oranı ve sonradan gelişen hidrosefali oranı %68.3 olarak belirlenmiştir. Üç yüz dokuz (%34.1) bebekte ise ortopedik problemler (kifoz, pes ekinavrus, parmak anomalileri vb.) olduğu görüldü (**Tablo 1**).

## TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri en ağır konjenital anomalilerden olup görülme sıklığı bölgesel ve demografik özelliklere göre değişim göstermektedir (5,6). Bebek ölümlerinin yaklaşık %3.5'i NTD yüzünden olmaktadır. Ülkemizde sağlık kayıt sisteminin yetersiz olması çeşitli konjenital malformasyonların sıklığı hakkındaki bilgileri öğrenmemizde ve yeni yapılacak araştırmaları yürütmede de zorluklara sebep olmaktadır. Türkiye'de NTD olarak sonlandırılan gebeliklerin kayıtlara sadece konjenital anomali olarak geçtiğini görmekteyiz. Bu yüzden NTD'li bebeklerin ne kadarında medikal abortus uygulandığı ülkemizde net olarak bilinmemektedir. Ülkemizde farklı zamanlarda ve farklı şehirlerde yapılan çalışmalarda NTD sıklığı %0.15-0.63 arasında saptanmıştır (5,7-10). Bu sonuçlar Türkiye'de NTD görülme sıklığının Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinden (ABD) den fazla olduğunu göstermektedir. İlimiz sınırları içerisinde yaptığımız çalışma bulunduğumuz bölgede bu konuda yapılan ilk çalışma olup NTD sıklığını %0.3.83 olarak hesapladık.

Türkiye'de 2004 yılında 18 yaş üstü kadınlarda yapılan bir çalışmada folik asitin doğum defektlerini önlediğini çalışmaya katılanların sadece %13'ünün bildiği tespit edilmiş, bu kişilerin de daha çok üniversite mezunları olduğu görülmüştür (11). Yaptığımız çalışmada ise annelerin hiçbirinin önerildiği şekilde gebelik öncesi folik asit kullanmadığı tesbit edilmiştir. Gebeliğin ilk bir ayında folik asit kullanan az sayıda anne ise yeterli miktarda folik asit kullanmamıştır. Bu sonuçlar ilimizde NTD sıklığının ülke ortalamasının üzerinde olmasının sebebini açıklayabilir.

**Tablo 2. Vakaların annelerinin gebelik öykülerinde folik asit kullanımına ait veriler**

Folik asit Kullanmayan	Folik asit Kullanan			
	Konsepsiyon Öncesi	Konsepsiyon Sonrası		
804 (%88.6)	0	<b>1. Trimestr</b>	<b>2. Trimestr</b>	<b>3. Trimestr</b>
		12 (%1.3)	57 (%6.3)	34 (%3.8)
		<b>Süre</b>		
		<b>1 Aydan az</b>	<b>1-2 Ay arası</b>	<b>2 Aydan uzun</b>
		69 (%7.6)	25 (%2.8)	9 (%1)



NTD ile ilgili dünyada yapılan çalışmaları incelediğimizde kız cinsiyetinin daha baskın olduğunu görmekteyiz (3). Yeşilipek ve ark. yaptıkları çalışmada NTD'lerde erkek/kadın oranı 0.78 olarak bulmuştur (8). Himmetoğlu ve ark.(1996) çalışmalarında erkek/kadın oranını 0.56 olarak bulmuştur (11). Bizim çalışmamızda Kahramanmaraş ilinde erkek/kadın oranı 0.58 olarak bulunmuş olup bu çalışmalarla uyumlu şekilde kadın cinsiyetinin baskın olduğu görülmüştür.

Uluslararası doğum defektlerini izleme biriminin sonuçlarına göre (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems-ICBDMS) dünyanın birçok ülkesinde en sık spina bifida, ikinci sıklıkta anensefali ve ensafalasel üçüncü sıklıkta görülen NTD tipi olarak bildirilmiştir (12). Kendi çalışmamızda da spina bifida %77.4 ile en sık NTD tipini oluşturmuştur. İkinci sıklıkta anensefali (%11.8) ve üçüncü sıklıkta ensafalasel (%10.8) tespit edilmiştir. Bununla birlikte anensefaliyi en sık NTD tipi olarak bulan veya NTD tipleri arasında farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur (3,13). NTD tiplerinin dağılımındaki bu çeşitlilikler değişik bölgelerde epidemiyolojik farklılıkların olduğunu ve NTD için değişik risk faktörleri olabileceğini düşündürmektedir (3).

Anne ve doğacak olan bebeğinin sağlıklı olabilmesi için gebelik öncesi ve gebelik esnasında annenin ekonomik durumu, yaşı, sağlık hizmetlerine ulaşabilme imkânı, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı önemli görülmektedir (14,15). Annenin eğitim düzeyinin düşük olması, ileri anne yaşı veya Türkiye'nin doğusunda ya da kuzeyinde yaşaması Tunçbilek ve ark. (1999) tarafından NTD için risk faktörü olarak bildirilmiştir (16). Farley ve ark. (2002) düşük maternal eğitim seviyesinin NTD'li bir çocuk sahibi olma açısından önemli bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir (17). Mandıracıoğlu ve ark. (2004) İzmir'de yaptıkları çalışmada NTD'li bebek sahibi annelerin eğitim düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulmuşlardır (18). Bizim çalışmamızda da NTD'li bebekleri olan annelerin eğitim seviyesinin düşük olduğu görülmüştür.

Bazı çalışmalarda NTD gelişiminde baba mesleğinin de önemli olabileceği vurgulanmıştır. Mutchinic ve ark. NTD'li çocukların babaları arasında, sağlıklı çocukların babalarına oranla duvar örme işinde çalışanların daha sık olduğunu tespit etmişler ve bunun düşük sosyoekonomik seviye ile alakalı olduğunu belirtmişlerdir (19). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da NTD'li bebeklerin babaları arasında işsizlerin ve sadece ayın belli günlerin-

de çalışma imkânı bulabilen ve kendini işçi olarak sınıflandıran babaların oranının fazla olması ve ekonomik durumlarının kötü olması anlamlıydı.

Wasserman ve ark. düşük sosyoekonomik seviyeye sahip olmakla beraber, düşük sosyoekonomik çevrede yaşamının da NTD'li gebelik riskini artırdığını, özellikle de düşük sosyoekonomik çevrede oturmanın NTD riski için daha güçlü bir gösterge olabileceğini tespit etmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda da NTD'li bebek sahibi ailelerin aylık gelirlerinin büyük çoğunluğunun asgari ücret veya altında olması genel kanıyı destekler niteliktedir. Bölgemizde de NTD oranının yüksek olduğu görülmektedir.

Kramer ve ark. artmış sosyoekonomik yetersizlikten dolayı gebelikte kötü sonuçların artabileceğini, fakirliğin ortadan kaldırılmadıkça gebeliklerin kötü sonuçlarının ortadan kaldırılamayacağını belirtmişlerdir (17). Sosyoekonomik eşitsizliği ifade eden gelir düzeyinin ve eğitim seviyesinin düşük olması gebelikteki beslenme kalitesinin de düşük olmasına sebep olmakta, beslenen şeylerin ekmek ve şekerden zengin; meyve, sebze ve etten fakir olmasına neden olmaktadır (18). Mandıracıoğlu ve ark. (2004) İzmir'de yaptıkları çalışmalarında NTD'li hastaların annelerinin sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğunu ve kontrol grubuna göre süt ürünlerini, meyve, sebze, et ve ekmeği daha az tükettiklerini saptamışlardır (18). Kendi çalışmamızda da NTD'li gebeliğe sahip annelerin eğitim düzeylerinin ve gelir durumlarının düşük, bu sebeple de folik asitten zengin gıdalarla beslenme imkânlarının az olduğunun saptanması diğer çalışmalarla benzer sonuçlardır. Wilson 1971 yılında nöral tüp defektlerinin sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde daha sık görüldüğünü saptamıştır (21). Smithells ve Rogozinski folik asiti de içeren birçok vitaminin serum düzeylerinin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bayanlarda sosyoekonomik düzeyi yüksek bayanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (21). Smithells ve ark. (1976) NTD'li gebeliğe sahip annelerde folik asit eksikliğini göstermiştir (22). Kirke ve ark. (1993) düşük folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin NTD için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (23). Günümüze kadar ki vitamin B12 ve folik asitle ilgili çoğu çalışmada değişik sonuçlar ortaya konmuş olmakla birlikte genelde folik asitle birlikte vitamin B12'nin NTD etyolojisinde rol aldığı düşünülmekte ve gebelikte folik asit desteğinin yanında vitamin B12 takviyesinin de yapılması da gündeme gelmeye başlanmıştır. (24-27).



Bazı çalışmalarda çok genç ve yaşlı anneler arasında NTD riskinin çok yüksek olduğu belirtilmekle beraber Mandıracıoğlu ve ark. NTD'li bebeği olan annelerin yaşları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmamışlar ve her iki grupta annelerin genç yaş grubunda olduğu görülmüşlerdir (18). Kendi çalışmamızda da NTD'li bebek sahibi annelerin çoğunluğu genç yaş grubunda yer almaktaydı.

Nöral tüp defektlerinin meydana gelmesinde, özellikle nöral tüpün oluşum periyodunda karşılaşılabilecek teratojen etkenler de araştırılmıştır. Gebelikte geçirilen ve yüksek ateşe neden olabilecek hastalıklar ve gebelikte kullanılan ilaçlar sorgulanmıştır. Gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçların (valproik asit, karbamazepin) ve folik asit antagonistlerinin (metotreksat, aminopterin, trimetoprim) NTD'ye yol açabildiği belirlenmiştir (28-30). İlaçların yanında gebelikte vücut ısısının yükselmesine sebep olan enfeksiyon hastalıklarının hayvanlarda fetal kayıp ve çeşitli anomalilere neden olduğu belirtilmiştir. Shaw ve arkadaşları 538 NTD'li ve 539 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde geçirilen enfeksiyon hastalıklarının NTD riskinde iki kat artışa sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Shaw aynı zamanda antipiretik ilaç kullanımının vücut ısısını düşürerek NTD gelişimini önlediğini belirlemiştir (31). Li ve ark. 363 NTD'li çocuk sahibi anne ve 523 sağlıklı bebek annesinde yaptıkları çalışmada ateşli hastalık geçirmenin ve antipiretik ilaç kullanmanın NTD için risk oluşturduğunu saptamışlardır (32). Kendi çalışmamızda NTD'li bebek sahibi annelerin gebelik esnasında ateşli hastalık geçirme sıklığı, ateşli hastalık geçirmeyenlere oranla düşüktü fakat gebeliğin ilk üç ayında herhangi bir ilaç kullanan anne sayısı kullanılmayana oranla anlamlı yüksekti.

NTD'li doğan bebeklerde ekstra başka anomalilerde eşlik etmektedir. Bunlar genellikle ventrikülomegali, hidrosefaligibi kranial anomaliler veya kifoz, pes ekino-varus, parmak anomalileri gibi ortopedik problemler olabilmektedir. Bu bebeklerin takiplerinde ise büyük oranlarda hidronefroz, VUR, nörojen mesane gibi ürolojik problemler meydana gelmektedir. Bizim çalışmamızda da bebeklerin büyük çoğunluğunda doğduğunda ventrikülomegali vardı veya sonrasında hidrosefali gelişti ve opere olmak zorunda kaldı. Yine büyük çoğunluğunda ürolojik problemler gelişti ve ilgili kliniklerde tedavisi ve takibi yapılmaktadır.

NTD'li olgular dünyada ve ülkemizde birçok hastalıktan fazla oranda görülmekte ve maddi ve manevi

önemli kayıplara sebep olmaktadır. Gebelikteki riskin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz durumdadır. Bu bilgi pek çok ülkenin sağlık politikası haline dönüştürülmüştür. Bazı ülkeler sosyoekonomik düzeyi düşük ve folik asitten fakir gıdalarla beslenen insanlara temel ihtiyaçları olan ekmeğe belirli oranlarda folik asit takviyesi yaparak bu sorunu belirli oranda azaltmıştır. Kahramanmaraş ilinde de azımsanamayacak oranda görülen ve ciddi maddi ve manevi kayba neden olan NTD defektleri de önlenabilir bir hastalık olması yönüyle önemle üzerinde durulması gerekli bir halk sağlığı sorunudur. Gebelerin erken dönemde doktora başvurusunu artıracak, erken ve yeterince folik asit tedavisi almalarını sağlayacak projelerle bu sorunun üzerine gidilmesi hem halkımız hem de ülkemiz için gerekmektedir. Bu sebeple ülkemizde en kısa zamanda NTD'li olguların önlenmesi ve sonrasında takipleri ve tedavileri için bir strateji belirlenmelidir.

**Etik Onam:** Çalışmanın etik onamı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurultundan alınmıştır (Oturum No: 06 Karar No: 05).

**Çıkar Çatışması ve Finans Durumu:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Yazar Katkı oranı:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

## KAYNAKLAR

1. Fuchs HE. Congenital abnormalities. Sabiston DC (ed). Textbook of Surgery, 15. th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:1374-1381.
2. French BN. Midline fusion defects and defects of formation. Youmans JR (ed) Neurological Surgery, 3. th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990:1081-1095.
3. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr 2000;30:313-332.
4. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. Am J Public Health 1998;88:1674-1680.
5. Larsen WJ. The third week. Gastrulation, formation of the trilaminar germ disc and initial development of the somites and neural tube. Larsen WJ (ed). Human Embriology kitabından, 2. baskı, Churchill Livingstone Inc, United Kingdom, 1997:49-72.
6. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. Teratology 2000;61:342-346.
7. Güvenc H, Uslu MA, Güvenc M, Ozekici U, Kocabay K, Bektaş S. Changing trend of neural tube defects in eastern Turkey. J Epidemiol Community Health 1993;47(1):40-41.
8. Hacımustafoğlu K M, Nöral tüp defektlerinde anne ve çocukta serum folatı, eritrosit folatı ve serum B12 vitamin değerleri ve karşılıklı ilişkileri. Uzmanlık Tezi 1989.

9. Mocan H, Bozkaya H, Özbay G, Mocan MZ, Aydemir V. Neural Tube Defects in eastern Black Sea region in 1990. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:465.
10. Himmetoğlu O, Tiras MB. The incidence of congenital malformation in a Turkish population. *Int J Gynecol Obstet* 1996;55:117-121.
11. Unusan N. Assessment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. *Public Health Nutrition* 2004;7(7):851-855.
12. Liu J, Yang GZ, Zhou LJ, Cao SP, Chau DHW, Kung HF et al. Prevalence of neural tube defects in economically and socially deprived area of China. *Childs Nerv Syst* 2007;23:1119-1124.
13. EORACAT Working group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1991;45:52-58.
14. Sutor CW. Nutrition for women in their childbearing years: a review of the literature and a summary of expert recommendations. *Nutr Clin Care* 1999;2:11-45.
15. Bussel G, Marlow N. The dietary beliefs and attitudes of women who have had a low birthweight baby: A retrospective preconception study. *J Hum Nutr Diet* 2000;13:29-39.
16. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: Prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999;41:299-305.
17. Kramer MS, Sequin L, Lydon J, Goulet L. Socioeconomic disparities in pregnancy outcomes: why do the poor fare so poorly. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14(3):194-210.
18. Mandıracıoğlu A, Ulman İ, Lülecı E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in İzmir, Turkey: A nested case-control study. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004;46:214-220.
19. Muthinick O, Orozco E, Lisker R, Babinsky V, Núñez C. Risk factors associated with neural tube defects: exposure during the first trimester of gestation. *Gaceta Medica de Mexico* 1996;126:227-234.
20. Hauser AW. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia* 2003;44(3): 4-13
21. Kramer MS, Sequin L, Lydon J, Goulet L. Socioeconomic disparities in pregnancy outcomes: why do the poor fare so poorly. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14(3):194-210.
22. Gaber KR, Farag MK, Soliman SE et al. Maternal vitamin B12 and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. *Clin Lab* 2007;53(1-2):69-75
23. Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J, Hong S, Wang T, Li Z. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi province, China. *Birth Defects Research* 2006;76:237-240.
24. Nikkila A, Rydhström H, Kallen B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: The effect of prenatal diagnosis. *European Journal of Public Health* 2006;16(6):660-662.
25. Cherian A, Seena S, Bullock RK, Antony AC. Incidence of neural tube defects in the least-developed area of India: a population-based study. *The Lancet* 2005;366:930-931.
26. Adams MJ, Khoury MJ, Scanlon KS, Stevenson RE, Knight GJ, Haddow JE et al. Elevated midtrimester serum methylmalonic acid levels as a risk factor for neural tube defects. *Teratology* 1995;51(5):311-317
27. Ray JG, Wyatt PR, Miles DT, Marian JV, Cris M, Pui-Yuen W et al. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology* 2003;18(3):362-366.
28. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford (UK): Oxford University Press;1992:442-444.
29. Feldman JG, Stein SC, Klein RJ, Kohl S, Casey G. The prevalence of neural tube defects among ethnic groups in Brooklyn, New York. *J Chron Dis* 1982;35:5360.
30. Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, Cocian T. Maternal flu, fever, and the risk of tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;140:244-255.
31. Shaw G, Todorof K, Velie ME, Lammer JE. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998;57:1-7.
32. Li Z, Ren A, Liu J, Pei L, Zhang L, Guo Z. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: A population-based case-control study in northern China. *Birth Defects Research* 2007;79:295-300.

# Kronik Aort Yetmezliği Olan Hastalarda Hipertansiyon Sıklığı

## Frequency of Hypertension in Patients with Chronic Aortic Regurgitation

Oğuzhan YÜCEL<sup>1</sup>, Hakan GÜNEŞ<sup>2</sup>, Mehmet Birhan YILMAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Yakın Doğu Üniversitesi, Kardiyoloji Kliniği, Lefkoşe, KKTC

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kronik aort yetersizliğinde hipertansiyon sıklığını ve hipertansiyon ile kronik aort yetersizliğinin ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup aralık 2006 ile ocak 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniğine başvuran ekokardiyografi ve 24 saatlik kan basıncı monitörizasyon yapılan 2457 hasta taranmıştır. Bu hastalardan orta ya da ileri derecede sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar, herhangi bir başka kalp kapak hastalığı olanlar, aort darlığı, protez kalp kapağı veya herhangi bir kalp kapak hastalığından dolayı kardiyak cerrahi geçiren, kronik böbrek yetersizliği, kronik antihipertansif tedavi altında olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olup 135 kronik aort yetersizliği hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar ekokardiyografik olarak aort yetersizliğinin ciddiyetine göre iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerine ve sıklığına göre karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Ciddi aort yetersizliği olan hasta gurubunda gündüz ortalama diyastolik tansiyon arteriyel değerleri, gece ortalama diyastolik tansiyon değerleri ve tüm gün ortalama diyastolik tansiyon değerleri düşük olarak bulundu ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.001$  sırası ile). Ayrıca ciddi aort yetersizliği olan grupta sistolik hipertansiyon varlığı daha sık izlendi ( $p = 0.013$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak aort yetersizliği olan hastalarda hipertansiyon daha sık rastlanmaktadır. Bu nedenle aort yetersizliği olan hastalar sistolik hipertansiyon açısından ayrıntılı bir şekilde araştırılmalı ve kılavuzların önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Diyastolik hipertansiyon, Hipertansiyon, Kronik ciddi aort yetersizliği

### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to investigate the frequency of hypertension and the relationship between hypertension and the severity of chronic aortic regurgitation in chronic aortic regurgitation.

**Material and Methods:** The study was designed retrospectively and 2457 patients who applied to the Cumhuriyet University Faculty of Medicine Cardiology Clinic between December 2006 and January 2009, who underwent echocardiography and 24-hour blood pressure monitoring were screened. Among these patients, patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction, patients with any other valvular heart disease, patients who have undergone cardiac surgery due to aortic stenosis, prosthetic heart valve or any valvular heart disease, chronic renal failure, patients under chronic antihypertensive treatment were excluded from the study while 135 chronic aortic regurgitation patients were included in the study. The patients were divided into two groups according to the severity of aortic insufficiency echocardiographically. These two groups were compared according to systolic and diastolic blood pressure values and their frequency.

**Results:** In the patient group with severe aortic regurgitation, the mean diastolic blood pressure arterial values during the day, the mean diastolic blood pressure arterial values at night and the average diastolic blood pressure values all day were found to be low ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.001$ , respectively). In addition, presence of systolic hypertension was observed more frequently in the group with severe aortic regurgitation. ( $p = 0.013$ ).

**Conclusion:** As a result, hypertension is more common in patients with aortic regurgitation. Therefore, patients with aortic insufficiency should be investigated in detail in terms of systolic hypertension and should be treated according to the recommendations of the guidelines.

**Keywords:** Chronic severe aortic regurgitation, Diastolic hypertension, Hypertension

**Yazışma Adresi:** Hakan GÜNEŞ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +903443003376

**Email:** drhakangunes83@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-6076-9482, 0000-0003-3853-5046, 0000-0002-8169-8628

**Geliş tarihi:** 28.12.2020

**Kabul tarihi:** 29.04.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.848436

## GİRİŞ

Kronik aort yetmezliği, sol ventrikül ve aorta arasında yıllarca devam edebilen diyastolik geri akımı karşılamaya yönelik farklılaşma ile karakterize bir kalp kapak hastalığıdır. Kronik aort yetmezliğinde sol ventrikülde hem basınç hem de volüm yükü ile seyreden kronik ilerleyici bir hastalıktır (1). Hastalığın ilerlemesiyle, ön yük artışına bağlı olarak sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonunun normal değerde tutulabilmesi için hipertrofi meydana gelir. Kompanzasyon süreci boyunca hastaların çoğu asemptomatik seyreder ve yıllar boyu böyle devam edebilir. Kronik aort yetersizliği, onlarca yıl içinde sol ventrikül geometrisini yavaşça değiştirerek ciddi dilatasyona, ekzantrik hipertrofiye ve sonunda sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğine neden olur (1,2). Semptomların başladığı dönem; ileri derecede sol ventrikül genişlemesi ve fonksiyon bozukluğu nedeni ile hastalığın klinik yelpazesinde en ağır noktadır. Aort yetersizliğinin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve erkek cinsiyette daha sık görülmektedir (3-6). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada kronik aort yetersizliğinin prevalansı erkeklerde %13, kadınlarda ise %8.5 olarak saptanmıştır (7). Tüm toplumda ise kronik aort yetersizliğinin prevalansı %10 olarak saptanmıştır (8).

Hipertansiyon, arter içi kan basıncının artması ile karakterize genetik, edinsel etmenler ve metabolik bozuklukların birlikte rol oynadığı sendromdur. Hipertansiyon primer (idiyopatik) olduğu gibi sekonder nedenlere bağlıda oluşabilir. Hipertansiyon komplikasyonları ile birlikte ele alındığında sıklığı giderek artan toplumsal bir sağlık problemidir (9). Aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de önemli bir risk faktörüdür ve aort kapak patolojisini hızlandırabilir. Güçlü klinik kanıtlar olmasa da bazı antihipertansif ajanlar, hemodinamik parametreleri (aortik jet hızı, aort yetersizliği hacmi) ve sol ventrikülün yeniden şekillenmesini iyileştirebilir (10). Bu nedenle hipertansiyonu bulunan aort yetersizliği hastaları mutlaka tedavi edilmelidir. Ayrıca, yüksek kan basıncı aort kökü dilatasyonuna ve aort kapak uçlarına olan dejeneratif etkisine sekonder fonksiyonel aort yetersizliğini arttırabilir (11).

Bu çalışmadaki amacımız kronik aort yetersizliğinde kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan hipertansiyonun sıklığını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Araştırma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden yazılı izin alınmış ancak

çalışma retrospektif olduğu için etik onama gerek olmadığı belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalı polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Aralık 2006–Ocak 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalı polikliniğine başvuran hastaların dosyaları taranmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon ağı kullanılarak, poliklinik başvurusu sonrasında ekokardiyografisi ve 24 saatlik kan basıncı monitörizasyon hizmeti alan 2457 hasta saptanmıştır. Bu hastaların ad-soyad ve dosya numaraları Cumhuriyet Üniversitesi ekokardiyografi laboratuvarı kayıt sisteminde taranarak aort yetersizliği olan hastalar saptanmıştır. Hastaların dosyaları dikkatlice taranarak orta ya da ileri derecede sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan, ek herhangi başka bir kapak hastalığı, aort darlığı, protez kalp kapağı veya herhangi bir kalp kapak hastalığından dolayı kardiyak cerrahi geçiren hastalar, kronik böbrek yetersizliği, kronik antihipertansif tedavi altında olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışmaya kriterleri karşılayan 135 hasta dâhil edilmiştir. Aort yetersizliğinin ciddiyeti ekokardiyografi ile değerlendirilip hastalar ciddi aort yetersizliği olan (21 hasta) ve olmayan (114 hasta) olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu hastaların tansiyon holter takipleri dosyalarından elde edilerek 24 saat arteriyel kan basınçları kayıt altına alınmıştır.

Hastalarda 24 saatlik tansiyon arteriyel takibi rutin olarak Del Mar Reynolds LTD Hertford England U.K. marka alet ile yapılmıştır. Manşon hastaların dominant olmayan kollarına kuralına uygun bir şekilde takılmıştır. Tansiyon takip monitörü gündüzleri (07:00-22:00 arası) 30 dakikada bir geceleri (22:00-07:00 arası) 60 dakikada bir ölçüm alacak şekilde ayarlanmıştır. ESC hipertansiyon kılavuzu kaynak olarak kullanılmıştır. Bu kılavuzda yer alan tavsiyeler gereğince tüm gün ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri 125/80 mmHg ve üzeri olan hastalar, gündüz ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri 135/85 mmHg ve üzeri olan hastalar, akşam ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değeri 120/80 mmHg ve üzeri olan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir (12).

Araştırmacıdan bağımsız doktorlar tarafından uygulanmış olan ekokardiyografik inceleme kayıtları dosyalarından alınmıştır. Cumhuriyet üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalının referans aldığı Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerilerine göre yapısal ve fonksiyonel kardiyak özelliklerini değerlendirmek için Ge Vivid S5 Ekokardiyografi cihazı stan-



dartlaştırılmış transtorasik ve doppler ekokardiyografi ile incelenmişti. İncelemelerde standart ekokardiyografi parametreleri parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve tüm kapakların değerlendirildiği standartizasyon uygulanmıştı. Aort yetersizliği tanısı için renkli doppler ekokardiyografi ile parasternal uzun ve kısa eksen görünümünde değerlendirilmişti. Bahsi geçen tarihler arasında elde edilen aort yetmezliği hastalarının vena kontrakta değerleri incelenmiştir. Aort yetmezliği güncel kılavuzlarla uyumlu olacak şekilde vena kontrakta genişliğine göre 3 mm'den az olduğunda hafif, 3-6 mm genişliğinde orta, 6 mm'den fazla olduğunda şiddetli olarak tanımlanmıştır (13).

### İstatistiksel Analiz

Parametrik değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler yüzde şeklinde ifade edildi. Parametrik veriler bağımsız gruplarda t testi, kategorik veriler uygun Ki Kare testi ile incelendi. Tüm değerlendirmeler SPSS 15.0 ile yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 135 hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 63'ü kadın 72'si ise erkekti. Erkeklerin yaş ortalaması 57±15.7; kadınların ise yaş ortalaması 58.8±13.5'di. Her iki grup arasında yaş açısından

istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Çalışmaya dâhil edilen 135 hastanın 21'i ciddi aort yetersizliğine sahip olan hastalardı. Ciddi aort yetersizliği olan hasta grubunun yaş ortalaması 50.5±18.70'di. Ciddi aort yetersizliği olmayan 114 hastanın ise yaş ortalaması 59.4±13.35'di. Ciddi aort yetersizliğine sahip olan hastaların yaş ortalaması, ciddi aort yetersizliği olmayanlardan daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.01). Ciddi aort yetersizliği olan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının ortalaması %48.8 iken, ciddi aort yetersizliği olmayan hastaların ejeksiyon fraksiyonları %55.7 idi. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.003).

Ciddi aort yetersizliği olan grup ile olmayan grubun gündüz saatlerindeki sistolik arteriyel tansiyon değerleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında; maksimum gündüz sistolik tansiyon değeri, minimum gündüz sistolik tansiyon değeri ve ortalama gündüz sistolik tansiyon değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı durum gece sistolik tansiyon değerleri için de geçerliydi.

Ciddi aort yetersizliği olan grup ile olmayan grup arasında diyastolik tansiyon değerleri karşılaştırıldığında aort yetersizliği olmayan grupta diyastolik kan basıncının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.001) (**Tablo 1**).

**Tablo 1. Ciddi aort yetersizliği olan ve olmayan hasta grubunda özellikler**

	Ciddi AY (n=21)	Ciddi olmayan AY (n=114)	P
Yaş (yıl)	50.5 ±18.70	59.4 ± 13.35	0.01
Cinsiyet (E/K)	11/10	52/62	0.739
Tüm gün ortalama sistolik (mmHg)	129.5 ± 31.6	123.8 ± 16.6	0.22
Gündüz maksimum sistolik TA (mmHg)	163.14 ± 35.9	154.86 ± 20.8	0.14
Gündüz minimum sistolik TA (mmHg)	104.5 ± 26.6	101.3 ± 15.3	0.44
Gündüz ortalama sistolik TA (mmHg)	125.5 ± 29.6	123.7 ± 16.03	0.69
Tüm gün ortalama diyastolik TA (mmHg)	62.7 ± 22.7	73.3 ± 9.9	0.001
Gündüz maksimum diyastolik TA (mmHg).	85.9 ± 22.2	92.1 ± 14.6	0.10
Gündüz minimum diyastolik TA (mmHg)	46.9 ± 18.2	55.4 ± 13.3	0.01
Gündüz ortalama diyastolik TA (mmHg)	60.1 ± 20.9	75.2 ± 10.9	< 0.001
Akşam maksimum sistolik TA (mmHg)	145.2 ± 26.5	144.1 ± 20.7	0.85
Akşam minimum sistolik TA (mmHg)	109.2 ± 24.3	104.4 ± 16.3	0.25
Akşam ortalama sistolik TA (mmHg)	128.1 ± 27.4	122.5 ± 18.3	0.23
Akşam maksimum diyastolik TA (mmHg)	69.3 ± 20.9	86.1 ± 12.4	<0.001
Akşam minimum diyastolik TA (mmHg)	49.3 ± 19.9	58.9 ± 11.8	0.003
Akşam ortalama diyastolik TA (mmHg)	61.8 ± 22.8	71.7 ± 10.2	0.002

TA: Tansiyon arteriyel AY: Aort yetmezliği



Bu fark hem gündüz diyastolik tansiyon değerleri hem de akşam diyastolik tansiyon değerleri açısından geçerliydi. Gündüz maksimum diyastolik tansiyon değerleri benzerdi. Tüm demografik, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Bizim çalışmamızda kronik aort yetersizliği bulunan hastalarda hipertansiyon prevalansı %40 olarak saptanmıştır. Bu oran toplumdaki hipertansiyon prevalansından yüksektir.

Tüm gün ortalama sistolik kan basıncı kategorisine göre ciddi aort yetersizliği olan hastaların %66.7'si hipertansifti. Bu oran ciddi aort yetersizliği olmayan hastalarda ise %35.4'tü ( $p=0.013$ ).

Tüm gün ortalama diyastolik kan basıncı kategorisine göre ciddi aort yetersizliği olan hastalarda hipertansiyon oranı %38.1, ciddi aort yetersizliği olmayanlarda ise hipertansiyon oranı %21.1'di ( $p=0.159$ ).

Gündüz ortalama sistolik kan basıncı kategorisine göre ciddi aort yetersizliği olanların %28.6'sına hipertansiyon tanısı konulurken, bu oran ciddi aort yetersizliği olmayan grupta %21.9'du ( $p=0.701$ ). Gündüz ortalama diyastolik kan basıncı değerine göre hipertansiyon sıklığı ciddi aort yetersizliği olan hastalar ile olmayan hastalar arasında hemen hemen benzerdi (sırası ile %19, %19.3;  $p=1.00$ ). Akşam ortalama sistolik kan basıncı kategorisine göre ciddi aort yetersizliği olanlarda hipertansiyon sıklığı %71.4 iken ciddi aort yetersizliği olmayanlarda ise bu oran %53.5 idi ( $p=0.030$ ).

Akşam ortalama diyastolik kan basıncı kategorisine göre ciddi aort yetersizliği olan hastaların %38.1'i hipertansif iken, ciddi aort yetersizliği olmayan hastaların %53.5'i hipertansif idi ( $p=0.288$ ). Tüm sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin sıklığı **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada ciddi kronik aort yetersizliği hastalarında diyastolik kan basıncı değerlerinin daha düşük olduğu ve sistolik hipertansiyon sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Kronik aort yetersizliğinde sol ventrikül bir takım uyum mekanizmalarını kullanarak hacim yüküne uyum gösterir. Diyastolde sol ventrikülden kan hacminin artmasına rağmen sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış olmamaktadır. Sol ventrikül egzantrik ve konsantrik hipertrofiye olur ve böylece duvar kalınlığını koruyarak çapını artırır. Sonuçta sol ventrikülden diyastolde dolan kanın hacim olarak miktarının artmasına rağmen sol ventrikül kendi kavitesini genişlettiği için doluş basıncı artmadan volüm yükünü karşılamış olur (14). Diyastol sonu basıncı normal ya da normale yakındır. Diyastolde daha fazla kan hacmi ile dolan sol ventrikül buna bağlı olarak atım hacmini artırır. Böylece artmış olan bu atım hacminden diyastolde sol ventriküle aort yetersizliği nedeni ile geriye dönen kan hacmi çıkarıldığında atım hacmi normal sınırlar arasında kalmış olur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise diyastolik kan basıncı düşüklüğü görülür ve aort yetersizliği ciddiyeti ile ilişkilidir (15-16). Bizim çalışmamızda da hastalarda gündüz, akşam ve tüm gün ortalama diyastolik kan basıncı değerleri ciddi aort yetmezliği olan hastalarda daha düşük olarak görüldü.

Kronik aort yetersizliğinde sistolik kan basıncında yükseklik olması patofizyolojik mekanizmalar ışığında beklenen bir bulgudur (10). Bizim çalışmamızda da sistolik kan basıncı ciddi aort kapak yetersizliği olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha yüksekti. Fakat hastalar sistolik hipertansiyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında ise ciddi aort yetersizliği olan hastalarda sistolik hipertansiyon sık-

**Tablo 2. Ciddi aort yetersizliği olan ve olmayan hasta hipertansiyon sıklığı**

	Ciddi AY (n=21)	Ciddi olmayan AY (n=114)	P
Tüm gün ortalama sistolik KB kategorisine göre HT varlığı	14/21 (%66.7)	40/114 (%35.4)	0.013
Tüm gün ortalama diyastolik KB kategorisine göre HT varlığı	8/21 (%38.1)	24/114 (%21.1)	0.159
Gündüz ortalama sistolik KB kategorisine göre HT varlığı	6/21 (%28.6)	25/114 (%21.9)	0.701
Gündüz ortalama diyastolik KB kategorisine göre HT varlığı	4/21 (%19.0)	22/114 (%19.3)	1.0
Akşam ortalama sistolik KB kategorisine göre HT varlığı	15/21 (%71.4)	49/114 (%43.0)	0.030
Akşam ortalama diyastolik KB kategorisine göre HT varlığı	8/21 (%38.1)	61/114 (%53.5)	0.288

KB: Kan basıncı, HT: Hipertansiyon, AY: Aort yetmezliği

lığının ciddi olmayan aort yetersizliğine göre daha sık olduğu görüldü. Framingham kalp çalışmasından elde edilen sonuçlar, kan basıncının aort kökünün çapındaki artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir (17). Ayrıca ek basınç yükü, kapak disfonksiyonunun ilerlemesini hızlandırabilir ve kapak fonksiyonlarını kötüleştirebilir. Palmieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sinüs valsalvaları dilate olan hipertansif hastaların daha yüksek fonksiyonel aort yetersizliği prevalansına, daha büyük sol ventrikül çapına, artmış sol ventrikül duvar kalınlığına ve daha yüksek sol ventrikül kitlesine sahip olduğunu göstermiştir (16-17). Supino ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ciddi aort yetersizliği bulunan sistolik hipertansiyonun eşlik ettiği hastalarda ortalama yıllık kardiyak olaylar 3 kat daha fazlaymış ve bu etki yaş, cinsiyet, diyastolik kan basıncı, sol ventrikülün diyastolik çapları, fraksiyonel kısalma ve istirahatteki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız (18). Kronik aort yetersizliğinde sistolik hipertansiyon görülme sıklığının artmış olması hastalığın hemodinamik sonuçlarından da kaynaklanabilir. Her iki koşulda da ciddi aort yetersizliğinde sistolik hipertansiyon tedavi edilmesi prognoza katkı sağlayabilir (19-20).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, aort yetersizliği olan hastalarda hipertansiyona daha sık rastlanmaktadır ve aort yetersizliğinin ciddiyeti arttıkça hipertansiyon gelişme riski de artmaktadır. Bu nedenden dolayı, aort yetersizliği olan hastalar hipertansiyon açısından daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmalı, kılavuzların önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

**Etik Onam:** Araştırma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden yazılı izin alınmış ancak çalışma retrospektif olduğu için çalışmanın yapıldığı tarih itibarıyla etik onama gerek olmadığı belirtilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Zendaoui A, Lachance D, Roussel E, Couet J, Arsenault M. Usefulness of carvedilol in the treatment of chronic aortic valve regurgitation. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):207-213.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis MD, Hamm C, Holm PJ et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *European Heart Journal* 2017;38(36):2739-2791.
- Lebowitz NE, Bella JN, Roman MJ, Liu JE, Fishman DP, Parancas M et al. Prevalence and correlates of aortic regurgitation in American Indians: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):461-467.
- Klodos E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:746-752.
- Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice: a long-term follow up study. *Circulation* 1999;99:1851-1857.
- Levine H, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1083-1091.
- Piayda K, Hellhammer K, Veulemans V, Afzal S, Heidari H, Wimmer AC et al. Performance of the CoreValve Evolut R and PRO in Severely Calcified Aortic Aortic Regurgitation: A Propensity Score Matched Analysis. *Heart Lung Circ.* 2020;29(12):1847-1855.
- Lebowitz NE, Bella JN, Roman MJ, Liu JE, Fishman DP, Parancas M et al. Prevalence and correlates of aortic regurgitation in American Indians: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36 (2):461-467.
- Wermelt JA, Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie [Management of arterial hypertension]. *Herz.* 2017;42(5):515-526.
- Katsi V, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Aggeli C, Grassos C, Papadopoulos DP et al. Aortic Stenosis, Aortic Regurgitation and Arterial Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(2):180-190.
- Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J.* 2007;83(976):109-114.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357.
- Von Homeyer P, Oxorn DC. Aortic Regurgitation: Echocardiographic Diagnosis. *Anesth Analg.* 2016;122(1):37-42.
- Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 2019 3;21(7):65.
- Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol.* 2018;43(8):315-334.
- Gregor P, Linková H. Aortální regurgitace [Aortic regurgitation]. *Vnitř Lek.* 2013;59(2):99-104.
- Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension.* 1996;28:47-52.
- Supino PG, Borer JS, Herrold EM, Hochreiter CA, Preibisz J, Schuleri K et al. Prognostic impact of systolic hypertension on asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation and initially normal left ventricular performance at rest. *Am J Cardiol.* 2005 1;96(7):964-970.
- Elder DH, Wei L, Szejewski BR, Libianto R, Nadir A, Pariah M. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2084-2091.
- Lin M, Chiang HT, Lin SL, Chang MS, Chiang BN, Kuo HW et al. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hydralazine therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(4):1046-1053.

# Predicting High Risk Patients for Negative Appendectomy and Severe Appendicitis Using Inflammatory Biomarkers

## Enflamatuvar Biyobelirteçler Kullanılarak Negatif Apendektomi ve Şiddetli Apendisit İçin Riskli Hastaların Öngörülmesi

Alırza ERDOĞAN<sup>1</sup>, Selim CINAROĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ömer Halisdemir University, Medical Faculty, General Surgery Department, Niğde, Turkey

<sup>2</sup> Ömer Halisdemir University, Medical Faculty, Anatomy Department, Niğde, Turkey

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı yetişkinlerde akut apandisit nedeniyle yapılan apendektomilerde negatif laparotomi ve akut apandisit şiddetini ön görmede tam kan sayımının (CBC), enflamatuvar biyo-belirteçlerin, bu parametreler kullanılarak hesaplanan indekslerin ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu kesitsel ve gözlemsel çalışmaya Ocak 2015 ile Kasım 2020 tarihleri arasında apendektomi geçirmiş 1389 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve preoperatif kan tahlillerindeki CRP değerleri, CBC'ye ait enflamatuvar parametreleri ve patolojik tanıları kaydedilmiştir. Gruplar arasında çok değişkenli analizler ve lojistik regresyon analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Çok değişkenli analiz sonucunda beyaz küre sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit volümü (MPV), mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları, nötrofil oranı (%NEU), lenfosit oranı (%LYM), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve CRP/lenfosit oranı (CLR) negatif laparotomi anlamlı olarak predikte eden parametreler olarak belirlenmiştir (sırasıyla  $p<0.001$ ;  $p=0.031$ ;  $p=0.02$ ;  $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.044$  ve  $p=0.012$ ). Aynı analizde yaş, CRP, plateletkrit, mutlak nötrofil sayısı, %NEU, NLR ve CLR ise akut apandisit şiddetini anlamlı olarak öngören parametreler olarak belirlenmiştir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.032$ ;  $p=0.01$ ;  $p=0.019$ ;  $p=0.01$  ve  $p<0.001$ ). Bu parametrelerin lojistik regresyon denklemleri ile tekrar incelenmesi sonucunda NLR'nin negatif laparotomi öngörmedeki OR=1.737 (CI 1.275-2.366;  $p=0.001$ ; 1- $\beta$  err prob=0.993) ve CRP'nin komplike vakaları öngörmedeki OR= 1.783 (CI 1.529-2.08;  $p<0.001$ ; 1- $\beta$  err prob= 0.991) olarak hesaplanmıştır.

**Sonuç:** NLR, akut apandisit olmayan vakaların tespitinde kolay ve pratikte uygulanabilir bir belirteçtir. CRP ise komplike akut apandisit öngörmede en kıymetli biyobelirteçtir.

**Anahtar kelimeler:** Akut apandisit, Komplike apandisit, Nötrofil/lenfosit oranı, CRP, Negatif laparotomi

### Abstract

**Objective:** The aim of the present study is to evaluate the value of inflammatory parameters and indices of complete blood count (CBC) and C-reactive protein (CRP) in predicting negative laparotomies and severity of acute appendicitis in adults.

**Material and Methods:** A total of 1389 patients who had undergone appendectomy between January 2015 and November 2020 were enrolled in this observational and cross-sectional study. Age, gender, preoperative CRP values, inflammatory parameters of CBC and the pathologic diagnosis were recorded. Multivariate analysis and logistic regression analysis were performed.

**Results:** In multivariate model white blood cell (WBC), platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), absolute neutrophil and lymphocyte counts, neutrophil percentage (NEU%), lymphocyte percentage (LYM%), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio and CRP-to-lymphocyte ratio (CLR) were significant discriminators of negative laparotomy ( $p<0.001$ ;  $p=0.031$ ;  $p=0.02$ ;  $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.044$  and  $p=0.012$ , respectively). Meanwhile age, CRP, plateletcrit, absolute neutrophil count, NEU%, NLR and CLR were significant predictors of severity ( $p=0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.032$ ;  $p=0.01$ ;  $p=0.019$ ;  $p=0.01$  and  $p<0.001$ , respectively). These parameters were reanalyzed in the logistic regression equations. The OR of NLR was 1.737 (CI 1.275-2.366;  $p=0.001$ ; 1- $\beta$  err prob=0.993) for predicting negative laparotomy and the OR of CRP was 1.783 (CI 1.529-2.08;  $p<0.001$ ; 1- $\beta$  err prob=0.991) for predicting complicated cases.

**Conclusion:** Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an easy and feasible marker to exclude patients without appendicitis whereas CRP is the most valuable predictive biomarker of complicated appendicitis.

**Keywords:** Acute appendicitis, Complicated appendicitis, CRP, Negative laparotomy, Neutrophil-to-lymphocyte ratio

**Yazışma Adresi:** Alırza ERDOĞAN, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Aşağı Kayabaşı mahallesi, Hastaneler caddesi 51100 Merkez/Niğde Türkiye

**Telefon:** +905333558377

**Email:** alirizaerdogan@ohu.edu.tr

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8931-0907, 0000-0002-4495-6106

**Geliş tarihi:** 29.03.2021

**Kabul tarihi:** 29.04.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.905255

## INTRODUCTION

Acute abdominal pain constitutes approximately 7-10% of admissions in emergency service (1) and approximately 2% of these patients diagnosed as acute appendicitis (AA) (2). Although simple appendicitis has a mortality rate less than 0.1%, it has recently been reported that the mortality rate of complicated AA increased (gangrenous appendicitis is 0.6% and of perforated appendicitis is nearly 5%) (1). Additionally, infrequent complications related to perforation of acute appendicitis carry even higher mortality rates (3). On the other aspect of the issue, the negative laparotomy rate is 15-30% worldwide (4). Negative laparotomy rate is certainly lower in settings that liberally use imaging modalities like Ultrasound (USG) and Computerized Tomography (CT), but it is a fact that in lower in-come settings and in rural areas authorities might not be able to provide the necessary equipment and trained personnel for these modalities.

In recent years several well designed and qualified researches demonstrated that if acute appendicitis is recognized in the early phase, conservative antibiotics therapy yields similar results as surgical approach (5). This change in the paradigm certainly is a milestone and palliates the surgical burden in many aspects. Timely and correct diagnosis of acute appendicitis and valid identification of the complicated cases would ensure the opportunity of conservative therapy for patients with simple appendicitis. Additionally, it would prevent unnecessary radiation exposure, negative laparotomies and accordingly reduce morbidity and mortality rates as well as hospital costs (6). Therefore, both enhancing the accuracy in diagnosis and discriminating between the simple and complicated cases are essential.

Although the diagnosis is classically based on clinical findings, several biomarkers were studied for the aid of diagnosis as well as for the discrimination between simple and complicated cases (6,7). But the results are contradictory and high quality information is missing (5). In 2020 update of the World Society of Emergency Surgery (WSES) Jerusalem Guidelines, it is stated in Statement 1.6 as follows; "Biochemical markers represent a promising reliable diagnostic tool for the identification of both negative cases and complicated acute appendicitis in adults. However, further high-quality evidence is needed" (1). The quality of evidence is low and there is no recommendation regarding the statement (1). It is important to emphasize that these parameters are a part

of routine preoperative evaluation worldwide. They are easily performed, quickly responsive and cost effective in nearly all emergency settings (8). Consequently, if actually precise guidance along the diagnosis and management of acute appendicitis would be provided by these markers, high quality evidence-based information should be pursued.

The aim of the present study is to evaluate the value of inflammatory parameters and indices of complete blood count (CBC) and C reactive protein (CRP) in discriminating negative laparotomies as well as predicting the complicated acute appendicitis in adults.

## MATERIALS AND METHODS

This observational and cross-sectional study was methodologically designed and conducted according to the checklist of items of STROBE Statement (9). All the procedures in this study were in compliance with the institutional and national research committee ethical standards and the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. Approval for the study was granted by Omer Halisdemir University Ethics Committee (12.11.2020; 2020/63).

The electronic medical records of Omer Halisdemir University Training and Research Hospital were evaluated and anonymous historical records of 1927 adult patients who had undergone appendectomy between January 2015 and November 2020 were detected. Patients younger than 18 years old, pregnant women, patients who had incidentally appendectomy in operations for other reasons (colon malignancies, ischemic necrosis, generalized brid ileus etc.) and patients with pathologic reports of primary or metastatic appendix malignancies were excluded.

For each patient included into the analysis, the last studied laboratory tests before the appendectomy operation were obtained. Age, gender, CRP values and inflammatory parameters of CBC, namely white blood cell (WBC), platelets (PLT), red cell distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT), absolute neutrophil count (ANC), absolute lymphocyte count (ALC), neutrophil percentage (NEU%), lymphocyte percentage (LYM%) as well as the pathologic diagnosis were recorded for each patient. The indices, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and CRP-to-lymphocyte ratio (CLR) were also calculated and recorded. NLR was calculated by the formula



(ANC/ALC) and PLR was calculated by the formula (PLT/ALC). CLR was calculated by the formula (CRP/ALC) x100.

### Statistical Analysis and Power Analysis

IBM Statistical Analysis for Social Sciences (SPSS) version 22 (IBM, Chicago) was used for statistical analysis. The descriptive statistics were expressed as mean SD for continuous variables and as % (range) for categorical variables. The descriptive characteristics were compared with either Student's t test or Mann-Whitney U test where appropriate due to the distribution of the variable. The categorical variables were compared with Pearson  $\chi^2$  test. MANOVA test was performed in order to determine the parameters that are fit for logistic regression analysis. Logistic regression analysis was undertaken to determine the independent parameters and were expressed by OR. Any P values <0.05 was accepted as statistically significant. Effect size calculations were performed by using either Psychometric Freeware of Computation of Effect Sizes ([https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html)) or IBM SPSS Statistics 22 version.

For power analysis calculations G\*Power 3.1 (10,11) was used. For overall power of the study a posthoc power analysis was conducted using to test the difference between two independent group means using a two-tailed test, a strong effect size ( $d=0.99$ ), and an alpha of 0.05. Result showed that both a total sample of 1389 participants (1213 acute appendicitis and 176 negative laparotomy) for diagnosis and a total sample of 1213 participants (1095 simple appendicitis and 118 complicated appendicitis) for severity achieve a power of 1.0. Using the same software, the power of the given OR with given sample sizes with an alpha of 0.05 using binominal distribution were calculated for all constructed logistic regression models and were shown in tables with the relevant OR values.

## RESULTS

There were 1927 adult appendectomy cases and after applying the exclusion criteria there were 1872 patients left. Among these, 483 patients had either absent CRP or some CBC parameters in their records and were excluded from the study. Finally, there were 1389 adult appendectomy records appropriate for statistical analysis.

The rate of negative laparotomy was 12.7% and of complicated appendicitis was 9.7% (**Table 1**). Women had significantly higher negative laparotomy rates when compared with men ( $p=0.003$ ).

The descriptive features and univariate statistics between negative laparotomy and acute appendicitis are summarized in **Table 2**. WBC, ANC, NEU% and LYM% were significantly different between negative laparotomy and acute appendicitis with medium effect sizes (**Table 2**). The descriptive features and univariate analysis between simple appendicitis and complicated appendicitis are shown in **Table 3**. CRP and CLR were significantly higher in complicated appendicitis with medium effect sizes (**Table 3**).

In posthoc analysis of multivariate linear model, WBC, PLT, MPV, ANC, ALC, NEU%, LYM%, NLR, PLR and CLR were independent parameters of negative laparotomy (**Table 4A**). The predictors of complicated appendicitis were age, CRP, PCT, ALC, NEU%, NLR and CLR (**Table 4B**). The flow chart demonstrating the study groups and the results of univariate and multivariate analyses between groups is shown in **Figure 1**.

After specifying the variables fit for model, the binary logistic regression equations were constructed. ANC, ALC, NEU% and LYM% were represented by NLR in the first model; PLT, ALC, NEU% and LYM% were represented by PLR in the second model and finally ALC, NEU% and LYM% were represented by CLR in the third model. The reason was to prevent the situation

**Table 1. Gender distribution and frequency of negative laparotomy, simple and complicated appendicitis in the study population**

	Total	Women	Men	p	Cramer's V
Negative laparotomy	176 (12.7)	93 (15.8)	83 (10.4)	0.003	0.08
Acute appendicitis	1213 (87.3)	496 (84.2)	717 (89.6)		
Simple acute appendicitis	1095 (90.3)	447 (90.1)	648 (90.4)	0.883	
Complicated acute appendicitis	118 (9.7)	49 (9.9)	69 (9.6)		



**Table 2. Descriptive characteristics of patients with acute appendicitis and negative laparotomy**

	<b>Total Mean±SD</b>	<b>Negative laparotomy Mean±SD</b>	<b>Acute appendicitis Mean±SD</b>	<b>p</b>	<b>Effect size</b>
Age	35.7±15.7	37.3±16.1	35.7±15.7	0.143	
CRP	42.7±65.8	35.2±53	43.8±67.4	0.025	0.004 <sup>1</sup>
WBC	13.8±4.6	11.36±4.05	14.17±4.56	0.0001	0.625 <sup>2</sup>
PLT	251.3±64.9	261.92±74.46	249.77±63.12	0.02	0.188 <sup>2</sup>
RDW	13.4±1.6	13.74±2.5	13.4±1.48	0.079	
PDW	15.6±1.8	15.88±1.62	15.63±1.81	0.061	
MPV	9.3±1.3	9±1.45	9.3±1.32	0.004	0.224 <sup>2</sup>
PCT	0.34±0.5	0.29±0.39	0.34±0.5	0.212	
ANC	10.8±4.7	8.17±3.99	11.2±4.43	0.0001	0.692 <sup>2</sup>
ALC	2.1±2.4	2.27±0.97	1.98±0.86	0.0001	0.332 <sup>2</sup>
NEU%	76.1±11.1	69.17±12.23	77.31±9.96	0.0001	0.792 <sup>2</sup>
LYM%	16.4±9.2	22.36±10.64	15.53±8.48	0.0001	0.778 <sup>2</sup>
NLR	7.07±7.01	5.49±11.69	7.3±6.01	0.0001	0.051 <sup>1</sup>
PLR	152.25±113.5	147.91±187.86	154.02±98.33	0.008	0.006 <sup>1</sup>
CLR	3.12±6.61	2.43±4.65	3.22±6.85	0.002	0.007 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> n2 for Mann Whitney U test<sup>2</sup> Cohens's d for Student t Test

CRP: C-Reactive protein, WBC: White blood cell, PLT: Platelet, RDW: red cell distribution width, platelet distribution width, MPV: mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, ANC: Absolute neutrophil count, ALC: Absolute lymphocyte count, NEU%: Neutrophil percentage, LYM% Lymphocyte, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, CLR: CRP-to- lymphocyte ratio

**Table 3. Descriptive characteristics of patients according to severity**

	<b>Simple appendicitis Mean±SD</b>	<b>Complicated appendicitis Mean±SD</b>	<b>p</b>	<b>Effect Size</b>
Age	34.9±15.3	39.9±17.7	0.003	0.324 <sup>1</sup>
CRP	38±61.2	96.5±94.5	0.0001	0.062 <sup>2</sup>
WBC	14.18±4.58	14.04±4.37	0.76	
PLT	250.18±62.33	245.94±70.21	0.489	
RDW	13.37±1.47	13.6±1.56	0.125	
PDW	15.62±1.8	15.71±1.87	0.601	
MPV	9.29±1.31	9.48±1.3	0.13	
PCT	0.35±0.51	0.24±0.16	0.0001	0.226 <sup>1</sup>
ANC	11.18±4.44	11.33±4.26	0.728	
ALC	2.01±0.86	1.73±0.72	0.0001	0.33 <sup>1</sup>
NEU%	77.1±10.12	78.33±8.04	0.007	0.124 <sup>1</sup>
LYM%	15.74±8.61	13.54±6.87	0.002	0.26 <sup>1</sup>
NLR	7.15±5.6	8.5±8.81	0.024	0.006 <sup>2</sup>
PLR	151.76±98.06	169.4±103.83	0.013	0.006 <sup>2</sup>
CLR	27.89±64.62	71.45±88.45	0.0001	0.068 <sup>2</sup>

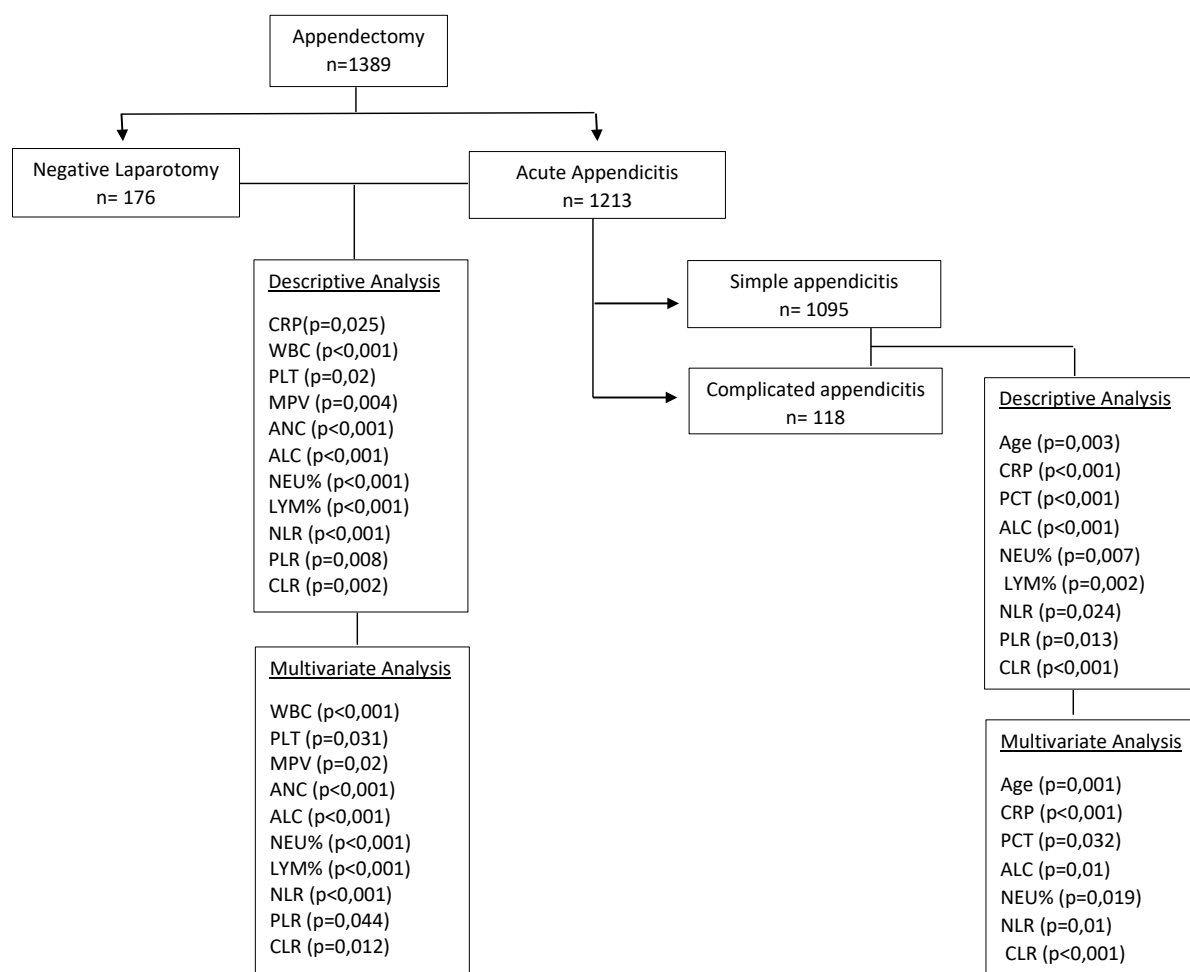
<sup>1</sup> Cohens's d for Student t Test<sup>2</sup> n2 for Mann Whitney U test

CRP: C-Reactive protein, WBC: White blood cell, PLT: Platelet, RDW: red cell distribution width, platelet distribution width, MPV: mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, ANC: Absolute neutrophil count, ALC: Absolute lymphocyte count, NEU%: Neutrophil percentage, LYM% Lymphocyte, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, CLR: CRP-to- lymphocyte ratio

**Table 4. Multivariate analysis of variables. PostHoc analysis for negative laparotomy and severity**

	Post Hoc for negative laparotomy			Post Hoc for severity				
	p	%95 CI (Lower Upper)		R <sup>2</sup>	p	%95 CI (Lower Upper)		R <sup>2</sup>
Age					0.001	-8.28	-2.26	0.009
CRP					0.0001	-1.69	-1.08	0.061
WBC	0.0001	2.18	3.64	0.043				
PLT	0.031	-22.25	-1.08	0.003				
RDW								
PDW								
MPV	0.02	0.04	0.47	0.005				
PCT					0.032	0.008	0.19	0.003
ANC	0.0001	2.4	3.82	0.052				
ALC	0.0001	-0.41	-0.12	0.019	0.01	0.11	0.46	0.019
NEU%	0.0001	6.49	9.84	0.071	0.019	-4.39	-0.39	0.071
LYM%	0.0001	-8.31	-5.4	0.07				
NLR	0.0001	0.36	0.59	0.054	0.01	-0.32	-0.04	0.054
PLR	0.044	0.02	0.16	0.007				
CLR	0.012	0.07	0.63	0.065	0.0001	-1.87	-1.2	0.065

CRP: C-Reactive protein, WBC: White blood cell, PLT: Platelet, RDW: red cell distribution width, platelet distribution width, MPV: mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, ANC: Absolute neutrophil count, ALC: Absolute lymphocyte count, NEU%: Neutrophil percentage, LYM% Lymphocyte, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, CLR: CRP-to- lymphocyte ratio



**Figure 1.** Flow chart demonstrating the study groups and the results of univariate and multivariate analyses between study groups.

known as Simpson's paradox, described as competing of similar parameters for being the best choice (12). For the same reason CRP and CLR were used separately to construct two individual models that predict severity in order to prevent the interference of CRP and CLR with each other.

All the parameters of the first logistic regression model were statistically significant in discriminating patients with negative laparotomy (**Table 5A**). The odds ratios were 1.118 (CI 1.061-1.179;  $p < 0.001$ ) for WBC, 0.997 (CI 0.994-0.999;  $p = 0.014$ ) for PLT, 1.165 (CI 1.021-1.329;  $p = 0.023$ ) for MPV and 1.737 (CI 1.275-2.366;  $p = 0.001$ ) for NLR. NLR had the most predictive OR. In the second equation all parameters other than PLR were significant parameters of negative laparotomy (**Table 5B**). The odds ratios were 0.707 (CI 0.566-0.884;  $p = 0.002$ ) for WBC, 1.170 (CI 1.027-1.332;  $p = 0.018$ ) for MPV, 1.724 (CI 1.357-2.19;  $p < 0.001$ ) for ANC and 0.608 (CI 0.362-1.022;  $p = 0.06$ ) for PLR. ANC had the most predictive OR in this equation. The third equation revealed that PLT, MPV and ANC were independent variables of negative laparotomy ( $p = 0.017$ ,  $p = 0.022$  and  $p = 0.003$  respectively) (**Table 5C**). The relevant ORs were as follows; 0.997 (CI 0.994-1.999), 1.166 (CI 1.022-1.331) and 1.31 (CI 1.094-1.568) arranged in order. The  $1 - \beta$  error probabilities for the ORs of significant variables were 0.05, 0.215 and 0.55 respectively, demonstrating that none of the parameters of this equation had predictive ORs for discriminating negative laparotomy.

In the fourth model only CRP (OR=1.783; CI 1.529-2.08;  $p < 0.001$ ) and in the fifth model only CLR (OR=1.77; CI 1.522-2.059;  $p < 0.001$ ) were significant parameters of the regression equations (**Table 6A** and **6B**). The predictivities of ORs of CRP and CLR were of very high strength (0.991 and 0.989 respectively).

## DISCUSSION

The main outcome of the present study is that out of CRP and the inflammatory biomarkers and indices of CBC, neutrophil-to-lymphocyte ratio is the most powerful independent marker of negative laparotomy whereas CRP is the unique and a powerful predictor of complicated appendicitis.

The symptomatology of many several gynecologic diseases, like ovarian torsion, pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy or even physiologic conditions related to ovulation and menstruation may easily overlap with acute appendicitis in women at premenopausal period (13). Accordingly, in the present study the negative laparotomy rates were significantly higher in women than in men, whereas the rates of complicated appendicitis were similar in both gender.

The indices calculated by dividing either neutrophil count, platelet count or CRP level by lymphocyte count (NLR, PLR and CLR respectively) were regarded as promising biomarkers for distinguishing inflammatory processes (14,15). NLR is the most extensively studied

**Table 6. Binary logistic regression analysis equations for CRP and CRP to lymphocyte ratio**

	CRP						CLR					
	B	p	OR	%95 CI (Lower Upper)		1- $\beta$ err (Power)	B	p	OR	%95 CI (Lower Upper)		1- $\beta$ err (Power)
Age	0.005	0.449	1.005	0.993	1.017		0.004	0.464	1.004	0.993	1.017	
CRP	0.578	0.0001	1.783	1.529	2.08	0.991						
PCT	-0.79	0.105	0.455	0.176	1.178		-0.65	0.137	0.52	0.22	1.231	
NLR	0.26	0.254	1.296	0.83	2.025		0.14	0.533	1.151	0.74	1.788	
PLR	-0.13	0.659	0.876	0.488	1.575		-0.47	0.12	0.625	0.345	1.131	
CLR							0.571	0.0001	1.77	1.522	2.059	0.989

CRP: C-Reactive protein, WBC: White blood cell, PLT: Platelet, RDW: red cell distribution width, platelet distribution width, MPV: mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, ANC: Absolute neutrophil count, ALC: Absolute lymphocyte count, NEU%: Neutrophil percentage, LYM% Lymphocyte, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, CLR: CRP-to- lymphocyte ratio

Table 5. Binary logistic regression analysis. Equations for A. Neutrophil to lymphocyte ratio B. Platelet to lymphocyte ratio C. CRP to lymphocyte ratio

	A. Neutrophil to lymphocyte ratio						B. Platelet to lymphocyte ratio						C. CRP to lymphocyte ratio					
	B	P	OR	%95 CI (Lower-Upper)	1- $\beta$ err (Power)		B	P	OR	%95 CI (Lower-Upper)	1- $\beta$ err (Power)		B	P	OR	%95 CI (Lower-Upper)	1- $\beta$ err (Power)	
WBC	0.112	0.0001	1.118	1.061 1.179	0.134	WBC	-0.347	0.002	0.707	0.566 0.884	0.683	WBC	-0.083	0.349	0.921	0.774 1.095		
PLT	-0.003	0.014	0.997	0.994 0.999	0.05	PLT						PLT	-0.003	0.017	0.997	0.994 0.999	0.05	
MPV	0.153	0.023	1.165	1.021 1.329	0.213	MPV	0.157	0.018	1.17	1.027 1.332	0.223	MPV	0.154	0.022	1.166	1.022 1.331	0.215	
ANC						ANC	0.544	0.0001	1.724	1.357 2.19	0.991	ANC	0.27	0.003	1.31	1.094 1.568	0.55	
NLR	0.552	0.0001	1.737	1.275 2.366	0.993	NLR						NLR						
PLR						PLR	-0.498	0.06	0.608	0.362 1.022		PLR						
CLR						CLR						CLR	0.084	0.107	1.088	0.982 1.205		

CRP: C-Reactive protein, WBC: White blood cell, PLT: Platelet, RDW: red cell distribution width, platelet distribution width, MPV: mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, ANC: Absolute neutrophil count, ALC: Absolute lymphocyte count, NEU%: Neutrophil percentage, LYM% Lymphocyte, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, CLR: CRP-to- lymphocyte ratio



inflammatory index following the first introduction in 1995 (16). WBC and ANC are early reagents in human body against acute inflammation (17). Therefore, the sensitivity for acute appendicitis and predictivity of negative laparotomy is quite variable (17). NLR, on the other hand, combines the two pathways of inflammation and increases the sensitivity for detection of various inflammatory processes (18). The clinical efficacy of NLR in diagnosis of acute appendicitis has been validated by various studies (18). In a recently published article NLR had %86.1 sensitivity for appendix diameter equal to or greater than 6mm (19). Similarly, a retrospective analysis revealed a sensitivity value of 75% and a specificity of 68% for diagnosing acute appendicitis (20). Prospectively in a clinical trial NLR was found to be higher in complicated cases than uncomplicated appendicitis (21). Consequently, NLR levels were significantly higher in acute appendicitis patients than patients with negative laparotomy and in complicated appendicitis than in simple appendicitis in a recent meta-analysis pooling the data of 17 studies (18). It is of note that CRP was not one of the outcomes in the mentioned study and hence was not compared with NLR in severity prediction. The results of the present study confirm that NLR is significantly lower in negative laparotomies, NLR is an independent predictor of negative laparotomy and is the only index that had the OR with sufficient predictivity.

Platelet activation and turnover was shown to be increased as a response to inflammatory processes (17). In high-inflammatory acute conditions the mechanism involves the enlargement and activation of platelets (22) as well as the sequestration and destruction of large and active platelets (17). Therefore, the mechanism of platelet and related indices' response to inflammation is complex, multidimensional and might be unpredictable in some situations. MPV, PDW and PLR were the most widely studied platelet indices of inflammation yet with controversial results (17,23). In a prospective study PDW was found to be useful in diagnosis of acute appendicitis when used in combination with elevated WBC and neutrophil counts (17). In the same study MPV and RDW levels were proven to be useless as diagnostic parameters in acute appendicitis (17). On the other hand, a meta-analysis on diagnostic value of MPV on acute appendicitis concluded that MPV values might be a potential marker for diagnosis of acute appendicitis (24). The results of the present study showed that RDW and PDW levels were statistically insignificant between acute appendicitis and negative laparotomy cases. Ot-

herwise in univariate analysis MPV was significantly higher in acute appendicitis, was an independent discriminator of negative laparotomy in the final regression models, but the strength of evidence level was low as OR demonstrated a predictivity of only 0.2. The situation is not very different with PLR. Previous reports revealed that the PLR levels were significantly higher in acute appendicitis and complicated appendicitis when compared to negative laparotomy cases (25). In a meta-analysis, the authors pooled the data of 11 studies (26). The PLR levels were significantly higher in acute appendicitis patients (26). However, it was not significantly different between simple and complicated cases (26). Similarly, in the present study mean values were higher in acute appendicitis than negative laparotomy and was higher in complicated cases. But in the final regression model PLR was not an independent predictor for acute appendicitis.

Readily perforation of appendix and higher rates of complicated cases are encountered in both ends of the age spectrum (5). This old standing information was verified by the results of the present study once again. Although individuals younger than 18 years old were not the subject of research, this study confirmed with a medium effect size that patients with complicated appendicitis tend to be older than counterparts with simple appendicitis. Besides age remained to be a significant part of the severity prediction in multivariate analysis, but finally logged out from the logistic regression model leaving CRP solely as a predictor of complicated disease. CRP is an acute phase reactant and one of the most studied biomarkers for all inflammatory processes (27). Differential diagnosis of acute appendicitis includes acute ileitis, Crohn's disease, gynecologic and obstetrical conditions, urologic conditions (28) and therefore this population already have some inflammatory processes going on. On the other hand, as acute appendicitis gets complicated, the inflammatory burden increases dramatically and CRP gets involved in differentiation as a marker (14). Recently the likelihood of complicated appendicitis, presented as higher rates of conversion from laparoscopic approach to open, was found to be associated with higher preoperative CRP levels (29). Meanwhile increasing CRP, as well as WBC, was found to be correlated with an increased likelihood of complicated appendicitis (30). In a case controlled retrospective study CRP was the only significant factor in the logistic regression equation modelled for predicting complica-

ted acute appendicitis (5). Also previously CRP was reported to be more sensitive for perforated cases than for discriminating between patients with and without AA (31).

The outcome of the present study validates the mentioned previous findings. Additionally, interpretation of the results of this study would end up with more effective integration of CRP into clinical practice for severity prediction. CLR, an easily calculated biomarker was found to be significant in discriminating perforated cases (32). However, CRP has OR with similar power and CLR has no advantage over CRP nevertheless.

The discrepancy on this issue between published data mainly depends on the fact that in most of the studies univariate analysis were performed and several contributing factors were neglected (5). Other reasons include inappropriate statistical analysis, inadequate sample size and consequently insufficient power attributed to the study. One of the main advantages of this study is that the sample size is very large. Additionally, the statistical methods are based on multivariate analysis and results are interpreted in combination of statistical significance and effect sizes.

The main limitations of the present study are the retrospective design and the study population. In order to minimize the bias attributed to retrospective data collection, first of all, the records with any missing data were excluded from the analysis. Additionally, quantitative data measured and kept by automated systems was the subject of this study, not subjective information which can be misleading. The most important factor limiting the study was the patient population which constituted of patients who already had the diagnosis of acute appendicitis. In fact, the ideal population for studying diagnostic predictivity would be the patients with suspected acute appendicitis, not somehow diagnosed.

### Conclusion

Definitely there are many inflammatory markers and many models constructed by using inflammatory markers for predicting diagnosis and severity of acute appendicitis. But feasibility, cost effectiveness and prompt responsiveness are all essential features. When these features are combined and melted in the same pot for a biomarker, simple biochemistry and simple CBC is what we can do most of the time and in most of the emergency settings all around the world. Our results demonstrated that neutrophil-to-lymphocyte ratio is the most power-

ful index out of the CBC parameters in foreseeing the probability of negative laparotomy in acute appendicitis whereas CRP remains the most valuable predictive biomarker of complicated appendicitis in adult emergency settings. Finally, we can conclude that if prospective validation of these results can be achieved, NLR, as a predictor of negative cases and CRP, as a predictor of complicated ones, can be incorporated into the eligible guidelines in the future.

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

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

**Ethical Statement:** All the procedures in this study were in compliance with the institutional and national research committee ethical standards and the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. Approval for the study was granted by Omer Halisdemir University Ethics Committee (12.11.2020; 2020/63).

### REFERENCES

1. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020 Apr;15(1):27.
2. Özozan ÖV, Vural V. High C-reactive protein level as a predictor for appendiceal perforation. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg.* 2020 Jan;26(1):63–66.
3. Çetin H, Ekici ME, Yıldırım AC, Zeren S, Yaylak F AM. İliopsoas apsesi ile prezente olan retroçekal perfore apandisit: Vaka sunumu. *KSÜ Tıp Fak Der* 2021;16(1): 138-141
4. Samir M, Hefzy M, Gaber M, Moghazy K. Added value of graded compression ultrasound to the Alvarado score in cases of right iliac fossa pain. *African J Emerg Med.* 2016;6(3):138–143.
5. Sasaki Y, Komatsu F, Kashima N, Suzuki T, Takemoto I, Kijima S et al. Clinical prediction of complicated appendicitis: A case-control study utilizing logistic regression. *World J Clin cases.* 2020 Jun;8(11):2127–2136.
6. Bozan MB, Yazar FM, Güler Ö, Azak Bozan A, Boran ÖF. Preoperative immature granulocyte count and percentage for complicated acute appendicitis and uncomplicated acute appendicitis (A retrospective cohort study). *Med Sci.* 2021;25(110):760–766.
7. Chandel V, Batt SH, Bhat MY, Kawoosa NU, Yousuf A, Zargar BR. Procalcitonin as the Biomarker of Inflammation in Diagnosis of Appendicitis in Pediatric Patients and Prevention of Unnecessary Appendectomies. *Indian J Surg.* 2011;73(2):136–141.
8. Kostakis ID, Machairas N, Damaskos C, Doula C, Tsaparas P, Charalampoudis P et al. Platelet indices and neutrophil to lymphocyte ratio in adults with acute appendicitis. *South African J Surg.* 2016;54(1):29–34.
9. STROBE statement- Checklist of items that should be included in reports of observational studies (© STROBE Initiative). (2008). *International Journal of Public Health.* Birkhauser Verlag Basel.

10. Erdfelder E, Faul F, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41:1149–1160.
11. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175–191.
12. Wang B, Wu P, Kwan B, Tu XM, Feng C. Simpson's Paradox: Examples. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2018;30(2):139–143.
13. Whitworth CM, Whitworth PW, Sanfillipo J, Polk HC. Values of diagnostic laparoscopy in young women with possible appendicitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;167(3):187–90.
14. Yazar FM, Urfalioglu A, Bakacak M, Boran ÖF, Bülbüloğlu E. Efficacy of the Evaluation of Inflammatory Markers for the Reduction of Negative Appendectomy Rates. *Indian J Surg*. 2018 Feb;80(1):61–67.
15. Koyuncu S, İsmail O. The role of C-reactive protein to lymphocyte ratio in the differentiation of acute and perforated appendicitis. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg*. 2020 Sep;26(5):760–764.
16. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61(3):257–259.
17. Boshnak N, Boshnaq M, Elgohary H. Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Investig Surg*. 2018 Mar;31(2):121–9.
18. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2020 Jan;219(1):154–163.
19. Daldal E, Dagmura H. The Correlation between complete blood count parameters and appendix diameter for the diagnosis of acute appendicitis. *healthcare*. 2020 Feb;8(1):39.
20. Ahmad KA, Ideris N, Abd Aziz SHS. A cross-sectional study of neutrophil to- lymphocyte ratio in diagnosing acute appendicitis in hospital Melaka. *Malaysian J Med Sci*. 2019;26(6):55–66.
21. Khan A, Riaz M, Kelly ME, Khan W, Waldron R, Barry K et al. Prospective validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic and management adjunct in acute appendicitis. *Ir J Med Sci*. 2018 May;187(2):379–384.
22. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10(3) :e0119437.
23. Yardımcı S, Uğurlu MÜ, Coşkun M, Attaallah W, Yeğen ŞC. Nötrofil-lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin akut apandisitinin şiddetini belirlemedeki rolü. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg*. 2016;22(2):163–168.
24. Fan Z, Zhang Y, Pan J, Wang S. Acute appendicitis and mean platelet volume: A systemic review and meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2017;47(6):768–772.
25. Pehlivanlı F, Aydın O. Role of platelet to lymphocyte ratio as a biomedical marker for the pre-operative diagnosis of acute appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019 Dec;20(8):631–636.
26. Liu L, Shao Z, Yu H, Zhang W, Wang H, Mei Z. Is the platelet to lymphocyte ratio a promising biomarker to distinguish acute appendicitis? Evidence from a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2020 May;15(5):5.
27. Farahbakhsh F, Torabi M, Mirzaee M. A comparative study on the diagnostic validity of three scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in emergency centres. *African J Emerg Med*. 2020;10(3):132–135.
28. Sharma P, Hegde R, Kulkarni A, Soin P, Kochar P, Rotem E. Imaging right lower quadrant pain: Not always appendicitis. *Clin Imaging*. 2020 Jul;63:65–82.
29. Shimoda M, Maruyama T, Nishida K, Suzuki K, Tago T, Shimazaki J et al. Preoperative high C-reactive protein level is associated with an increased likelihood for conversion from laparoscopic to open appendectomy in patients with acute appendicitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:141–147.
30. Withers AS, Grieve A, Loveland JA. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients. *South African J Surg*. 2019;57(4):9–13.
31. Andersson REB. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg*. 2004 Jan;91(1):28–37.
32. Koyuncu S, İsmail O. The role of C-reactive protein to lymphocyte ratio in the differentiation of acute and perforated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020;26(5):760764.

# İnmeli Hastalarda Malnütrisyon ve Disfajinin Önemi

## The Importance of Malnutrition and Dysphage in Patient With Stroke

Nurbanu GÜÇMEN<sup>1</sup>, Burhan GÜÇMEN<sup>1</sup>, Tuba Tülay KOCA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İnmeli hastalarda disfaji sıklığı ile inmeli hastaların beslenme durumlarının araştırılması ve malnütrisyonun tıbbi durumlara etkisini incelemek.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma prospektif, kesitsel olarak planlanmıştır. İnme tanısı ile rehabilitasyon programına alınan 40-80 yaş aralığında 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İnmeli hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), inme sonrası kilo kaybı ve disfaji varlığı ve hastaların inme süresi (ay olarak) not edilmiştir. İnmeli hastaların nutrisyonel durumları; serum albümin ve lenfosit düzeyleri, hasta başı EAT-10 yutma fonksiyonu tarama testi, Nütrisyon risk indeksi (NRI), Prognostik nutrisyonel indeks (PNI), Nottingham nutrisyonel tarama testi (NTT) ile değerlendirilmiştir. Hastaların fonksiyonel durumları Brunnstrom ve FAS evrelemesi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastalar NRI=97.5 değeri temel alınarak 'düşük malnütrisyon' veya 'malnütrisyon yok' bir grup; orta veya ağır malnütrisyon bir grup olacak şekilde ikiye ayrıldığında inme süresi (p=0.041), yaş (p<0.001), kilo kaybı (p<0.001), EAT-10 skor (p<0.001), albümin (p<0.001), NRI (P<0.001), PNI (p<0.001), üst ekstremité brunnstrom (p=0.045), el brunnstrom (p=0.05), alt ekstremité brunnstrom (p=0.001) ve FAS (p<0.001) değerlerinde anlamlı farklılık tespit edildi. Buna göre orta ve ağır malnütrisyonlu grup inme süresi kısa, ileri yaşta, total kilo kaybı daha yüksek, disfajisi olan, albümini düşük, PNI düşük, NTT indeksi yüksek, üst ekstremité-alt ekstremité-el brunnstromları ve FAS skorları daha düşük seviyede olan hastalardan oluşmakta idi.

**Sonuç:** İnmeli hastaların EAT-10 yutma fonksiyonu tarama testi, NRI, PNI, NTT ile değerlendirildiği çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Disfaji saptanan hastalarda görülen kilo kaybı, disfajinin ilerlemesine katkı sunarak malnütrisyona sebep olmaktadır. EAT-10 ölçeğine göre disfajisi saptanan hastalarda nutrisyon testleriyle yapılan taramalarda daha fazla malnütrisyon geliştiği görülmüştür. Bu durum disfajinin, malnütrisyonun önemli prekürsörü olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Disfaji, İnme, Malnütrisyon, Rehabilitasyon

### Abstract

**Objective:** To investigate the frequency of dysphagia in stroke patients and nutritional status of stroke patients and to examine the effects of malnutrition on medical conditions.

**Material and Methods:** The study was planned prospectively and cross-sectionally. Sixty patients between the ages of 40-80 who were taken to the rehabilitation program with a diagnosis of stroke were included in the study. Age, gender, height, weight, body mass index (BMI), post-stroke weight loss and presence of dysphagia and duration of stroke (in months) of patients with stroke were noted. Nutritional status of stroke patients; serum albumin and lymphocyte levels were evaluated by bedside EAT-10 swallowing function screening test, Nutrition risk index (NRI), Prognostic nutritional index (PNI), Nottingham nutritional screening test (NTT). The functional status of the patients was evaluated by Brunnstrom and FAS staging.

**Results:** The patients are a group of "low malnutrition" or "no malnutrition" based on NRI = 97.5; When we divided them into two groups as a medium or severe malnutrition group, stroke duration (p=0.041), age (p<0.001), weight loss (p<0.001), EAT-10 score (p<0.001), albumin (p<0.001) Significant difference in NRI (P<0.001), PNI (p<0.001), upper extremity brunnstrom (p=0.045), hand brunnstrom (p=0.05), lower extremity brunnstrom (p=0.001) and FAS (p<0.001) detected. Accordingly, the group with moderate and severe malnutrition consists of patients with a short stroke duration, advanced age, higher total weight loss, dysphagia, low albumin, low PNI, high NTT index, lower upper extremity-lower extremity-hand brunnstrom and FAS scores.

**Conclusion:** In our study, in which stroke patients were evaluated using EAT-10 swallowing function screening test, NRI, PNI, and NTT, results consistent with the literature were obtained. Weight loss seen in patients with dysphagia contributes to the progression of dysphagia and causes malnutrition. It was observed that patients with dysphagia according to the EAT-10 scale developed more malnutrition in screening performed with nutritional tests. This indicates that dysphagia is an important precursor of malnutrition.

**Keywords:** Dysphagia, Malnutrition, Rehabilitation, Stroke

**Yazışma Adresi:** Nurbanu GÜÇMEN, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905415718004

**Email:** drnurbanudogan@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-3153-0138; 0000-0002-1932-2128; 0000-0002-4596-858X

**Geliş tarihi:** 07.02.2021

**Kabul tarihi:** 07.06.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.876155



## GİRİŞ

Rehabilitasyon ünitelerinde tedavi görmekte olan, bedensel ve bilişsel yetersizlikleri bulunan hastalarda beslenme desteği ve beslenme durumlarının izlemi büyük önem taşımaktadır. Bu bireylerde beslenme bozukluklarına bağlı morbidite ve mortalite riski ile beraber bilişsel ve fiziksel bozukluklar artmakta ve homeostatik denge çok kolay bozulmaktadır. Dolayısıyla fonksiyonel kazançlarda ciddi düşüşler meydana gelmektedir (1).

İnme, disfaji ve yutma bozukluğuna yol açan ve neticesinde aspirasyon riskine sebep olabilen en önemli nörolojik sorunlar arasında yer alır (2). İnme geçirenlerde yetersiz beslenme, daha kötü bir fonksiyonel durum ve daha yüksek komplikasyon oranı ile ilişkilidir (3). İnmeden sonra görülebilen disfaji beslenme ile ilgili riskleri daha da artırır. Birçok hasta, yutma fonksiyonunun iyileşmediği veya beslenme özerkliğinin geri dönmediği durumlarda akut fazda ve sonrasında özel beslenme desteğine ihtiyaç duyar (4). Bu hastalarda disfajiye bağlı komorbiditelerin önlenmesi ve tedavinin erken başlanabilmesi için yetersiz beslenme riskinin erken tespiti büyük önem taşır (3).

İnme hastaları arasında yetersiz beslenme, malnütrisyonun sebep olarak kötü prognoza katkıda bulunan önemli bir sorundur (5). Dikkat edilmediği takdirde beslenme bozuklukları; disfaji, depresyon, iletişim güçlüğü, beslenmede başkasına bağımlı olma sebebiyle ilerleyebilir. İnmeli hastaların yaklaşık yarısında beslenme bozukluğu gelişir ve bu durum tıbbi iyileşmeyi geciktirir. Malnütrisyonun önlenmesi fonksiyonel iyileşme için büyük önem taşır (6). Artan katabolizmaya ek olarak inmeye gelişen bilinç bozukluğu, yutma sorunları, duysal sorunlar, harekette azalma ve depresyon gibi psikolojik sorunlar da beslenme ve hidrasyonu bozarak malnütrisyon gelişimine sebep olur. Malnütrisyon inme hastalarındaki en önemli kötü prognostik kriterlerdendir (7). Yetersiz beslenmesi bulunan akut inme evresindeki birçok yaşlı hastada, hastanede kaldıkları süre boyunca tıbbi durumlarında kötüleşme ve taburculuk sonrası kötü prognoz gözlenmiştir (8).

Çalışmamızda inmeli hastalarda yutma güçlüğü görülme sıklığı ile disfaji ve malnütrisyonun incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde disfaji ve malnütrisyon ilişkisini inceleyen başka çalışmalar yer almaktadır. Bizim çalışmamızda farklı olarak malnütrisyonun disfaji ile ilişkisine ilaveten inmeli hastalarda malnütrisyonun fonksiyonelliğe olan etkileri ön planda incelenmiştir. Çalışmada malnütrisyon ve disfajinin diğer parametre-

ler ile (yaş, cinsiyet, inme süresi, motor kabiliyet, fonksiyonel düzey) ilişkisi analiz edilerek incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma prospektif, kesitsel olarak planlanmıştır. İnme tanısı ile rehabilitasyon programına alınan 40-80 yaş aralığında 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öncesi Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.11.2019 tarih ve 2019-22/10 sayılı onay alınmıştır. Araştırma, çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olacak şekilde Helsinki Deklarasyonu kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. İnmeli hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), inme sonrası kilo kaybı ve disfaji varlığı ve hastaların inme süresi (ay olarak) not edilmiştir. İnmeli hastaların nütrisyonel durumları; serum albümin ve lenfosit düzeyleri, hasta başı EAT-10 yutma fonksiyonu tarama testi, Nütrisyon risk indeksi (NRI), Prognostik nütrisyonel indeks (PNI), Nottingham nütrisyonel tarama testi (NTT) ile değerlendirilmiştir. Hastaların fonksiyonel durumları Brunnstrom motor evrelemesi ve Fonksiyonel ambulasyon skalası (FAS) ile değerlendirilmiştir. Çalışmada her hastanın komorbid durumları ayrıca değerlendirilmiştir. Cerrahi, sistemik hastalık, gastrointestinal girişim, ciddi kognitif bozukluk, enfeksiyon, malignite, organ yetmezlikleri gibi disfaji ve malnütrisyonun sebep olan komorbiti bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca hastalara dental inceleme yapılarak doğal veya protez halinde yeterli sayıda (minimum 20 adet) dişi bulunan hastalar çalışmaya alınarak dişleri az olan/olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplanan veriler katılımcıların gizlilikleri korunarak işlenmiş ve uygun istatistiksel yöntemler ile analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 40-80 yaş arasında olmak
- Son 24 ay içerisinde iskemik veya hemorajik inme geçirmiş olmak
- Oral beslenebiliyor olmak
- Araştırmaya rıza göstermek

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Bilinen üst gastrointestinal cerrahi veya girişim öyküsü
- İnme dışında yutma veya beslenmeyi etkileyecek hastalık varlığı (akalazya, gluten hipersensitivitesi, skleroderma vb.)
- PEG/jejunostomi/ileostomi ile beslenen hastalar



- Ciddi kognitif disfonksiyon
- Enfeksiyon
- Malignite
- Gebelik
- Ağır sistemik hastalıklar
- Aktif kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar
- Periton ya da hemodiyaliz alan son evre böbrek hastaları
- Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar
- Kontrol altına alınmayan kalp yetmezliği bulunan hastalar

### EAT-10 yutma fonksiyonu tarama testi

EAT-10 yutma değerlendirme testi olarak disfaji riskini ölçmek ve erken multidisipliner müdahaleye ihtiyaç duyan bireyleri belirlemek için geçerli ve sağlam bir öz değerlendirme aracı olarak kabul edilir. Testin 10 basit sorusu vardır ve bir yutma probleminin bireyin hayatına getirebileceği işlevsellik, duygusal etki ve fiziksel semptomlar hakkında bilgi sağlar. Her soru semptomun şiddetine göre 0,1,2,3,4 puan ile punlandırılır ve en yüksek skor 40 olup en kötü yutma problemi ifade eder. EAT-10 puanı 3 ve üzeri hastalar yutma problemi açısından yakından izlenmelidir (9).

### Geriatrik nütrisyon risk indeksi (GNRI)

GNRI, hastaların beslenme durumunu değerlendirmek için evrensel olarak benimsenmiş bir ölçektir. Hastalarda beslenme riskini göstermesi yanında yaşlılarda diyaliz, kardiyovasküler hastalar ve sağlık bakımının prognozu için belirlenmiş bir öngörü indeksidir. GNRI formülüne göre nütrisyon risk indeksi puanı şu şekilde değerlendirilir:  $GNRI: 1.519 \times \text{Albumin (gr/l)} + 41.7 \times \text{mevcut ağırlık (kg)} / \text{ideal ağırlık (kg)}$ . Bu GNRI değerlerinden, beslenme ile ilgili 4 derece risk önceki araştırmalara göre derecelendirilmiştir: yüksek risk (GNRI < 83.5); orta risk (GNRI 83.5-97.5); düşük risk (GNRI 97.5-100) ve risk yok (GNRI > 100) (10).

### Prognostik nütrisyonel indeks (PNI)

PNI hastanın kan albümin ve lenfosit sayısı değerleri kullanılarak geliştirilmiş, hastaların beslenme riskini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Serum albümin (g/dl) + (5 × toplam lenfosit sayısı (10<sup>9</sup>/l)) formülü ile indeks puanı hesaplanır. Düşük PNI (< 46.8) puanı yüksek beslenme riskini gösterirken yüksek PNI (> 46.8) puanı düşük beslenme riskini gösterir (11).

### Nottingham nütrisyon tarama testi (NTT)

Nütrisyon taramaları beslenme riskini saptamak, erken müdahaleye imkan vermek ve prognozu etkilemek için kullanılır (8). Tarama formunda hastaların demografik ve boy-kilo bilgileri sorgulandıktan sonra dört parametre incelenir: BKİ, hastada son 3 ay içindeki istenmeyen kilo kaybı, son ayda gıda alımına azalma ve stres faktörü/hastalığın ciddiyeti incelenir. En kötü durumu gösteren hastanın alabileceği en yüksek skor 7 olmak üzere toplam skor incelenir. 0-2 puan arasında beslenme riski minimumdur. 3-4 puanlarda izlem, haftalık kontrol ve gıda kayıt tablosu gerekirken 5 ve üzeri puanlarda ciddi beslenme riski mevcut olup yakın izlem ve özel diyet önerilerinde bulunulur (12,13).

### Brunstrom motor evrelemesi

İnmeli hastaların motor fonksiyonlarındaki iyileşme aşamalarını değerlendirmek için kullanılır. Motor gelişim aşamaları 1'den 6'ya kadar sınıflandırılır. Evre 1 en düşük evre olup flask durumu ifade ederken, evre 6 izole eklem hareketlerinin tamamlandığı en iyi durumu ifade eder (14).

### Fonksiyonel ambulasyon skalası (FAS)

Hastaların ambulasyon yeteneklerini değerlendiren skaladır. FAS 0: yürüyemez veya 2 kişi yardımıyla yürür; FAS 1: bir kişinin sürekli destek ve gözetiminde yürür; FAS 2: bir kişinin hastanın ağırlığını taşımaksızın dengeye verdiği yardımla yürür; FAS 3: bir kişinin gözetim desteği ile yürür; FAS 4: bağımsız yürür ancak merdiven ve engebeye yardım alır; FAS: 5 her hızda ve zeminde bağımsız yürür durumu ifade eder (14).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Sonuçlar oran, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tüm inme hastaları kendi içerisinde gruplandırılmış ve gruplar arası karşılaştırma Independent Sample T testi veya Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Korelasyon analizleri Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arası bağımlılık Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p < 0.05 olarak kabul edilmiştir. Yapılan güç analizi sonucunda grup 1 ortalama: 39.83, grup 1 standart deviasyon: 10.01 ve grup 2 ortalama: 36.22, grup 2 standart deviasyon: 11.94 ve grup 1/grup 2 oranı 1 olarak değerlendirildiğinde tip 1 hata 0.05 testin gücü 0.80

olarak kabul edilerek minimum örneklem büyüklüğü 60 hasta olarak hesaplanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya inme süreleri median 5.5 ay (min 1-max 24 ay) olan ortalama yaşı 61.1±7.0 yıl olan 22 erkek ve 38 kadın inme hastası dahil edildi. BKİ ortalaması 28.3±5 kg/m<sup>2</sup> idi. İnme sonrası total kilo kaybı median 2.5 kg (min 0- max 30 kg) idi. EAT-10 ölçeğine göre 60 hastanın 14'ünde (%23.3) disfaji tespit edildi. Albümin değeri ortalaması 4.1±0.45 g/dl, lenfosit ortalaması 1.9±0.57x10<sup>3</sup>/mL idi. NRI total değeri ortalama 103.1±8.6; PNI değeri ortalama 51.5±5.8 idi. NTT indeksine göre 0-2 puan alan 36 (%60), 3-4 puan alan 17 (%28.3), 5 ve üzeri puan alan 7 (%11.7) hasta vardı. Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı verileri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Grubu EAT-10 ölçeğine göre disfajisi var ve yok olarak iki gruba ayırdığımızda yaş (p=0.037), kilo kaybı (p=0.019), albumin (p=0.031), NRI (p=0.029), PNI (p=0.024), NTT indeks (p=0.011), üst ekstremitte Brunnstrom (p=0.017), alt ekstremitte Brunnstrom (p=0.005), el Brunnstrom (p=0.021), FAS (p<0.001) parametreleri arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ve **Tablo 2**'de özetlendi. Buna göre disfajisi olan hastaların daha ileri yaşta, kilo kaybı daha fazla (sebe-sonuç ilişkisi), albüminleri düşük, NRI ve PNI daha düşük, NNI daha yüksek ve nörolojik seviye ile ambulasyonları daha düşük düzeyde olan hastalardan oluştuğu görüldü. Çalışmamızda disfajisi bulunan ve bulunmayan iki grup arasında EAT-10 ölçeğine göre inme süresi (p=0.55), cinsiyet (p=0.48), BKİ (p=0.825), lenfosit sayısı (p=0.207) ve malnütrisyon şiddeti (p=0.081) için anlamlı farklılık bulunmadı.

**Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı verileri**

	Mean±SD / median (minimum-maksimum) (N=60)
Yaş (yıl)	61.1±7.0
İnme süresi (ay)	5.5 (min 1- max 24)
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.3±5
Total kilo kaybı (kg)	2.5 (min 0- max 30)
EAT-10	2 (min 0-max 22)
Albümin (g/dl)	4.1 ±0.45
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /mL)	1.9±0.57
PNI	51.5 ±5.8
NRI	103.1±8.6

BKİ: Vücut kitle indeksi PNI: Prognostik nütrisyonel indeks NRI: Nütrisyonel risk indeksi EAT-10: Yutma fonksiyonu tarama testi

Grubu NRI=97.5 değeri temel alınarak 'düşük malnütrisyon' veya 'malnütrisyon yok' bir grup; orta veya ağır malnütrisyon bir grup olacak şekilde iki gruba ayırdığımızda inme süresi (p=0.041), yaş (p<0.001), kilo kaybı (p<0.001), EAT-10 skor (p<0.001), albümin (p<0.001), NRI (P<0.001), PNI (p<0.001), üst ekstremitte brunnstrom (p=0.045), el brunnstrom (p=0.05), alt ekstremitte brunnstrom (p=0.001) ve FAS (p<0.001) değerlerinde anlamlı farklılık tespit edildi. Buna göre orta ve ağır malnütrisyonlu grup inme süresi kısa, ileri yaşta, total kilo kaybı daha yüksek, disfajisi olan, albümini düşük, PNI düşük, NTT indeksi yüksek, üst ekstremitte-alt ekstremitte-el brunnstromları ve FAS skorları daha düşük seviyede olan hastalardan oluşmakta idi (**Tablo 3**). Grubu kadın-erkek cinsiyet yönünden iki grupta incelediğimizde ise parametrelerde benzer bulgular elde edildi. İnme süresi için iki grup arasında EAT-10 ölçeğine göre disfaji açısından anlamlı fark bulunmamışken; NRI'ya göre malnütrisyon açısından yapılan incelemede iki grup arasında inme süresinin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptandı.

## TARTIŞMA

Disfaji, yaşlı hastalar arasında yaygın görülen bir problemdir. İleri yaşta sık görülen inme ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar, disfajinin varlığı ve ciddiyetinde önemli rol oynayan faktörlerdir. İnme hastalarında gelişen disfaji, beslenme eksiklikleri ve artmış pnömoni riski ile ilişkilidir. Disfaji, inme sonrasında %30-65 oranında gözlenir. Birçok hasta inme sonrası ilk ay içinde kendiliğinden fonksiyonel yutma sağlarken, bazı hastalarda 6 aydan sonra da yutma güçlüğü devam eder. İnme sonrası disfaji ile ilişkili komplikasyonlar arasında malnütrisyon, pnömoni, dehidratasyon, daha kötü uzun vadeli prognoz, artmış hastanede kalış süresi, uzayan tedavi süreci ve artan mortalite bulunur. Bu komplikasyonlar, hastaların fiziksel ve sosyal yeterliliğini olumsuz etkiler (15).

İnmenin akut fazında, hastaların %40-60'ının yutma güçlüğü yaşadığı bildirilmektedir. Bu zorluklar, yetersiz gıda ve sıvı alımı sebebiyle malnütriyona sebep olur. Azalan yiyecek ve sıvı alımı; yutma mekanizmasındaki azalan bilinç düzeyi, fiziksel zayıflık veya koordinasyon eksikliklerinin sonucunda gelişir. İnme sonrası disfaji varlığında malnütrisyon olasılığı artarken, akut dönemde daha sık gözlenir. Malnütrisyon prevelansı akut rehabilitasyon sonrası dönemde %45'e kadar çıkmaktadır. Disfaji ile ilişkili akut azalmış gıda ve sıvı alımı, sonraki

rehabilitasyon süreçlerinde artan yetersiz beslenmeye katkıda bulunan bir faktördür (15).

Araştırmamızda inmeli hastalarda yutma güçlüğü görülme sıklığı ile beslenme durumlarının araştırması ve malnütrisyonun tıbbi durumlara etkisinin incelenmesi amaçlandı. İnme sonrası gelişen disfaji ve beslenme riskinin, hastaların tıbbi ve sosyal durumuna olan etkileri saptanmaya çalışıldı.

Abubakar ve ark. tarafından inme hastalarında disfaji varlığının su yutma testi ile saptandığı çalışmada akut inmeli 94 hasta (53 erkek ve 41 kadın) incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $55.51 \pm 15.7$  yıldır ve 32 (%34.4) hastada başvuru anında disfaji saptanmıştır. Disfajinin akut evrede daha sıklıkla ortaya çıktığı, inme şiddeti ve kilo kaybıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise hastaların dörtte birinde disfaji tespit edildi. Çalışmamızda Abubakar ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde inmenin şiddetiyle ilişkili olarak, ileri yaşta daha sık disfaji görüldüğü saptandı. Çalışmamızda EAT-10 ölçeğine göre yapılan incelemede iki grup arasında disfaji ve inme süresi arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Çalışmalarda gösterilen bu ilişkinin bizim çalışmamızda gösterilememesinin, seçilen örneklemin 60 hasta ile sınırlı tutulmasından ve disfajisi tespit edilen hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yüksek inme şiddetinin daha fazla disfajiye sebep olması; inmeye bağlı gelişen komorbiditelerin, tıbbi ve sosyal durumda genel kötüleşmeye yol açmasıyla ilişkili olabilir.

Henke ve ark. tarafından yapılan çalışma iskemik inmenin akut fazında disfajinin değerlendirildiği çok değişkenli bir lojistik regresyon analizinde; ileri yaş, erkek cinsiyet ve daha yüksek inme şiddetinin inme sonrası disfajinin bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (17). Bizim çalışmamızda da Henke ve ark. ile benzer olarak ileri yaş, düşük Brunnstrom motor evrelemesi ve düşük FAS skorlarına sahip hastalarda disfaji insidansının daha yüksek olduğu saptandı. Buna göre fonksiyonel açıdan daha geri olan inme hastalarında daha fazla disfaji problemi görüyoruz diyebiliriz. Ancak bizim çalışmamızda EAT-10 ölçeğine ve NRI'ya göre yapılan değerlendirmede kadın-erkek cinsiyet için disfaji açısından anlamlı fark bulunmadı. Kilo kaybı ile disfaji arasında ise anlamlı ilişki tespit edildi. Disfajili hastalarda daha fazla kilo kaybı olması sebep-sonuç ilişkisi ile açıklanabilir. Disfaji sebebiyle kilo kaybeden hastalarda gelişen malnütrisyon disfajinin şiddetini daha da artırmaktadır.

Andrade ve ark. tarafından disfaji taraması yapılarak yetişkin ve yaşlı hastaların beslenme durumlarının EAT-10 ölçeğine göre analiz edildiği çalışmada disfajisi olan hastaların daha ileri yaşta olduğu gözlenmiştir. BKİ ve kadın-erkek cinsiyeti disfaji açısından istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da Andrade ve ark. ile benzer şekilde BKİ ve kadın-erkek cinsiyetin disfaji açısından istatistiksel anlamlı farka yol açmadığı görüldü. Çalışmamızda ileri yaşın disfaji gelişiminde belirgin risk faktörü olduğu saptandı. Bu durum ileri yaşta gelişen nörolojik ve kronik sistemik hastalıkların yanında; kas tonusu ve güç kaybı, hassasiyet, hareket koordinasyonunda ve özofageal peristaltik reflekslerinde azalma, diş kaybı gibi yaşlanma ile ilgili fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanabilir.

Kokura ve ark. tarafından yapılan çalışmada, inme hastaları GNRI'ya göre incelenmiştir. İnme hastalarında düşük GNRI (<92) skorlarında ciddi malnütrisyon gözlemlendiği, hastaların günlük fonksiyonel bağımsızlıklarının azaldığı ve daha düşük fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FIM) skoruna sahip olduğu saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda hastalar GNRI sınır değeri 97.5 kabul edilerek 'düşük malnütrisyon' veya 'malnütrisyon yok' bir grup; orta veya ağır malnütrisyon diğer grup olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Buna göre orta ve ağır malnütrisyonlu grup; inmenin akut döneminde, ileri yaşta, total kilo kaybı daha yüksek, disfajisi olan, albümini düşük, PNI düşük, NTT indeksi yüksek hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca bu grupta üst ekstremitel-alt ekstremitel Brunnstromları ve FAS skorlarının daha düşük olduğu görüldü. Hastaların motor kabiliyetlerinin ve ambulasyon yeteneklerinin azalmasının, günlük fonksiyonel bağımsızlıklarının azalmasında ve daha düşük fonksiyonel bağımsızlık indeksi (FIM) skoruna sahip olmalarında etkili olduğu değerlendirilmiştir.

Vega ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastanede yatan 65 yaş üzeri hastalarla nütrisyon tarama testinin yüksek güvenilirlik ve geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya göre beslenme sorunu bulunan hastaların %80'i NTT ile saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda NTT 40-80 yaş arası inme hastalarında uygulandı. Çalışma hastalarımızın yaş ortalaması Vega ve ark.'nın çalışmasına göre daha düşüktü. Buna rağmen bu çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda da NTT indeksi daha yüksek olan (daha büyük riski gösterir) hastalarda daha fazla malnütrisyon geliştiği görüldü. Malnütrisyonu bulunan ve bulunmayan iki grupta NNI açısından anlamlı farklılık gözlemlendi. Bu durum hasta-

Tablo 2. Disfaji varlığına göre grup parametrelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Disfaji	n	Ortalama	Std. Dev.	p
İnme süresi	var	14	7.2	6.4	0.55
	yok	46	8.5	7.2	
Yaş*	var	14	66.6	11.3	0.037
	yok	46	59.5	10.7	
Cinsiyet	var	14	1.7	0.4	0.481
	yok	46	1.6	0.4	
BKİ	var	14	28.6	6.7	0.825
	yok	46	28.2	4.4	
Kilo kaybı*	var	14	7.6	7.7	0.019
	yok	46	3.2	5.3	
Albümin*	var	14	39.3	4.0	0.031
	yok	46	42.3	4.4	
Lenfosit	var	14	1.8	0.4	0.207
	yok	46	2.0	0.5	
Nütrisyon risk indeksi*	var	14	98.8	8.3	0.029
	yok	46	104.5	8.3	
Prognostik nütrisyonel indeks*	var	14	48.4	4.9	0.024
	yok	46	52.4	5.8	
Nottingham nütrisyon*	var	14	1.9	0.8	0.011
	yok	46	1.3	0.6	
Üst ekstremitte Brunnstrom*	var	14	3.3	1.6	0.017
	yok	46	4.5	1.5	
El Brunnstrom*	var	14	3.3	1.6	0.021
	yok	46	4.5	1.5	
Alt ekstremitte Brunnstrom	var	14	3.5	1.5	0.005
	yok	46	4.7	1.2	
FAS*	var	14	1.4	1.7	0.000
	yok	46	3.8	1.7	
Malnütrisyon	var	14	3.0	1.1	0.081
	yok	46	3.5	0.8	

FAS: Fonksiyonel ambulasyon skalası, BKİ: beden kitle indeksi, \*Independent samples t test:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. **Nütrisyon risk indeksine göre parametrelerin değerlendirilmesi (NRI<97.5 orta-ağır malnütrisyon)**

	<b>Nütrisyon Risk indeksi</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Deviasyon</b>	<b>p</b>
İnme süresi*	>=97.50	46	9.2	7.0	0.041
	<97.50	14	4.9	6.0	
Yaş*	>=97.50	46	58.3	10.0	<0.001
	<97.50	14	70.4	9.9	
Cinsiyet	>=97.50	46	1.6	0.4	0.93
	<97.50	14	1.6	0.4	
BMİ	>=97.50	46	28.7	4.8	0.24
	<97.50	14	26.8	5.5	
Total kilo kaybı*	>=97.50	46	2.0	3.0	<0.001
	< 97.50	14	11.6	8.2	
EAT-10 ölçeği*	>=97.50	46	1.3	3.0	<0.001
	<97.50	14	7.2	8.1	
Albümin*	>=97.50	46	43.5	2.8	<0.001
	<97.50	14	35.4	3.5	
Lenfosit	>=97.50	46	2.0	0.6	0.155
	<97.50	14	1.8	0.3	
Prognostik indeks*	>= 97.50	46	53.7	4.3	<0.001
	<97.50	14	44.4	4.4	
Nottingham nütrisyon*	>=97.50	46	1.2	0.4	<0.001
	<97.50	14	2.4	0.5	
Üst ekstremitte Brunnstrom*	>=97.50	46	4,5	1,5	0.045
	<97.50	14	3,5	1,9	
El Brunnstrom	>=97.50	46	4,4	1,5	0.05
	<97.50	14	3,5	1,9	
Alt ekstremitte Brunnstrom*	>=97.50	46	4,8	1,2	0.001
	<97.50	14	3,4	1,3	
FAS*	>=97.50	46	3,8	1,5	<0.001
	<97.50	14	1,2	1,9	
Malnütrisyon*	>=97.50	46	3,9	,2	<0.001
	<97.50	14	1,8	,3	

FAS: Fonksiyonel ambulasyon skalası, BKİ: Beden kitle indeksi; \*Independent samples t test: p>0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi; gruplarda NRI<97.5 orta-ağır malnütrisyon şeklinde belirlendi; NRI: Nütrisyonel risk indeksi



ların erken dönemde tespitini sağlayarak, NNI'ye göre hastaları gıda kayıt tablosu ve diyet uygulamasına yönlendirmenin önemini ortaya koymaktadır. Bu sayede malnütrisyon gelişimi önlenerek hastanın tıbbi ve genel durumunda düzelmeye olanak sağlanacaktır.

Arnold ve ark. tarafından yapılan çalışmada 570 inme hastası Gugging yutma tarama testi kullanılarak disfaji açısından değerlendirilmiştir. 570 hastanın 118'inde (%20.7'inde) disfaji tanısı konmuş ve disfajili hastaların %50.9'unda disfaji taburculuk sonrasında da devam etmiştir. Disfajili hastaların %30.5'u şiddetli disfaji nedeniyle nazogastrik tüpe ihtiyaç duymuştur. Disfajik hastalarda disfaji olmayan hastalara göre daha uzun süre hastane yatışı gerekmiş ( $4.4 \pm 2.8$ 'e karşı  $2.7 \pm 2.4$  gün) ve eve taburcu oranı daha düşük olmuştur (%19.5'e karşı %63.7) (18). Bizim çalışmamızda EAT-10 yutma fonksiyonu taramasına göre incelenen 60 hastanın 14'ünde (%23.3) disfaji tespit edildi. Çalışmamızda inme hastaları NTT'ye göre değerlendirildi. Hastalığın ciddiyeti ve stres faktörlerinin (komorbid sistemik ve kronik hastalıkların) varlığında hastalarda malnütrisyon oranının arttığı görüldü. Arnold ve ark. ile uyumlu şekilde erken inme süresine sahip hastalarda ve inme şiddetinin arttığı durumlarda disfaji oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Disfajisi bulunan hastalarda Brunnstrom motor kapasitelerinin ve FAS evrelerinin daha düşük olduğu ve buna bağlı daha fazla kilo kaybı geliştiği gözlemlendi.

Carrion S ve ark. tarafından yapılan çalışmada disfajinin klinik olarak Hacim-viskozite Yutma testi ve Mini Beslenme Değerlendirmesi ile incelendiği akut dönem, 70 yaş ve üzeri, 1662 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların %47.4'ünde disfaji ve %30.6'sında malnütrisyon gözlenmiştir. Her iki durum da multimorbidite ve zayıf fonksiyonel kapasite ile ilişkili görülmüştür. Bununla birlikte, disfajili hastalarda düşük fonksiyonel durumları ve daha düşük albümin seviyeleriyle birlikte artmış malnütrisyon prevalansı saptanmıştır. Yaşlı hastalardaki disfaji prevalansı malnütrisyonun daha yüksek saptanmış ve disfajinin malnütrisyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da incelediğimiz NTT'deki verilere göre, Carrion ve ark. ile uyumlu şekilde; multimorbidite ve geriatric stres faktörlerinin hastaların zayıf fonksiyonel kapasiteleri ile ilişkili olduğu görüldü. Daha yüksek NNI puanına sahip hastalarda disfaji prevalansının arttığı saptandı. Yine benzer şekilde NRI ve PNI'ye temel oluşturan kan albü-

min seviyesi disfajisi bulunan hastalarda anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada akut inmeli hastaların beslenme göstergelerindeki değişiklikler çeşitli beslenme yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. 261 akut inmeli hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiş ve karşılaştırmalı analiz için katılımcıların NIH-SS skoru, Modifiye gugging yutma taraması, BKİ, kan albümin seviyesi, lenfosit sayısı, toplam protein düzeyi gibi beslenme durumu göstergeleri incelenmiştir. Hastaların yatışından 7 gün sonra yapılan incelemede enteral beslenme desteği alan grupta albümin ve toplam protein değerleri normal aralığın altında iken; disfaji saptanan grupta albümin ve lenfosit sayısı normal aralığın altındaydı. Disfaji olmayan grupta ise tüm beslenme göstergeleri için değerler normal sınırlar içindeydi (20). Obara ve ark. tarafından yapılan çalışmada da inme sonrası disfaji gelişen hastalarda birçok beslenme parametresinin düşük olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu şekilde disfajisi bulunan hastalarda kan albümin düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmasına karşın; iki grup arasında toplam lenfosit sayısı açısından anlamlı fark görülmedi. İncelenen çalışmalar inme sonrası disfaji yaşayan hastalarda birçok beslenme parametresinde düşüklük oluşabileceğini göstermektedir. Bu durumun beslenme yetersizliği bulunan hastalarda anabolizan baskın metabolizmanın katabolizan hale gelmesi sonucunda geliştiği düşünülmektedir.

İnmeli hastaların EAT-10 yutma fonksiyonu tarama testi, NRI, PNI, NTT ile değerlendirildiği çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Disfaji saptanan hastalarda görülen kilo kaybı, disfajinin ilerlemesine katkı sunarak malnütrisyonuna sebep olmaktadır. EAT-10 ölçeğine göre disfajisi saptanan hastalarda nütrisyon testleriyle yapılan taramalarda daha fazla malnütrisyon geliştiği görülmüştür. Bu durum disfajinin, malnütrisyonun önemli prekürsörü olduğunu göstermektedir. Disfaji ve malnütrisyon arasında sebep-sonuç ilişkisi bulunmaktadır. Disfaji yetersiz beslenmeye ve nihayetinde malnütrisyonuna sebep olurken; bu durum var olan disfajiyi derinleştirmektedir. Sonuç olarak hastanın nörorehabilitasyon başarısı olumsuz yönde etkilenmektedir. Disfaji inme hastaları için kötü prognostik kriterdir.

**Etik Onam:** Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.11.2019 tarih ve 2019-22/10 sayılı onay alınmıştır.

**Çıkar Çatışması ve Finans Durumu:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Yazar Katkı oranı:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler

## KAYNAKLAR

- Demir H. Nörojenik Yutma Bozuklukları. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 3. Baskı, Cilt 2, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2016, s:1177-1189.
- Smith EE, Kent DM, Bulsara KR. Effect of dysphagia screening strategies on clinical outcomes after stroke: A systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(3):123-128.
- López Espuela F, Portilla Cuenca JC, Holguín Mohedas M, Párraga Sánchez JM, Cordovilla-Guardia S, Casado Naranjo I. Nutritional status and the relationship regarding functional status after stroke. *Nutr Hosp*. 2017;34(5):1353-1360.
- Corrigan ML, Escuro AA, Celestin J, Kirby DF. Nutrition in the stroke patient. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(3):242-252.
- Chen N, Li Y, Fang J, Lu Q, He L. Risk factors for malnutrition in stroke patients: A meta-analysis. *Clin Nutr*. 2019;38(1):127-135.
- Çevikol A, Çakıcı A. İnme Rehabilitasyonu. Oğuz H, Çakırbay H, Yanık B. Tıbbi Rehabilitasyon, 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015, s:419-448.
- Sato M, Ido Y, Yoshimura Y, Mutai H. Relationship of malnutrition during hospitalization with functional recovery and postdischarge destination in elderly stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(7):1866-1872.
- Maruyama K, Nakagawa N, Koyama S, Maruyama JI, Hasebe N. Malnutrition increases the incidence of death, cardiovascular events, and infections in patients with stroke after rehabilitation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(3):716-723.
- Andrade PA, dos Santos CA, Firmino HH, Rosa C de OB. The importance of dysphagia screening and nutritional assessment in hospitalized patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(2):eAO4189.
- Luo H, Yang H, Huang B, Yuan D, Zhu J, Zhao J. Geriatric nutritional risk index (GNRI) independently predicts amputation in chronic critical limb ischemia (CLI). *PLoS One*. 2016;11(3):e0152111.
- Cheng Y, Li H, Li D, Liang L, Jia Y, Zou L et al. Prognostic nutritional index may not be a good prognostic indicator for acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2019;11;9(1):14717.
- Castro-Vega I, Veses Martín S, Cantero Llorca J, Salom Vendrell C, Bañuls C, Hernández Mijares A. Validation of nutritional screening Malnutrition Screening Tool compared to other screening tools and the nutritional assessment in different social and health areas. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):351-358.
- Isenring EA, Bauer JD, Banks M, Gaskill D. The Malnutrition Screening Tool is a useful tool for identifying malnutrition risk in residential aged care. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(6):545-550.
- Akdeniz D, Em S, Çağlayan M, Bozkurt M, Oktayoğlu P, Karakoç M et al. İnmeli hastalarda uyku kalitesi ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2015;20(2):86-91.
- Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Cray MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clinical Interventions in Aging*. 2012;7:287-297.
- Sa A, By J. Dysphagia following acute stroke and its effect on short-term outcome. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 2017;24(3):182-186
- Toscano M, Viganò A, Piero VD. Commentary: Early Screening Parameters for Dysphagia in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:148.
- Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, Meisterernst J, Schlager M, Mono ML et al. Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome. *PLoS One*. 2016;10;11(2):e0148424.
- Carrión S, Cabré M, Monteis R, Roca M, Palomera E, Serra-Prat M et al. Oropharyngeal dysphagia is a prevalent risk factor for malnutrition in a cohort of older patients admitted with an acute disease to a general hospital. *Clin Nutr*. 2015;34(3):436-442.
- Kim S, Byeon Y. Comparison of nutritional status indicators according to feeding methods in patients with acute stroke. *Nutr Neurosci*. 2014;17(3):138-144.
- Obara H, Tomite Y, Doi M. Serum trace elements in tube-fed neurological dysphagia patients correlate with nutritional indices but do not correlate with trace element intakes: case of patients receiving enough trace elements intake. *Clin Nutr*. 2008;27(4):587-593.

# Evaluation of Radiologic Findings and Lung Involvement Ratio in RT-PCR Positive Patients with COVID-19 Pneumonia

## RT-PCR Pozitif COVID-19 Pnömonili Hastalarda Radyolojik Bulguların ve Akciğer Tutulum Oranının Değerlendirilmesi

Bedriye KOYUNCU SOKMEN<sup>1</sup>, Soheil SABET<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Gayrettepe Florence Nightingale Hospital, Department of Radiology, Istanbul, Turkey

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pnömonisinin görüntüleme özelliklerini ve kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) ile COVID-19'daki pulmoner tutulumun derecesini gözlemek ve hastalık yükünü değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 20 Mart-20 Nisan 2020 tarihleri arasında retrospektif olarak hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara real time ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi uygulandı. PCR ve BT bulguları pozitif olan 257 hasta (yaş ortalaması 50; yaş aralığı ise 18-91) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları ve tutulum oranları belirlendi. Akciğer hastalığının tutulum oranı ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi incelemek için nonparametrik istatistiksel testler kullanıldı. Seksen yaş üstü grupta yüksek dansitede akciğer volümü daha yüksek bulundu.

**Bulgular:** SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 257 hasta (147 erkek ve 110 kadın) çalışmaya dâhil edildi. Yüksek dansiteli akciğer volümü erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksekti. 40-69 yaş arası hasta grubunda cinsiyetler arasında yüksek yoğunluklu akciğer hacminde anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ve tutulum erkeklerde daha yüksekti.

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda yaş grupları arasında 80 yaş üstü grupta akciğer tutulumu yüzdesinin daha yüksek olduğunu bulduk. Sonuçlarımız, en yüksek riskli hastaların ve özel tedavi stratejilerine ihtiyaç duyanların belirlenmesine yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer tutulumu, COVID-19 pnömonisi, Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

### Abstract

**Objective:** The purpose of this study was to observe the imaging characteristics of the COVID-19 pneumonia and extent of pulmonary involvement in COVID-19 with quantitative computed tomography (CT) and to assess of disease burden on.

**Material and Methods:** Patients were retrospectively enrolled in the study from March 20 to April 20, 2020. All patients underwent real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) testing. Two hundred and fifty seven patients (mean age 50 years; range 18-91years) with positive PCR and CT findings were included in the study. Lung computed tomography findings and involvement rates of all patients were determined. Nonparametric statistical tests were used to examine the relationship between the involvement ratio of lung disease and the age or sex.

**Results:** Two hundred and fifty seven patients (147 males and 110 females) with SARS-CoV-2 infection were enrolled. The high density lung volume was significantly higher in males than in females. A significant correlation was observed in high-density lung volume between the genders in the 40-69 age group and the involvement was higher in males. The high density lung percentage was higher in the group above 80 years old.

**Conclusion:** As a result, we found that among the age groups in our study, the percentage of lung involvement was higher in the group above 80 years old. Our results may help to identify the highest-risk patients and those who require specific treatment strategies.

**Keywords:** COVID-19 pneumonia, Lung involvement, Quantitative computed tomography

**Yazışma Adresi:** Bedriye KOYUNCU SÖKMEN, Demiroglu Bilim Üniversitesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Telefon:** +905057148355

**Email:** bedriyekoyuncu@yahoo.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-1470-803X, 0000-0002-9869-0905

**Geliş tarihi:** 07.05.2021

**Kabul tarihi:** 28.06.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.933505

## INTRODUCTION

The coronavirus disease, which first appeared in the Wuhan, Hubei Province, China in December 2019, is an extremely fast and infectious disease (1). This pneumonia outbreak was attributed to a novel coronavirus, a lipid-enveloped RNA virus, which was named by the International Committee on Taxonomy of Viruses severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (2).

On January 31, 2020, the World Health Organization declared the outbreak of coronavirus disease (COVID-19) a Public Health Emergency of International Concern (3). In March 11, 2020, Istanbul/Turkey had been reported first cases.

The disease spectrum is wide in patients infected with SARS CoV-2. Patients may be asymptomatic, and the virus can cause upper respiratory tract infection, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, multi-organ failure or even death. SARS-CoV-2 can be transmitted from human to human through respiratory droplets and contact.

Imaging plays an important role in the diagnosis and evaluation of the disease. Final diagnosis depend on real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) positivity for the presence of coronavirus (4,5). Because of the rapid spread of COVID 19, early diagnosis, treatment and isolation of the patient prevent community contamination. It is important because CT evaluation is faster since RT-PCR results give results in 5-6 hours.

The purpose of our study; the evaluation of imaging features (typical and atypical findings) of new coronavirus pneumonia (COVID-19 pneumonia) and determination of lung parenchymal involvement.

## MATERIALS AND METHODS

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This retrospective study was approved by institutional review board (Approved Number: 2020.07.03) at Demiroglu Bilim University, and written informed consent was waived. According to our hospital protocol, all patients with suspected COVID-19 routinely underwent non-contrast computed tomography (CT) examinations. For each patient, age, sex, and the lung involvement were considered for the analysis. Patients were also divided into seven groups according to age. Nonparametric statistical tests were used to ex-

amine the relationship between the involvement ratio of lung disease and the age or sex.

### Patients

A retrospective review was made of 455 consecutive adult patients (>18 years old) who underwent chest CT for investigating COVID-19 pneumonia from March 20 to April 20, 2020. Exclusion criteria were: 1) negative RT-PCR assay for SARSCoV-2; 2) negative chest CT; 3) inappropriate CT images including respiratory artifacts or CT images taken in expiratory phase; 4) inadequate segmentation by the software. Finally, a total of 257 patients (mean age 50 years; 147 males and 110 females) were included in the study.

For each patient, age, sex, lung CT findings and the lung involvement ratio were considered for the analysis. The selected patients were divided into seven groups according to age: 18–29 years (group A), 30–39 years (group B), 40–49 years (group C), 50–59 years (group D), 60–69 years (group E), 70–79 years (group F), and ≥80 years (group G).

### Imaging Technique

Chest CT examinations were performed on a 16-section scanner (Somatom Go Now, Siemens Healthcare). The scanning parameters were as follows: 120 kV; 250 mAs; rotation time, 0.8 second; pitch, 1.5. Images were reconstructed with a 1 mm slice thickness, using a high frequency reconstruction algorithm. Acquisitions were performed during a deep inspiration breath-hold, without contrast administration and standard dose.

### Image Interpretation

Two radiologists (B.K.S. and S.S , with 7 and 5 years of experience in thoracic imaging, respectively) retrospectively reviewed all chest CT images. The visual evaluations were determined by the consensus of two radiologists. On visual evaluation, the pattern of the abnormal attenuation as well as the involved lung lobes were recorded. CT scan of each patient was uploaded to commercial software, Myrian® (Intrasense, Montpellier, France) in DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) format. All evaluations were performed in new brand COVID-19 protocol. Airways, right and left lung parenchyma and involved hyper-attenuated areas were automatically detected. For evaluation of involved lung volume, lowest and highest HU (Hounsfield Unit) threshold was manually adjusted over intensity histogram of regions provided in the software workspace. For each patient, threshold adjustment was



optimized to cover the maximal involved area and minimal non-involved area and vascular structures with close HU values. Total lung volume, right and left lung volumes, involved total lung volume (hyper dense area), involved right and left lung volumes, involved lung ratio was recorded for each patient.

Chest CT imaging evaluation was done based on the report template created by RSNA for COVID-19 (6). We evaluated imaging features defined: ground-glass opacities (GGO), air space consolidation, mixed GGO and consolidation, crazy paving, reverse halo sign, morphology of GGO, centrilobular nodules, tree-in-bud, solid nodules, pulmonary cavities, bronchial wall thickening and mucoid impaction, smooth interlobular septal thickness severity, sub pleural bands, traction bronchiectasis, intrathoracic lymph node enlargement, vascular enlargement in the lesion, and pleural effusions.

### Statistical Analysis

All statistical analyses were undertaken using SPSS v.21 software (IBM, Armonk, NY, USA). Distribution of numerical variables was performed by Kolmogorov-Smirnov test. Comparison of non-parametric variables between independent groups was performed by Mann-Whitney-U, Kruskal Wallis and One-way ANOVA tests. A p value of <0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

The search identified 257 patients (147 males and 110 females) with PCR confirmed SARS CoV-2 infection. The median age was 50 years (interquartile range,

18–91 years). Of the included patients, 39 (14.8%) were from group A, 39 (15.2%) from group B, 42 (16.4%) from group C, 52 (20.3%) from group D, 49 (19.1%) from group E, 25 (9.8%) from group F and 11 (4.3%) from group G. For each age group, the sex of the patients, CT findings and lung involvement ratio were analysed. Since patients with typical lung CT positive findings were included in our study, ground glass opacity (GGO) involvement pattern was present in all patients. The laterality of the GGO in the 257 patients with confirmed COVID-19 pneumonia was as follows: right lung (43/257, 16.7%), left lung (16/257, 6.2%) and bilateral lung (198/257, 77%). The location of GGO were as follows: peripheral distribution (61/257, 23.7%), central distribution (14/257, 5.4%) and diffuse distribution (182/257, 70.8%). The predominant distribution of GGO were as follows: upper lobe (58/257, 22.6%), mid lobe (35/257, 13.6%) and lower lobe (164/257, 63.8%). The quantity of GGO had single (27/257, 10.2%) and multiple (230/257, 89.8%). Other lung CT findings are shown in **Table 1**.

Pulmonary involvement volumes and percentages were calculated for all patients in our study. These parameters were right lung volume (RLV), left lung volume (LLV), total lung volume (TLV), high density lung volume (HDLV), high density lung percent (HDLP), low density lung volume (LDLV), low density lung percent (LDLP), high attenuation right lung volume (HARLV), high attenuation left lung volume (HALLV). Pulmonary involvement volumes and percentages were compared between age groups and sex (**Figure 1,2 and 3**) (**Table 2**).

**Table 1. Imaging findings**

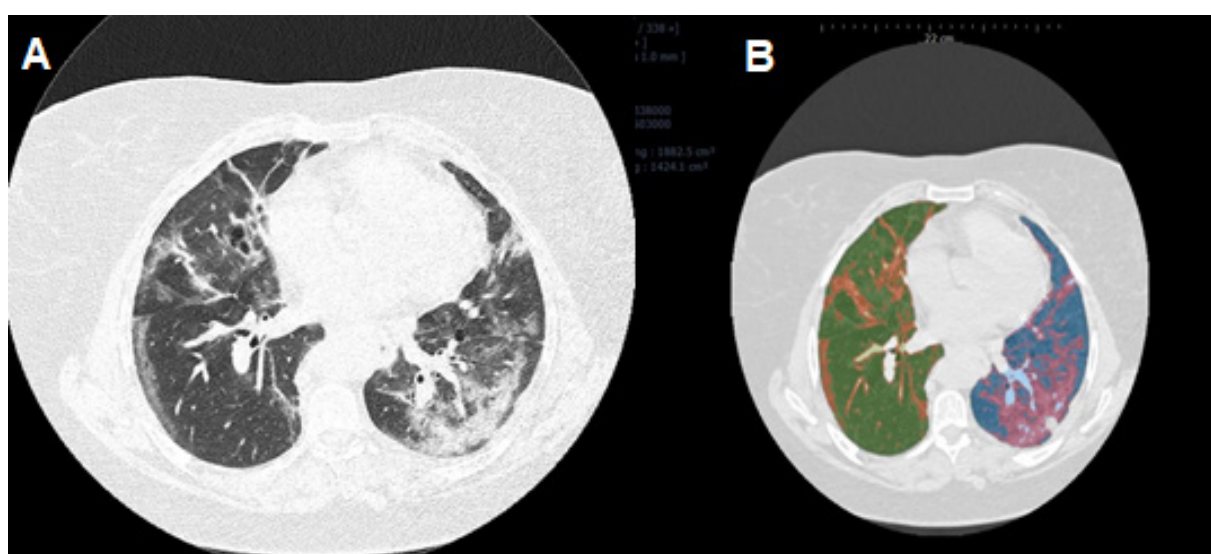
Imaging Feature	n (%)
<b>Pattern of opacities</b>	
GGO	257 (100%)
Mosaic attenuation	37 (14.5%)
Crazy Paving	75 (29.3%)
GGO with Consolidation	94 (36.7%)
Reverse Halo/Atoll sign	22 (8.6%)
Centrilobular Nodules/Tree-in-Bud	12 (4.7%)
Solid Nodules	10 (3.9%)
Air Space Consolidation	17 (6.6%)
Pulmonary cavities	10 (3.9%)
Vascular enlargement	165 (12.6%)
Subpleural bands	75 (29.2%)
Traction bronchiectasis	66 (25.7%)

(continues)

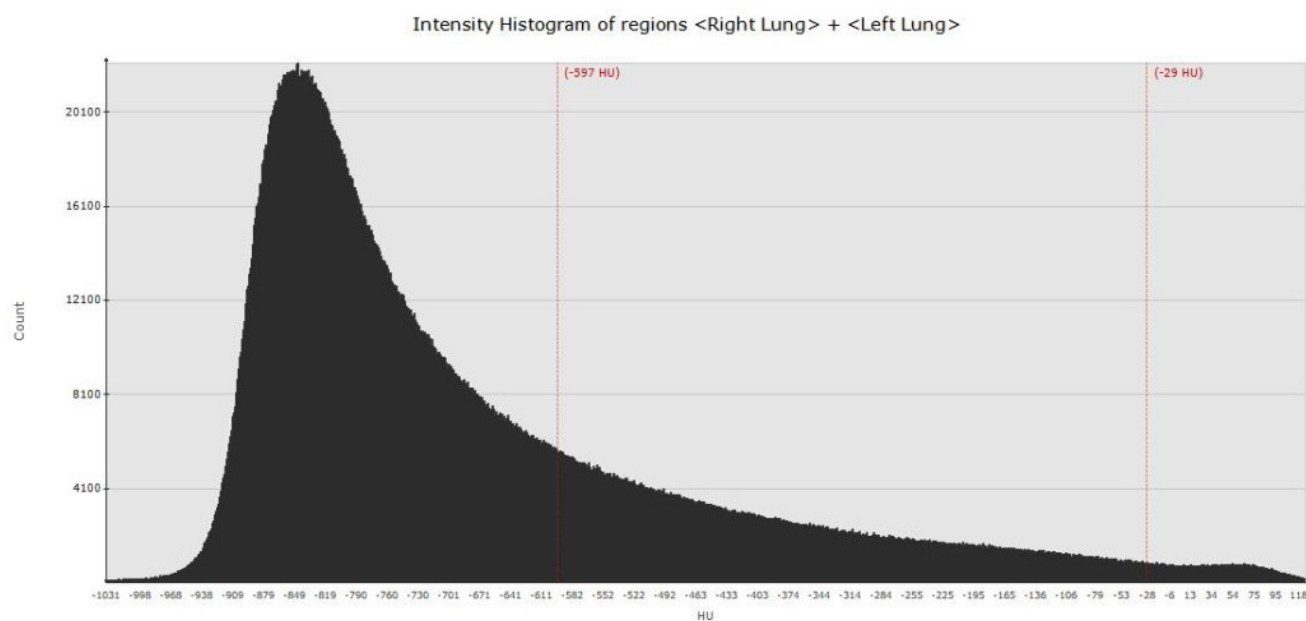


Morphology of GGO	Rounded: 84 (32.6%)
	Not Rounded: 35 (13.6%)
	Both: 138 (53.6%)
Lymphadenopathy	82 (31.9%)
Location of Lymphadenopathy	Hilar Mediastinal :40 (%48.7) Hilar&Mediastinal :42 (%51.3) Other
Pleural Effusion	Small :21 (%8.2)
	Medium :2 (%0.8)
	Large :2 (%0.8)
Muroid Impaction	12 (4.7%)
Bronchial all thickening	53 (20.6%)
Smooth Interlobular Septal Thickening Severity	Mild :49 (%19.1) Moderate :21(%8.2) Severe :1 (%0.4)

GGO: Ground-glass opacities



**Figure 1:** **A)** Chest CT findings of a 58-year-old female patient with confirmed COVID-19. GGO and left lung consolidation were observed. **B)** Chest CT of a 58 year old female with RT-PCR confirmed COVID-19 pneumonia uploaded in the workspace of Myrian software. Automatic measurement of right and left lung is shown and each area is illustrated with different colour. Areas in pink colour indicate high-attenuation parts which were interpreted as involved lung parenchyma. Right, left, total lung volumes, high density lung volume, high density lung percentage, high attenuation right and left lung volumes were measured 1882.5 ml, 1424.1 ml, 3240.6 ml, 840.4 ml, 25.4%, 372.5 ml and 476 ml respectively.



Lungs Volume = 3240.6 cm<sup>3</sup>

High Densities Volume ([-597, -29] HU): 840.7 cm<sup>3</sup> (25.4 %)

Low Densities Volume (< -597 HU): 2399.9 cm<sup>3</sup> (72.6 %)

**Figure 2:** Intensity histogram of the chest CT without contrast in this patient. Minimum and maximum HU thresholds were adjusted manually to completely cover the involved parenchyma and avoid other hyper dens structures. HU value range between -597 and -29 HU was the optimal one for this case.



**Figure 3:** A 3D image of processed chest CT of the patient in Surface view layout of Myrian software within COVID-19 protocol. Green and blue areas represent intact lung parenchyma, while the hyper-attenuated involved lung is identified as pink and red colour.

**Table 2. Lung involvement ratio for each age groups**

Age group	Total Lung Volume (mL)	High Density Lung Volume (mL)	High Density Lung Percentage (%)	High Attenuation Right Lung Volume (mL)	High Attenuation Left Lung Volume(mL)
A	4493±1174	429±247	10.06±6.91	224±134	204±120
B	4883±1334	452±248	9.83±8.57	236±133	215±119
C	4378±1307	562±277	13.53±7.97	293±152	270±137
D	4333±1440	614±400	14.82±9.88	345±230	300±199
E	4226±1349	706±377	18.45±12.06	377±193	329±191
F	3680±1197	765±549	21.87±16.18	407±287	356±271
G	2760±778	827±242	30.24±9.33	460±153	364±129

Mann-Whitney-U test showed that there was no significant difference in terms of involvement lung percentage between male and females in all patients ( $p=0.518$ ) and also in each age groups (**Figure 4**).

According to one-way ANOVA test, the total lung volume of group G was also significantly lower than that of other groups. The high density lung volume of group E, F and G was also significantly higher than that of groups A and B. The high density lung percent of group G was also significantly higher than that of groups A, B, C, D and E. The high attenuation right lung volume of groups E, F and G was also significantly higher than that of groups A and B. The high attenuation left lung volume of groups E and F was also significantly higher than that of groups A and B.

## DISCUSSION

CT imaging has become an efficient tool for screening COVID-19 patients and for assessing the severity of COVID-19. However, we know how important it is to accurately measure the severity of COVID-19, the percentage of infection in the whole lung. In the current study, we performed a quantitative CT analysis to assess the radiologic burden of COVID-19.

There are many studies evaluating the relationship between CT-based semi-quantitative score of pulmonary involvement in COVID-19 pneumonia with clinical staging and laboratory findings of the disease, and also investigating whether CT findings can predict the outcome of the disease (7).

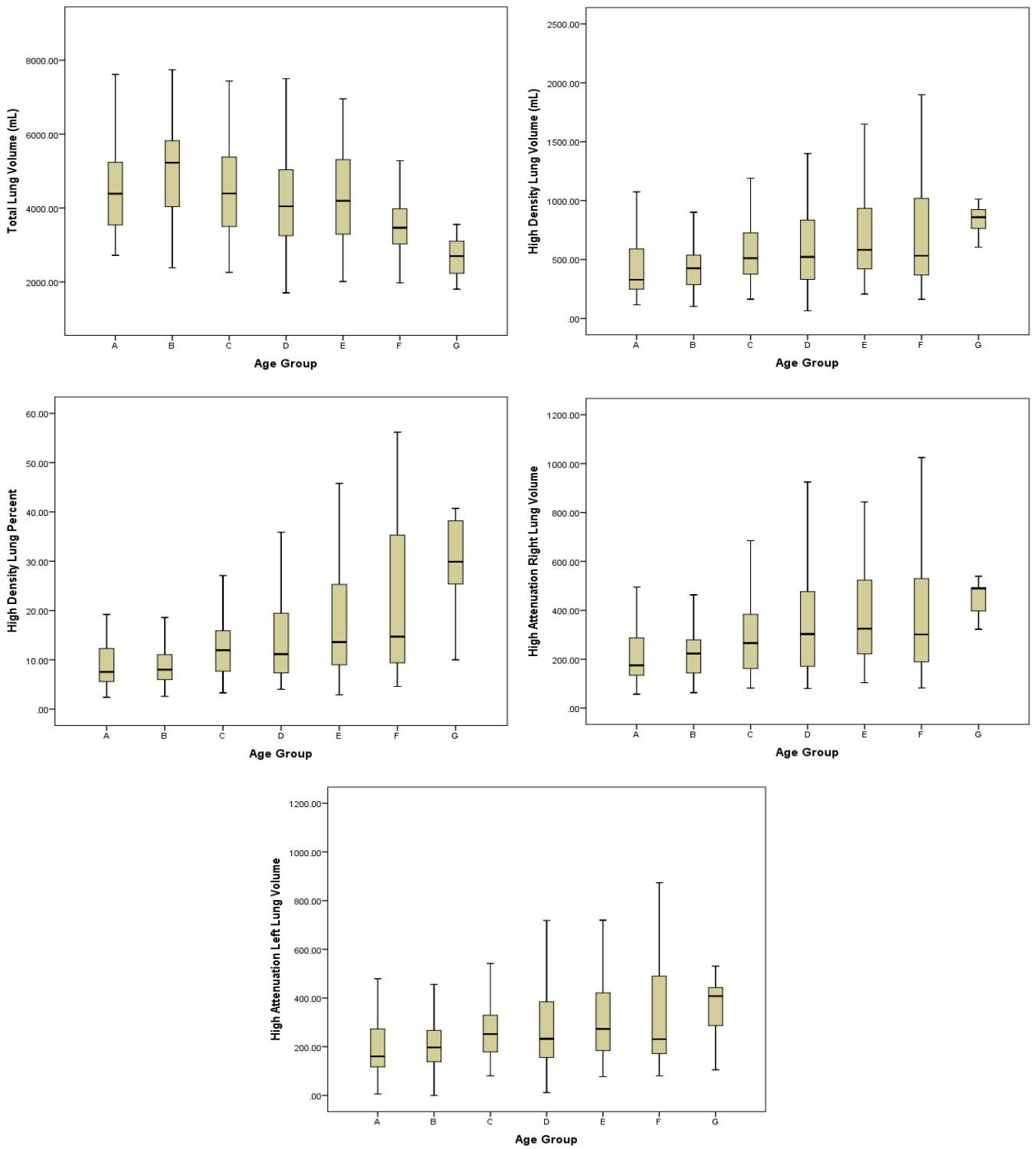
There is currently no prognostic and quantitative biomarker available to identify patients requiring immedi-

ate medical attention and to predict mortality rates (8). Therefore, CT scoring systems play an important role in determining disease severity. Since semi-quantitative scoring systems are visual assessment, quantitative assessment may be a better method for evaluating pulmonary involvement. We think that quantitative analysis is more valuable in determining lung involvement.

Yu et al. quantitatively analysed lung CT (QCT) findings in 52 patients infected with COVID-19 pneumonia, evaluated the importance of QCT in detecting and segmenting lesions, and investigated the relationship between QCT and disease development. The quantitative parameters included the lung volume (LV), total lesion volume (TLV), and percentage of abnormal opacity volume (lesion %). By histogram analysis, pixel ratio measurements related to mean density (MD) and ground glass opacity (GGO) were made. They found that the parameters related to QCT were related to the time of onset of symptoms (9).

QCT can provide quantitative indexes to describe both extent and density of abnormal opacity. In addition, the changes of QCT-related parameters can provide reference data for evaluating the progress of disease.

Cheng et al. evaluated semi-quantitative CT scoring with pneumonia severity index (PSI) in their study on 30 patients with COVID 19 pneumonia and lung CT involvement. In this study, the quantitative method-based ground glass opacity, consolidation and total lesion ratio show positive correlation with the semi-quantitative CT score. Specifically, it was concluded that both the percentage of consolidation and the percentage of total infection were higher in patients with PSI grade II-IV than



**Figure 4.** Box-and-Whisker plots showing the distribution of chest CT lung involvement parameters by age group.

the other group. This shows that the CT involvement percentage of the disease correlates with the severity of the disease (10).

In a study conducted with the X-ray semi-quantitative scoring system in 783 Italian patients, the Chest X-ray score was found to be higher in men over 50 years of age and women over 80 years old (11). However, as stated in many studies, lung CT is more sensitive in COVID-19 involvement compared to X-ray and provides quantitative measurements.

Our study has several limitations. First, the study population was relatively small. Second, it was a retrospective study, and that among them, it could not be compared between pulmonary involvement and patient comorbidities (hypertension, diabetes, cardiovascular disease, and oncological history), laboratory results or final outcome (recovery versus death).

### Conclusion

As a result, we found that among the age groups in our study, the quantitative value of lung involvement percentage was higher in the group above 80 years old. These quantitative results can be a guide for clinicians in disease progression and follow-up.

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

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

**Ethical Statement:** This retrospective study was approved by institutional review board (Approved Number: 2020.07.03) at Demiroglu Bilim University

### REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733.
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(3):105924.
3. World Health Organization website. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [www.who.int/news-room](http://www.who.int/news-room). Published January 30, 2020. Accessed February 25, 2020.
4. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3):2000045.
5. Rubin EJ, Baden LR, Morrissey S, Campion EW. Medical Journals and the 2019-nCoV Outbreak. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):866.
6. <https://radreport.org/home/50820/2020-04-16%2015:00:13>
7. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European Radiology* 2020 Jul 4:1-10.
8. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell* 2020;2:283-288.
9. Yu N, Shen N, Yu Y, Dang M, Cai S, Guo Y. Lung involvement in patients with coronavirus disease19 (COVID19): a retrospective study based on quantitative CT findings. *Chinese Journal of Academic Radiology* 2020(3):102-107.
10. Cheng Z, Qin L, Cao Q, Dai J, Pan A, Yang W et al. Quantitative computed tomography of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Radiol Infect Dis.* 2020 Jun;7(2): 55-61.
11. Borghesi A, Zigliani A, Masciullo R, Golemi S, Maculotti P, Farina D et al. Radiographic severity index in COVID19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients. *Radiol Med* 2020;125(5): 461-464.



# The Retrospective Analysis of Cutaneous Leishmaniasis Cases in Aydın Adnan Menderes University Research and Training Hospital Parasitology Laboratory

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında Kutanöz Leishmaniasis Tanısı Almış Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*

Ibrahim YILDIZ<sup>1</sup>, Erdogan MALATYALI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Aydın, Turkey

## Özet

**Amaç:** *Leishmania* türlerinin etken olduğu enfeksiyon hastalıklarının en yaygın formu olan kutanöz leishmaniasis (KL) ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Çalışmamızda son altı yılda saptanan KL olgularının ve enfeksiyonla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında Ocak 2015-Ekim 2020 tarihleri arasında KL tanısı alan olguları içermektedir. Farklı birimlerden KL şüphesiyle gönderilen olgularda direkt mikroskopi (DM) veya kültür yöntemleriyle tanı konulmuştur. Olguların cinsiyet, yaş, yerleşim yeri gibi demografik özelliklerine ek olarak, deri lezyonlarının lokalizasyonu, sayısı, süresi, tanı konulan dönem ve tanı konulma yöntemleri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Son altı yılda KL saptanan toplam 79 olgunun 42'sini (%53.2) erkekler 37'sini (%46.8) kadınlar oluşturmaktadır. Olguların yaş ortalaması 37.4±23.3 olup çoğunluğu (%55.7) kırsal kesimde ikamet etmektedir. Suriye'den göç edenler olguların %15.2'sini oluşturmaktadır. Lezyonlar büyük oranda hastaların yüzünde (%63.3) yer almakta olup lezyon şikayetinin başlaması ve tanı konulması arasında geçen süre ortalama 3.6±2.7 aydır. Olguların 59'unda (%74.7) her iki tanı yöntemiyle, 16'sında (%25.3) sadece kültür, dördünde (%5) ise sadece DM ile pozitiflik görülmüştür.

**Sonuç:** Çalışmamız KL'nin Aydın ili için önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca Suriye'den ülkemize göç edenlerin, hastalığın yayılmasında rolü olabileceği dikkati çekmektedir. Hastalığın laboratuvar tanısında DM'ye ek olarak kültür yönteminin de kullanılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Aydın, Leishmaniasis, Kutanöz, Prevalans, Türkiye

## Abstract

**Objective:** Cutaneous leishmaniasis (CL), the most common form of *Leishmania* infection, is endemic in our country. The study aimed to evaluate CL cases and infection-related factors in the last six years in Aydın Adnan Menderes University Research and Training Hospital Parasitology Laboratory.

**Material and Methods:** Our study included CL cases in Aydın Adnan Menderes University Research and Training Hospital Parasitology Laboratory from January 2015 to October 2020. The definitive diagnosis of CL was performed with direct microscopy (DM) or culture. Demographic characteristics of the cases (gender, age and residence), and localization, number, duration of skin lesions, period of diagnosis was analysed.

**Results:** In the last six years, 79 cases were diagnosed with CL, 42 (53.2%) were male, and 37 (46.8%) were female. The average age of cases was 37.4±23.3, most (55.7%) live in rural areas, and immigrants from Syria accounted 15.2% of the cases. Most lesions were on face (63.3%) and average period from lesion and diagnosis was 3.6±2.7 months. Positive results were obtained with both methods 59 (74.7%) of the cases, 16 (25.3%) with culture method, and four (5%) with DM.

**Conclusion:** Our study reveals that CL is still an important public health problem for Aydın. In addition, immigrants from Syria may have a role in the spread of the disease. It is thought that it is necessary to use culture method in addition to DM in the laboratory diagnosis of the disease.

**Keywords:** Aydın, Cutaneous, Leishmaniasis, Prevalence, Turkey

**Yazışma Adresi:** Erdoğan MALATYALI, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji AD

Zafer Mahallesi Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, 09100 Efeler, Aydın, Türkiye

**Telefon:** +905053800658

**Email:** erdogan.malatyali@adu.edu.tr

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-8525-6280, 0000-0002-3943-467X

**Geliş tarihi:** 18 Şubat 2021

**Kabul tarihi:** 11 Mart 2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.882533

## INTRODUCTION

Leishmaniasis, a vector-borne parasitic infectious disease, is considered as an important public health problem in our country. *Leishmania* spp. are the causative agents and the disease presents three different clinical forms in humans: cutaneous (CL), muco-cutaneous (MCL) and visceral leishmaniasis (VL) (1). The most common form of the disease is CL in Turkey and two species (*L. tropica* and *L. major*) are isolated from the patients. In addition, *L. infantum* and *L. donovani* are responsible for VL cases in our country (2,3). The infection is characterized by long-term nodular ulcerative lesions and heals spontaneously within a few years, leaving unpleasant atrophic scars. It is estimated that the annual incidence is 1.5-2 million around the world and the disease is endemic in about a hundred countries mostly in tropical and subtropical regions (4). According to the World Health Organization (WHO), the majority of CL cases are reported from Iran, Syria, Afghanistan, Algeria, Brazil, Colombia, Pakistan, Peru, and Saudi Arabia. Additionally, Turkey is included among the 21 countries where the disease is endemic (5).

In routine laboratories, the diagnosis of CL is made using direct microscopy or culture methods, and the detection of amastigotes in samples from skin lesions or the enrichment of promastigotes in the medium is accepted as the gold standard (6,7). In skin lesions, “tin-tack” sign of Hulusi Behcet and ulcers (volcano shape) are defined as characteristic features for diagnosis (8). The CL is endemic in the South-eastern Anatolia; however, the prevalence is increased recently in western regions of Turkey, particularly as a result of migration. In addition, large numbers of refugees and migrants from Syria have been located in Turkey since 2011 because of the civil war. Aydin is one of the most important CL focuses following the South-eastern Anatolia region and the frequency of the disease has been increased in the last 25 years (8).

In the present study, we aimed to evaluate the frequency of CL in Aydin, Turkey for the recent six years and to study some characteristics/factors that were related to the infection.

## MATERIALS AND METHODS

### Study population and ethical approval

The present study included CL cases that were diagnosed in the parasitology laboratory of Aydin University

Hospital from January 2015 to October 2020. The cases with suspected CL infection or lesions were sent from different clinics in the same hospital. The characteristics of individuals including age, gender, place of residence were recorded during sampling process. In addition, we observed the number, location, and duration of their lesions.

This study was approved by the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of the same university (2020/62).

### Laboratory diagnosis of CL

In the parasitology laboratory, thin smears from the lesions of cases were stained with Giemsa and amastigote form of the parasite was investigated. In addition, after injection of one milliliter (ml) of saline into the lesion, the contents of the lesion were aspirated and the fluid was inoculated in NNN medium. Following the one-week incubation at 25°C, the cultures were examined under light microscope for the presence of promastigotes. The cases were diagnosed with CL, if at least one of both methods was positive for the parasite.

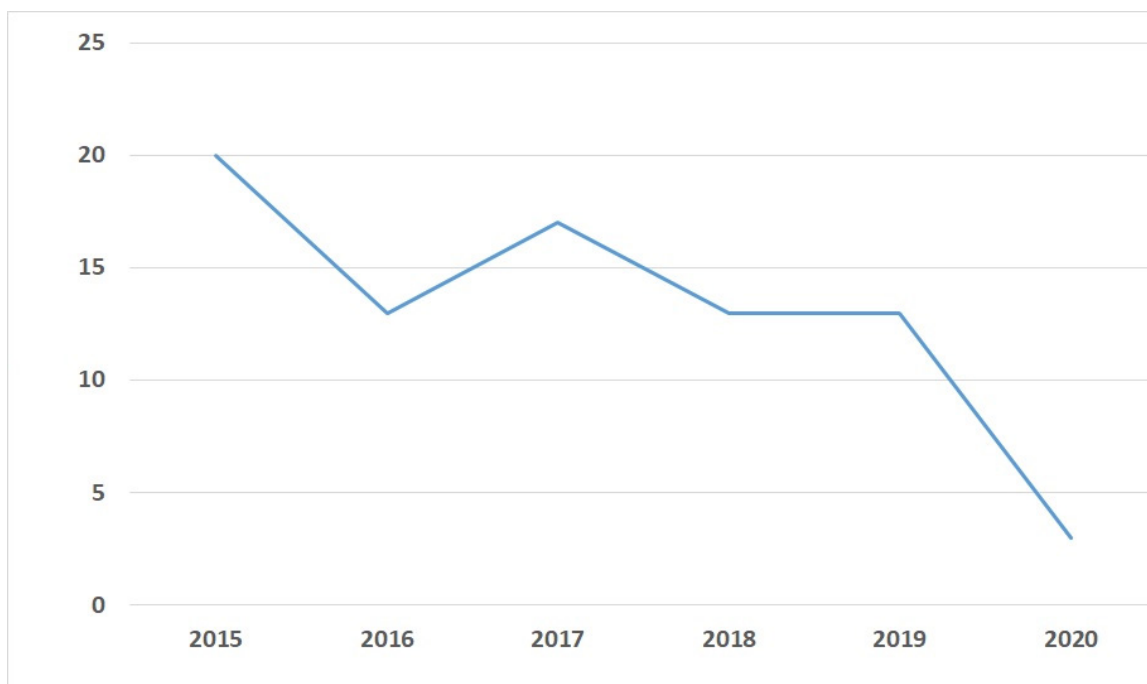
### Statistical analysis

In our study, we evaluated the sociodemographic characteristics of cases, lesion properties, and the annual and seasonal distribution of CL. Descriptive statistics were calculated using the “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19.0” package program.

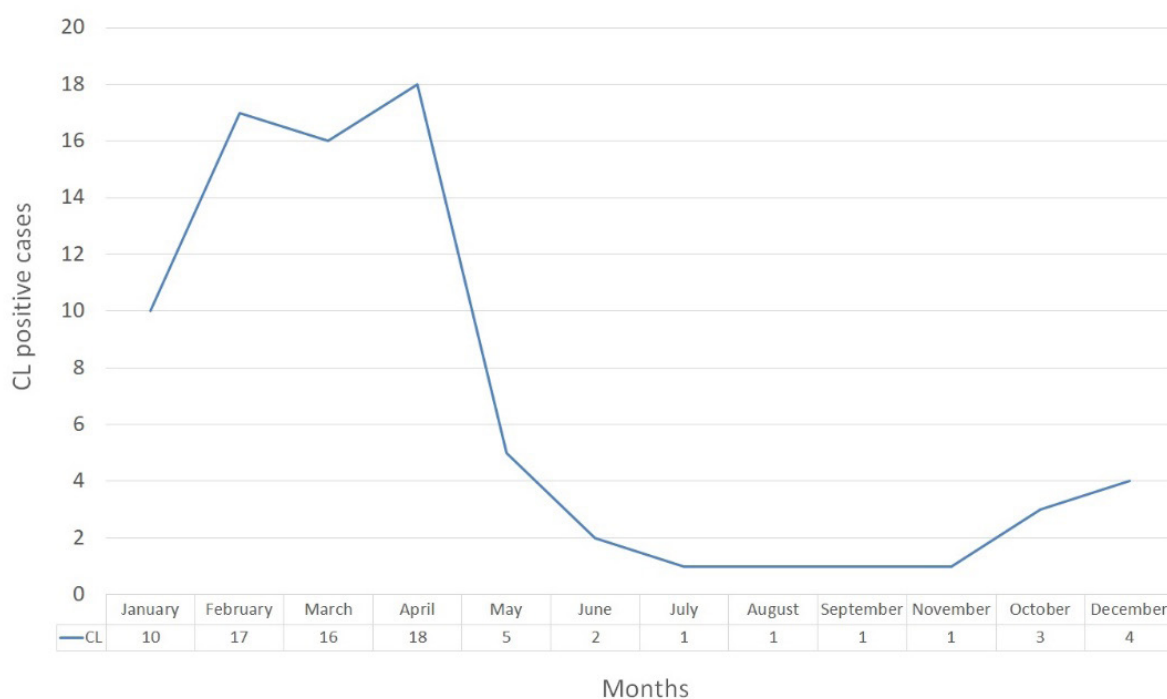
## RESULTS

In the study period, the overall number of cases diagnosed with CL was 79, the cases were sent from different clinics: the great majority (n=59, 74.7%) was from Dermatology, 15 (19%) was from Infection Diseases, and five (6.3%) were from Plastic and Reconstructive Surgery. The highest number of cases was detected in 2015 (n=20, 25.3%), followed by 2017 (n=17, 21.5%). The number of positive CL cases by years was presented (**Figure 1**). When the distribution by months was examined, it was observed that a great majority of the cases (n=65; 82.3%) applied to the hospital with pre-diagnosis of CL between December and April (**Figure 2**).

Almost an equal distribution of CL cases was detected in terms of gender, 37 (46.8%) were female and 42 (53.2%) were male. In addition, 12 of the cases (15.2%) were Syrian refugees. The age of the cases ranged from 1 to 85 years and the average was calculated as 37.4±23.3 years. In addition, 44 (55.7%) of the cases resided in ru-



**Figure 1.** Distribution of CL cases by years



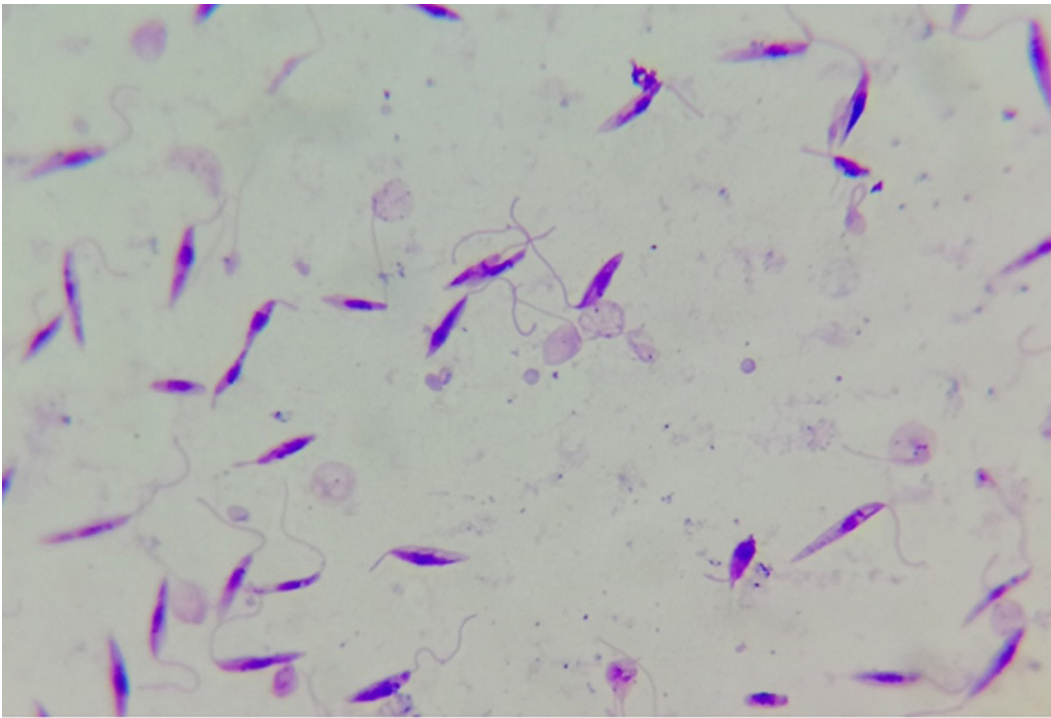
**Figure 2.** Distribution of CL cases by months

ral areas and 35 (44.3%) were living in urban (city or district centre).

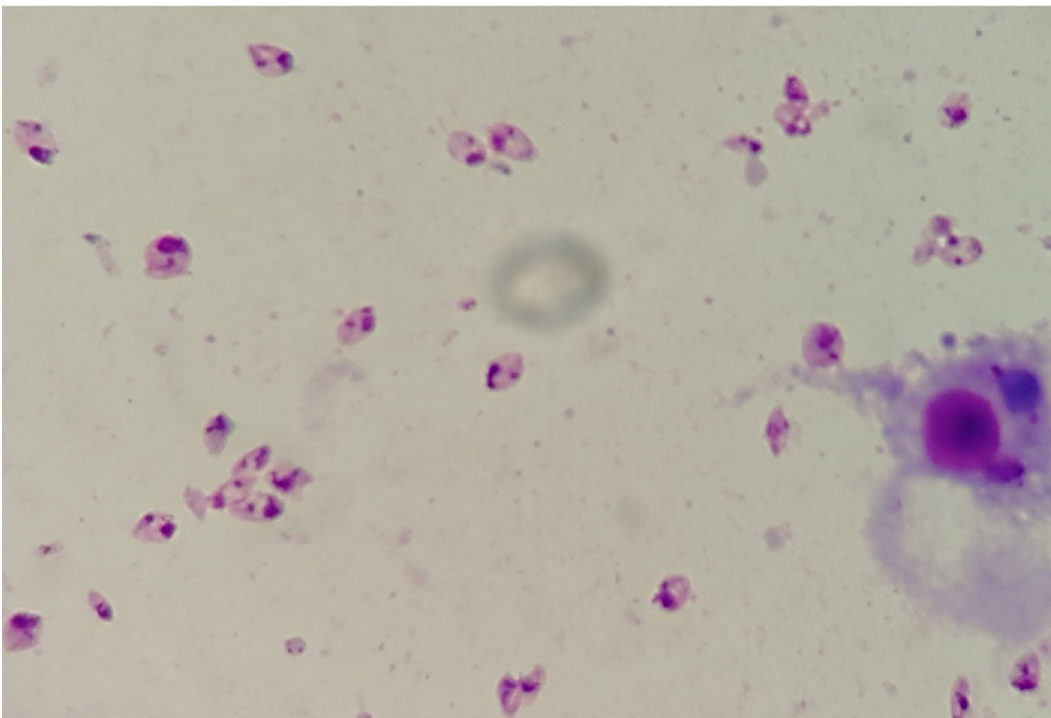
The total number of lesions in cases varied from one to 9 with a mean of  $2.1 \pm 1.6$ . Lesions were observed only in the face in 40 (50.7%) of the cases and 29 (36.7%) had lesions only in extremities. In addition, lesions were observed both on the face and extremities in 10 (12.6%) of the cases. The mean lesion time was  $3.6 \pm 2.7$  months

and 48 (60.8%) of the cases had lesions for less than three months.

In most of the cases ( $n=59$ , 74.7%), positive results were detected with both diagnostic methods (**Figures 3 and 4**). In addition, 16 of the cases (25.3%) were diagnosed with only the culture method, and in four (5%) only DM was positive.



**Figure 3.** *Leishmania* spp. promastigotes in NNN medium. (Giemsa, x100)



**Figure 4.** *Leishmania* spp. amastigotes in stained needle aspiration material. (Giemsa, x100)



## DISCUSSION

Turkey is among the countries where CL is endemic and the disease is considered as a public health problem (8). In our study, we analysed the CL cases for the last six years, there were 79 cases in total, and the annual average was 13.1. There were previous studies that reported CL frequency in the same city, Aydin: 73 CL cases in 1996-2000 (average 14.6); 159 cases in 1996-2004 (average 17.7), and 39 CL cases in 2012-2014 (average 19.5) (9-11). In addition, according to the records of the Health Directorate of Aydin, 45 CL cases were reported in 2001 (12). These data reported here appear to support the assumption that the number of CL cases in Aydin tends to decrease over the years. However, some factors probably limit the reliability of this assumption and should be taken into account more carefully. First, the studies generally consisted of the data from different health centres and was limited to hospital records. Secondly, different diagnostic methods were used and this caused inconsistency with the studies. For these reasons, it is thought that comprehensive field studies are required. Finally, it is important to note that the sudden decrease in 2020 (three cases) might be attributed to novel coronavirus (COVID-19) pandemic. It discouraged people to admit to the hospitals even they had lesions or complaints related to CL. Not only in positive CL cases, but also, we observed a sudden decrease in the number of patients who admitted to parasitology laboratory for other parasitic diseases such as giardiasis and enterobiosis during the same period in 2020.

When the seasonal distribution of CL cases was evaluated in the present study, it was observed that the infection was most frequent in the spring and winter. As we consider the climatic conditions in Western Anatolia, it is known that the common vector of CL, *Phlebotomus* species, are especially active in April-September. Infected individuals apply to health units for diagnosis and treatment after an incubation period of 2-8 months due to varying factors. Therefore, it is observed that the cases are usually diagnosed with CL in the winter and spring months (8,10,14). In our study, in parallel with these data, most of the cases (82.3%) were diagnosed between December and April, and it was observed that the patients were admitted to the hospital after a lesion complaint for an average of 3.6 months.

In most of the cases, CL lesions were on the face, it was followed by the extremities. It was an expected finding as we consider the transmission way of the para-

site and it was in accordance with many other studies (15,16). The human face is very favourable and easy to access for sand flies, and for the same reason they often suck blood from the extremities after the face. In a study from Antalya, 28 CL cases were included and it was reported that the lesions were most frequently observed in the face (64.2%) (17). In another study, this rate was reported as 67.1% (9). In our study, more than one lesion was observed in 12.6% of the cases and the mean lesion was found to be 2.1. In a study performed in Hatay, it was reported that 14.3% of the cases had more than one lesion (18). In a cross-sectional study in Sanliurfa, the average number of lesions was 1.78, while more than one lesion was observed in 19.1% of the children (19).

Environmental conditions, socio-economic status, demographic characteristics and personal habits are among the factors that affect the prevalence of leishmaniasis (20). *Phlebotomus* species, the well-known vector of leishmaniasis in our country, are less frequent in urban areas than in rural areas, because of the effective and intensive insecticide spraying for the control of flies. However, a similar fight in rural areas is not effective and feasible due to the presence of reservoir hosts and the wide spread of human population (21). In our study, it was observed that 55.7% of the cases resided in the village. Many studies have supported our finding and reported higher provenances in rural areas (9,22). We found that 53.2% of the positive CL cases were men. In the studies dealing with leishmaniasis and gender, it was reported that CL was more common in men, however there were studies that reported the opposite (14-16,23). In a study in Kahramanmaraş, it was reported that 12 (60%) of 20 CL cases and 50.9% of them in Hatay were male (24). It was observed that 20 CL cases reported in Antalya between 2004-2006 were equally distributed between genders (25).

Among the diagnostic methods for leishmaniasis, DM is the most preferred method in most of routine laboratories. Although the method has high specificity, its sensitivity is not considered sufficient (26). When the diagnostic methods were evaluated in our study, it was seen that DM alone was insufficient, and negative results were reported in approximately one out of every four cases. In another study, 34 (92%) of 37 cases were positive with culture, while 29 (78.4%) were positive with DM (11). In a study conducted in Iran, 76.7% positivity was detected with DM, while promastigote forms were observed in only 50% of the samples with the culture method (27).



In conclusion, our study points out that CL keeps public health importance by slight changes in some years and the risk of increasing in the forthcoming years. Periodical monitoring of CL prevalence is essential to provide proper treatment facilities and control of the infection in the region. Our study also emphasized the use of two separate methods for the accurate diagnosis of the disease.

**Acknowledgement:** We would like to thank Hatice Ertabaklar and Sema Ertuğ for their unwavering support in the realization of this study, reviewing the article and providing valuable suggestions..

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

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

**Ethical Statement:** This study was approved by the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of the Aydın Adnan Menderes University (2020/62).

## REFERENCES

- Özbel Y, Özensoy Töz S. Leishmaniasis. Özcel MA, Özbel Y, Ak M. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, 1. Baskı, İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları, 2007;197-244.
- Yıldız Zeyrek F, Töz S, Uluca N, Doni N, Toprak Ş, Özbel Y. Şanlıurfa'da Leishmania infantum'un etken olduğu kutanöz Leishmaniasis (şark çıbanı) olguları. Mikrobiyol Bul 2020;54(4):647-656.
- Özbilgin A, Harman M, Karakuş M, Bart A, Töz S, Kurt Ö et al. Leishmaniasis in Turkey: Visceral and Cutaneous Leishmaniasis caused by Leishmania donovani in Turkey. Acta Trop. 2017;173:90-96.
- Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a Review. F1000Res 2017;6:750.
- Dünya Sağlık Örgütü. Neglected tropical diseases/ Leishmaniasis. 14.12.2020 <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/leishmaniasis>.
- Zeyrek YZ, Erdoğan DD, Uluca N, Tümer S, Korkmaz M. Kutanöz Leishmaniasis tanısında serolojinin yeri. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2012;18:121-124.
- Aksoy AG, Öncel K, Özdemir OA, Pektaş B, Çavuş İ, Güngör S et al. An alternative biphasic nutrient medium for the diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. Mikrobiyol Bul 2015;49(2):266-271.
- Gürel MS, Yeşilova Yavuz, Olgen MK, Özbel Y. Cutaneous Leishmaniasis in Turkey. Türkiye Parazitol Derg 2012;36(2):121-129.
- Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B, Doyuran SE. Aydın ilindeki deri Leishmaniasisi olgularının retrospektif incelenmesi. Türkiye Parazitol Derg 2002;26:140-142.
- Ertabaklar H, Oncü S, Ertug S. A New Focus for Cutaneous Leishmaniasis in the West Coast of Turkey. Trop Doc 2005;35(3):189.
- Ertabaklar H, Çalışkan SÖ, Boduç E, Ertuğ S. Kutanöz Leishmaniasis tanısında direkt mikroskopi, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2015; 49:77-84.
- Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B, Doyuran ES. 2001 Yılında Aydın İl Sağlık Müdürlüğüne 2001 yılında ihbar edilen iç organ ve deri Leishmaniasis olguları. ADÜ Tıp Fak Derg 2002;3(1):9-12.
- Eroğlu F, Özgöztaşı O. The Increase of Neglected Cutaneous Leishmaniasis in Gaziantep Province of Turkey After Mass Human Migration. Acta Trop 2019;192:138-143.
- Çulha G, Akçalı C. Hatay ve çevresinde saptanan Kutanöz Leishmaniasis olguları. Türkiye Parazitol Derg 2006;30(4):268-271.
- Sucaklı MB, Saka G. Diyarbakır'da Şark Çıbanı epidemiyolojisi. Türkiye Parazitol Derg 2007;31(3):165-169.
- Ertem M, Aytekin S, Acemoğlu H, Akpolat N, Aytekin N. Diyarbakır Dicle İlçesi Dedeköy ve Durabeyli'de Kutanöz Leishmaniasis olgularının incelenmesi. Türkiye Parazitol Derg. 2004;28(2):65-68.
- Başsorgun Cİ, Ünal B, Karakaş AA, Alpsoy E, Çiftcioğlu MA, Uzun S. Clinicopathological evaluation of Cutaneous Leishmaniasis in the Mediterranean region of Turkey. Turk J Pathol 2015;31(2):126-130.
- Çulha G, Doğramacı ÇA, Gülkan B, Savaş N. Cutaneous Leishmaniasis and its status in Hatay province, Turkey. Turk Hij Den Biyol Derg 2014;71(4):171-178.
- Yentür Doni N, Gürses G, Dikme R, Şimşek Z, Muratoğlu M, Yıldız Zeyrek F ve ark. Şanlıurfa'da ilköğretim okullarında aktif tarama yöntemiyle kutanöz Leishmaniasis araştırması. Mikrobiyol Bul 2016;50(4):559-568.
- Oryan A, Akbari M. Worldwide Risk Factors in Leishmaniasis. Asian Pacific J Trop Med 2016;9(10):925-932.
- Yaman M. Tatarcıklarla mücadele ve bu alandaki son gelişmeler. Türkiye Parazitol Derg 2008;32(3):280-287.
- Ser O, Cetin H. Kutanöz Leishmaniasis ve Antalya ilindeki durumu. Türkiye Parazitol Derg 2013;37(2):84-91.
- Bayazit Y, Özcebe H. Şanlıurfa ili kent merkezinde kutanöz Leishmaniasis insidans ve prevalansı. Turk Hij Den Biyol Derg 2004;61(1):9-14.
- Şener S, Karaman Ü, Hakverdi G, Saraç G, Tetik BK. evaluation of patients with Cutaneous Leishmaniasis who admitted to dermatology clinic in Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty. Konuralp Tıp Derg 2017;9(3):274-277.
- Akman A, Durusoy Ç, Seçkin D, Alpsoy E. Antalya'da görülen Kutanöz Leishmaniasis olgularının epidemiyolojik özellikleri. Turkderm 2007;41:93-96.
- Reimão JQ, Coser EM, Lee MR, Coelho AC. Laboratory diagnosis of Cutaneous and Visceral Leishmaniasis: Current and future methods. Microorganisms 2020;8(11):1632.
- Pourmohammadi B, Motazedian M, Hatam G, Kalantari M, Habibi P, Sarkari B. Comparison of three methods for diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. Iran J Parasitol 2010;5(4):1-8.

# Evidence-Based Recommendations for Some Non-Cardiopulmonary Resuscitation First Aid Applications

*Kardiopulmoner Resusitasyon Dışı Bazı İlk Yardım Uygulamalarında Kanıta Dayalı Öneriler*

Ilknur TURA<sup>1</sup>, Sevilay ERDEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cukurova University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Adana, Turkey

## Özet

Ülkemizde her yıl hastalık, afet, trafik kazaları, iş ve ev kazaları nedeniyle binlerce insan hayatını kaybetmekte veya sakat kalmaktadır. Yapılan araştırmalara göre ölümlerin %50'lik bölümü ilk yarım saat içerisinde oluşmaktadır. Bu ölümlerin artmasının önüne geçmek için ilk yardım bilgisine sahip olunması gerekmektedir. Bu bağlamda ilk yardımın temel ilke ve uygulamalarından hasta/yaralının hastanede bakımına kadar her süreçte kanıta dayalı uygulamalara yer verilmelidir. Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association-AHA) ve Red Cross tarafından 2020 yılında yayınlanan rehberde, inmeyi tanıma ve tedavisi, hipoglisemi yönetimi, travmatik olmayan göğüs ağrısında uygulanacak antikoagülan tedavi, ciddi kanamalar, travmalarda uygulanacak kompresyonların kullanımı, sıcak çarpmalarındaki tedaviler üzerinde durulmuştur. İlk yardım uygulamalarında kanıta dayalı uygulamalara yer vererek en kısa sürede bilinçli, kaliteli ve doğru ilk yardım ile mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması mümkündür. Bu bağlamda zarar risklerini azaltmak, afetlere hazırlık çalışmaları kapsamında toplumu harekete geçirmek, sağlık bilincinin gelişimine katkıda bulunmak, kişilerin hayatlarını kurtarmada yeterli olmalarını sağlamak ve ilk yardım uygulamalarını standardize etmek amacıyla rehberlerin önerileri dikkate alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** İlk yardım, Kanıta dayalı öneriler, Tıbbi aciller, Travma acilleri

## Abstract

Thousands of people die or become disabled every year due to illness, disaster, traffic accidents, work and home accidents. According to the researches, 50% of the deaths occur within the first half an hour. In order to prevent the increase in these deaths, first aid knowledge is required. Therefore, evidence-based practices should be included in whole process, from the basic principles and practices of first aid to hospital care of the patient/injured. In the guide published by American Heart Association (AHA) and Red Cross in 2020, the stroke recognizes and cures, the management of hypoglycaemia, anti-coagulant treatment for non-traumatic chest pain, life-threatening bleeding, the use of compressions to be applied in trauma, hyperthermia or heatstroke treatments are emphasized. Including evidence-based practices in first aid possibly reduce mortality and morbidity rates with conscious, quality first aid as soon as possible. Therefore, in order to reduce the risk of harm, to mobilize the society within the scope of disaster preparedness, to contribute to the development of health awareness, to ensure that people are competent in saving their lives and standardizing first aid practices. The recommendations of the guides should be taken into consideration in this process.

**Keywords:** Evidence-based recommendations, First aid, Medical emergencies, Trauma emergencies

**Yazışma Adresi:** İlknur TURA, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Adana, Türkiye

**Telefon:** +903223386484

**Email:** ilknurturna@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-1371-9458, 0000-0002-6519-864X

**Geliş tarihi:** 31.03.2021

**Kabul tarihi:** 29.04.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.907345

## INTRODUCTION

Every year in our country, thousands of people die or become disabled as a result of injuries due to illness, disasters, traffic accidents, work and home accidents (1,2). In addition to causing loss of workforce, this situation also causes psychological problems for injured individuals and their families. For this reason, it is extremely important to qualify first aid practices as multidimensional and to understand their physiological and psychosocial dimensions well (3). Guidelines have been developed by clinicians for the correct application of first aid (4-8). These guidelines are designed to regulate physical and psychosocial health through the best available evidence-based practices (3-5). In this context, evidence-based practices should be included in every process from the basic principles and practices of first aid to hospital care of the patient/injured. According to the literature, approximately 50% of deaths in accidents and disasters occur within the first 30 minutes (9,10). Including evidence-based practices in first aid possibly reduce mortality and morbidity rates with conscious, quality first aid as soon as possible. In this context, the recommendations of the guides should be included in order to reduce the risk of harm, to prepare the society for disaster, to ensure the development of health awareness, to ensure that people are competent in saving their lives, and to standardize first aid practices (9).

Based on the protocols of American Heart Association (AHA) and Red Cross in 2020, in this review includes the evidence-based practices to be made by first aiders in other basic principles and practices of first aid other than Cardiopulmonary Resuscitation (CPR).

### Levels (Quality) of Evidence (LOE) and Class (Strength) of Recommendation (COR)

Levels of evidence vary depending on what is considered evidence and the way the evidence is used. It also determines the strength and effectiveness of the evidence and demonstrates the quality of the research that provides the evidence (5). The classification of recommendation is a consensus that is recommended or not recommended according to the benefit-harm relationship of the treatment or intervention (4-8). Various systems have been developed for grading evidence, and the class of recommendation and level of evidence applying to clinical strategies, interventions, treatments, or diagnostic tests in patient care are detailed in the table below (Table 1).

### Evidence-Based Recommendations in First Aid Applications

The guide published by AHA and Red Cross in 2020 includes recommendations under the headings of first aid in medical emergencies, trauma emergencies and emergencies related to environmental factors. The content of these recommendations includes the recognition

**Table 1. Applying class of recommendation and level of evidence to clinical strategies, interventions, treatments, or diagnostic testing in patient care (<https://cpr.heart.org/en/resuscitation-science/cpr-and-ecc-guidelines/tables/applying-class-of-recommendation-and-level-of-evidence>)**

Classes Of Recommendations (COR)		
Classes of Recommendations	Definition	Suggested Wording to Use
<b>Class I</b>	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/ is indicated
<b>Class II</b>	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<b>Class IIa</b>	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
<b>Class IIb</b>	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
<b>Class III</b>	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended
Levels of Evidence (LOE)		
<b>Level of Evidence (A)</b>	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.	
<b>Level of Evidence (B)</b>	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.	
<b>Level of Evidence (C)</b>	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.	

and treatment of stroke, hypoglycemia management anticoagulant therapy for non-traumatic chest pain, severe bleeding, the use of compressions to be applied in traumas, and treatments for heat stroke (5) (Table 1).

### First Aid in Medical Emergencies

**Recognizing Stroke:** The patient who has had a stroke should be observed under close follow-up. During the observation, blood glucose level, oxygen saturation, Electrocardiography (ECG) changes, neurological findings and vital signs should be followed up. In order to recognize stroke in first aid, the following recommendations should be considered (5-8):

Recommendation	LOE	COR
1. The person administering first aid should perform a neurological examination of the patient/injured in order to identify possible symptoms and signs of stroke. The neurological examination includes consciousness, speech disorders, pupillary changes, movements of the extremities and the grip strength.	C	Ila

According to studies, an average of 15% (11,12) of patients die from the onset of stroke to treatment, and 25% of them experience neurological damage 24-48 hours after stroke (13). Therefore, early diagnosis of stroke is very important in these patients. While the most common early symptoms in stroke patients are restriction of limb movements (14), in a study emphasizes that speech disorders are also involved in addition to motor losses (15).

Recommendation	LOE	COR
2. If the patient/injured is suspected of having a stroke, the blood glucose level should be checked.	C	Iib

Blood sugar fluctuations are known to be an independent risk factor for ischemic stroke. Especially in people with insulin resistance, as the plasma insulin level increases, it has a negative effect on lipoprotein cholesterol and increases the formation of atherosclerosis (16). Cigsar and User found Diabetes Mellitus (DM) as the highest risk factor for stroke in their study with acute stroke patients admitted to the emergency department (16).

Recommendation	LOE	COR
3. The routine oxygen therapy by first-aiders is not recommended for persons with suspected stroke.	C	III Medium

In the literature, there are no studies comparing routine oxygen therapy with room air during first aid in acute stroke patients, but there are Randomized controlled trials (RCT) that compare oxygen and room air in a hospital environment. According to these studies, it was found that supplemental oxygen therapy generally does not provide benefit in patients with stroke (18-22). However, although the benefit of oxygen therapy is discussed, there are some studies showing that it is frequently used (23-27).

Stroke recognition tools that reduce the duration are used for diagnosis and definitive treatment in individuals with suspected acute stroke. Various tools have been developed to be used in the early diagnosis of stroke. First aiders should be trained on the use of these tools. Among these tools, there are the most commonly used Face Arm Speech Tool (FAST) or Cincinnati Pre-hospital Stroke Scale (Cincinnati Pre-hospital, Stroke, Scale-CPSS) (28).

**Hypoglycemia Management:** In the case of hypoglycemia, with the brain deprivation of glucose, a picture that can progress to loss of consciousness and coma occurs in individuals. In addition, prolonged hypoglycemia can cause permanent brain damage. In this case, symptoms related to hypoglycemia should be tried to be corrected quickly. To prevent developing hypoglycemia, the following recommendations should be considered (5-8):

Recommendations	LOE	COR
4. Patients/injured who are conscious and have swallowing reflex should be given glucose supplements such as tablets or sugar water, orange juice or jelly beans orally. In cases where hypoglycemic symptoms persist 10 minutes after glucose supplementation, the patient/injured should be referred to emergency services.	C	I
5. For pediatric patients who are conscious but do not want to take anything by mouth, foods with powdered sugar and sugar water slurry (approximately 1 teaspoon) can be given sublingually. Sugar mixed with water acts faster than solid sugar.	C	Iib



6. Glucose should not be given orally to patients who are unconscious or who do not have a swallowing reflex, and patients should be directed to emergency services immediately.	C	III Loss
--	---	-------------

In an RCT with children with moderate hypoglycemia symptoms, sublingual application of 2.5 g of sugar water was compared with oral solid sugar application, and it was found that sugar water reduced hypoglycemia symptoms more rapidly than solid sugar after 20 minutes (29).

**Aspirin Application for Non-Traumatic Chest Pain:** Ideal treatment of acute myocardial infarction (AMI) is possible with early hospital care. However, the most unstable and dangerous period of the disease is the pre-hospital period. The following recommendations should be taken into account in order to control developing AMIs early (5-8):

Recommendation	LOE	COR
7. If there is no aspirin allergy or contraindication in a patient with suspected chest pain due to AMI, aspirin should be administered as soon as possible.	C	IIb

In two observational studies conducted with patients with AMI, early and late aspirin treatments were compared, and it was found that the survival rate of aspirin administered in the early period was higher. However, according to the results of these studies, it was found that there was no significant difference in the risk of developing complications in both applications (30,31). In another observational study abroad, it was determined that aspirin administered in the early period compared to late application increased the survival rate in patients for a longer period of one year (32).

### First Aid in Trauma Emergency

Today, in developed or developing societies, trauma is considered in the third place after cancers and cardiovascular diseases among the causes of death all over the world and constitutes 10% of deaths. Especially among the young population between the ages of 0 and 44, it ranks 1st in the most common causes of death (33,34).

**Life-Threatening Bleeding:** In case of severe bleeding in the extremities with vascular injury, it is life threatening and constitutes the majority of post-traumatic deaths. Uncontrolled bleeding is the primary cause of de-

ath in 35% of trauma patients and can occur before the arrival of emergency services. Because death can occur within minutes, first aid providers are essential in providing immediate care (35,36).

**Applying Pressure Points for Life-Threatening Bleeding, Compressed Dressing and Hemostatic Pressure:** Applying pressure to the compression point is the process of applying pressure to an upper artery area close to the bleeding area and is known as manual pressure. The compression point is where the pulse is felt in the area of the artery leading to the bleeding site. Hemostatic dressings are used to provide hemostasis, especially in non-compressible areas such as the neck, abdomen or groin. Hemostatic dressing is used when direct pressure cannot control bleeding (5,37). The recommendations of the guides on applying pressure to the pressure points with hemorrhage, pressure dressing and hemostatic pressure are as follows (5-8):

Recommendations	LOE	COR
8. Manual pressure application is the first procedure to be performed in patients for whom tourniquet application is contraindicated or who have severe bleeding.	C	I
9. If hemostatic dressings are available, they can be used as an auxiliary method to increase the effect of manual pressure.	C	II
10. In severe bleeding that is under control, it is useful to continue with pressure dressing to maintain hemostasis.	C	IIb
11. If there are mechanical compression devices that apply pressure, they can be used in patients where manual pressure is not possible.	C	IIb

In three different RCTs conducted abroad, it was determined that mechanical compression devices (Femo Stop device or a C-arm clamp device) used to stop bleeding provided hemostasis in a shorter time than patients who were applied manual pressure. Both hemostatic dressing and manual pressure were applied to the patients who came with penetrating cutting tool injuries in extremity (38-40). At the end of the application, it was found that the time to stop bleeding was shorter in both applications compared to manual pressure alone (41).

**Tourniquets for Life-Threatening Bleeding:** It is necessary to stop the bleeding by applying a tourniquet to the bleeding extremity region. Tourniquet is the last method of choice for bleeding that cannot be stopped



by other methods because it causes tissue damage (limb loss, gangrene, etc.) in the region where it is applied (37). This procedure should be applied in accordance with the following recommendations (5-8).

Recommendations	LOE	COR
12. Firstly, specially produced tourniquets should be used for bleeding. If there are, however, if there are no specially produced tourniquets available, a thick gauze bundle should be placed on the bleeding area and tightly wrapped.	C	I
13. Tourniquet or pressure dressing procedures should not be done randomly. In order for these procedures to be safe and effective on the patient/injured, they should be applied by specially trained people.	C	IIb

In a study conducted with the extremity trauma patients, it was found that the tourniquet reduced the mortality rate by stopping the bleeding in a short time (42). In another study conducted with the peripheral vascular injury patients, the mortality rate due to bleeding in patients using tourniquet was 3.9%, while this rate was 5.2% in patients not using tourniquet (43).

**Closed Extremity Joint Injuries-Sprains:** Sprains are tears or ruptures in the joint ligaments when exposed to a strain on the range of motion of the joint. Pain, tenderness, swelling, limitation of joint movements or, rarely, ecchymosis is observed (37). The recommendations of the guides regarding joint injuries and sprains are listed below (5-8):

Recommendation	LOE	COR
14. Without moving the joint area of the patient/injured with a sprain, it should be fixed with a compression dressing by trained people.	C	IIb

In a systematic review it was found that both pain and edema were reduced in patients using compression dressings (44). In other studies conducted with patients with ankle sprains, it was found that compression bandages gave positive results and patients returned to their daily lives earlier (45-47).

**Dental Avulsion:** Dental avulsion, which can be seen frequently in maxillofacial trauma patients, is the damage or rupture of the tooth following an accident. Immediate re-implantation requires intervention, but it

is often not possible to perform the procedure by first-aiders due to lack of training and skills (48-52). In this case, the steps to be applied to the tooth with avulsion are included in the following recommendations (5-8):

Recommendations	LOE	COR
15. If the tooth with avulsion cannot be re-implanted, it should be put in Hank Balanced Salt Solution or oral rehydration salt solution. Meanwhile, wrapping the tooth in cling film can make re-implantation easier. After the procedures, the patient/injured should be sent to the health institution as soon as possible.	C	IIa
16. If solutions or cling film are not available for avulsed teeth that cannot be re-implanted, the tooth should be stored in liquids such as cow's milk, salivary secretion, egg white, coconut oil.	C	IIb
17. The avulsed tooth should not be stored in tap water.	C	III Loss

In the studies conducted tooth vitality was compared with the preservation of avulsed teeth in Hanks' Balanced Salt Solution and cow's milk. According to the results of these studies, it was determined that the periodontal cell viability of the teeth waiting in salt solution was longer (48,50,53-55). In addition, tap water was used in Talebi et al. study and found that it harmed periodontal vitality (48). Zeissler-Lajtman et al. showed that as a result of the study in which avulsed teeth were kept in milk and cling film, teeth kept in cling film preserved more periodontal cell viability compared to holding in milk (49). In studies investigating the effect of salivary secretion and keeping teeth in milk on vitality, it was found that both treatments preserve the vitality of the teeth at the same rate (51,56,57). Storing avulse teeth in castor oil, turmeric extract or buttermilk was found in cows with various oil concentrations found that it resulted in lower periodontal cell viability than storage in milk (58-60).

### First Aid in Emergencies Related to Environmental Factors

**First Aid in Heat Stroke and Hyperthermia:** Severe hyperthermia is a condition that requires urgent attention characterized by central nervous system dysfunction (e.g. confusion, seizures, coma). While there are studies in the literature on the effect of hyperthermia on mortality and organ damage with adult patients, there are a

limited number of studies in pediatric patients (5, 61-66). Therefore, recommendations for pediatric patients are explained based on these guidelines. First aid recommendations for heat stroke and hyperthermia are given below (5-8):

Recommendations	LOE	COR
18. At the time of heat stroke or hyperthermia, the patient should be removed from the hot environment by the first aid providers and the excess clothes removed.	C	I
19. Both adult and pediatric patients with heat stroke or hyperthermia should have their entire body (down the neck) immersed in cold water of 1°C-26°C [33.8°F-78.8°F]. The cooling process is continued until the patient's temperature <39°C (102.2°F). Meanwhile, the patient's neurological symptoms should also be checked.	C	IIa
20. In cases where both adult and pediatric patients with heat stroke or hyperthermia cannot be immersed in water, cooling vests and jackets, evaporation, ventilation, ice packs and other active cooling techniques should be used.	C	IIb

In a study examining the fever reduction rates of cold water immersion and ice packs in adult patients with hyperthermia, it was found that immersion in water reduced fever at a faster rate of 0.01°C/min (61-64). In studies investigating the effect rate of water with temperature between 2 and 20 on hyperthermia, no significant differences were found in terms of results (65, 66). According to the literature, there are various studies on the rate of reduction of hyperthermia, but no studies have been found about the effect of hyperthermia on mortality and organ damage (5-8).

## CONCLUSIONS

With new information constantly added, first aid providers need to choose the best information that benefits the patient. Various institutions and organizations are constantly updating their studies on first aid in order to increase the awareness of first aid in the society, to increase the number of people who have received first aid training and to show the necessary sensitivity to the issue. Thus, first aid providers should use the current evidence-based literature by integrating them into the practice.

**Funding:** This study was not financially supported by any organization.

**Ethical approval:** Institutional permission is not required as the patients are not studied.

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

**Author Contribution:** All authors contributed equally to the article.

## REFERENCES

- Atik D, Cander B, Dikmetaş Ç, Bulut B, Sert E, Kaya H, Bayramoğlu, A. Trafik Kazası ile Gelen Pediatrik Hastalarda, Kaza Oluş Şekilleri ile Travma Skorlarının Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2020;46(1):47-52.
- Yorulma DS. Kırsal bölgede 0-6 yaş çocuğu olan annelerin ev kazalarına yönelik güvenlik önlemlerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2019.
- Kılıç N, Şimşek N. Psikolojik ilk yardım ve hemşirelik. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2018;9(3):212-218.
- Karataş K, Demiröz F, Aygüler E, Ayal MÇ, Bolgün C. Syrian beneficiaries of Turkish Red Crescent Ankara community centre: Problems, requirements, expectations and satisfaction levels. *Türk Kızılay Derneği, ARCS Matbaacılık*. Ankara, 2018, ISBN:978-605-5599-29-4.
- Pellegrino JL, Charlton NP, Carlson JN, Flores GE, Goolsby CA, Hoover AV, et al. 2020 American Heart Association and American Red Cross focused update for first aid. *Circulation*. 2020;142(17):287-303.
- Magid DJ, Aziz K, Cheng A, Hazinski MF, Hoover AV, Mahgoub M et al. Part 2: Evidence evaluation and guidelines development: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2020;142(16\_Suppl\_2):358-365.
- Pek JH. Guidelines for bystander first aid 2016. *Singapore Med J*. 2017;58(7):411-417.
- Levels (Quality) of Evidence (LOE) and Class (Strength) of Recommendation (COR), 2020. Access: <https://cpr.heart.org/en/resuscitation-science/cpr-and-ecc-guidelines/tables/applying-class-of-recommendation-and-level-of-evidence>. Access Date:07.12.2020
- Sarı AA. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine 112 ambulansı ile başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerinin ve klinik sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi. Uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi. Denizli,2020.
- Arslan S, Erden S. İlk yardıma giriş. Ed. Yanardağ M, Yılmaz İ. Sağlık ve ilk yardım. 1.Baskı, Ankara, Pegem Akademi. 2017;82-108. ISBN: 978-605-318-775-2.
- Çolak T, Yencilek Hİ, Kalaycıoğlu O, Çelik K, Tekten BÖ. Acil serviste akut inme tanısı alan hastaların değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. *Türk J Neurol*. 2020;26:142-148.
- Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1449-1455.
- Boyras S. İnmede akut dönem bakımı ve komplikasyonların önlenmesi. *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Hemşireliği-Özel Konular*. 2015;1(1):13-21.
- Altuntaş M. Acil servise başvuran akut iskemik inmeli hasta-

- larda, Eskişehir bölgesinde uygulanan “Akut inme protokolü” nun etkinliğini ve hasta bakım sürecini değerlendirmek. Tıpta Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 2013.
15. Topçuoğlu MA, Utku U, İnce B, Özdemir AÖ, Bas DF, Kutluk K et al. General stroke management in stroke unit: guidelines of Turkish society of cerebrovascular diseases, Turk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi. 2015;21(2):89-92.
  16. Hong ES, Kim SH, Kim WY, Ahn R, Hong JS. Factors associated with prehospital delay in acute stroke in Ulsan, Korea. Emerg Med J. 2011;41:59-63.
  17. Çığsar G, User NN. Acil servise başvuran akut inmeli hastaların analizi. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi. 2015;5(1):6-12.
  18. Roffe C, Ali K, Warusevitane A, Sills S, Pountain S, Allen M et al. The SOS pilot study: a RCT of routine oxygen supplementation early after acute stroke—effect on recovery of neurological function at one week. PLoS One. 2011;6:e19113.
  19. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P et al. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318:1125–1135.
  20. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. Stroke. 2005;36:797–802.
  21. Ali K, Warusevitane A, Lally F, Sim J, Sills S, Pountain S et al. The stroke oxygen pilot study: a randomized controlled trial of the effects of routine oxygen supplementation early after acute stroke—effect on key outcomes at six months. PLoS One. 2014; 8:e59274.
  22. Mazdeh M, Taher A, Torabian S, Seifirad S. Effects of normobaric hyperoxia in severe acute stroke: a randomized controlled clinical trial study. Acta Med Iran. 2015;53:676–680.
  23. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Stroke: National Clinical Guideline for Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA). London: Royal College of Physicians (UK); 2008. (NICE Clinical Guidelines, No. 68.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53295/>
  24. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507.
  25. Anderson D, Larson D, Bluhm J, Charipar R, Fiscus L, Hanson M et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and initial treatment of ischemic stroke. Updated July. 2012. Accessed Adress [http://sicoa.net/old/pdf/ICSI\\_IschemicStroke\\_2012.pdf](http://sicoa.net/old/pdf/ICSI_IschemicStroke_2012.pdf) Accessed Date: 09.12.2020
  26. Sign-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. 2010. Accessed Adress: <http://library.nhs.gov.uk/media/223794/sign119.pdf> Accessed Date: 09.12.2020
  27. Stroke Foundation of New Zealand. New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010. Accessed Adress: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/nzclinicalguidelinesstroke2010activecontents.pdf> Accessed Date: 10.12.2020
  28. Arpacı H. İlk yardım ve acil müdahale. 2015. Accessed Adress: [https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/66572/%C4%B0lk\\_yardim\\_ve\\_acil\\_mudahale.PDF?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/66572/%C4%B0lk_yardim_ve_acil_mudahale.PDF?sequence=1&isAllowed=y) Accessed Date: 10.01.2021
  29. De Buck E, Borra V, Carlson JN, Zideman DA, Singletary EM, Djärv T. First aid glucose administration routes for symptomatic hypoglycaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4:CD013283.
  30. Freimark D, Matetzky S, Leor J, Boyko V, Barbash IM, Behar S et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. Am J Cardiol. 2002;89:381–385.
  31. Barbash I, Freimark D, Gottlieb S, Hod H, Hasin Y, Battler A, et al. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. Cardiology. 2002;98:141–147.
  32. Djarv T, Swain JM, Chang WT, Zideman DA, Singletary E. Early or first aid administration versus late or in-hospital administration of aspirin for non-traumatic adult chest pain: a systematic review. Cureus. 2020;12:e6862.
  33. Paydar S, Farhadi P, Ghaffarpasand F, Taheri A, Farbood A, Dabiri G, et al. Acute trauma pain control algorithm. Bull Emerg Trauma. 2014;2(4):170-171.
  34. Gündoğdu AG, Çamaş HE, Yazkan R. Künt Toraks Travması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2018;25.1:86-97.
  35. Jacobs L, Burns KJ. The Hartford Consensus to improve survival in mass casualty events: Process to policy. Am J Disaster Med. 2014;9:67–71.
  36. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. J Trauma. 2006;60(suppl):3–11.
  37. Beytar F. Acil yardım akıllı turnike sistemi. Yüksek Lisans Tezi, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara, 2017. Accessed Adress: <http://earsiv.etu.edu.tr/xmlui/handle/20.500.11851/2606> Accessed Date: 10.01.2021
  38. Chlan LL, Sabo J, Savik K. Effects of three groin compression methods on patient discomfort, distress, and vascular complications following a percutaneous coronary intervention procedure. Nurs Res. 2005;54:391–398.
  39. Lehmann KG, Heath-Lange SJ, Ferris ST. Randomized comparison of hemostasis techniques after invasive cardiovascular procedures. Am Heart J. 1999;138(6 Pt 1):1118–1125.
  40. Walker SB, Cleary S, Higgins M. Comparison of the FemoStop device and manual pressure in reducing groin puncture site complications following coronary angioplasty and coronary stent placement. Int J Nurs Pract. 2001;7:366–375.
  41. Hatamabadi HR, Asayesh Zarchi F, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, Tabatabaey A, Amini A. Celox-coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma: a randomized clinical trial. Trauma Mon. 2015;20:e23862.
  42. Scerbo MH, Holcomb JB, Taub E, Gates K, Love JD, Wade CE, et al. The trauma center is too late: major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock. J Trauma Acute Care Surg. 2017;83:1165–1172.
  43. Teixeira PGR, Brown CVR, Emigh B, Long M, Foreman M, Eastridge B, et al. Texas Tourniquet Study Group. Civilian Prehospital Tourniquet Use Is Associated with Improved Survival in Patients with Peripheral Vascular Injury. J Am Coll Surg. 2018;226:769–776.
  44. Borra V, Berry D, Zideman D, Singletary E, De Buck E. Compression wrapping for acute closed extremity joint injuries: a systematic review. J Athl Train. 2020:Epub ahead of print.
  45. Boyce SH, Quigley MA, Campbell S. Management of ankle sprains: a randomised controlled trial of the treatment of inversion injuries using an elastic support bandage or an Aircast ankle brace. Br J Sports Med. 2005;39:91–96.
  46. O’connor G, Martin AJ. Acute ankle sprain: is there a best support? Eur J Emerg Med. 2011;18:225–230.
  47. Leanderson J, Wredmark T. Treatment of acute ankle sprain. Comparison of a semi-rigid ankle brace and compression bandage in 73 patients. Acta Orthop Scand. 1995;66:529–531.

48. Talebi M, Parisay I, Afshari JT, Shajiei A, Ghadim MS. Viability and reproducibility of periodontal ligament cells on avulsed teeth stored in Ham's F-10 solution. *J Clin Pediatr Dent.* 2018;42:203–207.
49. Zeissler-Lajtmán A, Connert T, Köhl S, Filippi A. Cling film as storage medium for avulsed teeth. An in vitro pilot study. *Swiss Dent J.* 2017;127(11):954–959.
50. Abraham B KP, Varma BR, Xavier AM, Kumar SJ. Comparative evaluation of the efficacy of aloe vera gel with milk and Hank's Balanced Salt Solution in maintaining the viability of PDL cells in avulsed teeth. *J Clin Diagn Res.* 2019;13(3):11–15.
51. Karayilmaz H, Kirzioglu Z, Erken Gungor O. Aetiology, treatment patterns and long-term outcomes of tooth avulsion in children and adolescents. *Pak J Med Sci.* 2013;29:464–468.
52. De Brier N, Dorien O, Borra V, Singletary EM, Zideman DA, De Buck E et al. Storage of an avulsed tooth prior to replantation: a systematic review and meta-analysis. *Dent Traumatol.* 2020;36(5):453–476.
53. Sunil OL, Devadathan A, Jacob J, Mathew J, Rex I. A comparative evaluation of post traumatic periodontal ligament cell viability using four different storage media—an in vitro study. *Health Sci.* 2013;2:1–9.
54. Prueksakorn A, Pwasiri S, Ruangsri S, Makeudom A, Sastraruji T, Krisanaprakornkit S, Chailertvanitkul P. The preservative effect of Thai propolis extract on the viability of human periodontal ligament cells. *Dent Traumatol.* 2016;32:495–501.
55. Subramaniam P, Girija P, Eswara U, Girish Babu KL. Oral rehydration salt-liquid as a storage medium for avulsed tooth. *Dent Traumatol.* 2015;31:62–66.
56. Chappuis V, von Arx T. Replantation of 45 avulsed permanent teeth: a 1-year follow-up study. *Dent Traumatol.* 2005;21:289–296.
57. Wang G, Wang C, Qin M. A retrospective study of survival of 196 replanted permanent teeth in children. *Dent Traumatol.* 2019;35:251–258.
58. Kokkali VV, Bendgude V, Sharangpani G. Comparative evaluation of posttraumatic periodontal ligament cell viability using three storage media. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017;18:209–214.
59. Nabavizadeh M, Abbaszadegan A, Khodabakhshi A, Ahzan S, Mehrabani D. Efficiency of castor oil as a storage medium for avulsed teeth in maintaining the viability of periodontal ligament cells. *J Dent (Shiraz).* 2018;19:28–33.
60. Dhimole P, Bhayya DP, Gupta S, Kumar P, Tiwari S, Pandey S. Evaluation of the efficacy of neem (*Azadirachta indica*) and turmeric (*Curcuma longa*) as storage media in maintaining periodontal ligament cell viability: an in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2019;37:140–145.
61. Walker A, Driller M, Brearley M, Argus C, Rattray B. Cold-water immersion and iced-slush ingestion are effective at cooling firefighters following a simulated search and rescue task in a hot environment. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39:1159–1166.
62. DeMartini JK, Ranalli GF, Casa DJ, Lopez RM, Ganio MS, Stearns RL et al. Comparison of body cooling methods on physiological and perceptual measures of mildly hyperthermic athletes. *J Strength Cond Res.* 2011;25:2065–2074.
63. Peiffer JJ, Abbiss CR, Watson G, Nosaka K, Laursen PB. Effect of cold-water immersion duration on body temperature and muscle function. *J Sports Sci.* 2009;27:987–993.
64. Peiffer JJ, Abbiss CR, Watson G, Nosaka K, Laursen PB. Effect of a 5-min cold-water immersion recovery on exercise performance. *Br J Sports Med.* 2010;44(6):461–465.
65. Proulx CI, Ducharme MB, Kenny GP. Effect of water temperature on cooling efficiency during hyperthermia in humans. *J Appl Physiol.* 2003;94(4):1317–1323.
66. Douma MJ, Aves T, Allan KS, Bendall JC, Berry DC, Chang WT, et al. First aid cooling techniques for heat stroke and exertional hyperthermia: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2020;148:173–179.



# Perinatal Dönemde Ruh Sağlığı Sorunları, Yaygınlığı, Neden ve Sonuçları: Derleme

*Perinatal Mental Health, Mental Disorders, Frequencies, Causes and Results: Review*

Ebru FINDIKLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

## Özet

Perinatal mental hastalıklar gebelik sırasında ve doğumdan bir yıl kadar sonraki süreçte görülen ruhsal hastalıklardır. Major depresyon, anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluklar ve psikoz gibi geniş spektruma sahip bu hastalıkların sıklıkla erken postnatal dönemde tekrarladığı görülmektedir. Altta yatan psikopatolojiler tam olarak aydınlanmasa da gebelik dönemindeki hormonlar, çevresel faktörler, kadının sosyal anlamda desteklenmemesi ve önceki hastalık öyküleri yanı sıra genetik faktörler ve tüm bunların beyindeki nörotransmitter seviyeleri üzerine olan etkileri gibi çok yönlü, çok faktörlü nedenler suçlanmaktadır. Klinik olarak, doğum öncesi depresyona ve anksiyete bozukluklarına maruz kalma çocuklarda bilişsel ve davranışsal sorunlar, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, otizm, erken ve orta çocukluk dönemlerinde duygusal problemler ile ilişkili bulunmuştur. Perinatal dönemde ortaya çıkan mental hastalıkların tedavisi, farmakolojik, psikoterapotik ve psikososyal alanları içermelidir. Anne sağlığı, çocuk sağlığı ve gelişimi ve nihayet sağlıklı ailelerin hedeflendiği, kar zarar dengesi gözetilerek bireye yönelik müdahaleler planlanıp uzun vadede ciddiyetle uygulanmalıdır. Perinatal mental hastalıkların erken teşhis ve etkili yönetimi kadınlar ve çocuklarının yaşam kalitesi ve refahı açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** Anksiyete, Depresyon, Gebelik, Mental, Perinatal

## Abstract

Perinatal mental illnesses occur during pregnancy and up to one year after birth. It is observed that diseases with a wide spectrum such as major depression, anxiety disorders, bipolar disorders and psychosis that are frequently recur in the early postnatal period. Although the underlying psychopathologies are not fully elucidated, multifaceted, multifactorial causes such as hormones during pregnancy, environmental factors, social support of women and previous disease history, as well as genetic factors and the effects of all these on neurotransmitter levels in the brain are blamed. Clinically, exposure to prenatal depression and anxiety disorders has been associated with cognitive and behavioural problems in children, attention deficit/hyperactivity disorder, autism and emotional problems in early and middle childhood. Interventions for the treatment of mental illnesses that occur in the perinatal period are in the form of pharmacological, psychotherapeutic and psychosocial interventions. These aimed maternal and child health, development and finally healthy families should be planned and applied seriously in the long term by considering the benefit risk balance. Early detection and effective management of perinatal mental illnesses are critical for the quality of life and welfare of women and their children.

**Keywords:** Anxiety, Depression, Mental, Perinatal, Pregnancy

**Yazışma Adresi:** Ebru FINDIKLI, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** 03443003367, +905067400670

**Email:** ebrukanmaz@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-3076-6982

**Geliş tarihi:** 29.04.2022

**Kabul tarihi:** 23.05.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1111035



## GİRİŞ

Perinatal mental hastalıklar gebelik sırasında ve doğumdan bir yıl kadar sonraki süreçte sık görülen rahatsızlıkları ifade eder. Bu dönemde görülen psikiyatrik hastalıklar hafif depresyon, anksiyete, mani ve psikoza kadar değişebilmektedir. Ek olarak gebelikten önce var olan ve hamilelik döneminde ya da doğumdan sonraki dönemde tekrarlayan tüm psikiyatrik hastalıklar perinatal mental hastalıklar kategorisinde sayılmaktadır. Annenin mental sağlığı üzerine odaklanma epidemiyolojik, bilimsel ve sosyal faktörleri içermektedir.

## YAYGINLIK

Erken postnatal periyod yeni, rekürrent epizodlar için özellikle de şiddetli akıl hastalıkları için yüksek riskli dönemdir. Doğum sonrası 1000 kadından 1 ya da 2'si doğumdan sonraki birkaç ayda hastaneye başvurmaktadır (1). Kendell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma; kadınların doğumdan sonraki ayda psikiyatrik başvurusunun gebelik öncesi döneme göre 22 kat fazla olduğunu bulmuştur. Bu artmış postnatal risk gebelik öncesi dönemde psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan her iki grupta da aynıydı (2). Ancak gebelik öncesi dönemde şiddetli psikiyatrik hastalığı olan kadınlarda daha da sıkı. Otuz yedi çalışmalık sistemik bir derlemede (5700 doğum, 4023 kadın içeren) öncesinde bipolar bozukluğu olan kadınların %20 sinin postnatal dönemde şiddetli akıl hastalığı (psikoz, mani ya da hastane yatışı) geçirdiği tespit edilmiştir (3). Daha az şiddetli akıl hastalıklarında ise (özellikle hafif ve orta şiddetli depresyon ve anksiyete bozukluklarında) postnatal dönemde ayaktan görüşme veya psikotrop tedavi ihtiyacı olmaktadır (4,5). Postnatal depresyon ve anksiyete bozuklukları gebelik boyunca ya da öncesinde oldukça sık görülmektedir, ancak kadınlar postnatal sürece oranla gebelik sürecinde daha az tedavi almak istemektedirler (6). Ne yazık ki bu süreçte tedavi ihtiyacı olan hastalar ya ayaktan takip edilmekte ya da çok az oranda tedavi almaktadırlar. Bu yüzden sık görülen anksiyete ve depresif bozukluk gibi rahatsızlıklar postnatal dönemde daha fazla tedaviye ihtiyaç duymaktadır (5).

Daha önce sağlıklı olan 37294 kadını içeren sistematik bir derlemeye göre postnatal depresyon insidansı %12, prevalansı %17 olarak bulunmuştur. Prevalans düşük ve orta gelirli ülkelerde (DOGÜ) yüksek gelirli ülkelere (YGÜ) göre daha yüksek bulunmuştur (7).

Son sistematik derlemelere göre DGÜ'de YGÜ'ye göre daha yüksek oranda olmak üzere, antenatal anksiyete bozuklukları prevalansı %15-20, postnatal anksiyete bozuklukları prevalansı %10 oranında tespit edilmiştir. Özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde (3.Trimesterde %25 oranında) giderek artmaktadır (8,9).

Perinatal yeme bozuklukları daha az görülmektedir, fakat gebe kadınların %15'inde yeme bozukluğu öyküsü vardır bu yüzden gebelikte ya da postpartum dönemde yoğunlaşan bir belirti olunca desteğe ihtiyaç duyulmaktadır (10).

Hamilelik öncesi dönemde mevcut olan depresyon ve bipolar bozukluk vakalarının gebelik döneminde relaps oranları ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Öncesinde depresyonu olan hamile kadınlarda hastalığın relaps oranı %10-20 fakat bipolar bozukluk için beş kadından birinde depresif ve mixt epizotların tekrarladığı saptanmıştır ki postpartum dönemde daha çok manik epizotlar baskındır (11). Yine de bazı elektronik kayıtlara göre relaps oranı %10 kadar tespit edilmiştir. Bu konudaki veriler halen tutarsızdır (12).

Bir takım indirekt veriler perinatal mental hastalık prevalansının son yıllarda arttığını göstermektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmaya göre annenin mental hastalığına maruz kalmış çocuk oranı 2005-2007 yıllarında %22.2 iken, 2015-2017 yıllarında, %25.1'e kadar yükselmiştir (13). Bunun nedeni son zamanlarda mental problemlere olan farkındalığın artması ile birinci basamak sağlık hizmetlerinde hastalığın teşhis edilmesinde artış olması olabilir (14). Ayrıca gebelik ile ilgili bir kohort çalışmasında depresyonun gebelikte ortalama %51 oranında görüldüğü ve son jenerasyonda 25 yıl önceki annelerine oranla daha çok genç annelerde olduğu saptanmıştır. Yirmi beş yaşından genç gebelerde mental hastalık oranı %45.1 iken 25 yaşından büyük gebelerde bu oran %15.5 olarak bulunmuştur. Genç gebe kadınların modern hayata daha hızlı bir geçiş yaşaması, teknolojideki değişiklikler, (sosyal medya kullanımı istismar ve zorbalığa maruz kalmaya neden olabilir), izolasyon ve güvensiz istihdam bu durumun nedenleri arasında sayılabilir (15).

Alkol önemli bir teratojendir ve son zamanlarda yapılan sistematik bir gözden geçirmede global olarak 10 kadından birinin alkol aldığı ve 67'sinden birinin de fetal alkol sendromlu çocuğu olduğu belirtilmiştir (16). İngiltere'de yapılan bir çalışmada perinatal dönemde ölen kadınların daha sık madde kötüye kullanımında artış olduğu bildirilmiştir (17).

## PERİNATAL HASTALIK TIPLERİ

### Unipolar Major Depresyon

Perinatal mental hastalıkların çoğunluğunu major depresif bozukluk oluşturmaktadır. Çocuk doğurduktan sonra majör depresif epizod geçiren bir kadının sonraki gebeliklerde majör depresif epizod geçirme oranı %25 olarak bulunmuş ve hastalığın kronikleştiği görülmüştür. Perinatal depresyonu olan kadınların prognozu oldukça önemlidir. Sonraki epizodlar önlenemez bir durumdur ancak bu oldukça zordur çünkü altta yatan patofizyoloji halen tam olarak anlaşılammıştır (18,19).

Bloch ve ark. geçmişte doğum sonrası depresyon geçiren ve şu anda ötimik olan kadınlara yüksek doz gonadal steroid uygulanması sonrasında aniden geri çekilmesinden oluşan bir deneysel protokol uyguladıklarında depresyon başlangıcı belirtileri gösterdikleri ve kortizol salınımında artış gösterdiklerini gözlemlemişlerdir. Doğum sonrası depresyon geçiren kadınlarda oluşan bu tepki daha önce hiçbir depresif semptom göstermeyen ya da doğum sonrası depresyon geçirmeyen kadınlarda oluşan tepkiden anlamlı şekilde farklılık göstermiştir. Bu nedenle bu çalışma doğum sonrası depresyonunun başlangıcı ya da erken depresif epizodların bir sonucu olarak psikobiyolojik bir savunmasızlık hipotezini desteklemektedir (20,21).

Aile çalışmaları, kalıtım çalışmaları ve genom wide bağlantı çalışmaları ile ilgili kanıtlar perinatal depresyonun genetik bir temeli olduğunu göstermektedir (22). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda doğum sonrası depresyon için tutarlı ve güvenilir biyobelirteç bulunmamıştır ve genel olarak depresyon için durum biyobelirteçlerini tanımlamak oldukça zordur (23). Perinatal mental hastalıkları önleme üzerine olan çalışma sayıları kısıtlıdır, ancak postpartum major depresyonun tekrarlamasını önlemede antidepressan tedavinin (sertralin) etkinliği bir pilot çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre sertralin plaseboya göre daha iyi performans göstermiş ve de rekürrense kadar olan süre sertralin ile tedavi edilen grupta plasebo ile tedavi edilen gruba göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (24). Perinatal depresyonu önlemeye yönelik yapılan psikolojik görüşmelerin çelişkili sonuçları vardır. Son dönemdeki çalışmalar psikolojik müdahalelerin doğum sonrası depresyonu önlemek amacıyla doğum öncesi depresyonu olan risk altındaki kadınlara uygulandığında çok daha etkili olduğunu göstermişlerdir (25,26). Genel olarak perinatal depresyon hikayesi olan kadınlar hem çocuk doğurma

dönemlerinde hem de perinatal dönem dışında yüksek rekürrens riski altındadırlar. Dikkatli takip ve uzunlamasına takipler yetenekli ruh sağlığı profesyonelleri ile anne çocuk ve aile açısından mümkün olan en iyi sonuç açısından kritik öneme sahiptir.

### Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk önemli ve ciddi bir perinatal mental hastalıktır. Doğum ve bipolar bozukluk arasındaki biyolojik bağlantı ailesel ve genetik çalışmalar ile ispatlanmıştır (27,28). Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda doğumun bipolar bozukluk başlangıcı ve sürecinde önemli etkiye sahip olduğunu göstermiştir (29,30). Doğumdan sonraki birinci ayda psikiyatriye başvuran kadınların %14' ü ilk postpartum epizoddan sonraki 15 yıl içinde bipolar bozukluğa dönüşmektedir. Bu oran başka dönemlerde psikiyatriye başvuran kadınların üç katı kadardır. Bipolar bozukluğu olan kadınlar perinatal dönemde mani, depresyon ve psikoz riski taşırlar. Hayatı tehdit eden, ancak nadir olarak görülen bir psikiyatrik acil durum olan doğum sonrası psikoz epizodları her zaman olmasa da genellikle bipolar bozukluğun bir öncüsü olarak kabul edilir. Bipolar bozukluğu olan kadınlar doğum sırasında önemli bir nüks riski altından olduğundan ilaç profilaksisi şiddetle düşünülmelidir (16,31). İlaçların gebelik döneminde kesilmesi postpartum dönemde perinatal mental hastalıkların rekürrens riskini arttırmaktadır. Bu yüzden bipolar bozukluğu olan kadınlar gebelik ve doğum sonrası döneminde yakından takip edilmelidir. Bipolar bozukluğu ve postpartum psikoz hikayesi olan kadınların tedavi kararları anne ve fetüsün her ikisi için de risk fayda dengesini dikkate alınmalıdır. Sadece postpartum psikozu olan kadınlar bipolar bozukluk hikayesi olan kadınlar ile karşılaştırıldığında klinik sonuçları ve profilaksi ihtiyacı açısından anlamlı farkları vardır. Bipolar bozukluğu olan kadınlar gebelik süresince daha çok relaps olurlar ve profilaktik duygudurum dengeleyici ilaçlara daha az cevap verirler (32,33). Bipolar bozukluk tanısı kadınlar için önemli bir prognostik faktördür şiddetli duygudurum bozukluğu olan kadınların uzun dönemli takip ve tedavileri ciddiye alınmalıdır. Son zamanlarda yapılan bir derlemede gebelikte yaygın olarak kullanılan dört duygudurum düzenleyicinin (sodyum valproat, karbamazepin, lamotrijin ve lityum karbonat) tümüne maruz kalmanın teratojenik olabileceği, gebelik ve yenidoğan komplikasyonlarını artırabileceği, özellikle uzun vadede sodyum valproatın çocuk gelişimi üzerine diğerlerine göre daha kötü sonuçlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34).

## Obsesif Kompulsif Bozukluk

Perinatal mental hastalığı olan kadınlarda özellikle fetüsün sağlığı hakkında ruminatif ve saplantılı düşünceler yaygın olarak bildirilmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) dirençli ve istenmeyen obsesyonel düşünceler ve intrusif düşünceleri nötralize etme ya da etkisizleştirmeyi amaçlayan kompulsif ritüeller ve davranışlardan oluşmaktadır. Perinatal OKB semptomlarının altında yatan patofizyoloji henüz bilinmemekle birlikte gonadal steroidlerin (östradiol, progesteron) seviyelerinin doğum esnasında değişmesinin serotonin ve dopamin iletimini etkilediği düşünülmektedir. Oksitosin de postpartum OKB'nin başlangıcında rol oynamaktadır (35). Postpartum OKB semptomları olan kadınlar yoğun bir stres yaşarlar, anlamsız ve girici düşünceleri tehdit edici bulurlar bu da onları kaygılarını azaltmak için ritüeller yapmaya teşvik eder. Serotonerjik antidepresanlar, maruz kalma temelli bilişsel davranışçı terapi ve diğer kanıta dayalı psikoterapotik müdahaleler ile birlikte OKB tedavisinde etkili bulunmuşlardır (35,36). Bazı kadınlarda semptomların remisyonu için ek antipsikotik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır ve en az bir çalışmada perinatal dönemde ketiapinin kullanımının etkinliği vurgulanmıştır (37). Perinatal OKB semptomlarının remisyonu için dikkatli bir değerlendirme ve hedefe yönelik tedavi gerekmektedir. Doğum sonrası başlayan OKB'nin uzun vadeli prognozu bilinmemektedir ve boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Perinatal Anksiyete Bozuklukları

Perinatal dönemde çok çeşitli anksiyete bozuklukları görülmektedir. Bunlar, yaygın anksiyete, obsesif-kompulsif, panik ve sosyal anksiyete bozukluklarını içerir. Çoğu durumda, anksiyete semptomlarının şiddeti ve etkisi (örneğin, endişe, kaçınma ve obsesyonlar) anksiyete bozukluğu tanısı düzeyine yükselmez; yine de, en azından hafif ila orta düzeyde sıkıntı ve bozulmaya neden olurlar (38,39).

Aşırı endişeden panik ataklara kadar değişen anksiyetenin gebelikte ve doğum sonrası dönemde yaygın olduğu bilinmektedir. Anne kaygısının gelişmekte olan fetüs üzerindeki zararlı etkilerinin önemi göz önüne alındığında, hekim perinatal dönemdeki depresif belirtiler için olduğu kadar kaygı belirtileri için de uyanık olmalıdır. Anksiyete bozuklukları genellikle kronik bir seyir izler ve birçok kadın hamileliğe anksiyete bozukluğu ile girer. Perinatal depresyonda olduğu gibi, perinatal anksiyete bozuklukları için ana risk faktörü, anksiyete bozuklukları öyküsüdür. Herhangi bir özel anksiyete

bozukluğuyla ilişkili bozulmanın yoğunluğu ve derecesi, hamilelik ve doğum sonrası dönem boyunca artıp azalabilir. Önceden bir anksiyete bozukluğu veya depresyon öyküsünün ötesinde, perinatal anksiyete bozuklukları için risk faktörleri üzerine araştırmalar karışık ve sonuçsuzdur (39). Takip ve tanısız değerlendirmeleri olan büyük ölçekli bir doğum sonrası tarama çalışmasında, doğum sonrası dönemde majör depresyonu olan kadınların %66'sında eşlik eden anksiyete bozuklukları gösterilmiştir. Duygudurum bozukluğu olan yetişkinlerin çoğunun, çocukluk veya ergenlik döneminde önemli anksiyete belirtileri veya anksiyete bozukluğu yaşadığı tespit edilmiştir (6,39).

## Postpartum Blues (Hüzün)

Doğumdan sonraki ilk bir hafta içinde kadınların çeşitli fiziksel rahatsızlıklar yanında "doğum sonrası hüznü" veya "bebek hüznü" olarak nitelendirilen semptomlar yaşamaları yaygındır. Hüzün için yaygınlık tahminleri %26 ile %84 arasında değişmektedir (40,41). Hüzün semptomları disforik duygudurum, ağlama, duygudurum değişkenliği, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık ve sinirlilik olarak alındığında; katılımcılar, yedi semptomdan dördüne en az orta şiddette sahip ise (6 puanlık ölçekte 3 puan) hüzün kriterlerini karşılarlar. Hüzün semptomları bir kadının hayatındaki diğer zamanlardaki duygudurum semptomlarıyla aynı boyuttadır. İyi kanıtlar, duygudurum semptomlarının doğumdan sonraki ilk haftada kötüleştiğini ve ardından yavaş yavaş düzeldiğini göstermektedir. Negatif duygudurum semptomlarının doğum sonrası 3.gün ile 5.gün arasında zirve yaptığı, belki de doğumdan sonraki hormonal yeniden ayarlamaları yansıttığı bulunmuştur (42-44). Genellikle, doğum sonrası depresyon epizoduna dönmüşükleri durumlar dışında, doğum sonrası 10 ila 12.günlerde hüzün semptomları büyük ölçüde azalan bir durumdur. Doğum sonrası depresyonlar genellikle hüznülerden bağımsızdır, ancak doğum sonrası hüznüler doğum sonrası depresyon için bir risk faktörünü temsil eder (40).

## NEDENSEL FAKTÖRLER

### Psikolojik ve Çevresel Temeller

Son 30 yılda çok sayıda araştırma, doğum sonrası depresyon ve hamilelik sırasında depresyon için riskleri ve nedensel faktörleri ele almıştır. Çeşitli meta-analizler ve sistematik incelemeler tamamlanmış ve benzer sonuçlara varılmıştır (45-48). Bu incelemelere göre doğum sonrası depresyon ile orta ila güçlü ilişkileri olan



risk faktörleri şunları içerir: Depresyon öyküsü, hamilelik sırasında depresyon ve anksiyete, nevroz, düşük benlik saygısı, doğum sonrası hüznün, stresli yaşam olayları, zayıf evlilik ilişkisi ve zayıf sosyal destek (46).

Doğum sonrası depresyonla daha zayıf ilişkileri olan ilgili risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik durum, bekârlık, istenmeyen gebelik, obstetrik stresörler ve zor mizaçlı bebek vardır. Bu bulguların öne sürdüğü, üç risk faktörü grubunun var olduğudur: Hafif ila şiddetli arasında değişebilen psikiyatrik hastalık, Yaşam stresi ve Zayıf sosyal ilişkiler. Pozitif sosyal ilişkiler genellikle psikiyatrik hastalıklara duyarlılığı ve yaşam stresini tamponlamada etkilidir (49). Korunmasız kadın için doktor, hamilelik sırasında ve doğum sonrası dönemde depresyonun başlamasını önlemede sosyal desteğin (hem pratik hem de duygusal) önemi hakkında eşini ve ailesini bilgilendirmelidir.

### **Biyolojik Temeller**

Genel olarak depresyon için geçerli olduğu gibi, doğum sonrası depresyon, biyolojik, psikososyal ve çevresel faktörlerin dinamik etkileşimleri sonrasında ortaya çıkar. Doğum sonrası başlangıçlı majör depresyon geliştiren kadınlar, doğumda üreme hormonlarının geri çekilmesinin ruh halini istikrarsızlaştıran etkilerine duyarlıdır. Hamilelik sırasında beyin, östradiol düzeylerinde 100 katlık bir artışa maruz kalır ve bu da doğum sonrası ilk birkaç gün içinde aniden azalır. Bu yoğun steroid yoksunluğu nörobiyolojik etkileri olarak doğum sonrası depresyon gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır (49,50).

Bloch ve ark. yaptığı diğer önemli bir çalışmada; kadınlarda doğumda leuprolid ile hipogonadal bir durumu indükleyerek, 8 hafta boyunca suprafizyolojik dozlarda östradiol ve progesteron ekleyerek ve ardından çift kör koşullar altında her iki steroidi de geri çekerek doğumda hormonların geri çekilmesini simüle etmişlerdir. Doğum sonrası depresyon öyküsü olan sekiz kadından beşi, depresyon öyküsü olmayan 8 kadın ile karşılaştırıldığında duygudurum semptomları geliştirmiştir. Semptomların yoksunluk (doğum sonrası simülasyon) aşamasında zirve yaptığı görülmüştür. Beyinde östradiol seviyeleri ile monoamin oksidaz enzimi aktivitesi arasında ters ilişki gösterilmiştir (50). Bu ilişki doğum sonrası kadınlarda Sacher ve diğerleri tarafından da değerlendirilmiştir. Monoamin oksidaz A, duygudurum işlevinde önemli olan serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin enzimatik bozulmasını destekler. Monoamin oksidaz A seviyeleri doğumdan

4-6 gün sonra %43 daha fazla bulunmuştur; bu nedenle, nörotransmitterler daha hızlı tükenir. Bu zaman çerçevesi, bebek hüznü ve erken doğum sonrası depresyonu ile örtüşür. Genetik çalışmalar ayrıca doğum sonrası depresyonda spesifik kalıtsal faktörlere işaret etmiştir (51). Genom çapında veriler, belirli kromozomlardaki genetik varyasyonların doğum sonrası duygudurum semptomlarına duyarlılığı artırabileceğini düşündürmektedir. Doğum sonrası psikoz ve bipolar bozukluk olan kadınlarda bir dizi aday genin ilişkilendirme çalışmaları ekspresyonu steroid hormonlarından etkilenen genler üzerinde durularak yürütülmüştür (27).

## **PERİNATAL MENTAL HASTALIKLAR İLE ANNE-ÇOCUK MORBİDİTE VE MORTALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

### **Anne Mortalitesi, İntiharlar**

Orta ila şiddetli ruhsal hastalığı olan kadınlarda perinatal dönemde intihar riski psikiyatrik öyküsü olmayan kadınlara kıyasla büyük ölçüde artmıştır. İntihar riski özellikle şiddetli depresyon ile ilişkilidir. Ölümler daha çok postpartum ilk yılın ikinci yarısında meydana gelir. Son araştırmalar kadınların ölümleri sırasında aktif psikiyatrik tedavi almadıklarını göstermiştir (52-56).

Yüksek gelirli ülkelerde perinatal dönemde anne ölümlerinin %5-20'sini intiharlar oluştururken, düşük gelirli ülkelere de intihar prevalansı %1 oranında tespit edilmiştir (52,53).

### **Obstetrik ve Neonatal Sonuçlar**

Şiddetli mental hastalığı olan kadınlarda erken doğumlar ve fetal gelişme gerilikleri gibi olumsuz obstetrik ve gebelik sonuçları olabilir. Ayrıca bu kadınlarda artmış preeklampsi, kanama, plasenta ayrılması ve ölü doğum riski görülmektedir. Genel olarak bu riskler DGÜ'de, YGÜ'ye göre ve de sigara içme, madde kötüye kullanımı, fakirlik ve aile içi şiddet olan kadınlar arasında daha da yüksektir (57,58).

### **Bebek ve Çocuklardaki Sonuçlar**

Mevcut çalışmalara göre depresyona ve antidepresanlara intrauterin dönemde maruz kalma gelişmekte olan fetüste serotonerjik sistemi etkileyerek hipotalamik-hipofizer-adrenal ekseninde birtakım biyolojik değişiklikler yapmaktadır (59). Klinik olarak, doğum öncesi depresyona maruz kalma çocuklarda bilişsel ve davranışsal sorunlar, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve otizm ile ilişkilendirilmiştir (60,61). Antenatal anksiyete erken ve orta çocukluk dönemlerinde duygusal

problemler ile ilişkili bulunmuştur. Kişilik bozukluğu olan annelerin çocuklarında düzensiz infant davranışı gibi olumsuz sonuçlara rastlanmıştır (62,63). Travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB) anne duyarlılığı ve anne-bebek iletişimini etkilediğine dair kısıtlı sayıda veri vardır (64). Yeme bozukluğu olan annelerde sıklıkla anksiyete ve depresyon eşlik eder ve bazı araştırmalar, bu komorbiditenin çocuklarda duygusal ve davranışsal sorunlara neden olduğunu ifade eder (65). Doğum sonrası ruhsal bozukluklar sıklıkla hamilelik sırasında veya öncesinde başlar ve genetiğin, doğum öncesi maruziyet ve daha geniş ailesel/sosyal nedenlerin farklı etkilerinden kaynaklanan etkilerini çözmek zordur. Bu nedenlerle çocuklarda güvensiz ya da düzensiz bağlanma bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bağlanma bozuklukları annenin mental hastalık tanısından çok erken dönemde çocuk ihmali gibi travmatik nedenler ile daha çok bağlantılıdır. Her iki ebeveynde mental hastalık öyküsü ve ebeveynler arası çatışma çocuklar üzerinde olumsuz sonuçlar açısından en önemli parametrelerdir. Fakat sağlıklı bir ebeveyn tarafından olumlu ebeveynlik davranışları çocukları perinatal mental hastalıkların olumsuz etkilerine karşı koruyabilmektedir. Anne depresyonu ile ilişkili risk faktörleri olan genç yaş, düşük eğitim seviyesi, kişilerarası şiddet, zayıf sosyal destek, madde kötüye kullanımı çocuğun dışsallaştırma ve içselleştirme bozukluğu ile annenin mental hastalığı arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmaktadır ve bu bozukluklar açısından multidisipliner tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğunun altını çizmektedir (66).

Yakın tarihli bir sistematik inceleme bebeğin fiziksel sağlığına olan etkisi açısından doğum sonrası depresyonun yaşamın ilk yılında çocuklarda artmış hastane yatışı ve mortalite ile ilgili olduğunu belirtmiştir (67). DGÜ'de postnatal depresyon ile bebek ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olan ishal arasında bir bağlantı bulunmuş ancak karıştırıcı faktörleri içeren çalışmalar yeteri kadar dâhil edilmemiştir (68). Doğum sonrası depresyonu bebek morbiditesine bağlayan zayıf anne bakımı, azalmış yardım arama gibi makul nedensel mekanizmalar olsa da doğrudan nedensellik için kanıtlar sınırlıdır (69). Bununla birlikte, perinatal ruhsal bozuklukların DGÜ'lerde, şiddetli mental hastalıkların da YGÜ'lerde infantlar açısından yüksek riskli bir belirteç olması muhtemeldir.

## PSİKOLOJİK VE PSİKOSOSYAL MÜDAHALELERİN ETKİNLİĞİ

Son sistemik derlemeler postnatal depresyonda psikososyal ve psikolojik müdahalelerin etkili ve uygun maliyetli olduğunu göstermiştir (70,71). Çoğu psikolojik müdahaleden oluşan çalışmalarda postnatal depresyon için modifiye edilmiş BDT (Bilişsel Davranışçı Terapi)'yi test etmiştir ancak yine de kişiler arası ilişkiler terapisi, dinleme vizitleri ve egzersizin de dahil olduğu diğer müdahalelerin de klinik olarak etkinlikleri gösterilmiştir. Bir çok ülkede perinatal depresyonda çevrimiçi BDT, davranışsal aktivasyon gibi modalitelerin güçlü etkisi gösterilmiştir (72,73). Psikolojik ve psikososyal müdahalelerin annelerin depresyonunu azaltmanın yanı sıra büyüme, aşı yaptırma ve ishale yakalanma oranlarının azalması gibi bebekler üzerine de olumlu etkileri gösterilmiştir (74).

## FARMAKOLOJİK TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

Genel popülasyonda, genç kadınlar arasında psikotropik ilaç kullanımı orantısız bir artışla birlikte, son yirmi yılda kabaca ikiye katlandı. Yeni gelişmekte olan ülkelerde bu reçetelerin onda birini antidepresan ilaçların oluşturduğu görülmektedir (75). Bu genç kadınlarda, özellikle hafif semptomları olanlarda veya farmakolojik olmayan müdahalelerle daha iyi ele alınabilecek psikososyal risk faktörleri olanlarda psikotropiklerin aşırı kullanıldığına dair endişeler vardır (76).

Bildiğimiz kadarıyla, hamilelik sırasında psikotropik ilaç kullanımına ilişkin yayınlanmış bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Etik olarak hamile bireylere çalışma için ilaç vermek uygun değildir. Hamilelikte antidepresanları değerlendiren çalışmalar anne depresyonuna olan etkinlikten ziyade çocuk güvenliğine odaklanan çalışmalardır (77). Odağın çocuğa zarar verme riski üzerine olması nedeniyle bipolar bozukluk olan kadınlarda gebelikte psikotropik ilaç kesilme oranları artmıştır (78). Mevcut kanıtlara göre daha hafif rahatsızlığı olan kadınlar arasında psikotropiklerin aşırı kullanımı yanı sıra daha ciddi rahatsızlığı olan hastalarda ise bu ilaçların yetersiz kullanımı ya da uygunsuz şekilde kesilmesi gibi ters bir durum söz konusudur (79). Yakın zamanda yapılan bir sistematik incelemeye göre lityum devamı üzerine beş küçük çalışma ve lamotrijinin devamı üzerine bir çalışma (tüm dünyada toplam



126 kadın ile altı çalışma) sonuçlarına göre gebelik döneminde duygudurum düzenleyici ilaçlara devam etmenin nüks riskini üçte iki oranında azalttığı görülmüştür (11). Daha da küçük çaplı çalışmalara göre gebelikte antidepresan tedavi şiddetli depresyonu olan kadınlar için koruyucu olup, daha hafif depresyonu olanlar için etkili bulunmamıştır (79,80).

Antidepresanların postnatal dönemde etkinliğine ilişkin yeteri kadar bilimsel veri bulunsa da antipsikotiklerin etkinliği hakkında çok az veri vardır. Yakın zamanda elektronik tıbbi kayıtları kullanarak yapılan büyük bir kohort çalışmaya göre profilaktik ilaç kullanımının doğum sonrası ilk üç ayda afektif veya afektif olmayan psikozu olan kadınlarda yararlı bir etkisi bulunamamıştır (81). Klinik kılavuzlar gebelikte psikotrop kullanımına ilişkin bireysel risk-fayda analizi ihtiyacını vurgularlar (82,83). Kadınların ilaç tedavisinin (antidepresanlar dahil) teratojenik risklerini sıklıkla abarttığına ilişkin riskler vardır. Tüm hassas bir şekilde dengelenmiş klinik kararlarda olduğu gibi, vurgu hem tedavi görmüş hem de tedavi edilmemiş riskleri ele alan, olumsuz etkilerin mutlak (göreceli değil) riskleri hakkında açık bilgi veren, kadınların bilinçli kararlar alması üzerine olan kaliteli danışmanlık üzerinedir. Kanıta dayalı danışmanlık, kadınların ilaçları nerede yeniden başlamaları gerektiğini belirtmelidir (84).

## SONUÇ

Perinatal depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk ve postpartum psikoz en sık görülen ve en önemli perinatal mental hastalıklardır. Depresyon ve anksiyete nispeten daha sık görülen ve orta şiddette seyreden, bipolar bozukluk ve psikoz ise daha az görülen ama aile ve çocuk için yıkıcı sonuçları olan hastalıklardır. Postpartum hüzün yaygın ve daha hafif duygulanım belirtileri olan erken postpartum dönemde ortaya çıkan ve çok az olumsuz sekeli olan bir rahatsızlıktır. Bu hastalıkların en önemli risk faktörü perinatal periyod ya da diğer zamanlarda geçirilmiş hastalık öyküsüdür. İlaveten önemli yaşam stresörü, zayıf evlilik ilişkileri, aileden ve çevreden zayıf sosyal desteği olan kadınlar risk altındadırlar. Biyolojik faktörler de ayrıca bu hastalıkların gelişmesinde önemli rol oynarlar. Perinatal mental hastalıkların tedavisi psikolojik, psikososyal, farmakolojik ve alternatif tamamlayıcı yöntemlerden oluşmaktadır ve bu konudaki çalışmalar her geçen daha da hızlanmaktadır. Profesyoneller ve organizasyonlar bu hastalıkların teşhisi ve tedavisinin kadın ve çocuk sağlığı ve aile refa-

hı için önemine vurgu yapmaktadır. Bu bilgiler ışığında gebelikte ruh sağlığının birinci basamak sağlık hizmetlerinden kadın doğum ve ruh sağlığı profesyonellerine kadar uzanan tüm basamaklarda sıkı bir şekilde izlenmesinin, hastalık ipuçlarının dikkatle değerlendirilmesinin, gerekli hastaların tedavisi ve takibinin, diğer gebelik takipleri kadar önem arz ettiğini belirtmek isteriz.

## KAYNAKLAR

1. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384(9956):1789-1799.
2. Kendell R, Chalmers J, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987;150(5):662-673.
3. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 2016;173(2):117-127.
4. Howard LM, Molyneaux E, Dennis C-L, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 2014;384(9956):1775-1788.
5. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA* 2006;296(21):2582-2589.
6. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, Rizzo DM, Zoretich RA, Hughes CL et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 2013;70(5):490-498.
7. Fisher J, Mello MCd, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low-and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull. World Health Organ* 2012;90:139-149.
8. Dennis C-L, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210(5):315-323.
9. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The prevalence of anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: a multivariate Bayesian meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2019;80(4):1181.
10. Micali N, Treasure J, Simonoff E. Eating disorders symptoms in pregnancy: A longitudinal study of women with recent and past eating disorders and obesity. *J. Psychosom. Res* 2007;63(3):297-303.
11. Stevens AW, Goossens PJ, Knoppert-van der Klein EA, Draisma S, Honig A, Kupka RW. Risk of recurrence of mood disorders during pregnancy and the impact of medication: A systematic review. *J. Affect. Disord* 2019;249:96-103.
12. Taylor CL, Broadbent M, Khondoker M, Stewart RJ, Howard LM. Predictors of severe relapse in pregnant women with psychotic or bipolar disorders. *J. Psychiatr. Res* 2018;104:100-107.
13. Abel KM, Hope H, Swift E, Parisi R, Ashcroft DM, Kosidou K, et al. Prevalence of maternal mental illness among children and adolescents in the UK between 2005 and 2017: A national retrospective cohort analysis. *Lancet Public Health* 2019;4(6):291-300.
14. McManus S, Gunnell D, Cooper C, Bebbington PE, Howard LM, Brugha T, et al. Prevalence of non-suicidal self-harm and service contact in England, 2000-14: repeated cross-sectional surveys of the general population. *Lancet Psychiatry* 2019;6(7):573-581.
15. Pearson RM, Carnegie RE, Cree C, Rollings C, Rena-Jones L, Evans J et al. Prevalence of prenatal depression symptoms among 2 generations of pregnant mothers: the Avon longitudinal study

- of parents and children. *JAMA network open*. 2018;1(3):180725-180725.
16. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* 2017;5(3):290-299.
  17. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Jayakody H, Shakespeare J, Kotnis R et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care-Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014-16:2018.
  18. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Findling RL, Rappaport D. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J. Clin. Psychiatry* 2001;62(2):82-86.
  19. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DK. Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health* 2010;13(1):37-40.
  20. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry* 2003;44(3):234-246.
  21. Bloch M, Rubinow DR, Schmidt PJ, Lotsikas A, Chrousos GP, Cizza G. Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2005;90(2):695-699.
  22. Treloar SA, Martin N, Bucholz K, Madden P, Heath A. Genetic influences on post-natal depressive symptoms: findings from an Australian twin sample. *Psychol Med* 1999;29(3):645-654.
  23. Tarantino LM, Sullivan PF, Meltzer-Brody S. Using animal models to disentangle the role of genetic, epigenetic, and environmental influences on behavioral outcomes associated with maternal anxiety and depression. *Front. Psychiatry* 2011;2:44.
  24. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Piontek CM, Findling RL. Prevention of postpartum depression: a pilot randomized clinical trial. *Am. J. Psychiatry* 2004;161(7):1290-1292.
  25. Dennis C-L. Psychosocial and psychological interventions for prevention of postnatal depression: Systematic review. *Bmj* 2005;331(7507):15.
  26. Clatworthy J. The effectiveness of antenatal interventions to prevent postnatal depression in high-risk women. *J. Affect. Disord* 2012;137(1-3):25-34.
  27. Jones I, Craddock N. Searching for the puerperal trigger: Molecular genetic studies of bipolar affective puerperal psychosis. *Psychopharmacol. Bull* 2007;40(2):115.
  28. Jones I, Hamshere M, Nangle J-M, Bennett P, Green E, Heron J et al. Bipolar affective puerperal psychosis: genome-wide significant evidence for linkage to chromosome 16. *Am. J. Psychiatry* 2007;164(7):1099-1104.
  29. Munk-Olsen T, Laursen TM, Meltzer-Brody S, Mortensen PB, Jones I. Psychiatric disorders with postpartum onset: possible early manifestations of bipolar affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012;69(4):428-434.
  30. Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009;66(2):189-195.
  31. Chaudron LH, Pies RW. The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. *J. Clin. Psychiatry* 2003;64(11):17310.
  32. Spinelli MG. Postpartum psychosis: detection of risk and management. *Am. J. Psychiatry* 2009;166(4):405-408.
  33. Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, Koorengel KM, Steegers EA, Kushner SA. Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am. J. Psychiatry* 2012;169(6):609-615.
  34. Galbally M, Roberts M, Buist A, Perinatal Psychotropic Review G. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(11):967-977.
  35. Vulink NC, Denys D, Bus L, Westenberg HG. Female hormones affect symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(3):171-175.
  36. Challacombe FL, Salkovskis PM. Intensive cognitive-behavioural treatment for women with postnatal obsessive-compulsive disorder: a consecutive case series. *Behav. Res. Ther* 2011;49(6-7):422-426.
  37. Misri S, Milis L. Obsessive-compulsive disorder in the postpartum: open-label trial of quetiapine augmentation. *J. Clin. Psychopharmacol* 2004;24(6):624-627.
  38. Misri S, Abizadeh J, Sanders S, Swift E. Perinatal generalized anxiety disorder: assessment and treatment. *J. Women's Health* 2015;24(9):762-770.
  39. Wenzel A, Stuart SC. Anxiety in childbearing women: Diagnosis and treatment: APA; 2011.
  40. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ. Prospective study of postpartum blues: biologic and psychosocial factors. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991;48(9):801-806.
  41. Oakley A, Chamberlain G. Medical and social factors in postpartum depression. *Obstet. Gynecol* 1981;1(3):182-187.
  42. O'Hara MW. Postpartum depression. *Postpartum depression*. Springer; 1995.136-167.
  43. Buttner MM, O'Hara MW, Watson D. The structure of women's mood in the early postpartum. *Assessment*. 2012;19(2):247-256.
  44. Gonidakis F, Rabavilas A, Varsou E, Kreatsas G, Christodoulou G. Maternity blues in Athens, Greece: A study during the first 3 days after delivery. *J. Affect. Disord* 2007;99(1-3):107-115.
  45. O'hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *Int. Rev. Psychiatry* 1996;8(1):37-54.
  46. O'hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol* 2013;9:379-407.
  47. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs. Res* 2001;50(5):275-285.
  48. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2004;26(4):289-295.
  49. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol* 2014;28(1):3-12.
  50. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am. J. Psychiatry* 2000;157(6):924-930.
  51. Sacher J, Wilson AA, Houle S, Rusjan P, Hassan S, Bloomfield PM et al. Elevated brain monoamine oxidase A binding in the early postpartum period. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010;67(5):468-474.
  52. Grigoriadis S, Wilton AS, Kurdyak PA, Rhodes AE, VonderPorten EH, Levitt A et al. Perinatal suicide in Ontario, Canada: A 15-year population-based study. *Cmaj*. 2017;189(34):1085-1092.
  53. Fuhr DC, Calvert C, Ronsmans C, Chandra PS, Sikander S, De Silva MJ et al. Contribution of suicide and injuries to pregnancy-related mortality in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1(3):213-225.
  54. Organization WH. The WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD-MM: WHO;2012.
  55. Johannsen BMW, Larsen JT, Laursen TM, Bergink V, Meltzer-Brody S, Munk-Olsen T. All-cause mortality in women with severe postpartum psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry* 2016;173(6):635-642.

56. Khalifeh H, Hunt IM, Appleby L, Howard LM. Suicide in perinatal and non-perinatal women in contact with psychiatric services: 15 year findings from a UK national inquiry. *Lancet Psychiatry* 2016;3(3):233-242.
57. Mitchell J, Goodman J. Comparative effects of antidepressant medications and untreated major depression on pregnancy outcomes: A systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2018;21(5):505-516.
58. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73(8):826-837.
59. Glover V. Prenatal stress and its effects on the fetus and the child: possible underlying biological mechanisms. *Perinatal programming of neurodevelopment*: Springer; 2015.269-283.
60. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet* 2014;384(9956):1800-1819.
61. Suri R, Lin AS, Cohen LS, Altshuler LL. Acute and long-term behavioral outcome of infants and children exposed in utero to either maternal depression or antidepressants: a review of the literature. *J. Clin. Psychiatry* 2014;75(10):371.
62. Rees S, Channon S, Waters CS. The impact of maternal prenatal and postnatal anxiety on children's emotional problems: a systematic review. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 2019;28(2):257-280.
63. Conroy S, Pariante CM, Marks MN, Davies HA, Farrelly S, Schacht R et al. Maternal psychopathology and infant development at 18 months: the impact of maternal personality disorder and depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2012;51(1):51-61.
64. Cook N, Ayers S, Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J. Affect. Disord* 2018;225:18-31.
65. Micali N, Stahl D, Treasure J, Simonoff E. Childhood psychopathology in children of women with eating disorders: understanding risk mechanisms. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2014;55(2):124-134.
66. Barker ED, Copeland W, Maughan B, Jaffee SR, Uher R. Relative impact of maternal depression and associated risk factors on offspring psychopathology. *Br J Psychiatry* 2012;200(2):124-129.
67. Jacques N, de Mola CL, Joseph G, Mesenburg MA, da Silveira MF. Prenatal and postnatal maternal depression and infant hospitalization and mortality in the first year of life: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord* 2019;243:201-208.
68. Waqas A, Elhady M, Dila KS, Kaboub F, Nhien C, Al-Husseini M et al. Association between maternal depression and risk of infant diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2018;159:78-88.
69. Reading R. Maternal depression increases infant risk of diarrhoeal illness: a cohort study. *Wiley Online Library*; 2007.
70. Dennis CL, Hodnett ED. Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression. *Cochrane database of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev*.2007;(4):CD006116.
71. Camacho EM, Shields GE. Cost-effectiveness of interventions for perinatal anxiety and/or depression: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8(8):e022022.
72. O'Mahen HA, Woodford J, McGinley J, Warren FC, Richards DA, Lynch TR et al. Internet-based behavioral activation—Treatment for postnatal depression (Netmums): A randomized controlled trial. *J. Affect. Disord* 2013;150(3):814-822.
73. Milgrom J, Danaher BG, Gemmill AW, Holt C, Holt CJ, Seeley JR et al. Internet cognitive behavioral therapy for women with postnatal depression: a randomized controlled trial of MumModBooster. *J. Med. Internet Res* 2016;18(3):e4993.
74. Milgrom J, Holt C, Holt CJ, Ross J, Ericksen J, Gemmill AW. Feasibility study and pilot randomised trial of an antenatal depression treatment with infant follow-up. *Arch Womens Ment Health* 2015;18(5):717-730.
75. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA* 2015;314(17):1818-1830.
76. Jack RH, Hollis C, Coupland C, Morriss R, Knaggs RD, Cipriani A, et al. Trends in antidepressant prescriptions in children and young people in England, 1998–2017: protocol of a cohort study using linked primary care and secondary care datasets. *Evid Based Ment Health* 2019;22(3):129-133.
77. Heinonen E, Szymanska-von Schultz B, Kaldo V, Nasiell J, Andersson E, Bergmark M et al. MAGDALENA: study protocol of a randomised, placebo-controlled trial on cognitive development at 2 years of age in children exposed to SSRI in utero. *BMJ Open* 2018;8(8):e023281.
78. Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, Man S-L, Nazareth I. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J. Clin. Psychiatry* 2011;72(7):15209.
79. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Vigueria AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295(5):499-507.
80. Yonkers KA, Gotman N, Smith MV, Forray A, Belanger K, Brunetto WL, et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2011;22(6):848.
81. Taylor CL, Stewart RJ, Howard LM. Relapse in the first three months postpartum in women with history of serious mental illness. *Schizophr. Res* 2019;204:46-54.
82. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019;2014.
83. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J. Psychopharmacol* 2017;31(5):519-552.
84. Howard LM, Khalifeh H. Perinatal mental health: a review of progress and challenges. *World Psychiatry* 2020;19(3):313-327.

# Asistan Hekimlerde Tükenmişlik Sendromu

## *Burnout Syndrome in Resident Physicians*

Elif BEYOĞLU<sup>1</sup>, Ayşegül ERDOĞAN<sup>1</sup>, Ramazan Azim OKYAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

Literatüre 1974 yılında Herbert J. Freudenberger tarafından kazandırılan tükenmişlik sendromu, özellikle insanlarla birebir temas halinde olan çalışanlarda görülen mesleki bir hastalık olarak ifade edilmektedir. Duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve bireysel başarıda azalma ile karakterize olan tükenmişlik sendromunun yapılan çalışmalarda asistan hekimlerde, uzman hekim ve diğer sağlık çalışanlarına göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Bu duruma sosyodemografik özelliklerden cinsiyet, medeni durum gibi özelliklerin yanı sıra, çalışma ortamı ve yapılan işin niteliği gibi kurumsal faktörlerin de etki ettiği söylenebilir. Çalışmalara bakıldığında genel olarak genç yaş, meslekte yeni olmak, nöbet sayısının fazla olması, medeni durumun bekâr olması, kadın cinsiyet, yıllık izin kullanamama, aylık maaşı yeterli bulmama, dâhili bilimlerde çalışma gibi durumlar asistan hekimlerdeki tükenmişlik durumunu artırmaktadır. Sinsi bir süreçte seyreden, birçok belirti ve bulgu veren tükenmişlik sendromu çalışanların hem iş hayatını hem de sosyal hayatını olumsuz düzeyde etkilemektedir. Tükenmişlikle baş etmek ve bu olumsuzlukların önüne geçmek için sorunun nereden kaynaklandığı tespit edilip ona yönelik çözümler bulunması gerekmektedir. Bu hususta kişilerin yaşadıkları stresle başa çıkmak için alacağı önlemlerin yanı sıra örgütsel desteğin de yeterli olması önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Asistan hekim, Duygusal tükenme, Tükenmişlik sendromu

### Abstract

Burnout syndrome, which was introduced to the literature by Herbert J. Freudenberger in 1974, is defined as an occupational disease particularly seen in personnel who are in direct contact with people. Burnout syndrome, characterized by emotional burnout, depersonalization and decrease in individual success, was found to be high in resident physicians. In addition to sociodemographic characteristics, such as gender, marital status, institutional factors such as the working environment and the quality of the work might affect this condition. Burnout syndrome, which has many signs and symptoms in an insidious fashion, affects both the work and social life of the employees negatively. In order to cope with burnout and prevent these negativities, it is necessary to determine where the problem originates and to find solutions for it. In this regard, it is important that the organizational support is sufficient as well as the measures to be taken to deal with the stress experienced by the individuals.

**Keywords:** Burnout syndrome, Emotional exhaustion, Resident physicians

**Yazışma Adresi:** Elif BEYOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Avşar Yerleşkesi, Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905534574850

**Email:** elif\_kirkan\_@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-3632-2728; 0000-0002-0549-5911; 0000-0001-8767-2771

**Geliş tarihi:** 13.01.2020

**Kabul tarihi:** 26.02.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.674291



## GİRİŞ

Tükenme Sendromu terimi, ilk kez gönüllü sağlık çalışanları arasında görülen enerji kaybı, hayal kırıklığı ve iş bırakma durumlarını tanımlamak için 1974 yılında psikanalist Herbert J. Freudenberger tarafından ortaya atılmıştır. Freudenberger tükenmişliği “başarısız olma, yıpranma veya kişilerin aşırı istek ve talepleri yüzünden yaşadığı güç ve enerji kaybı” şeklinde mesleki bir hastalık olarak ifade etmiştir (1,2). Sturgess ve Poulsen tükenmeyi “insanlara hizmet verilen mesleklerde çalışan kişilerin işlerinin bir sonucu olarak deneyimledikleri ilerleyici bir idealizm, enerji ve amaç kaybı”, Cherniss ise “aşırı adanmışlık hastalığı” olarak tanımlamaktadır (3,4). Tükenmenin daha yoğun olarak görüldüğü meslek grupları doktor, hemşire, sosyal hizmet görevlileri, bankacı, öğretmen, avukat gibi emek gerektiren, stresli çalışma şartları olan ve özellikle insanlarla birebir temas halinde olan mesleklerdir (5). Altı yıllık zorlu bir tıp eğitiminden sonra dünyanın en zor sınavlarından birine tabi tutulan ve sonrasında da seçtiği branşa göre yine zorlu bir eğitim alan hekimlerimizin hem fiziksel hem duygusal yönden çok yıprandığı ortadadır. Hayati tehdit oluşturan hastalıklarla uğraşmak, hastanın tedavisi ile ilgili önemli kararlar vermek, hata yapmaktan sakınmaya çalışmak, gerektiğinde empati yapıp hasta ve yakınlarına moral desteği verme zorunluluğunda olmak, uzun ve yorucu çalışma saatleri, hasta sayısının fazlalığı, sık tutulan nöbetler, tatmin edici olmayan maaşlar, istenildiği vakitte izin kullanamamak gibi durumlar tükenmişliğe neden olan faktörlerden sadece birkaçıdır (6,7). Bu derleme makalede amaç tükenmişlik sendromunun tanımını yaparak, neden olan faktörleri, belirtileri, bulguları tanımlamak ile tükenmişliği önleme yollarının neler olduğunun açıklanması; ayrıca yapılan çalışmalarda asistan hekimlerde tükenmişlik sendromunun yüksek düzeyde olduğunun ve bu duruma sebep olan faktörlerin belirtilmesidir.

### Tükenmişlik Kavramı

Tükenmişlik esas olarak 1981 yılında Maslach ve Jackson tarafından daha çok kabul edilen şekli ile tanımlanmıştır: “İşi gereği yoğun duygusal taleplere maruz kalan ve sürekli diğer insanlarla yüz yüze çalışmak durumunda olan kişilerde görülen fiziksel bitkinlik, uzun süreli yorgunluk, çaresizlik ve umutsuzluk duygularının, yapılan işe, hayata ve diğer insanlara karşı olumsuz tutumlarla yansması ile oluşan bir sendromdur” (8).

Maslach ve Jackson tükenmişlik sendromunu; Duygusal Tükenmişlik (DT), Duyarsızlaşma (DY) ve Kişisel

Başarıda (KB) azalma olmak üzere “üç bileşenli psikolojik sendrom” olarak ifade etmiştir (9).

**Duygusal tükenme;** çalışmada duygusal olarak yıpranmışlık hissi, güç kaybı ve yorgunluk ile belirti vermektedir. Çalışan kişi yaptığı iş sebebiyle kendisine çok fazla yüklenip hizmet sunduğu bireylere yeterince ilgili ve sorumlu davranmadığını düşünmekte, bu sebeple işine odaklanamamaktadır (8,10). Kişi diğer bireylerin taleplerine cevap veremediğini hissetmekte ve mesleki çabalarını azaltıp etrafındaki bireylerle etkileşimini en asgari düzeyde tutarak duygusal tükenmişlikleri ile baş etmeye çalışmaktadırlar (11).

**Duyarsızlaşma (yabancılaşma, depersonalizasyon);** Bireyin hizmet sunduğu kişilere karşı birer insan yerine birer nesneymiş gibi davranması şeklinde ortaya çıkar (hastanın ismi yerine hastalığını ifade etmesi; oda 301, karaciğer hastası vb). Kişinin çalışma arkadaşlarına karşı da bu tavrı takınması görülen durumlardandır. İş arkadaşları ile uzun muhabbetler, çalışma saatleri içinde uzun aralar verilmesi, mesleki jargonun gereksiz kullanılması duyarsızlaşma boyutunun semptomları olarak ifade edilmektedir. Bu durumların, kişinin afekt izolasyonu ile stresten kaçınmaya çalışması sebebiyle geliştiği belirtilmektedir (12).

**Kişisel Başarıda Azalma;** kişi çalışma hayatında yetersiz ve başarısız olduğu hissi ile işinde ilerleme gösteremediğini düşünmekte ve böylece motivasyon kaybı yaşamaktadır (13). Çalışan mesleki yeterliliğini sorgulamaya başlar, özgüveni azalarak depresyon hali ortaya çıkar (11).

### Tükenmişliğe Neden Olan Faktörler

Burnout’a neden olabilecek birçok faktör mevcuttur. Bunları bireysel ve çevresel faktörler olmak üzere iki ana başlık altında toplayabiliriz:

**1. Bireysel faktörler:** Demografik özelliklerin bireylerin tükenmişlik durumunu etkilediği aşikârdır. Çoğu çalışmada yaş, cinsiyet, mesleki kıdem, çalışma süreleri, medeni durum gibi unsurlar ile ilgili ilişkilerden bahsedilmektedir (14). Genç yaştaki, çalışma süresi az ve mesleki kıdemi düşük olan çalışanlarda daha yüksek tükenmişlik düzeyi tespit edilen çalışmalar mevcuttur (13,15-17). Medeni duruma bakıldığında evli çalışanların bekâr çalışanlara göre, çocuk sahibi olan çalışanların da çocuk sahibi olmayan çalışanlara göre daha az tükenmişlik yaşadığı görülmüştür (13,15). Cinsiyet açısından tükenmişlik durumuna bakıldığında kadınlarda erkeklerden daha çok tükenme durumu görüldüğünü belirten çalışmalar olduğu gibi (18-20) erkeklerde kadınlardan

daha çok tükenme durumunun görüldüğü çalışmalar da mevcuttur (14,21). Cinsiyet ve tükenmişlik durumu açısından anlamlı bir fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (22). Ayrıca acelecilik, tahammülsüzlük ve rekabetçi özellikleri ile bilinen A tipi kişilik özelliklerine sahip olan kişilerin daha fazla tükenmişlik eğiliminde olduğu görülmektedir (1,23). Hobi sahibi olmama ile tükenmişlik arasında ilişki saptayan çalışmalar da mevcuttur (22).

**2.Çevresel faktörler:** İşin yapıldığı ortam, çalışma şartları, yapılan işin özellikleri çalışanların duygusal durumunu etkilemektedir. Uzun ve yorucu mesailer, sık tutulan nöbetler, tatmin edici olmayan maaşlar, görev belirsizliği, örgütsel desteğin olmaması, gerek hekimin gerekse yardımcı personelin yetersiz eğitimi, haksızlığa uğrama, hastalar ve idareciler tarafından gerekli takdir görememe, mobbing, beklentilerin karşılanmaması gibi durumlarda çalışanlarda tükenmişlik görülme ihtimali artmaktadır (12,13).

### **Tükenmişlik Belirtileri**

Tükenmişlik sendromu sinsî bir süreç ile kişide birçok belirti oluşmasına neden olmaktadır. Bunları fiziksel, duygusal ve zihinsel belirtiler olarak sınıflandırabiliriz:

#### **Fiziksel belirtiler:**

Tükenmişlikte genellikle ilk belirtiler güçsüzlük, uyuşukluk hali, enerji kaybıdır (14). Kişide uyku bozuklukları, baş ağrıları, kas krampları, iştah bozukluğu, kilo kaybı, dispeptik şikayetler, solunum güçlüğü, takipne, çeşitli cilt rahatsızlıkları da sık görülen fiziksel belirtilerdendir (24,25).

#### **Duygusal belirtiler:**

Bireyde mesleğinde başarılı olmadığı ve yetersiz olduğu hissi ile birlikte kendinden şüphe etme, özgüvende azalma, depresyon hali oluşmaya başlar (24). Çalışanda motivasyon kaybı, işi bırakmayı düşünme, sinirlilik hali sık görülen durumlardandır. Kısacası pozitif duygulanımda azalma negatif duygulanımda artma oluştuğunu söylemek mümkündür. Hastalara karşı olan davranışlara bakıldığında tükenmişlik belirtileri gösteren hekimlerde hastaları küçümseme, alay etme, onlara birer obje gibi davranma hali oluşur (25). Çalışanda işe gitmeme, geç kalma veya işten erken çıkma, işleri geciktirme, sürüncemede bırakma davranışları görülür. Tükenmişliğe yakalanmış çalışanlarda sadece iş hayatında değil sosyal hayatında da sorunlar oluşur. Kişide içe kapanma, sosyal ortamlarda bulunmama, aile yaşamında problemler,

aile fertleri ile çatışma görülebilmektedir. Sorunlarla başa çıkmak için alkol, tütün veya uyuşturucu ilaca başvurma da tükenmiş bireylerde karşımıza çıkan önemli sorunlardandır (14).

#### **Zihinsel belirtiler:**

İşine odaklanamayan, motivasyonunu kaybeden çalışanda; dikkat kaybı, unutkanlık, kafa karışıklığı görülmesi muhtemeldir (24).

### **Tükenmişlik Araştırmalarında Kullanılan Yöntemler**

Maslach'ın kendi ismiyle anılan ve onun geliştirdiği Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MTÖ) tükenmişlik araştırmalarında çoğunlukla kullanılan ölçektir (9). Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Çam tarafından hemşirelerde yapılmıştır (26). MTÖ tükenmişlik sendromunun üç evresini içeren üç alt ölçekten meydana gelir. Tüm alt ölçeklerdeki maddeler duyguların yaşanma sıklığına göre Likert tipi ölçme yöntemi ile belirtilerek '0' dan '6' ya kadar puanlanarak toplam puan belirtilir. Her alt ölçeğin puanı ayrı olarak hesaplanır ve tek bir toplam puanla ifade edilemez. Tükenmenin yüksekliği, DT ve DY alt ölçeklerindeki yüksek puanı, KB alt ölçeğindeki düşük puanı yansıtır. Tükenmenin orta düzeyi, her üç alt ölçeğindeki orta düzeyi, tükenmenin düşük düzeyi DT ve DY alt ölçeklerindeki düşük, KB alt ölçeğindeki yüksek puanları yansıtır (13,25).

### **Türkiye'de ve Dünya'da Asistan Hekimlerde Tükenmişlik**

Cerrahi ve cerrahi dışı kliniklerdeki asistan hekimlerde tükenmişlik sendromu konusunda İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde dâhili branşlarda 85, cerrahi branşlarda 80 olmak üzere 165 asistan doktora uygulanan çalışmada cerrahi dallardaki hekimlerin bölümünü isteyerek seçme ve dalının hekimlik açısından saygınlığının daha fazla olduğunu düşünme düzeyinin dâhili kliniklerdeki asistan doktorlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Dâhili kliniklerdeki asistanların cerrahi dallardakilere göre daha yüksek düzeyde duygusal tükenmişlik yaşadığı saptanmıştır. Ayrıca araştırmaya katılan asistan hekimlerde mesleğinin ilk yılında olanlarda duygusal tükenmişlik düzeyleri yüksek olduğu ifade edilmiştir (6).

İstanbul Haydarpaşa Numune ve Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastaneleri'nde asistan doktorlarda tükenmişlik sendromunu inceleyen bir araştırmada doktorların büyük kısmında tükenmişlik düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Tükenme düzeyi ile

cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yıllık izin kullanımı ile duyarsızlaşma arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (5). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde asistan hekimlere yapılan bir çalışmada genç yaş, kıdemsizlik, medeni durumun bekâr olması, kadın cinsiyet ve dâhili bilimlerde çalışma durumları ile tükenmişlik düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Ayrıca, nöbet sayısı fazla olan, aldıkları ücreti yeterli bulmayan, üstlerinden takdir görmeyen, uzmanlık alanını değiştirmeyi düşünen, herhangi bir hobisi olmayan hekimlerde tükenmişlik puanlarının yüksek olduğu da görülmüştür (27). İç Anadolu Bölgesinde anesteziyoloji ve algoloji çalışanlarında tükenmişlik durumu ile ilgili yapılan bir çalışmada asistan hekimlerin uzman hekim ve diğer sağlık çalışanlarına göre DT ve DY puanlarının ortalaması daha yüksek, KB puanı ortalaması ise daha düşük saptanmıştır (28). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan asistan hekimler üzerinde tükenmişlik ve mobbing düzeylerinin incelendiği bir çalışmada mobbing ve tükenmişlik düzeylerinin asistan hekimlerin tıp alanlarına göre anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (29).

2016 yılında Avusturya'da hekimlerde depresyon ve tükenmişlik düzeylerini araştıran bir çalışma katılımcıların %50.7'sinin tükenmişlik belirtilerinden etkilendiğini göstermektedir. Tükenmişlikten daha çok etkilenen hekimlerde depresyon görülme oranı daha sık olduğu tespit edilmiştir. Genç hekimlerin yaşlı hekimlere göre ve kadın hekimlerin erkek hekimlere göre tükenmişlik düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30). Mayo Klinik ve Amerikan Tıp Birliği tarafından yapılan bir çalışmada, doktorların %45.8'inde en az bir tükenmişlik belirtisi olduğu belirtilmiştir. Tıp alanlarına göre bakıldığında en yüksek tükenmişlik puanları dahiliye ve acil servis doktorlarında, en düşük tükenmişlik puanları önleyici tıp ve cilt hastalıkları doktorlarında saptanmıştır (31). Güney Etiyopya'da yapılan bir çalışmada doktorların %65'inde yüksek düzeyde DT puanı, %85'inde yüksek düzeyde DY puanı ve %91'inde düşük düzeyde KB puanı saptanmıştır. Ayrıca tükenmişlik durumunun çevreden destek alma, aylık maaş ve yaş ile ters orantılı olarak, birinci basamakta çalışmak ve haftada görülen hasta sayısı ile doğru orantılı olarak etkilendiği gösterilmiştir (32). Fransa da yapılan bir meta analizde yaklaşık 2 hekimden birinin tükenmişlik durumundan etkilendiği, acil hekimlerinin diğer branş hekimlerine göre daha fazla tükenmişlik eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca asistan hekimlerin yüksek DY ve daha düşük KB puanlarına sahip olduğu söylenmiştir (33).

## Tükenmişliği Önleme ve Başa Çıkma Yolları

Uygulanmakta olan yöntemlerin çoğu stres ile mücadele üzerinden yürütülmektedir ve iki ana başlık altında toplanabilir (25,34).

1. Bireysel düzeyde yapılması gerekenler
2. Örgütsel düzeyde yapılması gerekenler

### 1. Bireysel düzeyde yapılması gerekenler

Tükenmişliği önlemek ve üstesinden gelmek için ilk olarak sorunun varlığını ve önemini tükenmiş birey tarafından kabul edilmesi gerekmektedir. Çalışanın iş stresi ile başa çıkma kapasitesinin geliştirilmesi için oluşturulan eğitimsel girişimler çok önemlidir (25). Çalışanlara yapılması zor olan ya da imkânsız görülen hedefler yerine daha kolay ulaşılabilecekleri hedefler doğrultusunda cesaretlendirilerek ve bunların olumlu sonuçları gösterilerek özgüvenlerinde artış sağlanabilir (35). Karar verme aşamasındayken yoğun stres yaşayan hekimler için konsültasyon ve danışmaya yönelik çalışma ortamı, karar aşamasında geri planda kalmak istemeyen çalışan için ise karar almak için verilen fırsatlar cesaret verici olabilir. Çalışanların ilgi alanlarına göre müzik, resim, spor aktiviteleri gibi etkinliklerde bulunması stresle başa çıkmak için etkili yöntemlerdendir. Çalışanda tükenmişlik sendromunun yol açtığı tütün, alkol veya uyuşturucu madde kullanımı oluşmuşsa bunları bırakma programları gibi koruyucu önlemlerden faydalanılabilir (25).

Quill ve Williamson'a göre tükenmişliği önlemede büyük bir yeri olan stresle baş etmek için çalışanın kendine zaman ayırması, duygularını çevresindekilerle paylaşması, fiziki ve duygusal bireysel ihtiyaçların karşılanması, ileriye yönelik planlarının yapılması, stresten kurtulmaya yönelik eğitim toplantılarına katılması önem taşır (36).

### 2. Örgütsel düzeyde yapılması gerekenler

Temel olarak üç ana öğeden meydana gelir.

- İşin yeniden yapılandırılması
- Danışmanlık hizmetleri
- Kurum olarak sorun çözme

#### İşin Yeniden Yapılandırılması

Bazı çalışanlarda aşırı çalışma bazı çalışanlarda ise boş oturma veya rol belirsizliği oluşmasına engel olmak için çalışanlara belirli programlar yapılmalıdır (34). İşlerin adil olarak paylaşılması ve hep aynı kişilerin zor işleri yapmasına engel olmak için ise dönüşümlü programlar oluşturulmalıdır. Çalışanların sayısı artırılarak



hekim başına düşen hasta oranları düşük tutulabilir. İş- yerinde yeterli molalara izin veren çalışma şekli oluşturulmalıdır (25).

### Danışmanlık Hizmetleri

Danışmanların çalışanların sorunlarını, fikirlerini ve eleştirilerini dinlemesi ile gerekli çözüm önerilerinin geliştirilmesiyle işyerinde refah düzeyi daha yüksek bir çalışma ortamı sağlanabilir (34).

### Kurum Olarak Sorun Çözme

Sorunlara anında müdahale edilip kalıcı bir çözümlerin sağlanması amaçlanmalıdır. Kurumun izin konusunda baskıcı olmaması, çalışanın sorunlarına çözüm üretilmesi çalışanda yöneticilerin kendisine hassas davrandığı duygusunu oluşturup işine ve yöneticilere daha özenli davranmasını sağlamaya katkı sağlar. Ayrıca çalışanın bir grubun üyesi olması ile bireydeki tükenmişliğe ilişkin değişimler erken fark edildiğinden erken müdahale şansı da elde edilebilir (34).

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

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

### KAYNAKLAR

- Freudenberger HJ. Staff burnout. Journal of Social Issues 1974;30:159-165.
- Freudenberger HJ. The staff burn-out syndrome in alternative institutions. Psychotherapy: Theory, Research&Practice 1975;12(1):73-82.
- Sturgess J, Poulsen A. The prevalence of burnout in occupational therapists. Occup Ther Ment Health 1983;3(4):47-60.
- Rogers JC, Dodson SC. Burnout in occupational therapists. Am J Occup Therapy 1988;42(12):787-792.
- Dabak R, Özçınar M, Sargın M, Tamer İ, Orbay E. Asistan Doktorlarda Tükenme (Burnout) Sendromu. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2007;11(2):67-71.
- Can H, Güçlü YA, Doğan S, Erkalı MB. Cerrahi ve cerrahi dışı kliniklerdeki asistan hekimlerde tükenmişlik sendromu. Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi 2010;20(1) :33-44
- Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps G, Russell T, Dyrbye L, Satele D et al. Burnout and medical errors among American surgeons. Annals of Surgery 2010;251 (6):995-1000.
- Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. J Occupational Behavior 1981;2:99-113.
- Maslach C, Jackson SE, Maslach Burnout Inventory Manual (2nd Ed.), Palo Alto, Ca: Consulting Psychologist Press 1986.
- Günüşen NP, Üstün B. Türkiye'de ikinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hemşire ve hekimlerde tükenmişlik: Literatür incelemesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 2010;3(1):40-51.
- Hamann DL, Gordon DG. Burnout: An occupational hazard. Music Educators Journal. 2000;87(3):34-39.
- Cordes CL, Dougherty TW. A Review and an Integration of Research on Job Burnout. The Academy of Management Review. 1993;18(4):621-656.
- Şentürk M. Tekirdağ il merkezinde çalışan hekimlerde mesleki doyum, tükenmişlik ve mobbinge uğramanın değerlendirilmesi. Namık kemal üniversitesi sosyal bilimler enstitüsü yüksek lisans tezi, 2014. Tekirdağ.
- Helvacı İ, Turhan M. Tükenmişlik Düzeylerinin İncelenmesi: Silifke'de görev yapan sağlık çalışanları üzerinde bir araştırma. İşletme ve İktisat Çalışmaları Dergisi 2013;1(4):58-68.
- Lee RT, Ashford BE. A Further examination of managerial burnout: Toward an integrated model. Journal of Organizational Behavior, 1993;14:3-20.
- Randall M, Scott WA. Burnout, Job satisfaction and job performance. Australian Psychologist, 1988;23(3):335-347.
- Buğdaycı R, Kurt AÖ, Şaşmaz T, Öner S. Mersin ilinde pratisyen ve uzman hekimlerde depresyon sıklığı ve etkileyen faktörler. Toplum Hekimliği Bülteni, 2007;26(1):32-36.
- Ardıç K, Polatçı S. Tükenmişlik sendromu akademisyenler üzerinde bir uygulama(GOÜ örneği). Gazi üniversitesi ikdisadi ve idari bilimler fakültesi dergisi, 2008;10(2):69-96
- Şerik B, Erdoğan N, Ekerbiçer HÇ, Demirbaş M, İnci BM, Bedir N ve ark. Sakarya'da Aile Sağlığı Merkezlerinde çalışan aile hekimlerinin tükenmişlik düzeyleri ve ilişkili faktörler. Sakarya Tıp Dergisi 2016;6(2):76-82.
- Budak G, Sürgevil O. Tükenmişlik ve tükenmişliği etkileyen örgütsel faktörlerin analizine ilişkin akademik personel üzerinde bir uygulama. Dokuz Eylül Üniversitesi İİBF Dergisi. Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2005;20(2):95-108.
- Girgin G, Baysal A. Zihinsel engelli öğrencilere eğitim veren öğretmenlerin mesleki tükenmişlik düzeyi ve bazı değişkenler(İzmir Örneği). Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 2005;18(18):1-10.
- Beyhan S, Güneş Y, Türktan M, Özcengiz D. Doğu Akdeniz bölgesindeki anestezi hekimlerinde tükenmişlik sendromunun araştırılması. Turk J Anaesth Reanim 2013;41:7-13.
- Şahinoğlu N, Arkar H. Tükenmişlik sendromu ile kişilik arasındaki ilişki: Maslach Tükenmişlik Envanteri ile mizaç ve karakter envanteri'nin karşılaştırılması. Yeni Symposium, 2011;49(3):159-164.
- Verimer T. Tıp Doktoru, Diş Hekimi ve Hemşirelerde tükenmişlik ve depresyon. Aydın Sağlık Dergisi 2016;1:1-23.
- Özçınar M. Asistan Doktorlarda Burnout Sendromu, Yüksek Lisans Tezi. TC Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, 2005 İstanbul.
- Çam O. The burnout in nursing academicians in Turkey. Int J Nurs Stud 2001;38(2):201-207.
- Yılmaz TD. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde tıpta uzmanlık öğrencilerinin tükenmişlik düzeyi ve ilişkili etmenler. TC Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2009.
- Akçalı DT, Dayanır H, İlhan MN, Babacan A. İç Anadolu Bölgesinde anesteziyoloji ve algoloji çalışanlarında tükenmişlik durumu. Klinik Çalışma Ağrı 2010;22(2):79-85.
- Dikmetaş E, Top M, Ergin G. Asistan hekimlerin tükenmişlik ve mobbing düzeylerinin incelenmesi. Türk Psikiyatri Dergisi 2011;22(3):137-149.
- Wurm W, Vogel K, Holl A, Ebner C, Bayer D, Morkl S et al. Depression-Burnout overlap in physicians. Plos one 2016;11(3):e0149913.



31. Tait DS, Sonja B, Litjen T, Lotte ND, Wayne S, Daniel S et al. Burnout and satisfaction with worklife balance among U.S. physicians relative to the general U.S. population. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1377-1385.
32. Lrago T, Aseda F, Yitbarek K. Physicians' Burnout and factors in Southern Ethiopia Affecting It. *ethiopian journal of health science* 2018;28(5):589-598.
33. Ziad K, Laurent B, Marianne H, Virginie V, Christophe L, Guillaume F. Burnout in French physicians: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2019;246:132-147.
34. Ersoy F, Yıldırım CR, Edirne T. Tükenmişlik (Staff Burnout) Sendromu. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2001;10 (2):46-47.
35. Beemsterboer J, Baum BH. Burnout: Definitions and health care management, social work in healthcare. 1984;10:97-110.
36. Phipps L. Stress among doctors and nurses in the emergency department of a general hospital. *Can. Med. Assoc. J.*1988 ;139:375-376.

# Gebelikte Ödem ve Proteinürinin Çok Nadir Görülen Bir Nedeni: Mirror Sendromu

## *A Very Rare Cause of Edema and Proteinuria in Pregnancy: Mirror Syndrome*

Abdullah TOK<sup>1</sup>, Fatma Betül GÜZEL<sup>2</sup>, İlyas ÖZTÜRK<sup>3</sup>, Ertuğrul ERKEN<sup>3</sup>, Orçun ALTUNÖREN<sup>3</sup>, Özkan GÜNGÖR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Necip Fazıl Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

Gebelerde patolojik olmayan miktarda proteinüri (300 mg/gün'ün altında) ve ödem görülebilmektedir. Patolojik ödem ve proteinürinin en sık nedeni ise preeklampsidir. Mirror sendromu gebelikte çok nadir görülen ancak potansiyel olarak önemli bir patolojidir. Genellikle beraberinde hidrops fetalis mevcuttur. Burada yaygın ödem ve proteinüri nedeniyle Mirror sendromu tanısı alan olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, Mirror sendromu, Ödem

### Abstract

Non-pathological amounts of proteinuria (under 300 mg/day) and edema may be seen on pregnancies. However, the most common cause of pathological edema and proteinuria is preeclampsia. Mirror syndrome is a very rare but potentially significant pathology in pregnancy. Hydrops fetalis is usually coexist. Here, we present a case of Mirror syndrome diagnosed due to common edema and proteinuria.

**Keywords:** Edema, Mirror syndrome, Pregnancy

**Yazışma Adresi:** İlyas ÖZTÜRK, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Onikişubat/K.Maraş, Türkiye

**Telefon:** +905073943927

**Email:** drilyasozturk@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-0998-5531, 0000-0003-1569-9654, 0000-0001-9431-8068, 0000-0002-7054-1203, 0000-0002-8913-4341, 0000-0003-1861-5452

**Geliş tarihi:** 05.02.2021

**Kabul tarihi:** 27.02.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.874803

## GİRİŞ

Ödem yakınmasıyla Nefroloji polikliniğine başvuran ya da başka polikliniklerden yönlendirilen hastalar olmaktadır. Bu ödemin nedenleri araştırıldığında; böbrek kaynaklı olabileceği gibi, böbrek dışı hastalıklara (kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, hipotroidi vs) bağlı ödem de görülebilmektedir.

Ödem, gebelikte de sık karşılaşılan bir sorundur. Gebelerdeki ödem çoğunlukla fizyolojiktir, ancak bazen patolojik süreçlere de bağlı olabilir (1). Gebelikte görülen ödemin patolojik nedenleri arasında; preeklampsi, akut ya da kronik glomerulonefritler, kalp yetmezliği ve hipotroidi bulunmaktadır. Gebelikte görülen yaygın ödemin çok nadir bir nedeni ise Mirror sendromudur. Mirror sendromu ilk defa 1892 yılında John William Ballantyne tarafından tarif edilmiştir. Rhesus (Rh) immunizasyonu nedeniyle görülen fetal ve plasental ödem ile ilişkili gebelikteki maternal ödem olarak tanımlanmıştır (2). Annedeki ödem fetal hidropsun ayna görüntüsü olarak yorumlandığı için Mirror sendromu ismi verilmiştir. Etiyolojide massif fetal hidropsa yol açan her türlü immünolojik ve nonimmünolojik faktörler rol oynayabilmektedir (3). Hidrops fetalis dışında viral enfeksiyonlar, fetal malformasyonlar ve fetal ya da plasental tümörler de etiyolojide rol oynamaktadır. Gebelikte görülen, ödem yapan, anne ve bebeğin hayatını tehlikeye sokan en önemli patoloji preeklampsidir. Bu sendromda genellikle preeklampsiye benzer semptom ve bulgular mevcuttur ancak aralarında bazı temel farklılıklar vardır.

Biz burada, bacaklarda yaygın ödem nedeniyle Nefroloji polikliniğine sevk edilen gebede düşündüğümüz Mirror sendromunu, çok nadir görülmesi nedeniyle sunuyoruz.

## OLGU SUNUMU

Yirmi yaşında, ilk gebeliği olan, 29. gebelik haftasına kadar herhangi bir şikayeti olmayan hasta son 2 haftadır özellikle bacaklarında belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın şişlik olması nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimine başvurmuş. Yapılan ultrasonografide hidrops fetalis saptanması üzerine hastanemize sevk edilmiş. Hastanın özgeçmişinde ek herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Bacaklarında ve kollarında yaygın ödem olan hasta Nefroloji bölümünce değerlendirildi.

Hastanın tarafımızca yapılan muayenesinde kan basıncı 110/70 mmHg, nabız:92 atım/dk ve pretibial bilateral 3+ ödem vardı. Tam idrar tetkikinde 2+ protein

saptandı. Spot idrar protein/kreatinin oranı ise 700 mg/gr olarak saptandı. İdrar mikroskopisinde anlamlı bulgu yoktu. Serum albumini:3.2 g/dl, kreatinin:0.7 mg/dl ve ürik asit düzeyi 10.2 mg/dl, ALT (Alanin transaminaz):35 IU/l, AST (Aspartat Transaminaz):22 IU/l, alkalin fosfataz:126 IU/l, gama-gutamil transferaz:48 IU/l, laktat dehidrogenaz:240 IU/l, beyaz küre:8.800/µL, hemoglobin:11.8 g/dL, trombosit:180x10<sup>9</sup>/µL idi. Akciğer grafisinde plevral effüzyon saptanmadı. Abdominal ultrasonografide böbrek boyutları ve renal parankim normal olarak değerlendirildi, hidronefroz gözlenmedi. Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %65 idi. Ventriküllerin sistolik fonksiyonları ve çapları normal olarak saptandı. Hastanın kan basınçları ve renal fonksiyonları normal idi. Hastanemizde yapılan ayrıntılı ultrasonografide fetüsün batınında yaygın asit, scalpta ödem ve polihidramniyoz izlendi. Son adet tarihine göre 29 haftalık olan fetusun ölçümleri 38 hafta ile uyumluydu. Anne ve baba arasında kan grubu uyumsuzluğu olmayan fetusta non-immün hidrops fetalis olabileceği düşünüldü. Bebeğe hidrops fetalis olduğu için hastada preeklampsideen ziyade Mirror sendromu düşünüldü. Hasta Kadın-Doğum kliniği tarafından izlem amaçlı yatırıldı. Takiplerinde ödemi arttı. Fetal iyilik halinin non-stres testte bozulması üzerine 32. gebelik haftasında gebeliğin sonlandırılması kararı verildi ve sezaryen ile hidropik bir kız bebek doğurtuldu (**Resim 1**). Plasentanın ödemli olduğu görüldü. Bebek ödemli görünümdeydi ve karnında belirgin asit mevcuttu. Ekstremitelerde anomalisi yoktu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı ve solunum desteği verildi. Ancak takip eden saatlerde solunum yetmezliği ve kardiyak arrest gelişti ve exitus oldu. Post-operatif dönemde annenin kan basınçları 100/60 mmHg civarında seyretti ve takip eden 1 hafta içinde fizik muayenede ödemleri (pretibial bölgede +/+) belirgin olarak azaldı.



**Resim 1.** 32 haftalık hidropik, kız bebek

## TARTIŞMA

Gebelikte böbreklerde bir takım fizyolojik ve patolojik değişiklikler görülebilmektedir. Hastalar bu değişikliklerin sonucu olarak genellikle ödem yakınmasıyla başvurmaktadır. Gebelerde fizyolojik olarak ödem görülebilir, özellikle gebeliğin son dönemlerinde ödem artar, ancak bu hiçbir zaman hastayı rahatsız edecek (pretibial belirgin ödem, dispne, asit vs) düzeye ulaşmaz. Hasta veya hekim tarafından tespit edilen belirgin ödem, olası bir renal patoloji açısından tetkik edilmelidir. Gebelikte ödem yapan tek neden böbrek hastalığı değildir. **Tablo 1**'de gebelerde ödem yapabilen durumlar sıralanmıştır. Gebeleri Nefroloji kliniğine getiren bir diğer durum ise idrarda protein görülmesidir. Gebelikte proteinüri miktarı 300 mg/güne kadar normal kabul edilmekte, daha yüksek değerler ise etiyolojik nedenler bakımından değerlendirilmektedir (4). Proteinürinin oluş zamanı önem arz etmektedir. Gebelikten önce olmayıp, gebelikte gelişen ve 300 mg/günden fazla olan değerler ileri tetkik gerektirir. Gebelikten önce de var olan proteinüriler gebelikte daha da artabilmektedir. Gebelikte de-novo glomerülonefrit görülme riski düşük olmakla birlikte mutlaka düşünülmelidir (5). Aşık proteinüri, nefrotik sendrom tablosu ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği tablosu varsa ve tedavi verilmesi düşünülüyorsa 32.haftadan önce böbrek biyopsisi yapılabilir.

**Tablo 1. Gebelikte ödem nedenleri**

<b>Fizyolojik ödem</b>
Dolaşım stazı
Onkotik basıncın düşmesi
Kapiller permeabilite artışı
<b>Renal nedenler</b>
Glomerülonefritler
Hipertansiyon
Böbrek yetmezliği
<b>Preeklampsi</b>
<b>Kalp yetmezliği</b>
<b>Hipotroidi</b>
<b>Karaciğer hastalıkları</b>
<b>Mirror Sendromu</b>

Gebelikte problem yaratan en sık proteinüri ve ödem nedeni preeklampsidir. Preeklampsi hamileliğin 20. haftasından sonra gelişen yüksek tansiyon, proteinüri ve vücutta yaygın ödem gelişmesi durumudur (6). Temelinde plasental oksijenizasyonun bozulması yatar. Anne

ve bebeğin hayatını tehlikeye sokan bir patolojidir. Bebeğe gelişme geriliği ve erken doğum riskini artırır. Ağır preeklampsi; eklampsi gelişmesi, böbrek yetmezliği ve artmış mortaliteye neden olabilmektedir.

Gebelikte görülen ödem ve proteinürinin çok nadir bir nedeni ise Mirror sendromudur. Fetal hidrops ve maternal ödemle karakterizedir. Etiyolojisinde; hidrops fetalis, viral enfeksiyonlar, fetal malformasyonlar ve fetal ya da plasental tümörler yer almaktadır (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Mirror Sendromunun etiyolojisi**

Hidrops Fetalis
Parvovirüs enfeksiyonu
Plasental koryoanjyom
Galen veni anevrizması
Ebstein anomalisi
Fetal aritmi

Gebeliğin 22.5-28. haftalarında ortaya çıkmaktadır. Patogenezi net olarak bilinmemektedir, ancak yapılan çalışmalarda artmış plasental  $\beta$ -HCG ve Sflt-1 düzeylerinin normal plasenta yapısını bozduğu düşünülmektedir. Patogenezin preeklampsi patogenezin benzediği düşünülmektedir, yani dolaşımdaki anjiyogenik (Sflt-1) ve antianjiyogenik maddeler (PIGF) arasındaki denge sızlık sorumlu olabilir (7). Mirror sendromu hidrops fetalise eşlik edebilmektedir. Hidrops fetalis gebelik sırasında fetusun çeşitli dokularında sıvı birikmesine bağlı olarak ödemli bir hal almasıdır. İmmün ya da non-immün nedenlere bağlı olabilir. Hidrops fetalislerin yaklaşık %10'u immün nedenlerle meydana gelir ve eritroblastozis fetalis adı da verilir. İmmün hidrops fetaliste kan grubu antijenleri, Rh antijenleri gibi nedenlerden dolayı anne ve fetus arasındaki etkileşim neticesinde annede bir takım antikörler oluşur. Oluşan bu antikörler plasentayı geçerek fetusta eritrositlerin parçalanmasına ve anemiye neden olur. Oluşan anemi çeşitli mekanizmalarla fetusta hidropsa neden olur. Non-immün nedenler arasında; fetal kardiyak anomaliler, sakrokoksigeal teratom, perinatal enfeksiyonlar bulunmaktadır (8). Hidrops fetalisli olgularda Mirror sendromu gelişim mekanizması ve sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Her hidrops fetalis olgusunda Mirror sendromu gelişmemektedir ve bunun nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Mirror sendromunda annede vücutta yaygın ödem, hipertansiyon, kısa bir süre içinde gelişen aşırı kilo alımı ve proteinüri görülmektedir. Proteinüri aşık değildir ve genellikle 1 gramın altındadır. Hiperürisemi önemli



bir laboratuvar bulgusudur. Annede polihidramniyoz saptanır ve bebek hidropik, skalp ödemi, fetal akciğerde hidrops görülür (9). Preeklampsi ile ayırıcı tanısında en önemli bulgular fetustaki değişikliklerdir. Preeklampside fetal gelişme geriliği ve oligohidramniyoz varken Mirror sendromunda polihidramniyoz ve fetal aşırı büyüme söz konusudur.

Bizim hastamız 29 haftalık olmasına rağmen 38 haftalık fetal boyutlara ulaşmıştı ve polihidramniyoz mevcuttu. Annede hipertansiyon yoktu, hipertansiyon bu hastalarda mutad değildir. Yaygın ödem, dilüsyonel anemi ve hiperürisemi mevcuttu. Anne ve fetal tipik değişikliklerin bir arada olması hastanın Mirror sendromu olduğunu düşündürdü. Ağır Mirror sendromlu hastalarda annede kalp yetmezliği ve plevral effüzyon gelişebilir. Bizim hastamızda bu belirtiler yoktu. Hastamızda fetal enfeksiyon ve plasental kitle gibi non-immün nedenler yanında kan uyuşmazlığı tablosu da olmadığı için hidrops fetalis etiyojisi netlik kazanmadı.

Mirror sendromunu tedavisinde spesifik bir enfeksiyon varsa onun tedavisi ve uygunsa gebeliğin sonlandırılması önerilir. Fetusta ölü veya malformasyonlu doğum görülebilir. Bizim hastamızın da dünyaya getirdiği kız çocuğu kısa süre sonra ölmüştür. Doğum sonrası 1 hafta içerisinde annedeki ödem yok denecek kadar azalmıştır.

Sonuç olarak, Mirror sendromu gebelikte çok nadir görülen, ödem ve proteinüriye yol açabilecek bir durumdur. Nefroloji polikliniğine gelen ödemli ve proteinüri olan gebe hastalarda fetusun özelliklerinin bilinmesi (fetal hidrops varsa Mirror sendromu düşünülmesi gibi) etiyojolojiyi kısa sürede bulma bakımından yararlı olabilmektedir.

**Onam Formu:** Hasta/hasta yakınından onam formu alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Fikir: AT, ÖG/ Konsept: FBG, ÖG/ Tasarım: FBG, İÖ, ÖG/ Veri Toplama: FBG/ Analiz: EE, OA, ÖG/ Literatür inceleme: EE,OA,ÖG/ Makalenin yazılması: FBG, İÖ, ÖG.

## KAYNAKLAR

1. Hladunewich MA, Bramham K, Jim B, Maynard S. Managing glomerular disease in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(suppl\_1):48-56.
2. Allarakia S, Khayat HA, Karami MM, Alhakil AM, Kashi AM, Algain AH et al. Characteristics and management of mirror syndrome: A systematic review (1956-2016). *J Perinat Med*. 2017;45(9):1013-1021
3. Iciek R, Brazert M, Klejewski A, Pietryga M, Brazert J. Ballantyne Syndrome (Mirror Syndrome) associated with severe non-immune fetal hydrops-a case report. *Ginekol Pol*. 2015;86(9):706-11.
4. Guida JP, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143(1):101-107.
5. Li Y, Wang W, Wang Y, Chen Q. Fetal Risks and Maternal Renal Complications in Pregnancy with Preexisting Chronic Glomerulonephritis. *Med Sci Monit*. 2018 Feb 18;24:1008-1016.
6. Duhig K, Vanderمولen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res*. 2018 Feb 28;7:242.
7. Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dubenhausen JW, Henrich W et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(4):191-203.
8. Bukowski R, Saade GR. Hydrops fetalis. *Clin Perinatol*. 2000;27(4):1007-1031.
9. Proust S, Philippe HJ, Paumier A, Joubert M, Boog G, Winer N. [Mirror pre-eclampsia: Ballantyne's syndrome. Two cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(3):270-274.

# Wolfram (DIDMOAD) Sendromu: Olgu Sunumu

## Wolfram (DIDMOAD) Syndrome: Case Report

Eda ALTUN<sup>1</sup>, Saime PAYDAŞ<sup>1</sup>, Bülent KAYA<sup>1</sup>, İbrahim KARAYAYLALI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

Wolfram sendromu, diyabetes mellitus, optik atrofi, diyabetes insipidus, işitme kaybı ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Hastalarda nörolojik rahatsızlıklar, üriner sistem hastalıkları ve psikolojik rahatsızlıklarda izlenir. Vakaların büyük kısmında Wolframin proteinini kodlayan Wolfram sendrom gen-1 deki mutasyonlar sorumludur. Şüpheli vakalarda genetik tanı ile erken tanı konularak, gerekli hormonal tedavinin başlanması ve yaşam kalitesinin artması mümkündür. Bu yazıda, tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilirken bilateral hidronefroz ve poliüri nedeni ile tetkik edilen ve Wolfram sendromu tanısı alan 28 yaşında kadın vakayı sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes insipidus, Üriner sistem anomalileri, Wolfram sendromu

### Abstract

Wolfram syndrome is autosomal recessive dysmorphogenetical disease and it is characterized with the association of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness. Patients demonstrate neurological abnormalities, psychological disorders and urinary tract abnormalities. The mutations of the Wolfram syndrome 1 gene, which encodes Wolframin are responsible for the majority of cases of Wolfram syndrome. With genetic analysis of patient with suspected features, the early diagnosis becomes an achievable reality. Early diagnosis and adequate hormonal supplementation can improve their quality of life. We report here, a 28-year-old woman with a medical history of tip 1 diabetes mellitus and bilateral hydronephrosis and poliuria and diagnosed Wolfram syndrome.

**Keywords:** Diabetes insipidus, Urinary tract abnormalities, Wolfram syndrome

**Yazışma Adresi:** Eda ALTUN, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

**Telefon:** +905324904194

**Email:** dredaaltun@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5565-356X, 0000-0001-6651-8265, 0000-0003-4697-4815, 0000-0002-5826-9497

**Geliş tarihi:** 11.02.2021

**Kabul tarihi:** 14.03.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.878579

## GİRİŞ

İlk olarak 1938 yılında Wolfram, tarafından diabetes mellitus ve optik atrofi birlikteliği olan dört kardeşte tarif edilen Wolfram sendromu (WS), diabetes insipidus (Dİ), diabetes mellitus (DM), optik atrofi ve sağırliğin (DIDMOAD) birlikte görüldüğü klinik bir durum olarak tanımlanmıştır (1,2).

Başlangıç dönemlerinde tip 1 DM tanısı alan hastalarda ilk on yıl içinde optik atrofi ortaya çıkar. Ardından ikinci on yılda tabloya Dİ ve sensorinöral sağırlik eklenir. Daha sonra sırasıyla üçüncü on yılda üriner sistem anomalileri ve dördüncü on yılda multipl nörolojik anomaliler görülür. Ölüm ise genellikle beyin sapı atrofisine bağlı olarak gelişen solunum yetmezliği sonucu gerçekleşir.

Burada Tip 1 DM tanısı ile izlenirken hidronefroz ve poliüri nedeni ile tetkik edilen ve genetik testle IV-S4+1G (homozigot) pozitifliği ile doğrulanan Wolfram sendromlu bir olguyu sunduk.

## OLGU SUNUMU

28 yaşında, tip 1 DM tanılı kadın hasta hidronefroz nedeni ile servise yatırıldı. 24 yıldır Tip 1 DM tanısı ile insülin tedavisi aldığı, kan şekerinin kontrol altında olduğu, çocukluk çağından itibaren işitme azlığının olduğu, son 6 yıldır işitme cihazı kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede işitme kaybı ve göz dibinde makülopati saptandı. Diyabetik retinopati bulgusu yoktu. Laboratuvar bulgularında açlık kan şekeri: 98 mg/dl, HbA1c: %6.3, kan üre azotu (BUN): 7 mg/dl, serum kreatinin (Cr): 0.6 mg/dl, serum sodyum: 144 mEq/L, idrar dansitesi:1006, idrar pH:7.5, idrarda glukoz (++), idrarda keton (-), idrarda protein (-) bulundu. Hemoglobin, lökosit, trombosit, AST, ALT, total protein, albumin, potasyum, Ca, P, ürik asit, Mg, tiroid hormonları normal sınırlarda idi. Odyometrik incelemede bilateral sensörinöral işitme kaybı, orbita MR görüntülemesinde ise bilateral optik atrofi saptandı. Yirmi dört saatlik idrar miktarı 6500 ml idi. Su kısıtlaması ile idrar ozmolaritesi ve dansitesinde artış olmadı (**Tablo1**). Sentetik desmopressin (DDAVP) ile idrarın yoğunlaşması nedeni ile diabetes insipidus tanısı konuldu ve 20 mikrogram/gün dozunda desmopressin başlandı. Hastanın kan şekeri insülin tedavisi ile regüle idi. Üriner sistem ultrasonografisinde, her iki böbrekte 2. derece hidronefroz tespit edilen hastanın işeme sonrası kalan idrar miktarı 65 ml olarak saptandı. Ürodinamik değerlendirme olarak basınç-akım çalışması yapıldı. Düşük kapasiteli, boşaltma sorunu olan

ve düşük komplianslı mesane izlendi. Optik atrofi, DI, DM, sensörinöral işitme kaybı saptanan hastada Wolfram sendromu düşünülerek gen analizi çalışıldı ve IV-S4+1G (homozigot) olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Wolfram sendromu tip 1 ve tip 2 olarak tanımlanan hastalıkta WS tip 1 otozomal resesif olarak geçiş göstermekte olup hastamızda olduğu gibi diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlik ile karakterizedir. WS Tip 1 den sorumlu olan wolframini kodlayan gen kromozom 4p16.1 de yer almaktadır. Daha nadir olarak görülen WS Tip 2 de ise optik atrofi, diyabetes mellitus, sağırlik görülür ancak diyabetes insipidus görülmemektedir. WS Tip 2 den sorumlu olan gen CISD2 ise endoplazmik retikulumda yer almakta olup endoplazmik retikulum intermembran küçük proteinini (ERIS) kodlamaktadır. ERIS kromozom 4q22 de lokalize olup wolframini proteinini ile doğrudan etkileşmemektedir(3).

Wolframini proteini rat beyin hipokampusunun endoplazmik retikulumunda ve pankreas adacık  $\beta$  hücrelerinde gösterilmiştir. Wolframini proteininin  $Mg^{+2}$  ve  $Ca^{+2}$  iyon kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Hücre içi  $Ca^{+2}$  metabolizmasında önemli role sahip olan Wolframini protein fonksiyonunun bozulması erken hücre ölümüne, ilerleyici  $\beta$  hücre kaybına ve nöronal dejenerasyona yol açmaktadır(4).

Progresif nörodejeneratif bir hastalık olan WS Ttip 1 de ilk ortaya çıkan bulgu birinci dekatta DM ve optik atofidir. Bazen bu dört temel özelliğin yanı sıra sendroma üriner sistem ve diğer endokrin anomaliler de eşlik edebilmektedir. Tanıda klinik şüphe oldukça önemlidir. Olgumuzda tanımlanan poliürinin daha önceki dönemlerde kan şekerinin iyi kontrol edilememesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak HbA1c ve kan şekeri değerleri yukarıda belirtildiği gibi hedef düzeylerde idi.

WS tip 1 otozomal resesif geçiş göstermekte olup, ortalama yaşam süresi 30 (25-49) yıldır. Prevelansı oldukça düşük olup Birleşik Krallıkta 1/770000, Kuzey Amerikada 1/100000, çocuklarda ise 1/500000 olarak saptanmıştır. Hastalığın ilk belirtisi insülin bağımlı DM olup yeni tanı konulmuş tip 1 DM'li çocuklarda görülme sıklığı %0.57 olarak belirtilmiştir (5). Hastamızda olduğu gibi akraba evliliğinde sendromun sık görülüşü bildirilmiştir. Ancak akraba dışı evliliklerde de sendroma rastlanmaktadır.

Tablo 1. Su kısıtlama testi sonuçları

Saat	Vücut Ağırlığı (kg)	KB (mm/Hg)	Nabız (dk)	Na (mmol/l)	Serum osmolarite	İdrar dansite	İdrar osmolarite (mOsm/kg)	İdrar miktarı (ml)
08:00	77	120/80	86	136	302.6	1012	194	300
09:00	76.8	130/80	90			1009	154	300
10:00	76.4	140/80	102	144	296.6	1007	135	200
11:00	76.3	130/80	88			1006	138	200
12:00	76.1	120/80	84	141	301.9	1005	163	100
13:00	75.7	120/80	80			1006	180	
1. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1006	206
3. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1016	402
5. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1021	437
16. saat (Desmopressin enjeksiyonu sonrası)							1020	515

KB: Kan basıncı

Wolfram sendromunda en sık görülen ve ilk ortaya çıkan diyabetes mellitusun pankreatik beta hücre yetersizliğine bağlı insülin eksikliği sonucu oluştuğu düşünülmektedir. HLA ile ilişkisi yoktur ve otoimmün kökenli değildir (6). Bizim vakamızda 4 yaşında iken tip 1 DM tanısı almıştı.

Optik sinirin dejeneratif hasarı sonucu gelişen optik atrofi, diyabet tanısı sonrasında ortalama 14 yaşında gelişmektedir. Bilateral olup ilerleyici görme kaybına neden olabilir. Vakamızda 11-12 yaşlarında görme keskinliğinde azalma yakınması başlamıştı (6).

Hastamızdaki hidroüreteronefroz Wolfram sendromunun nörodejeneratif komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir. Ganie ve arkadaşları da 7 hastayı içeren çalışmasında 5 hastada hidroüreteronefroz tespit etmişti. Wolfram sendromunda ürolojik anomaliler mesane disfonksiyonu ve üst üriner sistem dilatasyonunun çeşitli derecelerini içeren geniş bir spektrum gösterir. En çok izlenen patoloji artmış kapasite ile seyreden atonik

mesanedir (7). Cremers ve Barret, kendi hastalarında üriner sistem anomali prevalansını sırasıyla %13 ve %58 olarak bildirmişlerdir (8,9). Üriner bozukluklar genelde 10 yaş civarında gözlenirken, daha ileri yaşlarda da (20-35 yaş) bildirilmiştir (6). Uzun süreli santral DI da üriner sistemde anomaliler izlenebilir. Hastamızda da DI mevcuttu. Wolfram sendromunun üçüncü komponenti olan DI, olguların %66-%75'inde 2. dekatta (ortalama 14 yaş) görülen bir bozukluktur.

Wolfram sendromunda daha az sıklıkla izlenen nörodejeneratif değişiklikler arasında yer alan ataksi, myoklonus, periferik nöropati, mental retardasyon, demans ve psikiyatrik hastalıklar (10) vakamızda izlenmemişti. Psikiyatri tarafından değerlendirilen hastada aktif psikiyatrik hastalık düşünülmeydi.

Wolfram sendromunda %25 oranında kabızlık, ishal gibi gastrointestinal sistem anomalilerinin de görülebileceği bildirilmektedir. Vakamızın sorgulamasında kabızlık ya da ishal yakınması yoktu (11).



Hastalığın patogenezinde genetik geçiş 2 yolla (otosomal resesif, mitokondrial) tanımlanmıştır. Sendroma neden olan genetik anomaliler WFS1 gen kromozom 4p16.1 ve WFS2 gen kromozom 4q22-24 olarak tanımlanmıştır. Hastaların %90'ından fazlasında WFS1 gen anomalisi saptanmaktadır. Küçük bir hasta grubunda mitokondriyal gen delesyonu tanımlanmıştır (11,12). Bizim hastamızda da WFS1 geninde homozigot mutasyon tanımlanmıştır. Ganie ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların tamamında WFS1 gen anomalisi saptanmıştır.

Wolframin sentezinin eksikliği nöron kaybına, nörodejeneratif hasarlanmaya neden olmaktadır. Ayrıca pro-insülin, insülin dönüşümü azalır, glukoz metabolizması bozulur ve DM gelişir. Yine wolframin eksikliğinde iç kulakta kalsiyum iyon değişimi bozulmakta ve işitme problemleri gelişmektedir (12-13).

Sonuç olarak WS nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık görülen bulguları DM ve optik atrofidir. DM tip 1 olan hastalarda eşlik eden bulguların DM komplikasyonu gibi düşünülmemiş, iyi değerlendirilmesi ve açıklanamayan bulguların WS gibi başka bir hastalığın parçası da olabileceği araştırılmalıdır. Hastamızda da kan şekeri iyi kontrol ediliyorken poliüri ve gözde diyabetik retinopati olmadan optik atrofi olması işitme kaybı Wolfram sendromunu düşündürdü. Genetik test sonuçları da tanımımızı doğruladı.

**Bilgilendirilmiş Onay:** Olgu, 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde değerlendirilmiş olup, hastadan sözel ve yazılı onam alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Yazar Katkı Oranı:** Fikir: EA, Tasarım: SP, İK, Veri Toplama: EA/BK, Makalenin Yazımı: EA.

## KAYNAKLAR

1. Wolfram DJ. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: A report of four cases. *Proc Mayo Clin* 1938;13:715-718.
2. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997;34(10):838-841.
3. Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol.* 2009 May 16. Epub ahead of print.
4. Hofmann S, Philbrook C, Gerbitz KD, Bauer MF. Wolfram syndrome: Structural and functional analyses of mutant and wildtype wolframin, the WFS1 gene product. *Hum Mol Genet* 2003;12:2003-2012.
5. Zmysłowska A, Borowiec M, Fendler W, Jarosz PS, Myśliwiec M, Szadkowska A et al. The prevalence of Wolfram syndrome in a paediatric population with diabetes. *EndokrynologiaPolska* 2014;65(4),295-297.
6. Barrett T.G, Bunday, S.E, Macleod A.F. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome", *Lancet*, 1995 2;346 (8988):1458-1463.
7. Jayne AL, Lynne AR, Christopher R, Timothy GB. Wolfram Syndrome. *Reviews End Met Dis* 2003;4:53-59.
8. Tekgul S, Oge O, Simsek E, Yordam N, Kendi S. Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. *J Urol* 1999;161(2):616-617.
9. Cremers CWR, Wijdeveld PGAB, Pinckers AJLG. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder and other abnormalities (Wolfram syndrome). *Acta Paediatr Scand Suppl.*1977;(264):1-16.
10. Hattori H, Inada H, Tanaka K. Auditory brainstem responses (ABR) in patients with Wolfram syndrome. *No To Hattatsu* 1998;30(5):387-393.
11. Rose FC, Fräser GR, Friedmann AI, Kohner EM. The association of juvenile diabetes mellitus and optic atrophy: clinical and genetical aspects. *Q J Med* 1966;35:385-405.
12. Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr. diabetes Rep.* 2016;16(1).
13. EI-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000;66:1229-1236.
14. Eiberg H, Hansen L, Kjer B, Hansen T, Pedersen , Bille M. et al. Autosomal dominant optic atrophy associated with hearing impairment and impaired glucose regulation caused by a missense mutation in the WFS1 gene. *J Med Genet* 2006; 43:435- 440.

# Karaciğer Sirozu Tanısı ile Takip Edilen Konstriktif Perikardit Olgusu

## Constrictive Pericarditis Case with Liver Cirrhosis

Murat KERKÜTLÜOĞLU<sup>1</sup>, Enes ÇELİK<sup>1</sup>, Bayram ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Hakan GÜNEŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

Konstriktif perikardit (KP), elastik olmayan perikardın, kalp dolumunu engellemesi nedeniyle ortaya çıkan bir diyastolik kalp yetmezliği şeklidir. KP, açıklanamayan kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında, özellikle korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında düşünülmelidir. KP gelişimi için risk faktörleri; önceden kalp ameliyatı ve radyasyon tedavisini içerir, ancak çoğu vaka halen idiyopatik olarak kabul edilmektedir. Teşhisi zor olabilir ve sıklıkla kardiyak görüntüleme ve hemodinamik kateterizasyon ile desteklenen ekokardiyografik değerlendirme gerektirir. Komplet cerrahi perikardiyektomi, kronik KP için tek etkili tedavi yöntemidir. Genellikle kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile tanımlanan subakut enflamatuar KP'li hasta alt grubu, anti-enflamatuar tedavilere cevap verebilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetmezliği, Konstriktif perikardit, Siroz

### Abstract

Constrictive Pericarditis (CP) is a form of diastolic heart failure that occurs when non-elastic pericardium prevents heart filling. CP should be considered in the differential diagnosis of unexplained heart failure, especially in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Although previous cardiac surgery and radiation therapy are the most frequently observed risk factors for CP development, most cases are still considered idiopathic. Diagnosis can be difficult and often requires echocardiographic evaluation supported by cardiac imaging and hemodynamic catheterization. Complete surgical pericardiectomy is the only effective treatment for chronic CP. A subacute subset of patients with subacute inflammatory CP, usually diagnosed by cardiac magnetic resonance imaging, is able to respond to anti-inflammatory treatments.

**Keywords:** Cirrhosis, Constrictive pericarditis, Heart failure

**Yazışma Adresi:** Murat KERKÜTLÜOĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905057733009

**Email:** drmuratkerk@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-1007-0574, 0000-0002-4862-0773, 0000-0001-7014-6484, 0000-0003-3853-5046

**Geliş tarihi:** 19.07.2019

**Kabul tarihi:** 10.02.2020

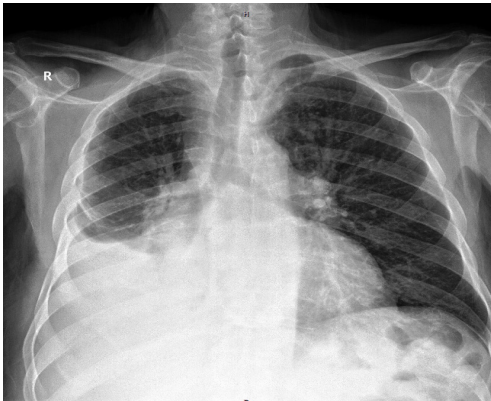
**DOI:** 10.17517/ksutfd.594244

## GİRİŞ

Perikard, kalbin etrafını saran fibroelastik bir kesedir. Koruyucu bariyer olarak bulunmasının yanı sıra, kardiyak hemodinamiği de etkiler. Konstriktif perikardit (KP), diyastolik dolumda kısıtlamaya neden olan, perikardda oluşan granülasyon dokusu nedeniyle perikardiyal esneklik kaybıyla sonuçlanan bir durumdur (1). Bu durum özellikle açıklanamayan, sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetmezliği hastalarında düşünülmelidir. KP'nin teşhisi zor olabilir ve hemodinamik kateterizasyon ile desteklenen titiz bir ekokardiyografik değerlendirme gerekmektedir. Bu yazıda, Gastroenteroloji kliniği tarafından karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen, orta şiddette kalsifikasyon ile ilişkili bir KP vakası sunmaktayız.

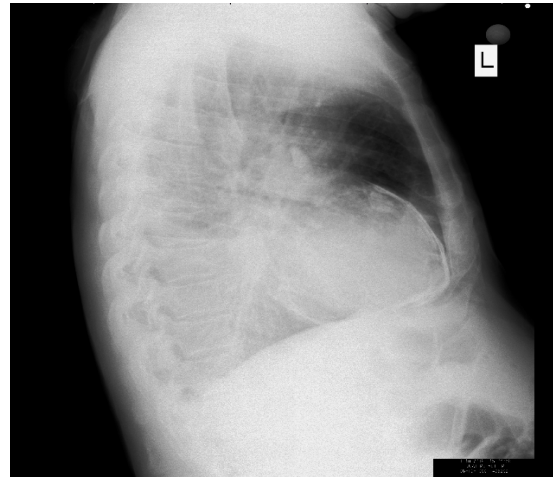
## OLGU SUNUMU

Geçirilmiş gastrointestinal kanama hikayesi olan 64 yaşında erkek hasta, karaciğer sirozu tanısı ile Gastroenteroloji kliniğinde takip edilirken, iştahsızlık ve mide bulantısı şikayetleri ile başvurduğu sırada yapılan değerlendirmede hepatik venöz konjesyon görülmesi üzerine kalp yetmezliği ön tanısı ile Kardiyoloji kliniğine yönlendirildi. Batında serbest sıvısı olan hastanın pretibial ödemi mevcuttu. Juguler venler distandü olarak değerlendirildi. Kan basıncı 110/50 mmHg, kalp hızı ise 114/dk olarak kaydedildi. EKG'si spesifik olmayan T dalga anomalileri ile birlikte atrial fibrilasyon ritminde değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 10.2 g/dl, ALT (alanin transaminaz) 16 U/L, AST (Aspartat transaminaz) 31 U/L, total bilirubin 1.44 mg/dl, kreatinin 1.5 mg/dl, sodyum 133 mmol/L, potasyum 4.1 mmol/L, albümin 26 gr/L olarak değerlendirildi. Anterior-posterior akciğer grafisinde sağ akciğerde plevral effüzyon izlendi (**Resim 1**).



**Resim 1.** PA Akciğer grafisinde artmış venöz basınç nedeniyle pulmoner konjesyon bulguları izlenmektedir.

Transtorasik Ekokardiyografide (TTE); kalbin sistolik fonksiyonları normal olarak değerlendirilirken, kalp kapak patolojisi izlenmedi. TTE'de diyastolik disfonksiyon tespit edilen hastanın lateral akciğer grafisinde konstriktif perikardit lehine kalsifiye alanlar görüldü (**Resim 2**). Toraks bilgisayarlı tomografi ile ileri görüntüleme yapılan hastaya sağ kalp kateterizasyonu planlandı (**Resim 3 ve 4**). Laboratuvara alınan hastada eş zamanlı sağ-sol kalp kateterizasyon ile yapılan hemodinamik değerlendirme sonrası konstriktif perikardit tanısı konuldu (**Resim 5**). Kalp-Damar Cerrahisi kliniği ile yapılan konsey sonrası perikardiyektomi planlanan hasta cerrahi işlemi kabul etmemesi üzerine taburcu edildi.



**Resim 2.** Lateral akciğer grafisinde perikardiyal kalınlaşma ve kalsifikasyon izlenmektedir.



**Resim 3.** BT görüntülemesinde kalın ve kalsifik perikardı göstermektedir.



**Resim 4.** BT görüntülemeye kalın ve kalsifik perikardı göstermektedir.



**Resim 5.** Eş zamanlı ölçülen her iki ventrikül basınç ölçümlerinde diyastolik basınçların arttığı izlenmektedir

## TARTIŞMA

Perikard kalbin dış yüzünü örten fibröz kesedir. Sağ kalp boşlukları sol kalbe göre düşük diyastolik basınçlara sahip ve ince duvarlı olduklarından konstriktif perikarditte öncelikle sağ kalbin diyastolik basınçları artar. Daha sonra, tüm kalp boşluklarının kompliyansı azalır, kardiyak doluşlar kısıtlanmaya başlar. Erken diyastolde ventriküllerin hızlı doluşu engellenir, geç diyastolde atriyum sistolü kalp debisinin sağlanmasında önem kazanır (2). İspirasyonla pulmoner kapiller kama basıncı intraperikardiyak basıncın altına düşer. Sağ atriyum basıncı ise bir miktar azalır, ancak intraperikardiyal basıncın altına inmez. Dolayısıyla inspirasyon sırasında sol kalbe pulmoner venöz dönüş azalır, ancak sağ kalbe venöz dönüş devam eder. Bu durum interventriküler septumu sola doğru kaydırır ve sol ventrikül kavitesini küçültür. Bu nedenle atım volümünü azalır. Atım volümünde azalmaya karşı verilen en önemli kompensatuar yanıt katekolamin düzeyi artışı ile sağlanan adrenerjik stimülyondur. Beta ve alfa adrenerjik stimülyasyon

ile kalp hızı ve periferik vasküler direnç artarak sistemik ve koroner perfüzyon basıncı sağlanır (3).

Konstriktif perikardit; kalp ameliyatı hikâyesi, perikardit ve mediastinal radyoterapinin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (4). Diğer bilinen ancak nadir nedenler arasında bağ dokusu bozuklukları, malignite ve travma yer alır. Gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın görülmesine rağmen, batı ülkelerinde tüberküloz nadir görülür. Yaklaşık üçte birinde, adenovirüs veya ekovirüs enfeksiyonu ortaya çıkmış olmasına rağmen, altta yatan bir neden tanımlanmamıştır (5). KP'nin gerçek prevalansı tanımlanmamıştır. Kalp ameliyatı geçiren hastaların %0.2-0.4'ünde ortaya çıktığı ve idiyopatik perikardit sonrası olguların %1'inden daha azında ortaya çıktığı bilinmektedir. Gelişmiş dünyada en sık idiyopatik perikardit sonrası ortaya çıkar ve bunu geçirilmiş kalp ameliyatı ve göğüs radyoterapisine maruziyet izler (6). Klinik bulgular ödem, assit, artmış juguler venöz basınç, plevral efüzyon ve hepatomegalidir. Konstriktif perikardit hastalarının yaklaşık üçte birinde eşlik eden atriyal fibrilasyon vardır (7). Akciğer grafisi perikardiyal kalsifikasyon ve açıklanamayan plevral efüzyonu gösterebilir (8). Ekokardiyografi, sistolik fonksiyonu korunmuş ve dilate atriya sahip küçük ventrikül boyutlarının varlığını göstermede faydalı olabilir. Perikardiyal hastalıkların ilk basamak tanı yönteminde hikaye ve fiziki muayeneden sonra noninvaziv bir yöntem olarak Trans-toraksik Ekokardiyografik (TTE) inceleme önemli bir role sahiptir ve bütün hastalarda yapılmalıdır. TTE bu hastalarda konstrüksiyon lehine olan bulguların (septal bounce, perikardiyal kalınlaşma kalsifikasyon, mitral pik E velositesinde %25 den fazla solunumsal varyasyonu ve doku doppler görüntülerde  $peak e' > 8.0$  cm/s gibi) yanı sıra hastaların takiplerinde de önemli bir yere sahiptir. İnvaziv kardiyak kateterizasyon ancak noninvaziv tetkikler tanıyı koymada yetersiz kaldığında başvurulacak yöntemler arasındadır. Kardiyak kateterizasyon çalışmaları tanıyı kesin doğrulama sağlar. Konstriktif perikardit, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (MRI) görüntülemeye kalınlaşmış perikard gösterilerek restriktif kardiyomyopatiden ayırt edilebilir (9). MRI, hastaların tanısında (perikardiyal kalınlığın 3-4 mm'den büyük olmasının ve real time cine MRI da ventriküler interdependence gösterilebilmesi açısından) olduğu kadar antiinflamatuvar tedaviden fayda görebilecek hastaları da saptamada önemli bir tetkiktir. Konstriksiyon gelişen pariyetal perikardın soyulup çıkarılması ilerlemiş olgularda pulmoner ve sistemik fonksiyonları dramatik şekilde iyileştirebilir, bunun nedeni kons-



triksiyonun epikardiyumu da etkilemiş olmasıdır. Bu durum yalnızca pariyetal perikardın soyulması ile giderilemez. Bu tür olgular için perikardiyektomi ile birlikte epikardiyum üzerine aralıklı kesikler atarak epikardiyal konstriksiyonu hafifletmeyi amaçlayan Waffle prosedürü önerilmektedir (10). Ancak bu yaklaşımın da sonuçları üzerine etkileri tartışmalıdır. Bizim olguda da olduğu gibi kardiyak nedene bağlı karaciğer hastalıklarında hepatomegali, bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ve asit sıklıkla görülür. Bu tür konjesyona bağlı hepatomegalide serum bilirubini ender olarak 3 mg/dL'yi geçer. Serum albumini ise çoğu kez normal ve genelde 2.5 g/dL üzerindedir (11). Olgumuzda da serum bilirübini düşük, albumini normaldi. Daha önce gastrointestinal kanama hikayesi olan, asit ve konjesyon bulguları ile başvuran hasta karaciğer sirozu ile takip edilerek konstriktif perikardit tanısı gecikmiştir.

Sağ kalp yetmezliği, sağ ventrikül enfarktüsü, mitral darlığı, pulmoner emboli ve primer pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli bozukluklardan kaynaklanabilir. Konstriktif perikardit, nispeten nadir bir nedendir ve tanı koymak zor olabilir. Gastrointestinal semptomlar ile takip edilen ve açıklanamayan sağ kalp yetmezliği olan hastalarda konstriktif perikardit tanısı akılda tutulmalıdır.

**Onam Formu:** Hasta/hasta yakınından onam formu alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

**Yazar Katkı Oranı:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamıştır

## KAYNAKLAR

1. Maisch B. Management of pericarditis and pericardial effusion, constrictive and effusive-constrictive pericarditis Herz. 2018;43:663-678.
2. Spodick DH. Pericardial diseases. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2001;1823-1876.
3. Forrest P. Anaesthesia and right ventricular failure. Anaesth Intensive Care 2009;37:370-385.
4. Depboylu BC, Mootoosamy P, Vistarini N, Testuz A, El-Hamamsy I, Cikirikcioglu M. Surgical Treatment of Constrictive Pericarditis. Tex Heart Inst J. 2017 Apr 1;44(2):101-106.
5. Johnen J, Radermecker MA, Defraigne JO. Constrictive pericarditis: case report and review. Rev Med Liege. 2012 Mar;67(3):107-112.
6. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015 ;36:2921-2964.
7. Tabata T, Kabbani SS, Murray RD, Thomas JD, Abdalla I, Klein AL: Difference in the respiratory variation between pulmonary venous and mitral inflow Doppler velocities in patients with constrictive pericarditis with and without atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1936-1942.
8. Akhter MW, Nuno IN, Rahimtoola SH: Constrictive pericarditis masquerading as chronic idiopathic pleural effusion: importance of physical examination. Am J Med. 2006;119:1-4.
9. Mookadam F, Jiamsripong P, Raslan SF, Panse PM, Tajik AJ. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy in the modern era. Future Cardiol. 2011 Jul;7(4):471-483.
10. Shiraishi M, Yamaguchi A, Muramatsu K, Kimura N, Yuri K, Matsumoto H et al. Validation of Waffle procedure for constrictive pericarditis with epicardial thickening. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015;63:30-37.
11. Maleki M, Vakilian F, Amin A. Liver diseases in heart failure. Heart Asia 2011;3:143-149.

## Kikuchi-Fujimoto Disease or Lymphoma?

### *Kikuchi-Fujimoto Hastalığı mı, Lenfoma mı?*

Sema YILDIRIM<sup>1</sup>, Ayse ASIK<sup>1</sup>, Bengu Cobanoglu SIMSEK<sup>2</sup>, Ayse Bozkurt TURHAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Pediatric, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> Istanbul Medeniyet University, Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Pathology, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup> Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Istanbul, Turkey

#### Özet

Kikuchi-Fujimoto hastalığı kendi kendini sınırlayan bir hastalık olup lenfadenitin oldukça nadir görülen sebeplerinden biridir. Başlıca semptomları lenfadenopati ve ateştir. Daha nadir olarak gece terlemesi, artralji, kilo kaybı ve cilt bulguları görülebilir. Bu yazıda üç haftadır mevcut olan servikal bölgede kitle, gece terlemesi, kilo kaybı ve yorgunluk şikayetleri olan 16 yaşında erkek hasta sunulmuştur. Yazının amacı, nedeni belirsiz ateş ve lenfadenopatinin ayırıcı tanısında lenfoma ve tüberküloz gibi hastalıkların yanı sıra nadir görülen ve genellikle iyi seyirli olan Kikuchi-Fujimoto hastalığının da akılda tutulmasını vurgulamaktır.

**Anahtar kelimeler:** Histiositik nekrotizan lenfadenit, Kikuchi-Fujimoto hastalığı, Lenfoma

#### Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease is a rare, idiopathic and usually self-limiting disease caused by lymphadenitis. The main symptoms are lymphadenopathy and fever, and less frequent symptoms are night sweats, arthralgia, weight loss and rashes.

A case of a 16 years old boy is presented. His complaints were cervical mass presenting for about three weeks, night sweats, weight loss and fatigue. Our aim is that in the differential diagnosis of fever and lymphadenopathy of unknown origin, diseases such as lymphoma and tuberculosis, as well as rare and mostly very benign Kikuchi-Fujimoto disease should be remembered.

**Keywords:** Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease, Lymphoma

**Yazışma Adresi:** Sema YILDIRIM, Göztepe Prof. Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Pediatri AD, Eğitim Mah. Dr. Erkin Cad. 34722 Kadıköy, İstanbul, Türkiye

**Telefon:** +905054741303

**Email:** yldrsm@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-7311-519X, 0000-0003-0973-8098, 0000-0003-2639-2017, 0000-0002-6671-0596

**Geliş tarihi:** 22.03.2021

**Kabul tarihi:** 15.07.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.900042

## INTRODUCTION

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also called histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare, benign and generally self-limiting disease caused by lymphadenitis. It was first described by Kikuchi and Fujimoto in Japan in 1972 (1,2). KFD's etiology is still unknown, however, viruses (especially Epstein-Barr virus) and autoimmune diseases (particularly systemic lupus erythematosus (SLE)) are being suspected (3). KFD is classically presented in young woman and among Asian population. Painful cervical lymphadenopathy, predominantly including posterior cervical lymph nodes, and fever are the characteristic features. It is important to recognize that it may mimic lymphoma, therefore it is misdiagnosed as lymphoma. Diagnosis is confirmed by histopathologic evaluation of affected lymph nodes. There is no specific therapy for KFD which usually resolves within a few months (4,5).

## CASE PRESENTATION

A previously healthy 16 years old boy admitted to pediatric unit with a complaint of an enlarged nodule on the right side of the neck grown over a period of three weeks. He also complained of fever, fatigue, night sweats, and a weight loss of 3 kilograms in the last month. On physical examination, he had a tender right anterior cervical lymph node measured 3x2 cm without erythema, warmth, and fluctuation. His otolaryngologic examination evidenced no sign of infection. Also, no other remarkable findings such as hepatosplenomegaly, petechia or purpura were demonstrated on his physical examination. His physical development was within normal range. The patient had previously been evaluated by a primary care physician who trialed a course of oral antibiotics without any improvement or resolution of the neck mass.

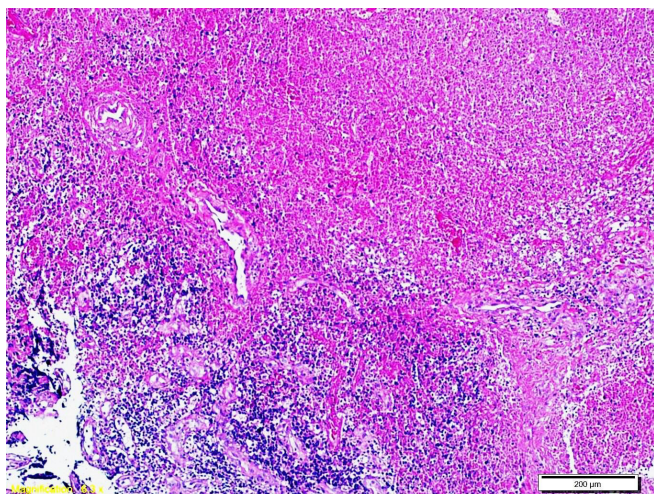
In initial laboratory findings, the complete blood count and routine blood biochemistry were within normal limits. The test for serum C-reactive protein was negative, the sedimentation rate was mildly elevated (25mm/h). Serological tests for Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), Parvovirus, Rubella, HIV (human immune deficiency virus), Toxoplasma gondii, and Brucella were negative. The Monospot test

was also negative. The serum levels of rheumatoid factor (<1 IU/mL), C3 (143 mg/dL), C4 (35.8 mg/dL), anti-streptolysin O (111 IU/mL) and anti dsDNA (<10 IU/mL) were within normal limits. The serum titer of anti-nuclear antibody (ANA) was slightly elevated (1/160). The purified protein derivative (PPD) test was negative. The QuantiFERON test was negative. On peripheral smear investigation, polymorphonuclear leukocytes was seen as 46%, lymphocytes as 22%, monocytes as 22%, stab neutrophils as 10%, and the platelet count was adequate and erythrocyte morphologies were between normal range. Also, there were no atypical blood cells. The posteroanterior chest X-ray was normal. The neck ultrasound showed an enlarged, heterogeneous 36x16 mm single lymph node without fatty hilum and with increased vascularization, while there was no lymphadenopathy in the abdomen.

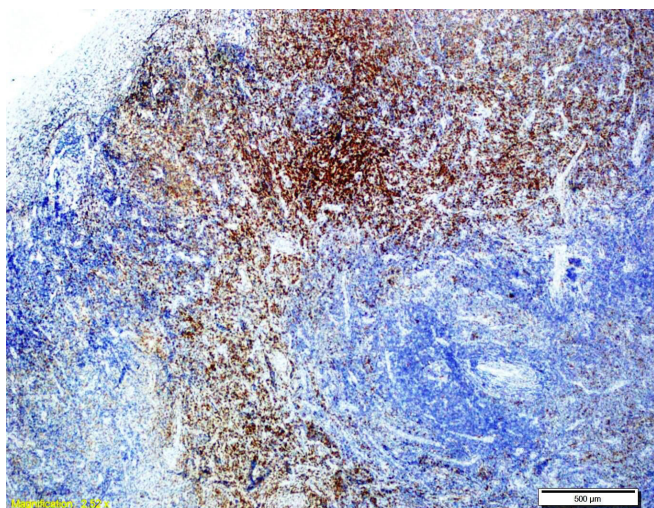
Initially, ampicillin sulbactam (150 mg/kg/day) was given for the treatment. On the fourth day of the treatment, ampicillin sulbactam was replaced by ceftriaxone (75 mg/kg/day) and clindamycin because his complaints such as fever and tender enlarged lymphadenopathy still continued. We did not observe any clinical improvement, although the treatment of combined intravenous antibiotic therapy with ceftriaxone and clindamycin. An excisional lymph node biopsy was performed for diagnosis because of the persistence of intermittent fever and lymphadenopathy.

Histologically, follicular hyperplasia was observed in the lymph node. The paracortex was enlarged and included areas of irregular, well-defined necrosis. Necrotic foci contain abundant karyorectic nuclear debris (**Figure 1**) and CD68+ histiocytes were seen around the necrosis (**Figure 2**). There were scattered lymphocytes, immunoblastic cells and plasma cells among the histiocytes. Proliferation and congestion were observed in the blood vessels. However, there was no granulomatosis and caseification necrosis. The histopathological diagnosis was evaluated as histiocytic necrotizing lymphadenitis and interpreted as Kikuchi Fujimoto disease. Antibiotherapy was discontinued and ibuprofen was prescribed after final diagnosis. Upon one week of treatment, there were no complaints. Fever was not observed again, and the enlarged lymph nodes began to regress. It has not recurred during the two years follow-up.





**Figure 1.** Necrotic foci contain abundant karyorectic nuclear debris and histiocytes were seen around the necrosis (HEx100)



**Figure 2.** Extensive histiocytes proliferation (CD68x40)

## DISCUSSION

KFD is an uncommon benign self-limiting condition related with histiocytic necrotizing lymphadenitis. It is endemic in Asia especially and it commonly occurs in young adults under 40 years and is rare in children (4). A recent study including 91 patients with KFD had reported the average age as 30 years. Although, in most literature it has been reported that it is mostly seen in females rather than males, Lin *et al.* has stated the equal prevalence between females and males in their study (3,6,7). KFD is characterized by tender lymphadenopathy and fever. The cervical lymph nodes are most commonly affected, however, axillary, supraclavicular, and other lymph nodes can also be affected. Generalized lymphadenopathy has been reported to be in 1–22% of the cases, and fever is present in 35–77% of the cases

(4). In addition, other symptoms such as weight loss, night sweats, nausea, and vomiting, fatigue, headache, arthralgia, upper respiratory symptoms, and sore throat could occur as rare symptoms (8). Prevalence of hepatomegaly and splenomegaly have been commonly reported under 5% of the cases (9). However, Dumas *et al.* (3) reported its' prevalence as 14.8% in their study. Cutaneous involvement such as rashes, erythematous macules, erythematous papules, or plaques and lesions can infrequently be presented. It manifests mostly on face and upper body, and most commonly as skin rashes (10). Dumas *et al.* (3) reported skin rashes within 32.9% of cases with KFD. In a recent case study of 11 patients, Al Mosavi *et al.* reported that all patients had fever, 6 (54.5%) of them had fatigue and/or weakness, 5 (45.5%) of them had arthralgia and/or arthritis and 4 (36.4%) of them had skin rash (11). Our case was a 16 years old boy. He had tender cervical lymphadenopathy with combined fever, night sweats and weight loss. He had no cutaneous findings or any upper respiratory system's infection.

There are no specific laboratory tests for the diagnosis of KFD. However, elevated liver enzymes such as lactate dehydrogenase and transaminases, increased rate of sedimentation, increased C-reactive protein, anemia, leukopenia or leukocytosis have been reported in some cases (12,13). In our case, hemogram, levels of liver enzymes and C- reactive protein were in normal range, while the sedimentation rate was slightly increased (25mm/h).

The definitive diagnosis can be obtained with excisional biopsy and histopathological examination of lymphadenopathy (5). Upon histologic examination, lymph nodes often have an architecture partially preserved with follicular hyperplasia. The paracortex expands and shows areas of irregular, well-defined necrosis. Necrotic foci show abundant karyorrhectic nuclear waste and a large accumulation of histiocytes at the edge of necrosis (4). There are numerous CD8-positive lymphocytes and CD68-positive histiocytes in KFD. On histopathological examination of lymph node in our case, diffuse necrosis and CD68+ histiocyte proliferation were observed, thus KFD was diagnosed.

The differential diagnosis should be considered in terms of infectious lymphadenitis, autoimmune lymphadenopathy, especially systemic lupus erythematosus, and lymphoma. We investigated with serological tests for EBV, CMV, Parvovirus, Rubella, HIV, Toxoplasma



gondii, and Brucella, and there were not any acute infectious findings for these agents. Also, QuantiFERON, PPD tests were detected negative and the chest X-ray was normal, therefore tuberculosis was excluded. In addition, evaluated levels of C3, C4, ANA, anti dsDNA -in order to exclude SLE- were normal. Although presence of lymphadenopathy, fever, night sweats, and weight loss also suggested lymphoma, this diagnosis was excluded via the biopsy.

KFD is a benign condition that usually resolves in a few months. The rate of recurrence has been reported between 3-4%. However, prolonged systemic symptoms and severe complications as hemophagocytic syndrome (HS) have been reported in some patients in the data (14,15).

The number of case reports documenting familial cases of KFD in siblings is very limited. In a recent report, Quadir *et al* reported two cases of familial KFD in dizygotic HLA identical twins. These two cases were important in terms of demonstrating the role of HLA-linkage in the etiology KFD (16).

There is no specific therapy for KFD. Non-steroid anti-inflammatory drugs could be used for treatment. If there is a presence of SLE or HS, steroids or intravenous immunoglobulins could be used (8). In our case, all symptoms regressed with NSAID in two weeks. There has not been recurrence during the follow-up period of two years.

## CONCLUSION

Lymphadenopathy, fever, fatigue, night sweats, and weight loss can be findings of underlying severe diseases such as tuberculosis, SLE, or lymphoma. However, KFD that is a self-limiting benign disease should also be considered among the differential diagnoses.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patient who presented in this case report.

## REFERENCES

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1972;35:378–380.
2. Fujimoto Y, Kozima Y, Hamaguchi K. Cervical necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathological agent. *Naika*. 1972;20:920–927.
3. Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L *et al*. Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(24):372–382.
4. Perry AM, Choi SM. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(11):1341-1346.
5. Singh JM, Shermetaro CB. Kikuchi-Fujimoto disease in Michigan: a rare case report and review of the literature. *Clin Med Insights: Ear, Nose and Throat*. 2019;12:1-5.
6. Jamal AB. Kikuchi-Fujimoto disease. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2012;5:63–6.
7. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngology*. 2003;128(5):650–3.
8. Lelii M, Senatore L, Amodeo I, Pinzani R, Torretta S, Fiori S *et al*. Kikuchi-Fujimoto disease in children: two case reports and a review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2018;44:83.
9. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol*. 2007;26(1):50-54.
10. Atwater AR, Longley BJ, Aughenbaugh WD. Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:130–136.
11. Al Mosawi Z, Ebrahim B, Baik S, Madan W, Aljufairi E. Kikuchi-Fujimoto Disease: Eleven pediatric cases and literature review. *Arch Rheumatol*. 2020;35(2):303-307.
12. Deaver D, Naghashpour M, Sokol L. Kikuchi-Fujimoto disease in the United States: three case reports and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014001.
13. Lee BC, Patel R. Kikuchi-Fujimoto Disease: A 15-year analysis at a children's hospital in the United States. *Clin Pediatr*. 2013;52:92-95.
14. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(2):289–293.
15. Lin YW, Horiuchi H, Ueda I, Nambu M. Recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis accompanied by Kikuchi's disease. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:2447–2451.
16. Quadir A, Peacock K, Hsu P, Singh-Grewal D, Alexander S. A familial case of Kikuchi-Fujimoto disease in dizygotic twins. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):62.