



Ahi Evran Medical Journal

Ahi Evran Tıp Dergisi

Year/Yıl:2022 Volume/Cilt: 6 Issue/Sayı:2

Editor in Chief

Prof. Dr. Mustafa Kasım Karahocagil
Institution: Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kırşehir, Turkey

Editorial Board

Associate Prof. Ülken Tunga Babaoğlu
Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Recai Dağlı
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Bilal Çiğ
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ahi
Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Fikriye Milletli Sezgin
Department of Medical Microbiology, Faculty of
Medicine, Amasya University, Amasya, Turkey.

Assistant Prof. Arif Hüdai Köken
Department of Medical History and Ethics, Faculty of
Medicine, Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Prof. Dr. Marcus Maurer
Department of Dermatology and Allergy Charité-
Universitätsmedizin Berlin, Germany.

Biostatistics Editor

Assistant Prof. Naime Meriç Konar
Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Ahi
Evran University, Kırşehir, Turkey.

Language Editor

Assistant Prof. Pelin Özgür Polat
Department of Psychology, Faculty of Science and
Literature, Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Layout Editor

Assistant Prof. Ferhat Pektaş
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ahi
Evran University, Kırşehir, Turkey.

International Editors

Prof. Dr. Marcus Maurer
Department of Dermatology and Allergy Charité -
Universitätsmedizin Berlin, Germany.

Prof. Dr. Leon Kircik
Department of Dermatology, Icahn School of
Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Assoc. Prof. Hans C. Hennies
Department of Biological and Geographical Sciences,
University of Huddersfield, United Kingdom.

Assoc. Prof. Luis Felipe Ensina
Division of Allergy, Clinical Immunology and
Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal
University of São Paulo (UNIFESP/EPM), Brazil.

Bilimsel Araştırma Makaleleri

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları... *Sayfa: 106-114*

Hale ÖCAL KIRSOY, Edibe PİRİNÇCİ, Osman KURT

Yoğun Bakım Ünitesinde Laktat ve Mortalite... *Sayfa: 115-120*

Esra YAKIŞIK ÇAKIR, Işıl ÖZKOÇAK TURAN

Henoch Schonlein Purpurası Tanılı Çocuk Hastalarda Kardiyak Etkilenme Sıklığı... *Sayfa: 121-125*

Ferat BALKIR, Naci CEVİZ, Fuat LALOĞLU, Haşim OLGUN

Kolorektal Kanserlerde Sigara Kullanımı ve Lenf Nodu Metastazının Sağkalım ile İlişkisi....*Sayfa: 126-131*

Sevda Yesim ÖZDEMİR, Murat ÇAG, Yusuf ÖZKUL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisine Yatış Yapılan Mülteci Hastaların SosyoDemografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi... *Sayfa: 132-136*

Ramazan DULKADİR, Filiz TUBAŞ

Antihipertansif İlaçların Koroner Kollateral Gelişimi Üzerine Etkileri... *Sayfa: 137-142*

Uğur KÜÇÜK

Karotis Endarterektomi Cerrahisinin Serebral Oksijenizasyon Üzerine Etkileri, Randomize Klinik Çalışma...*Sayfa: 143-149*

Gonca KAYA MERT, Onur AVCI, Oğuz GÜNDOĞDU, Ahmet Cemil İSBİR, İclal ÖZDEMİR KOL, Sinan GÜRSOY, Kenan KAYGUSUZ

Posterior Yaklaşımla Uygulanan Lomber Disk Protezlerinde Füzyon Oranları... *Sayfa: 150-153*

İhsan CANBEK, Hakan AK, İskender Samet DALTABAN, Soner YAYCIOĞLU

Folik Asitin Etosüksimid Üzerine Etkisinin Farelerde Pentilentetrazol ile Oluşturulan Akut Nöbet Modelinde İncelenmesi ... *Sayfa: 154-161*

Arzuhan ÇETİNDAG ÇİLTAŞ, Bilal ŞAHİN

Gestasyonel Diabetes Mellitusta Plasentanın Shear Wave Elastografi ile Değerlendirilmesi...
Sayfa: 162-167

Emine UYSAL, Mehmet ÖZTÜR, Ayşegül KEBAPÇILAR, Çetin ÇELİK, Mustafa KOPLAY, Mustafa Yasir ÖZLÜ

Çocuklarda İdrar Kültüründen İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi... Sayfa: 168-173

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Gülşah KARACAN, Moein YOOSEFİ, Kemal BİLGİN, Demet GÜR VURAL, Asuman BİRİNCİÜ

İlkokul Öğrencilerinde Obezite, Fiziksel Aktivite ve Özetkililik-Yeterlilik Düzeylerinin İncelenmesi... Sayfa: 174-183

Medine YILMAZ, Gamze AĞARTIOĞLU KUNDAKÇI, Gülçin UYANIK, Dilek ONGAN, Hatice YILDIRIM SARI, Nurdan AKAY, Ertan ALGÜL, Asaf YILDIRIM

Maküler Hol Cerrahisiyle İlgili YouTube Videolarının Kaynak Olarak Yararlılığının Değerlendirilmesi ... Sayfa: 184-188

Murat Serkan SONGUR, Mehmet ÇITIRIK

Erzurum İl Merkezindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Çalışan Hekimlerin, Mevsimsel Grip Aşısına Bakış Açısı, Kendilerine Uygulamaları ve Hastalarına Önerme Durumlarının Karşılaştırılması... Sayfa: 189-196

Mercan YAĞIZ, Suat SİNCAN, Kenan TAŞTAN

Video Yardımlı Torakoskopik Perikardiyal Pencere Uygulamasında Karşılaşılan Zorluklar için Öneriler... Sayfa: 197-202

Selcuk GÜRZ, Serkan Burc DESER, Necmiye Gül TEMEL

COVID-19 Enfeksiyonunun Kronik Böbrek Hastalığında Progresyon ve Kronik İnflamasyon Şiddetine Etkileri... Sayfa: 203-210

Hasan Esat YÜCEL, Naime Meriç KONAR

Derleme

Periferik Sinir Yaralanmaları ve Rejenerasyonu... Sayfa: 211-219

Işınsu ALKAN, Esra BEKAR, Berrin Zuhul ALTUNKAYNAK

Vaka Sunumları

Büyük Akciğer Kistlerinin Romatizmal Bir Nedeni: Sjögren Sendromu... Sayfa: 220-223

Hüseyin KAPLAN, Senem ŞAŞ, Emre ŞENKÖY, Gizem CENGİZ

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları

Knowledge, Attitude and Behavior of Medical Faculty Students about Traditional and Complementary Medicine

Hale ÖCAL KIRSOY¹  Edibe PİRİNÇCI²  Osman KURT³ 

ÖZ

Amaç: Bu çalışma geleceğin hekim adayları olan tıp fakültesi öğrencilerinin bu konudaki bilgi, tutum ve davranışlarının saptanması amacıyla yapılmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Kesitsel tipteki bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesindeki 912 öğrenciden 825'ine ulaşılmıştır. Araştırma verileri sosyodemografik özellikler, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) yöntemlerinin bilgi ve kullanım durumlarıyla ilgili sorular ve Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıba Karşı Tutum Ölçeği (BTATÖ) sorularından oluşan anket direkt gözlem altında uygulanmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin %52.1'i kadın olup yaş ortalaması 21.57±0.08 yıldır. GETAT uygulamaları hakkında öğrencilerin en fazla bilgi sahibi oldukları yöntemler; masaj, akupunktur ve vitaminler olarak bulunmuştur. Bu yöntemler hakkında bilgi alınan kaynaklarda birinci sırada internet, ikinci sırada medya gelmektedir. Öğrencilerin %22.1'i GETAT yöntemlerinden herhangi birini kullanmıştır. Öğrencilerin %50.1'i GETAT'ın yararı konusunda kararsızdır ve %53.1'i Tıp eğitimi müfredatında yer alması gerektiğini düşünmektedir. Öğrencilerin %59.4'ü GETAT yöntemleri konusunda eğitim almayı istemektedir. Öğrencilerin BTATÖ toplam puan ortalaması 32.7±0.17 olarak belirlenmiştir. GETAT yöntemlerini kullanmış olanlar kullanmayanlara göre GETAT uygulamalarına karşı daha olumlu tutum göstermişlerdir (p=0.005).

Sonuç: Öğrencilerde GETAT yöntemleri hakkında bilgi eksikliği olmakla beraber bu konuda tutumları olumludur. Geleceğin hekim adayları olan tıp fakültesi öğrencilerinin gelecekte hem GETAT uygulayacak hem de bilgi verecek donanımlı kişiler olarak yetişebilmesi için doğru bilgiye ulaşmaları önemlidir.

Anahtar Kelimeler: geleneksel ve tamamlayıcı tıp; GETAT; öğrenci; tıp

ABSTRACT

Purpose: This study was carried out to determine the knowledge, attitude, and behavior of medical faculty students, who are future physician candidates.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 825 out of 912 students in Fırat University Faculty of Medicine were reached. The questionnaire consisting of sociodemographic characteristics, questions about the knowledge and usage of TCM methods, and the Holistic Complementary and Alternative Medicine Attitude Scale (HCAMQ) was administered under the direct observation.

Results: 52.1% of the students are women and the average age is 21.57±0.08 years. Massage, acupuncture and vitamins were found to be the methods that students learned the most about TCM applications. Among the sources of information about these methods, the internet is first, and media is second. 22.1% of the students used any of the TCM methods. 50.1% of the students are undecided about the benefit of TCM and 53.1% think that it should be included in the medical education curriculum. 59.4% of the students want to receive training on TCM methods. The total point average of the students in HCAMQ was determined as 32.7±0.17. Those who used TCM methods showed a more positive attitude towards TCM applications than those who did not (p=0.005).

Conclusion: Although students lack knowledge about TCM methods, their attitudes are positive. It is important for the medical faculty students, who are the future physician candidates, to reach the right information in order to be trained as individuals who will both apply TCM and provide information.

Keywords: medicine; student; traditional and complementary medicine; TCM

Gönderilme tarihi: 16.07.2021; Kabul edilme tarihi: 19.10.2021

¹ Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü, Elazığ, Türkiye.

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

³ Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Adıyaman, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Osman Kurt, Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Adıyaman, Türkiye. e-posta: drkurtosman@gmail.com

Makaleye atf için: Öcal Kırsoy H, Pirinçci E, Kurt O. Tıp fakültesi öğrencilerinin geleneksel ve tamamlayıcı tıp konusundaki bilgi, tutum ve davranışları. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):106-114. DOI: 10.46332/aemj.972230

GİRİŞ

İnsanlar yüzyıllar boyu yaşadıkları dönemin gerektirdiği anlayışla ve yaşadıkları toplumun değer yargılarıyla ilişkili olarak çeşitli hekimlik uygulamaları denemişler, hastalık ve yaralanma durumunda değişik yöntemler kullanmışlardır. İlkel çağlardan günümüz modern tıbbının gelişmesine kadar olan sürede bilim ve teknikteki gelişime paralel olarak toplumların kültürel yapıları, değerleri ve sağlık anlayışları da değişim göstermiştir. İnsanlar modern tıp uygulamalarının dışında kendi sağlık kültürlerinin sonucu olan uygulamaları da yaygın bir biçimde kullanmışlardır.¹

Kültürden kültüre değişiklik göstermesi, farklı uygulamalar ve çeşitli ürünler olarak geniş bir alan olması nedeniyle Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıpı (GETAT) tanımlamak kolay değildir.² Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (TAT) modern tıp dışındaki tedavi yaklaşımları olarak tanımlanmaktadır. Tamamlayıcı tıp; modern tıbbın yanında başvuru tedavi metotlarını ifade eder iken, alternatif tıp ise modern tıbbın yerini alan tedavi metotlarını ifade eder.³ Otuz dokuz Avrupa Ülkesinin on yedisinde tamamlayıcı tıbbın yasal düzenlemesi vardır, bunların on birinde tamamlayıcı tıba spesifik kanun ve altısında kendi sağlık kanunlarının içinde tamamlayıcı tıp ile ilgili bölüm bulunmaktadır. Bazı ülkelerde spesifik tamamlayıcı tıp tedavileri ile ilgili yasal düzenleme bulunmaktadır.⁴

Ülkemizde yapılan araştırmalarda Tamamlayıcı ve alternatif tedaviye başvurma prevalansının %22.1 ile %84.1 arasında değiştiği tespit edilmiştir.⁵ Dünyada ise bazı ülkelerin kullanım sıklıkları; Amerika %42.1, Avustralya %48.2, Kanada %70.4, Fransa %49.3, Şili %71.0, Kolombiya %40.0 ve Afrika ülkeleri %80.0 şeklindedir.^{6,7} GETAT yöntemlerinin en sık kullanıldığı rahatsızlıklara bakıldığında ise; Kanadalıların %12.4'ünün GETAT uygulamalarından yararlandığı, bilhassa migreni ve astımı bulunan kişilerde GETAT'ın daha yaygın kullanıldığı, diyabet hastalarında ise daha düşük düzeylerde bir kullanım olduğu belirtilmektedir.⁸ Çin'de ise 2008 yılında GETAT merkezlerine başvuruda en çok serebrovasküler olay, intervertebral disk kayması, hemoroid, iskemik kalp hastalığı ve esansiyel hipertansiyon gibi nedenler bildirilmiştir.⁹ Avrupa ve Türkiye'de kullanıldığı rahatsızlıklar arasında kanser ön sıralarda yer almaktadır.⁵

Tıp dışı alternatif uygulamalarının birçoğunun yararına dair bilimsel kanıtlar henüz tam oluşmamasına karşın bu uygulamaların kullanımı bütün dünyada gün geçtikçe artmaktadır. Ülkemizde de sağlık bakımından modern tıp öncelikli ve temel olmasına karşın tıp dışı alternatif tedavi kullanımı kayda değer düzeyde artmıştır.¹⁰ Bundan dolayı, sağlık bakımı veren profesyonellerin alternatif tedavilerin faydaları, uygulama yöntemleri, yan etkileri, kontrendikasyonları hakkında daha fazla donanımlı olmalarına gereksinim bulunmaktadır.¹¹

Tıbbın temeli her şeyden önce zarar vermeme ilkesine göre işlemektedir. GETAT tekniklerinin kontrol dışı bir şekilde uygulanması faydadan ziyade zarar verebilmektedir. Bu tekniklerin yasal düzene uygun olarak, konunun uzmanı olan profesyonel hekimlerce uygulanıyor olması halk sağlığı bakımından bir hayli önemli bir meseledir.

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp konusunda yapılan çalışmaların az olması, GETAT tekniklerinin faydası, zararı, enfeksiyon riskleri, ilaç etkileşimlerine dair yeterli bilgi sahibi olunmaması, eğitim sisteminde konu hakkında yeterli eğitimin verilmemesine bağlı olarak bu konuda uzman kişi sayısı oldukça azdır. Bu nedenle ülkemizde hekimlerin bu alandaki yaklaşımlarına dair yeterli data bulunmamaktadır. Bu araştırma geleceğin hekim adayları olan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin GETAT konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını öğrenmek amacıyla ortaya çıkmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu kesitsel araştırma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 17.10.2018 tarih ve 288353 nolu yazı ile izin alınmıştır. Araştırmanın evrenini Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim almakta bulunan öğrenciler oluşturmuştur. Araştırmanın saha çalışmasının yapıldığı dönemde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tüm sınıflarda eğitim almakta olan toplam öğrenci sayısı 912 kişidir. Herhangi bir örneklem yöntemi kullanılmadan evrenin tümü araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil olma ve araştırma dışı kalma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir. Çalışmaya dahil olma kriterleri; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenci olarak bulunmak ve katılımcının çalışmaya onam vermesi. Çalışma dışı kalma kriterleri: Katılımcının çalışmaya katılmak istememesi

veya onam vermemesi. Araştırma kapsamına alınan öğrencilerden 825'ine (Çalışmaya katılma oranı %90.4) ulaşılmıştır. Araştırmanın saha çalışması Aralık 2018-Nisan 2019 tarihlerinde yapılmıştır.

Çalışmada uygulanacak anket formu öncelikle 15 kişiye uygulanmış ve geri bildirimler ile gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra çalışma uygulanmaya başlanmıştır. Anket öncesinde kendilerinden alınan bilgilerin bu araştırmanın bilimsel aşaması haricinde kullanılmayacağına ilişkin katılımcılar bilgilendirilmiştir Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan öğrencilere iki bölümden oluşan bir anket formu uygulanmıştır. Anketin ilk kısmı sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim yılı, anne ve babanın eğitim durumları, anne ve babanın çalışma durumu, gelir düzeyi, sosyal güvence durumu, aile tipi, kardeş sayısı, en uzun süre yaşanan yerleşim yeri, şu an ikamet edilen yer, kronik hastalık durumu ve sigara-alkol kullanım durumu) ile GETAT yöntemlerini bilme, kullanma durumları (GETAT yöntemleri hakkında bilgi sahibi olma durumu, GETAT yöntemleri hakkında ilk bilgi sahibi olan kaynak, GETAT yöntemlerini kullanım durumu, GETAT yöntemlerinin kullanım nedeni, GETAT yöntemlerinin yan etki ve yararları hakkında düşünceler, GETAT yöntemlerini kullanma öncesi herhangi bir sağlık personeline danışılıp danışılmadığı, GETAT yöntemlerinin önerilme durumu, GETAT kullanımı konusunda engel olarak algılanan durumlar, GETAT yöntemleri konusunda daha önce eğitim alıp almadıkları, GETAT yöntemleri hakkında eğitim alma düşüncesi ve eğer eğitim almak isterlerse hangi yöntem için eğitim almak istedikleri) ile ilgili sorulardan oluşmaktadır. Anketin ikinci kısmı GETAT'a karşı tutumu ölçen sorulardan oluşmaktadır. Bu bölümde; GETAT'a karşı tutumu ölçen 2003 yılında Hyland ve ark. tarafından geliştirilmiş olan Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutum Ölçeği (BTATÖ) kullanılmıştır. Ölçeğin ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği, 2003 senesinde Erci tarafından yapılmıştır.^{12,13} Ölçeğin Türkçe geçerliliğini alan yazardan mail yoluyla kullanım izni alınmıştır. Ölçeğin güvenilirlik katsayısı olan Cronbach Alpha değeri 0.72 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ölçek Cronbach Alpha değeri 0.75 olarak bulunmuştur. Ölçek 11 sorudan oluşan likert tipi bir ölçektir. Ölçekten en az 11, en fazla 66 puan alınabilmektedir. Ölçek puanı ile

tamamlayıcı ve alternatif tıbbı karşı pozitif tutum arasında negatif bir ilişki vardır.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise One Way ANOVA testi kullanılmıştır. One Way ANOVA testi sonucunda anlamlı sonuç elde edilirse Post-hoc analiz olarak Tukey testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılanların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde yaş ortalaması 21.57±0.08 yıl (min:17, maks:45) olup, %52.1'i (n=430) kadındı. Öğrencilerin %20.6'sı (n=170) birinci sınıf, %14.2'si (n=117) ikinci sınıf, %13.5'i (n=111) üçüncü sınıf, %18.5'i (n=153) dördüncü sınıf, %18.5'i (n=153) beşinci sınıf ve %14.7'si (n=121) altıncı sınıftaydı. Çalışmaya katılanların %86.5'i (n=713) çekirdek aile yapısına sahipti. Araştırmamıza dahil edilen öğrencilerin %14.3'ünün (n=118) bir kronik hastalığı mevcut olup, %4.8'i (n=40) ise sürekli ilaç kullanmaktadır. Çalışmamızdaki öğrencilerin %72.2'si (n=595) hiç sigara kullanmamışken, alkol için bu oran %88.5 (n=730) dir (Tablo 1).

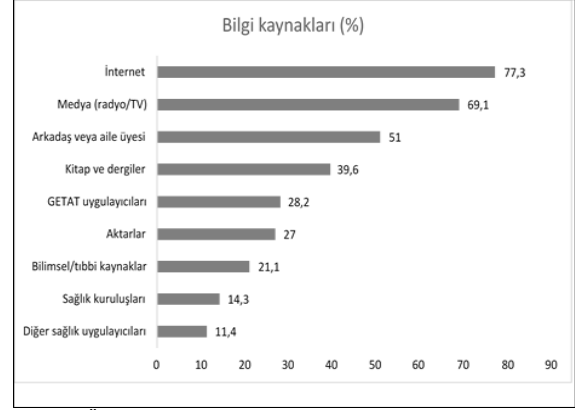
Araştırmaya katılan öğrencilerin, GETAT yöntemleri hakkında bilgi sahibi olma durumlarına bakıldığında; öğrencilerin en çok bilgi sahibi olduğu 3 yöntem sırasıyla masaj (77.8), akupunktur (%75.3) ve vitaminler (%73.2) olarak bulunmuştur. Öğrencilerin en az bilgi sahibi olduğu 3 yöntem ise proloterapi (%1.2), iridoloji (%1.8) ve naturapattir (%1.8) (Tablo 2).

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp konusunda bilgi edinilen kaynaklar sorusuna, en yüksek oranda internet (%77.3) ve medya (%69.1) cevabı verilmişken en düşük oranda sağlık

kuruluşları (%14.3) ve diğer sağlık uygulayıcıları (%11.4) yanıtları verilmiştir (Şekil 1).

Tablo 1. Öğrencilerin sosyodemografik ve sağlıkları ile ilgili özelliklerine göre dağılımı

Sosyo-Demografik Özellikler (n=825)	n	%
Yaş	≤20 yaş	299 36.2
	21-24 yaş	465 56.4
	≥25 yaş	61 7.4
Cinsiyet	Erkek	395 47.9
	Kadın	430 52.1
Sınıf	1. sınıf	170 20.6
	2. sınıf	117 14.2
	3. sınıf	111 13.5
	4. sınıf	153 18.5
	5. sınıf	153 18.5
	6. sınıf	121 14.7
Gelir Düzeyini Algılama	Düşük	77 9.3
	Orta	679 82.3
	Yüksek	69 8.4
Aile Tipi	Çekirdek aile	713 86.5
	Geniş aile	96 11.6
	Anne-baba ayrı	16 1.9
En Uzun Süre Yaşanılan Yerleşim Yeri	Köy	57 6.9
	İlçe	134 16.2
	İl	489 59.3
Kronik bir hastalığı olma durumu	Büyükşehir	145 17.6
	Evet	118 14.3
	Hayır	707 85.7
Sürekli ilaç kullanım durumu	Evet	40 4.8
	Hayır	785 95.2
	Hiç kullanmadım	595 72.2
Sigara kullanma durumu	Kullanıyordum bıraktım	68 8.2
	Kullanıyorum	162 19.6
	Hiç kullanmadım	730 88.5
Alkol kullanma durumu	Kullanıyordum bıraktım	35 4.2
	Kullanıyorum	60 7.3
	Hiç kullanmadım	730 88.5
Toplam	825	100.0



Şekil 1. Öğrencilerin GETAT yöntemleri hakkında ilk bilgi edindikleri kaynakların dağılımı

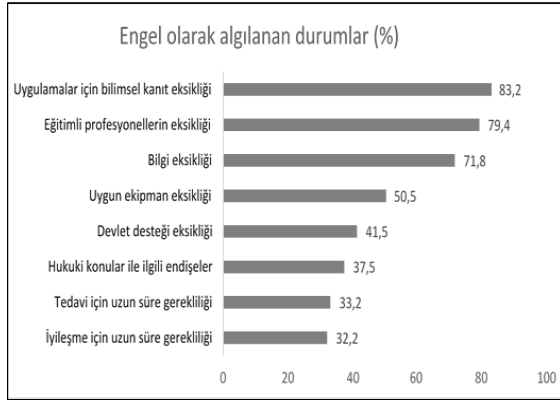
Tablo 2. Öğrencilerin, bilgi sahibi olduğu Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) yöntemlerinin dağılımı

GETAT Yöntemleri *	n	%
Masaj	642	77.8
Akupunktur	621	75.3
Vitaminler	604	73.2
Kupa uygulaması (hacamat)	562	68.1
Hipnoz	551	66.8
Fitoterapi (bitkisel ilaçlar)	549	66.5
Yoga	525	63.6
Meditasyon	504	61.1
Müzik terapi	485	58.8
Hirudoterapi (sülük tedavisi)	462	56.0
Balneoloji (kaphca)	390	47.3
Ozon uygulaması	376	45.6
Spirituality (dua)	337	40.8
Solunum terapisi	256	31.0
Biyoenerji	131	15.9
Feng shui	112	13.6
Mezoterapi	93	11.3
Larva uygulaması	85	10.3
Aromaterapi	80	9.7
Homeopati	61	7.4
Reiki (teröpatik dokunma)	47	5.7
Refleksoloji	40	4.8
Kayropraktik	31	3.8
Osteopati	30	3.6
Apiterapi	24	2.9
Ayurveda	16	1.9
Naturapati	15	1.8
İridoloji	15	1.8
Proloterapi	10	1.2

* Katılımcılar birden fazla seçenek işaretlemişlerdir.

Öğrencilerin %41.1'i GETAT kullanımının yararlı olduğunu %8.8'i yararlı olmadığını düşünürken %50.1'i ise yararlı olmadığını düşünmektedir.

Araştırmaya katılan öğrenciler, GETAT kullanımı konusunda engel olarak algılanan durumlar sorusuna en yüksek oranda "uygulamalar için bilimsel kanıt eksikliği" (%83.2) yanıtını vermişlerdir (Şekil 2).



Şekil 2. Öğrencilerin GETAT kullanımı konusunda engel olarak algıladıkları durumların dağılımı

Öğrencilerin %22.1'i GETAT yöntemlerini kullanmıştır. Kullananların en fazla oranda fitoterapi (%77.9) yöntemini kullandığı görülmüştür. Kullanma nedenleri incelendiğinde ise GETAT yöntemlerinin en fazla oranda "stres azaltmak endişeleri gidermek" amacıyla (%54.4) kullanıldığı bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 1. Öğrencilerin GETAT yöntemlerini kullanma durumlarının ve edenlerinin dağılımı

Değişkenler	n	%
GETAT yöntemlerini kullanma durumu		
Kullandım	182	22.1
Kullanmadım	643	77.9
Kullanılan yöntemler		
Fitoterapi	99	54.4
Spirituality (dua)	49	26.9
Masaj	46	25.3
Vitaminler	44	24.2
Hacamat (kupa uygulaması)	35	19.2
Müzik terapi	32	17.6
Balneoterapi (kaplıca uygulaması)	30	15.9
Solunum terapisi	14	7.7
Meditasyon	13	7.1
Hirudoterapi	13	6.6
Akupunktur	11	6.0
Yoga	10	5.5
Diğer	14	7.7
Kullanma nedenleri		
Stres azaltmak, endişeleri gidermek için	99	54.4
Arkadaş, aile tavsiyesi nedeniyle	85	46.7
Hastalıkları önlediği için	72	39.6
Rahat uyku için	41	22.5
Merak yüzünden	36	19.8
Medikal tedaviden memnun olmama nedeniyle	34	18.7
Son seçim/beklenti olarak	30	16.5
Doktor, hemşire tavsiyesi nedeniyle	14	7.7
Kilo vermek için	11	6.0

Tıp Fakültesi öğrencilerinin BTATÖ toplam puanı 32.7 ± 0.17 olarak, TAT alt boyut puanı 23.28 ± 0.14 olarak ve BS alt ölçek puanı ise 9.44 ± 0.11 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan öğrencilerde cinsiyete göre BTATÖ ile bakılan GETAT yöntemlerine karşı tutum, kadın öğrencilerde erkeklere göre anlamlı derecede pozitif olarak saptanmıştır ($p=0.009$). Yaşa göre bakıldığında yaş azaldıkça tutumun pozitif yönde olarak arttığı görülmüştür ($p<0.001$). Öğrencilerin sınıflarına göre bakıldığında GETAT yöntemlerine karşı tutum, prelinik sınıflarda klinik sınıflara göre anlamlı derecede pozitif olarak bulunmuştur ($p=0.01$). Gelir düzeyine göre bakıldığında orta gelir düzeyine sahip öğrencilerde düşük gelir düzeyindekilere göre anlamlı derecede pozitif olarak bulunmuştur ($p<0.001$). GETAT kullanım durumuna göre bakıldığında ise daha önce kullananların kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde pozitif tutuma sahip olduğu görülmüştür ($p<0.005$) (Tablo 4).

Tablo 2. Öğrencilerin bazı sosyodemografik özelliklerine göre Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıba Karşı Tutum Ölçeği (BTATÖ) toplam puanlarının dağılımı

Değişkenler	BTATÖ	
	Toplam puan	İstatistik
Cinsiyet		
Erkek	33.21 ± 5.39	$t=2.60$
Kadın	32.28 ± 4.84	$p=0.009$
Yaş		
≤ 21 yaş	32.07 ± 5.02	$t=-3.68$
≥ 22 yaş	33.38 ± 5.16	$p<0.001$
Sınıf		
Prelinik	32.25 ± 5.16	$t=-2.59$
Klinik	33.17 ± 5.06	$p=0.01$
Gelir düzeyi		
Düşük*	35.05 ± 5.82	$F=9.573$
Orta*	32.42 ± 5.03	$p<0.001$
Yüksek	33.18 ± 4.55	
Kronik hastalık tanısı		
Evet	32.83 ± 4.62	$t=-0.24$
Hayır	32.71 ± 5.21	$p=0.807$
Yaşanılan yer		
Köy	32.50 ± 5.58	$F=0.211$
İlçe	32.47 ± 5.46	$p=0.88$
İl	32.78 ± 5.09	
Büyükşehir	32.88 ± 4.78	
GETAT kullanım durumu		
Kullandım	31.79 ± 5.18	$t=2.797$
Kullanmadım	32.99 ± 5.08	$p=0.005$

* Farklılığın kaynaklandığı gruplar. İkili gruplarda Student t testi, İki den fazla gruplarda One Way ANOVA testi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışma kapsamına alınan öğrencilerin GETAT yöntemleri hakkında bilgi sahibi olma durumlarına bakıldığında; öğrencilerin en çok bilgi sahibi olduğu 5 yöntem sırasıyla masaj (%77.8), akupunktur (%75.3), vitaminler (%73.2), kupa uygulaması (%68.1) ve hipnoz (%66.8) olarak bulunmuştur. En az bilgi sahibi olunan yöntem ise proloterapi (%1.2) olarak bulunmuştur. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada en fazla bilgi sahibi olunan GETAT yöntemleri: akupunktur (%77.5), kupa uygulaması (%75.3), fitoterapi (%67.3), hipnoz (%64.0) ve hirudoterapi (%60.4) olarak tespit edilmiştir. En az bilinen yöntem ise bizim çalışmamızda da olduğu

gibi proloterapi (%2.2) olarak bulunmuştur.¹⁴ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmış başka bir çalışmada en yüksek oranda bilgi sahibi olunan GETAT metotlarının kaplıca (%96.8) ve masaj (%96.8) olduğu görülmüştür. En az bilinen yöntem ise kayropratik (%19.1) olarak bulunmuştur.¹⁵ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi preklinik dönem (1,2 ve 3. sınıflar) öğrencilerinde yapılan başka bir çalışmada ise öğrencilerin en fazla bilgi sahibi oldukları yöntemler; masaj (%88.3), bitkisel tedaviler (%84.4), meditasyon-yoga (%83.7), hipnoz (%80.0), spirituality-dua (%73.8) olarak bulunmuştur.¹⁶ Sakarya ve Atatürk Üniversiteleri Tıp Fakültelerinde yapılan bir araştırmada ise öğrencilerin en çok bildikleri GETAT yöntemleri dini uygulamalar / dua (%16.0), masaj (%11.8), hacamat (%5.0) ve hidroterapi / spa uygulamaları olarak belirlenmiştir.¹⁷ Türkiye’de 7 Tıp Fakültesinin 1, 5 ve 6. sınıflarında yürütülmüş olan bir çalışmada ise öğrenciler arasında en çok bilinen yöntemler bitkisel tedavi (%81.2), akupunktur (%80.8), hipnoz (%78.8), masaj dahil manipülatif ve vücut temelli uygulamalar (%77.0) olarak bulunmuştur.¹⁸ Genel olarak bakıldığında en çok bilinen yöntemlerin sıralamaları değişmekle beraber akupunktur, masaj, hipnoz ve fitoterapi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan, modern tıpta bahsi geçen ya da medyada sıkça duyulan yöntemler hakkında öğrencilerin bilgilerinin olduğu; kayropratik, proloterapi gibi ne medyada ne de okulda hiç işitmedikleri GETAT yöntemleri hakkında ise bilgi sahibi olmadıkları sonucuna varılabilmektedir.

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp konusunda bilgi edinilen kaynaklar sorusuna, çalışmamıza katılan öğrenciler birinci sırada internetten (%77.3), ikinci sırada medyadan (%69.1), üçüncü sırada arkadaş veya aile üyelerinden (%51.0) ve dördüncü sırada ise kitap ve dergilerden (%39.6) yanıtlarını vermişlerdir. Yapılan bir çalışmada da en fazla televizyondan (%63.7), internetten (%56.6) ve aileden (%47.7) yanıtları verilmiştir.¹⁶ Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütülen bir çalışmada da en fazla internetten (%52.2) ve televizyondan (%27.2) yanıtları verilmiştir.¹⁹ Doğanay ve ark.¹⁷ tarafından yapılmış olan bir çalışmada GETAT yöntemleri hakkında katılımcıların çoğunluğunun (%52.4) internetten, %26.1’inin televizyondan, %23.4’ünün arkadaş/akraba/komşulardan, %20.3’ünün sağlık çalışanlarından, %19.6’sının bilimsel

kitap ve dergilerden bilgi aldığı tespit edilmiştir. Öğrencilerin genellikle bilgi kaynağı olarak internet ve radyo/televizyonu seçmelerinin sebebi, teknolojinin ilerlemesi ile beraber internet ve sosyal medya kullanımındaki artma şeklinde düşünülse ve bu sonuç şaşırtıcı olmasa da, yöntemler hakkında elde edilen bilgilerin doğruluğu ve güvenilirliği hakkında şüpheler her zaman göz önünde bulundurulması gereken bir gerçektir. Aynı zamanda alternatif tedavilerin toplum içinde yaygınlaşması ve öğrenilmesinde medyanın önemi öne çıkmıştır ve bu da TV programları ve internet üzerinden halka anlatılan GETAT metotlarına dair bilgilerin kamu otoritesince denetime tabi tutulması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu netice ayrıca ülkemizde tıp fakültesi eğitiminde GETAT teknikleri ile alakalı eksiklikler bulunduğunu ve bununla ilgili müfredatta bazı değişiklikler ve eklemelerin olması gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Öğrencilerin GETAT kullanımının yararı ve yan etkisi hakkındaki düşüncelerinin dağılımı incelendiğinde yararı konusunda %41.1’i yararlı yanıtını verirken, öğrencilerin %50.1’i kararsız ve %8.8’i yararlı değil yanıtlarını vermişlerdir. Doğanay ve ark.¹⁷ tarafından iki Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada ise katılımcıların %48.4’ü bu yöntemlerin yararlı olduğunu, %36.1’i kararsız olduğunu ve %15.5’i ise bu yöntemlerin yararlı olmadığını belirtmektedirler. Hemşirelik öğrencilerinde yürütülmüş olan başka bir çalışmada ise öğrencilerin %48.8’i bu yöntemleri yararlı bulurken, %21.0’i kararsız, %30.2’si ise yararlı olarak bulmaktadır.²⁰ Öğrencilerde GETAT kullanımı hakkında kararsızlıkların olduğu ve bu kararsızlıkların giderilmesi için eğitimlerin düzenlenmesi faydalı olabilir.

Çalışmamızda bilimsel kanıt eksikliği öğrencilerin GETAT kullanımı konusunda engel olarak algıladıkları önemli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Altınbaş ve İster’in²¹ yapmış oldukları çalışmada katılımcıların %72.8’i TAT metotlarının tedavi maksadıyla kullanılmadan önce, yöntemlerle ilgili olarak daha fazla bilimsel ispatın olması gerektiğini ifade etmektedirler. Çöl Araz ve ark.²⁰ tarafından yapılan araştırmada da hemşirelik öğrencilerinin %71.1’i bu metotların tedavide kullanılmadan evvel daha fazla bilimsel ispatın olması gerektiğini belirtmiş-

lerdir. Sonuçlar öğrencilerin bir tedavi yöntemini benimsemesi için öncelikli şartlarının bilimsel adımlardan geçmesi gerekliliği olduğunu göstermektedir ve bu da öğrencilerin bilime verdikleri değeri göstermektedir.

Araştırmamıza katılan öğrencilerin %22.1'i herhangi bir GETAT yöntemi kullanmıştır. Öğrencilerin en sık kullandıkları yöntemler sırasıyla fitoterapi, spirituality (dua) ve masaj olarak bulunmuştur. Yine bilgi düzeyi ile alakalı sorumuzun sonucuyla yakın ilişkili olarak öğrencilerin en az bilgi sahibi oldukları apiterapi, osteopati, naturapati, ayurveda, proloterapi ve iridoloji gibi uygulamaları hiç deneyimlemedikleri saptanmıştır. Sönmez ve ark.¹⁴ tarafından yapılmış olan bir çalışmada öğrencilerin en sık kullandıkları GETAT metotları fitoterapi (%33.3) ve kupa uygulaması (%11.5) olarak bulunmuştur. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada öğrencilerin en fazla kullandığı GETAT yöntemlerinin masaj (%15.4), diyetler (%10.4) ve fitoterapi (%10.4) olduğu görülmüştür. Öğrenciler GETAT metotlarından homeopati, osteopati ve reiki metotlarını hiç kullanmadıklarını belirtmişlerdir.²² Şenol ve ark.¹⁵ tarafından yapılmış olan bir çalışmada GETAT yöntemlerinin kullanımlarına bakıldığında en çok kullanılan yöntemin dua (%69.9) olduğu, 2. sırada ise masaj (%58.5) olduğu görülmüştür. En az kullanılan yöntemin ise ozon terapi (%2.1) olduğu tespit edilmiştir. Altan ve ark.¹⁶ tarafından yapılmış olan bir çalışmada GETAT kullanma düzeylerine bakıldığında ise bitkisel tedavi (%54.8), spirituality-dua (%51.1) ve masaj (%46.2) ilk üç sırayı almıştır. Altınbaş ve İster'in²¹ ebe ve hemşirelerde yapmış oldukları bir çalışmada GETAT kullanım oranı %28.5 olarak saptanırken, Aktaş'ın²³ yapmış olduğu çalışmada ise %49.8 olarak saptanmıştır. Genel olarak yapılan benzer çalışmalarda da GETAT kullanım oranları düşük saptanırken, kullanılan yöntemler arasındaki ilk sıralar ile bilgi sahibi olunan yöntemlerin paralellik gösterdiği görülmektedir. Araştırmamızın bu sonuçları ülkemizde yapılmış olan diğer araştırmalar ile eşdeğerdir. Öğrencilerin bilmedikleri hatta duymadıkları bir uygulamayı deneyimlemedikleri görülmüştür.

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp yöntemlerini kullanma nedenleri incelendiğinde stres-endişeyi azaltmak (%54.4), arkadaş-aile tavsiyesi (%46.7) ve hastalıkları önlemek

amaçlı (%39.6) yanıtları ilk sıraları almıştır. Diğer çalışmalara bakıldığında; Sönmez ve ark.¹⁴'nin yapmış olduğu bir çalışmada GETAT metotlarını kullanma sebepleri incelendiğinde %53.6'sının soğuk algınlığı/grip, %29.9'unun hastalığa karşı koruyucu amaçlı, %20.3'ünün cilt sorunları nedeni ile %13.8'i zayıflama amaçlı ve %10.1'i dini sebeple yaptırıldığını belirtmiştir. Bastemür ve ark.²² yapmış olduğu başka bir çalışmada öğrencilerin kullandığı GETAT metotlarını en çok kas ve iskelet hastalıkları (%35.0), saç ve cilt bakımı (%22.4) durumlarında kullandıkları saptanmıştır. Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde yapılmış olan bir çalışmada kullanım nedeni olarak %47.0 hastalık etkilerini azaltmak, %16.7 ümit ve olumlu düşünme amaçlı ve %13.6 vücudun direncini artırmak amaçlı sonuçları bulunmuştur.²⁴ Solmaz ve ark.²⁵ tarafından yapılmış olan bir çalışmada öğrencilerin bu metotlara başvurma sebepleri incelendiğinde, %52.9'u stresi azaltmak, %25.2'si yaşam kalitesini yükseltmek ve %23.5'i de sağlık sorunları için kullandığını belirtmiştir. Altınbaş ve ark.²¹ tarafından yapılmış olan bir araştırmada da GETAT kullanım nedenleri sorgulandığında öğrencilerin %22.2'si sağlık problemi için, %22.2'si stresi azaltmak için ve %20.9'u saç ve yüz bakımı nedeniyle bu yöntemlere başvurduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamıza dahil edilen öğrencilerin BTATÖ toplam puan ortalaması 32.7 ± 0.17 olarak bulunmuştur. Şahin ve ark.'nın²⁶ hemşirelik bölümü öğrencilerinde yapmış olduğu bir çalışmada hemşirelik öğrencilerinin BTATÖ puan ortalamaları 28.46 ± 5.04 olarak belirlenmiştir. Yine Aktaş'ın²³ yapmış olan başka bir çalışmada Hemşirelik öğrencilerinin BTATÖ puan ortalaması 31.38 ± 4.40 olarak saptanmıştır. Baltacı ve Koç'un²⁷ araştırmasında toplam ölçek puan ortalaması 28.43 ± 5.05 ; Çınar ve ark.'ın²⁸ araştırmasında hemşirelik öğrencilerinin toplam ölçek puan ortalaması ise 25.41 ± 5.25 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatüre benzer olup, öğrenciler GETAT yöntemlerine karşı olumlu tutum göstermişlerdir. BTATÖ ile bakılan GETAT yöntemlerine karşı tutum ölçeği puan ortalaması, kadın öğrencilerde erkeklere göre anlamlı derecede daha düşük olarak saptanmıştır. Yaş azaldıkça da tutumun olumlu yönde arttığı görülmüştür. Öğrencilerin sınıflarına göre bakıldığında GETAT yöntemlerine karşı tutum ölçeği puanı, prelinik sınıflarda

klirik sınıflara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Gelir düzeyine göre bakıldığında orta gelir düzeyine sahip öğrencilerde düşük gelir düzeyindekilere göre anlamlı derecede daha olumlu bir tutum olduğu görülmüştür. GETAT kullanım durumuna göre bakıldığında ise daha önce kullananların kullanmayanlara göre tutum ölçęi puanları anlamlı derecede daha düşük saptanmış olup yöntemleri daha önce deneyimlemenin GETAT'a karşı bakışı daha olumlu yaptığı görülmüştür. Aktaş²³ tarafından yürütölen araştırmada öğrencilerin sınıf, cinsiyet, anne ve baba öğrenim durumu, kardeş sayısı, yaşanan yer, sosyo-ekonomik duruma göre GETAT kullanma durumları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çınar ve ark.²⁸ tarafından yapılan araştırmada hemşirelik fakültesi öğrencilerinin sınıf düzeyleri ile GETAT yöntemlerine karşı tutumları arasında anlamlılık belirlenirken cinsiyetleri arasında istatistiksel yönden anlamlılık gözlenmemiştir. Son sınıfların birinci sınıflara göre GETAT uygulamalarına karşı daha olumsuz bir tutuma sahip oldukları tespit edilmiştir. Şahin ve ark.'nın²⁶ yapmış oldukları çalışmada ise öğrencilerin anne ve babanın öğrenim durumu, sınıf, aile gelir durumuna göre GETAT yöntemlerini kullanma durumları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık görülmezken, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. Kız öğrencilerin erkeklere göre daha olumlu tutum gösterdikleri tespit edilmiştir.

Sonuç olarak öğrencilerde GETAT yöntemleri hakkında bilgi eksiki olmakla beraber bu konuda tutumları olumludur. Geleceğin hekim adayları olan tıp fakültesi öğrencilerinin gelecekte hem GETAT uygulayacak hem de bilgi verecek donanımlı kişiler olarak yetişebilmesi için doğru bilgiye ulaşmaları önemlidir.

Çıkar Beyannameesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Etik Kurul İzni

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 17.10.2018 tarih ve 288353 nolu yazı ile izin alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: HÖK, EP, OK. Veri toplama/İşleme: HÖK, EP. Veri analizi ve yorumlama: EP, OK. Literatür taraması: HÖK, EP, OK. Yazım: HÖK, EP, OK. Gözden geçirme ve düzeltme: EP, OK. Danışmanlık: EP.

KAYNAKÇA

1. Öztürk M, Uskun E, Özdemir R, Çınar M, Alptekin F, Doğan M. Isparta İli'nde halkın geleneksel tedavi tercihi. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2005;13(3):179-186.
2. The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). What Is Complementary and Alternative Medicine? U.S. Department of Health and Human Services 2010. <http://emed.einstein.yu.edu/auth/pdf/138799.pdf> Erişim Tarihi: 07 Temmuz, 2021.
3. WHO. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66856/WHO_FCH_CAH_01.02.pdf;jsessionid=49B0A979D754C106A09E488949905ACE?sequence=1 Erişim Tarihi: 07 Temmuz, 2021.
4. Nicolai T, Avrupa'da TAT (Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarına Uluslararası Bakış Konferansı Bildirisi. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı. 2014;949:45-52.
5. Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiye'de kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: Literatür taraması. UHOD. 2008;18(1):32-38.
6. Özçelik H, Fadıloğlu Ç. Kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım nedenleri. Turk Onkol. Derg. 2009;24(1):48-52.
7. Kurt H, Keşkek ŞÖ, Çil T, Canataroğlu A. Meme kanserli hastalarda tamamlayıcı/alternatif tedavi kullanımı. Turk Onkol. Derg. 2013;28(1):10-15.
8. Metcalfe A, Williams J, McChesney J, Patten SB, Jetté N. Use of Complementary and Alternative Medicine by Those with a Chronic Disease and the General Population-Results of a National Population Based Survey. BMC Complement Altern Med. 2010;10(58):1-6.
9. Zhang Q, Liming Z, Lerberghe WV. The importance of traditional Chinese medicine services in health care provision in China. Universitas Forum. 2011;2(2):1-8.
10. Nilgün Ç, Taşdemir HS, Kılıç SP. Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin tıp dışı alternatif ve geleneksel uygulamalar konusundaki görüşlerinin değerlendirilmesi. GÜSBD. 2012;1(4):239-251.
11. Tokem Y. Astımlı hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı. Tuberk Toraks. 2006;54(2):189-196.
12. Hyland ME, Lewith GT, Westoby C. Developing a measure of attitudes: the holistic complementary and alternative medicine questionnaire. Complement Ther Med. 2003;11(1):33-38.
13. Erci B. Attitudes towards holistic complementary and alternative medicine: a sample of healthy people in Turkey. J Clin Nurs. 2007;16(4):761-768.
14. Sönmez CI, Başer DA, Küçükdağ HN, Kayar O, Acar İ, Güner PD. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ile İlgili Bilgi Durumlarının ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Konuralp tıp derg. 2018;10(3):276-281.
15. Şenol Y, Erdemli B, Demirezen M. Tıp fakültesi öğrencilerinin geleneksel ve tamamlayıcı tıp hakkındaki bilgi ve davranışlarının incelenmesi. ACMJ. 2020;2(1):6-12.

16. Altan S, Rahman S, Çam S. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemleri ile İlgili Bilgi ve Tutumları. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*. 2014;22(3):81-88.
17. Doğanay S, Güzel D, Öztürk D, Tanyeli A. Complementary and alternative medicine: understanding, attitude and usage among Turkish health sciences and medical students. *J Contemp Med*. 2018;8(1):48-54.
18. Akan H, Izbirak G, Kaspar EÇ, ve ark. Knowledge and attitudes towards complementary and alternative medicine among medical students in Turkey. *BMC Complement Alterna Med*. 2012;12(1):115.
19. Yurtseven E, Vehid S, Bosat M, ve ark. Assessment of Knowledge and Attitudes toward Complementary and Alternative Medicine (CAM) amongst Turkish Medical Faculty Students. *AJTCAM*. 2015;12(5):8-13.
20. Çöl Araz N, Taşdemir HS, Parlar Kılıç S. Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Tıp Dışı Alternatif Ve Geleneksel Uygulamalar Konusundaki Görüşlerinin Değerlendirilmesi. *GÜSBBD*. 2012;1(4):239-251.
21. Altınbaş Y, İster ED. Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Tamamlayıcı Ve Alternatif Tedaviler Hakkındaki Görüş, Bilgi ve Uygulamaları. *SAUHSD*. 2019;2(1):47-60.
22. Basatemür M, Güneş G, Aylaz R. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tedavi Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışları. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2020;5(1):43-52.
23. Aktaş B. Hemşirelik Öğrencilerinin Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutumları. *JAREN*. 2017;3(2):55-59.
24. Oğlakçı İlhan A, Sirekbasan S, Gürkök Tan T. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Öğrencilerinin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ile İlgili Bilgi Düzey ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Ankara Med J*. 2019;19(4):736-744.
25. Solmaz T, Altay B. Üniversite öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. *Pam Med J*. 2019;12(3):387-393.
26. Şahin N, Aydın D, Akay B. Hemşirelik Öğrencilerinin Bütüncül Tamamlayıcı Ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Bahkesir Sağlık Bil Derg*. 2019;8(1):21-26.
27. Baltacı N, Koç E. İntörn Hemşirelik Ve Ebelik Öğrencilerinin Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Yönelik Bilgisi, Kullanımı ve Tutumları. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;3(1):10-16.
28. Çınar N, Akduran F, Kose D. The attitudes of nursing students regarding the complementary and alternative medicine. *Rev Eletr Enf*. 2016;18:e1174.

Yoğun Bakım Ünitesinde Laktat ve Mortalite

Lactate and Mortality in the Intensive Care Unit

Esra YAKIŞIK ÇAKIR¹  Işıl ÖZKOÇAK TURAN¹ 

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde sepsis nedeniyle yatan hastalarda kan laktat düzeyleri ile mortalite ilişkisine bakılması amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamız sepsis nedeniyle Anesteziyoloji ve YBÜ kliniğine yatan hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tıbbi dosya kayıtlarından elde edildi. Yatan tüm hastaların serum laktat düzeyleri alındı. Mortalite olan ve olmayan hastalarda demografik özellikler, klinik ve laktat düzeyleri karşılaştırıldı. Mortalite tahmininde eşik laktat değeri ve prediktif tanısal değerini belirlemek için ROC eğrisi istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma döneminde YBÜ'ye yatan 892 hastadan, 218 tanesi sepsis nedeniyle takip edilip çalışmaya dahil edildi. Laktatın mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi altında kalan alan 0.862 idi (% 95 GA:0.809–0.905) (p=0.0001). Mortalite için eşik laktat değeri 2.7 mmol/L (duyarlılık: %90.3, %95 GA: 82.4–95.5, özgüllük: %72.8, GA: 64.1–80.4) olarak bulundu.

Sonuç: Laktat, sepsis tanılı hastaların hastane ve YBÜ'lerin mortalitesini göstermede önemli bir belirteçtir. Hastanın yatışından itibaren laktatın yakın takibi tedavi yönetimini ve klinik sonuçları değiştirebilir.

Anahtar Kelimeler: mortalite; laktat; sepsis; yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Purpose: In our study, we aimed to assess the relationship between the initial value of blood lactate levels and mortality rate in ICU patients with sepsis.

Materials and Methods: Our study was conducted as a retrospective study, and patients admitted to the Anesthesiology Intensive Care Unit with sepsis diagnosis were included. Demographic and clinical characteristics of patients' data were collected and recorded from patients' medical records. Blood lactate levels were obtained from all patients. Demographic and clinical characteristics and blood lactate levels compared between the mortality occurring and a non-mortality groups of patients. A receiver-operating characteristic (ROC) curve was constructed to assess the best blood lactate level cutoff to predict the mortality rate and diagnostic value of this cutoff level.

Results: During the study period, 892 patients were admitted to ICU and 218 of those with sepsis were included in the study. The area under the ROC curve to predict the mortality rate of blood lactate level was 0.862 (95% CI: 0.809–0.905) (p= 0.0001). The blood lactate cutoff level related to mortality was found to be 2.7 mmol/L (sensitivity: 90.3%, 95% CI: 82.4–95.5, specificity: 72.8%, CI: 64.1–80.4).

Conclusion: Lactate levels are important indicator for predicting mortality in patients with sepsis in the hospitals and ICUs. Close follow-up for lactate levels may change the treatment modality and clinical outcome during hospitalization.

Keywords: intensive care unit; mortality; lactate; sepsis

Gönderilme tarihi: 30.06.2021; Kabul edilme tarihi: 25.10.2021

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Esra Yakışık Çakır, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye. e-posta: pavulonmouse@hotmail.com

Makaleye atf için: Yakışık Çakır E, Özkoçak Turan I. Yoğun bakım ünitesinde laktat ve mortalite. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):115-120.
DOI:10.46332/aemj.960131

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışların yaklaşık yarısı ve tekrar yatışların ise yaklaşık %10 kadarı sepsis nedeniyledir.¹ Sepsis, mortalitesi yüksek olan önemli bir klinik tablodur. Sepsiste mortalite oranları %18-56 arasında değişebilmektedir.^{1,2} Erken ve uygun antimikrobiyal tedavi, yeterli perfüzyonun sağlanması, zamanında kaynak kontrolü ile mortalite azalmakla beraber halen yüksek oranda kalmaktadır. Sepsiste mortalite erken tanı ve hızlı tedaviye bağlıdır.¹ Sepsisin erken tanısı için ve mortalitesini tahmin etmek için birçok biyomarker çalışması yapılmış olup araştırmalar devam etmektedir.^{1,2} Sepsis dahil olmak üzere, ciddi hastalıkların erken tanınması mortalite oranlarında azalmaya neden olabilir.³

Sepsis, enfeksiyona düzensiz bir konakçı tepkisinden kaynaklanan yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur. Şok ise, özellikle derin dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklerin, sadece sepsis ile karşılaştırıldığında daha yüksek ölüm riskiyle ilişkisinin olduğu sepsisin bir alt kümesidir. Şok durumlarında adenozin trifosfat üretimi, glukozun anaerobik metabolizması yoluyla gerçekleştirilir. Bu işlem laktat üretimine yol açar. Kandaki normal laktat seviyeleri <2 mmol / L'dir. Laktat oluşumu, sepsisli hastalarda doku hipoperfüzyonunun bir belirticidir. Laktat yüksekliği, travma, sepsis ve çoklu organ yetmezliği dahil olmak üzere artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.⁴

Yüksek kan laktat seviyeleri, 1843'te Scherer tarafından ilk tanımlanmasında, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.⁵ Tek bir laktat seviyesinin veya sınırlı laktat azalmasının prognostik önemini vurgulamıştır. Ek olarak, laktat seviyelerinin prognostik değeri, altta yatan kritik hastalıklardan, şok ya da organ yetmezliği varlığından bağımsız olarak mortalite ile ilişkilendirilmiştir.^{6,7} Laktat seviyelerinin bu güçlü ve uzun süredir bilinen mortalitede prediktif gücüne rağmen, artmış laktat seviyeleri veya laktatın düşürülemediği durumunda hangi müdahalelerin hastaya daha yararlı olacağı konusunda az sayıda kanıt vardır.⁷

Bu çalışmanın amacı, sepsis nedeniyle YBÜ'ye yatan hastaların yatış sırasında laktat düzeyleri ile mortalite arasındaki muhtemel ilişkinin belirlenmesidir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma Protokolü ve Hastaların Seçimi

Çalışmamıza 1 Ocak 2018 ile 31 Mart 2019 tarihleri arasında sepsis nedeniyle YBÜ'ye yatan tüm hastalar (>18 yaş) dahil edildi. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde retrospektif hasta kayıtlarının değerlendirilmesi ile yapıldı. Çalışma için SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin (etik tarih: 07/03/2019, no: E-19-2558) alındı. Tüm araştırmacılar Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine uygunluk ilkesini kabul edip çalışmayı gerçekleştirdi. Ünite protokolü gereği yatan her hastaya bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup imzalatılmaktadır.

Sadece yatış anında sepsis tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yoğun bakım ünitesine yatışı sonrası sepsis tanısı alan hastaların laktat düzeyleri değerlendirilmedi. Hastaların sepsis tanısı yatış ICD kodları enfeksiyöz kodlar olan A ve B ile başlayan kodlar olarak tarandı. Hastaların dosyalarından sepsis tanısı, sepsis kriterlerine göre doğrulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sepsis kılavuzlarına göre hastalara ilk 3 saatte 30ml/kg/saat sıvı resüsitasyonu yapıldı.² Ortalama arteriyel basınç <65mmHg ve laktat düzeyi 2 mmol/L'den yüksek olan hastalar septik şok tanısı alıp vazopresör desteği başlandı. Ek olarak, hastaların YBÜ'ye yatışına kadar geçen sürede, standart repelasyon tedavisi olarak kristaloid solüsyonu olan serum fizyolojik (%0.9 NaCl) kullanılmaktadır.

Hastaların yatış anında yaşları, cinsiyetleri, komorbid hastalıkları [var (diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignensi, v.b.) ya da yok], akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE II) ve ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) skoru, vazopresör desteği, sepsis etyolojisi (pnömosepsis, ürosepsis, peritonit, febril nötropeni, kolanjit, pankreatit), mekanik ventilasyon süresi, yatış süresi, YBÜ mortalite verileri tıbbi dosya kayıtlarından elde edildi. Yatan tüm hastaların yatış anında serum laktat düzeyleri alındı. Tüm arteriyel kan örnekleri radial/femoral/varsal arteriyel kateterden alındı. Yatış anında alınan laktat düzeyleri bekletilmeden (Radiometer ABL 700 au-

tomated blood gas analyzer, Copenhagen, Denmark) çalışıldı. Mortalite olan ve olmayan hastalarda demografik özellikler, klinik sonuçlar ve laktat düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar laktat seviyeleri <2 mmol / L, 2-3.99 mmol/L ve \geq 4 mmol/L göre mortalite ilişkisi değerlendirildi. Sepsis hastalarında mortalite için eşik değer göstergesi için laktat düzeyleri ve mortaliteyi tahmin etmedeki kullanılabilirliği için istatistiksel analizler yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Kayıt edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc., St. Louis, MO) 16.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel (dağılım polinomu ve çizgi grafiği) olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı. İlişkinin kuvvetini ifade etmek için odds oranı (OO) ve %95 güven aralığı (GA) kullanıldı. Receiver operating characteristic (ROC) analizi laktat parametrelerinin mortaliteyi tahmin etmedeki kullanılabilirliğini değerlendirmek üzere yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitesine çalışma döneminde toplam 892 hasta kabul edildi. ICD kodu ile sepsis ön tanısı ile taranan 416 hastadan sepsis kriterlerine uygun 218 hasta sepsis tanısı alıp çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 70.7 \pm 16.3 yıl (ortalama \pm standart sapma), ortalama yatış süresi 16.7 \pm 15 gün (ortalama \pm standart sapma) olarak bulundu. Yoğun bakım ünitesi toplam mortalite oranı %32.8 (293/892), çalışmaya dahil edilen sepsis hastalarında mortalite oranı %42.6 (93/218) olup genel YBÜ mortalitesine göre daha yüksek oranda bulundu.

Mortalite olan ve olmayanlar sepsis hastaları arasında yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık, sepsis etyolojisi (pnömozeptis, üroseptis, peritonit, febril nötropeni, kolanjit, pankreatit), mekanik ventilasyon ve yatış süresi açısından gruplar

arasında istatistiksel olarak sonuçlar benzer bulundu (sırasıyla, $p=0.487$, $p=0.217$, $p=0.142$, $p=0.312$, $p=0.447$, $p=0.856$, $p=0.219$, $p=0.111$, $p=0.203$, $p=0.301$, $p=0.446$). Mortalite olan hastalarda yaşayanlara göre APACHE II ile SOFA skoru, vazopresör desteği ve laktat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p=0.002$, $p < 0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Mortaliteye göre hastaların demografik ve klinik özellikleri, laktat sonuçları

Demografik ve Klinik Özellikler	Yaşayan (n=125)	Ölen (n=93)	P
Yaş, yıl ^a	71.3 \pm 15.4	69.7 \pm 17.6	0.487
Erkek cinsiyet ^b	74 (59.2)	47 (50.5)	0.217
Eşlik eden hastalık ^b	118 (94.4)	92 (98.9)	0.142
APACHE II ^c	20 (12-35)	24 (12-51)	<0.001*
SOFA skoru ^c	6 (3-16)	9 (6-23)	<0.001*
Vazopresör desteği ^b	64 (51.2)	82 (88.2)	0.002*
Pnömozeptis ^b	32 (25.6)	31 (33.3)	0.312
Üroseptis ^b	23 (18.4)	22 (23.6)	0.447
Peritonit ^b	4 (3.2)	3 (3.2)	0.856
Febril nötropeni ^b	9 (7.2)	10 (10.7)	0.219
Kolanjit ^b	5 (4)	5 (5.3)	0.111
Pankreatit ^b	2 (1.6)	2 (2.1)	0.203
Mekanik ventilasyon süresi, gün ^a	5.3 \pm 5.1	4.6 \pm 4.3	0.301
Yatış süresi, gün ^a	16.1 \pm 13.3	17.4 \pm 14.8	0.446
Laktat, mmol / L ^a	2.6 \pm 1.6	5.4 \pm 2.3	<0.001*

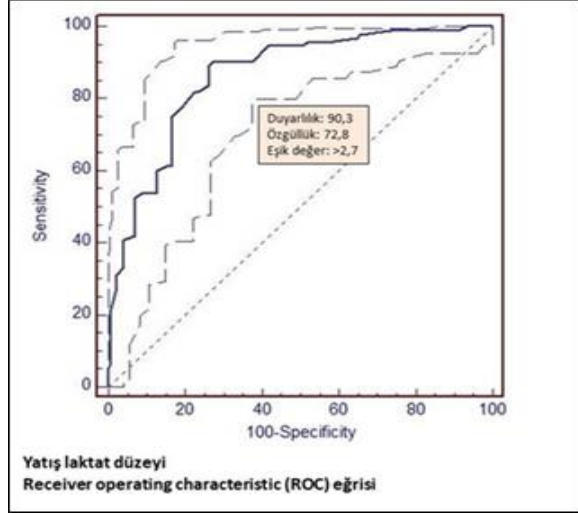
APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme, SOFA: Arşışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi. a ortalama \pm standart sapma, b n (%), c ortanca (minimum-maksimum). *p < 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Laktat düzeyi \geq 4 mmol/L olanlarda mortalite oranı %75.6 (65/86), <4 mmol/L olan hastalarda mortalite oranı % 21.2 (28/132) olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Alt grup analizinde <2 mmol/L laktat olanlarda mortalite oranı %6.9 (4/58), 2-3.99 mmol/L arası olanlarda %32.4 (24/74) ve \geq 4 mmol/L olanlarda %75.6 (65/86) anlamlı olarak arttığı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2). Sepsis olan hastalarda laktat düzeylerinin mortalite açısından prediktif tanısal değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Laktatın mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi altında kalan alan 0.862 idi (% 95 güven aralığı (GA): 0.809 –0.905 $p=0.0001$). Mortalite için eşik laktat değeri 2.7 mmol/L (duyarlılık: %90.3, %95 GA: 82.4–95.5, özgülük: %72.8, GA: 64.1–80.4) olarak bulundu. Ayrıca laktatın 2.7 mmol/L üzerinde olması durumunda mortalitenin 3.3 kat arttığı tespit edildi. ROC eğrileri Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 2. Laktat seviyesinin farklı düzeyleri ile mortalite ilişkisi

Değişkenler	Laktat düzeyi ≥ 4 mmol/L (n=86)	Laktat düzeyi < 4 mmol/L (n=132)	P
Mortalite oranı, % (n)	75.6 (65)	21.2 (28)	$<0.001^*$
		Laktat düzeyi 2-3.99 mmol/L (n=74)	Laktat düzeyi <2 mmol/L (n=58)
Mortalite oranı, % (n)	75.6 (65)	32.4 (24)	6.9 (4)
			$<0.001^*$

*p <0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Laktat ve mortalite prediktivitesi için ROC eğrisi

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre sepsis nedeniyle YBÜ'ye yatan hastaların yatış anındaki laktat düzeyleri mortalite olan hastalarda anlamlı yüksek bulundu. Mortaliteyi tahmin etmede laktat önemli bir gösterge olarak kullanılabilirliği tespit edildi. Ayrıca laktatın 2.7 mmol / L'nin üzerinde olması durumunda mortalitenin 3.3 kat arttığı tespit edildi.

Yoğun bakım ünitesi mortalitesinin bilinmesi hastane kalitesinin belirlenmesi için önemli bir parametre olup bu açıdan kullanılan çeşitli skorlama sistemleri ve parametreler vardır. Bunlardan biri ise APACHE II ve SOFA skoru olup birçok çalışmada mortalite olan hastalarda daha yüksek olduğu sonuçlarımızda olduğu gibi gösterilmiştir.^{5,8-10} Yoğun bakım ünitemizdeki genel mortalite oranları literatür oranları ile benzer bulunmuştur.^{10,11} Sepsis nedeniyle yatan hastaların mortalite oranları ise genel YBÜ mortalitesinden daha yüksek olup, literatür de bu bilgiyi desteklemektedir.^{1,2}

Sepsis, immün sistemin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlarının, kompleman ve pıhtılaşma sistemlerinin, metabolik değişikliklerin, hormonal değişimlerin, mitokondriyal disfonksiyonun (sitopatik hipoksi), epitelyal ve

mikro dolaşım bozukluğu ile karakterize olan, mekanizması tam anlaşılammış klinik bir tablodur. Sepsise bağlı dolaşım bozukluğu ve şok durumunda anaerobik glikoliz ve hipoksemi ile laktat düzeyinde artış riski vardır. Ancak artmış serum laktatının doğrudan doku hipoperfüzyonunun bir sonucu olup olmadığı açık değildir. Yine de, septik şok durumundaki yüksek laktat seviyesinin, doku hipoperfüzyonunun ve ikincil anaerobik metabolizmanın bir belirteci olduğu düşünülmektedir.¹

Kritik hastalar için laktat, hastalık şiddetinin bir belirteci olarak yaygın şekilde kullanılmıştır ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.^{3-8,12-17} Hiperlaktateminin, hastalık şiddetinin, sepsiste mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu ve laktat düzeylerinin takibi ile mortalitede % 11 kadar azalma olabileceği doğrulanmıştır.¹⁸ Hatta laktatta 1 mmol / L'lik her artışta mortalitede %8'lik bir artış olduğu bildirilmiştir.⁸ Hipotansif hastalarda laktat düzeyinin 4 mmol / L'den yüksek olması mortaliteyi öngörmeye % 87.5 oranında spesifik bir güce sahip olduğu bulunmuştur.¹⁹ Çalışmamızda da sepsis olup YBÜ'ye kabul edilen kritik hastaların yatışı esnasında bakılan yüksek laktat düzeylerinin, mortalite ile ilişkili olduğu bulundu. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen sepsis hastalarının mortalite göstergesi için laktatın prediktif değeri konusunda kısıtlı bilgiler olmasına rağmen bildiğimiz kadarıyla Ülkemizde bu konu üzerine araştırma mevcut değildir. Dede ve ark.¹⁰ 114 YBÜ hastasında yaptığı çalışmada laktat düzeyinin ≥ 1.75 mmol/L [OO=7.59 (3.34-17.22)] olmasının mortaliteyi artırdığını bulmuştur. Yılmaz ve ark.¹¹ YBÜ'ye kabul edilen 200 travma hastasında yaptığı çalışmada, mortalite olan hastaların yatış anındaki laktat düzeyinin (3.5 ± 2.1 mmol / L) yaşayan hastalardaki laktat düzeylerine göre (1.8 ± 1.13 mmol / L) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise sepsis hastalarında laktatın 2.7 mmol / L'nin üzerinde olması durumunda mortalite riskini 3.3 kat arttığı bulundu. Ayrıca laktat düzeyi ≥ 4 mmol/L olan hastalarda mortalite (%75.6) riski < 4 mmol/L olan hastalardaki mortaliteye (%21.6) göre 3.5 kat arttığı bulundu. Yatışının ilk

24 saati içinde laktat düzeyinin değerlendirildiği 16447 hastanın dahil edildiği bir YBÜ çalışmasında, YBÜ mortalite oranları %17.1 olarak verilmiştir. Yoğun bakıma yatırılan ve tüm hastaların dahil edildiği bu çalışmada %26.5 oranında hasta sepsis tanısı almıştır. Aynı çalışmaya göre laktat düzeyi < 4 mmol/L olan hastalarda mortalite oranı %11.8'ken, \geq 4 mmol/L üzerinde olanlarda %35.9 olup 3 kat YBÜ mortalitesinin arttığı rapor edilmiştir. Ek olarak < 2 mmol/L altında laktat düzeyi olan hastalarda YBÜ mortalitesi %9.7, 2-3.99 arasında olanlarda %15.6 olarak rapor edilmiştir.⁴ Bu sonuçlar laktat düzeyi arttıkça YBÜ mortalitesinin artması açısından çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Bizim çalışmamıza ise sadece sepsis hastaları dahil edilerek laktat düzeyleri bakılmış ve bu şekilde daha spesifik hasta grubu değerlendirilmiştir. Sadece sepsis olan hastaların alındığı bir çalışmada ise, \geq 4 mmol/L laktat düzeyleri olan hastalar 90. gün mortalite (sadece yaygın damar içi pıhtılaşma olan hastalarda) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹²

Bu anlamla laktat özellikle mortalite oranı yüksek olan sepsis hastalarında mortalite göstergesi için önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Laktat düzeyi takibi ile düşüş oranı, tedavi yönetimi ve mortalite hakkında değerli bilgiler verebilir.^{7,15} Çalışmamızın YBÜ'de yatan sepsis hastalarının laktat düzeyleri ile mortalitesinin tahmin edilmesi ve ulusal tek merkezli veriler sağlaması açısından önemli olduğu fikrindeyiz. Ayrıca, tek bir serum laktat ölçümünün kritik hastalarda faydalı bilgiler sağladığının kanıtını güçlendirmektedir. Hastalığın ciddiyetini değerlendirme ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için tedavide karar vermeyi kolaylaştırmak için kabul anında serum laktat ölçümünün kullanılacağı fikrini desteklemektedir.⁴ Hastaların ardışık laktat düzeylerinin değerlendirilmesi ve laktat klirensinin hesaplanmasıyla klinik sonuçların tahmin gücü artırılabilir. Ancak çalışmamızda sadece yatış anında laktat düzeyi ölçüm verisi olduğu için laktat klirensi hesaplanamamıştır. Laktatın yüksekliğinin mortaliteyi arttığı birçok çalışmada ortak sonuç olsa da çalışmaya alınan hastaların heterojen olmasından dolayı mortaliteyi belirleyen eşik laktat değeri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Belli hastalık grubunda belli eşik değerlerin belirlenmesi için çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Ayrıca, sepsiste mortaliteyi etkileyen etyolojik faktörler değerlendirildiğinde ((pnömosepsis, ürosepsis, peritonit, febril nötrope, kolanjit, pankreatit) altta yatan risk faktörleri mortalitenin belirleyicisi olabilir.²⁰ Çalışmamızda sepsisin etyolojik faktörleri açısından mortalite olan ve olmayan gruplarda risk faktörleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bunun muhtemel nedeni çalışma hastalarımızın diğer çalışmalara göre daha az sayıda olmasından kaynaklanıyor olabilir.²¹

Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Laktat düzeyi alınmadan önceki tüm sıvı resusitasyon bilgisi, vital bulguları ve laktatın seri ölçüm verilerine ulaşılamadı. Dolayısıyla ilk 3 saat sonrası tüm hastaların laktat düzeylerine ulaşılamadığı için laktat klirensi değerlendirilememiştir. Ek olarak, laktat seviyesi üzerine etkili olabilecek, hastaların kardiyolojik değerlendirme sonuçları, hemodinamik durumu ve destek ihtiyacı, hemogram parametreleri, sıvı resusitasyonuna yanıt değerlendirilememiştir. Son olarak, sonuçlarımız tek merkez verisi olup genel ulusal verileri temsil etmemektedir.

Sonuç olarak, altta yatan hastalıklar farklı olsa da, laktat sepsis tanılı hastaların mortalitesini göstermede özellikle YBÜ'de kullanılabilir bir parametredir. Belli sınırlar üzerindeki laktatın mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Laktatın yatıştan itibaren seri ölçümleri hastanın mortalitesi hakkında klinisyene önemli bilgiler vermektedir. Ancak hangi hastalık grubunda hangi değerlerin mortaliteyi ne kadar artırdığı konusunda ortak fikir birliği yoktur. Hem mortalite göstergesi için eşik laktat değerlerinin belirlenmesi hem de klinisyenlere tedavi ve takipte daha net bilgiler vermesi açısından seri laktat ölçümlerinin yapılması hastanın sonuçlarını nasıl değiştireceği konusunda araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışma için SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin (etik tarih: 07/03/2019, no: E-19-2558) alındı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EYÇ. Veri toplama/İşleme: EYÇ.

Veri analizi ve yorumlama: İÖT. Literatür taraması: EYÇ.

Yazım: EYÇ. Gözden geçirme ve düzeltme: İÖT. Danışmanlık: İÖT.

KAYNAKÇA

1. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am*. 2017;97(6):1339-1379.
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
3. Swan KL, Avard BJ, Keene T. The relationship between elevated prehospital point-of-care lactate measurements, intensive care unit admission, and mortality: A retrospective review of adult patients. *Aust Crit Care*. 2019;32(2):100-105.
4. Chebl RB, Tamim H, Dagher GA, Sadat M, Al Enezi F, Arabi YM. Serum Lactate as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Intensive Care Patients. *J Intensive Care Med*. 2020;35(11):1257-1264.
5. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1967-1971.
6. Ferreruela M, Raurich JM, Ayestarán I, Llompert-Pou JA. Hyperlactatemia in ICU patients: Incidence, causes and associated mortality. *J Crit Care*. 2017;42(6):200-205.
7. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):752-761.
8. Cardoso FS, Abraldes JG, Sy E, et al. Lactate and number of organ failures predict intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*. 2019;39(7):1271-1280.
9. Ogura T, Nakamura Y, Takahashi K, Nishida K, Kobashi D, Matsui S. Treatment of patients with sepsis in a closed intensive care unit is associated with improved survival: a nationwide observational study in Japan. *J Intensive Care*. 2018;6(9):57.
10. Dede G, Şahan L, Dede B, Demirbilek S. Kan Laktat seviyesi yoğun bakım hastalarında mortaliteyi tahmin etmede ne kadar etkilidir? *Harran Üniv Tıp Fak Derg*. 2014;14(1):12-28.
11. Yılmaz E, Bor C, Uyar M, Demirağ K, Çankaya İ. Travma Hastalarının Yoğun Bakıma Kabulündeki Laktat, Albumin, C-reaktif Protein, PaO₂/FiO₂ ve Glukoz Düzeylerinin Mortaliteye Etkisi. *Türk Yoğ Bak Der Derg*. 2014;12(3):82-85.
12. Hasegawa D, Nishida K, Hara Y, et al. Differential effect of lactate in predicting mortality in septic patients with or without disseminated intravascular coagulation: a multicenter, retrospective, observational study. *J Intensive Care*. 2019;7(6):35.
13. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(7):e22942.
14. Liu Z, Meng Z, Li Y, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;27(1):51.
15. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Saghaleini SH, et al. Which one is a better predictor of ICU mortality in septic patients? Comparison between serial serum lactate concentrations and its removal rate. *J Crit Care*. 2018;44(2):51-56.
16. Masevicius FD, Rubatto Birri PN, Risso Vazquez A, et al. Relationship of at Admission Lactate, Unmeasured Anions, and Chloride to the Outcome of Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2017;45(12):e1233-e1239.
17. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2118-2225.
18. Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, et al. Mildly elevated lactate levels are associated with microcirculatory flow abnormalities and increased mortality: a microSOAP post hoc analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):255.
19. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA*. 1994;272(21):1678-1685.
20. Aksoy Arslan Ö, Arslan Burak, Öztürk G, Tüfek T. Sepsisli Hastalarda Sistolik-C, Pro BNP, Prokalsitonin ve CRP düzeyinin mortalite üzerine etkisi. *J Kartal TR*. 2015;26(2):122-126.
21. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211.

The Frequency of Cardiac Involvement in Children with Henoch-Schonlein Purpura

Henoch Schonlein Purpurası Tanılı Çocuk Hastalarda Kardiyak Etkilenme Sıklığı

Ferat BALKIR¹ Naci CEVİZ² Fuat LALOĞLU² Haşim OLGUN³

ÖZ

Amaç: Henoch-Schonlein purpurası (HSP) çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir. Bu çalışmanın amacı HSP'li çocuklarda kardiyovasküler sistemin etkilenme sıklığı ve tipinin araştırılmasıdır.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmaya HSP tanısı alan 38 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı çocuk dâhil edildi. Hasta ve kontrol grubuna alınan olgular fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve 24 saatlik EKG izlemi (Holter izlemi) ile değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda yaş ortalaması 9.3±3.2 yıl (aralık=4-17 yıl) idi. Hastaların 22'si kız hasta (%57.8) olup kız/erkek oranı 1.37 idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 9.7±3 yıl (aralık=4-14 yıl) idi. Kontrol grubunun 8'i kız (%40) olup kız/erkek oranı 0.66 idi. Henoch-Schonlein purpurası tanılı hastalarda cilt tutulumu %100, eklem tutulumu %71, gastrointestinal sistem tutulumu %71, böbrek tutulumu %31 oranında görüldü. Hasta grubunda EKG'de belirlenen kalp hızı ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.03). Hasta grubunun EKO incelemelerinde ortalama maksimum aort kapak akım hızı (AOVmax.) ve ortalama maksimum pulmoner kapak akım hızı (PULMmax.) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.02, p=0.03). Fakat iki grup arasında sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonlar açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Hasta grubunda bir hastada minimal perikardiyal efüzyon tespit edildi. Holter izleminde hasta ve kontrol grubunda kalp hızı ortalama değerleri (p=0.79) ve kalp hızı değişkenliği ortalama değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0.60, p=0.57). Ayrıca her iki grupta klinik açıdan önemli bir aritmi veya iletim bozukluğu tespit edilmedi.

Sonuç: Henoch-Schonlein purpurası tanılı hasta grubunda kardiyak etkilenme sık değildir. Hastalar kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek klinik bulgular var ise EKO ile değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: çocuk; henoch-schonlein purpurası; kardiyak etkilenme

ABSTRACT

Purpose: Henoch-Schonlein purpura (HSP) is the most common vasculitis in childhood. The aim of this study was to determine the prevalence and type of cardiac involvement in HSP.

Materials and Methods: Thirty-eight children with HSP (patient group) and 20 healthy children (control group) were included in the study. Physical examination, electrocardiography (ECG), echocardiography (ECHO), and 24-hour ECG monitoring (Holter monitoring) were performed.

Results: The mean age of patient and control groups were 9.3±3.2 years old (range=4-17 years old) and 9.7±3 years old (range=4-14 years old), respectively. Also, the female to male ratios were 1.37 and 0.66, respectively. The percentages of involvement of systems and organs were as follows: skin 100%, joint 71%, gastrointestinal system 71%, and kidney 31%. The mean heart rate (MHR) in ECG was significantly higher in the patient group (p=0.03) and the mean values of maximum aortic valve velocity (AOVmax.) and maximum pulmonary valve velocity (PULMVmax.) were significantly lower in the patient group than the control group (p=0.02, p=0.03) in the ECHO examination. However, systolic and diastolic cardiac functions were similar between the groups (p>0.05). In the patient group minimal pericardial effusion was detected in only one case. In 24-hour Holter monitoring MHR values (p=0.79) and heart rate variability parameters were similar between the patient and control groups (p=0.60, p=0.57). Also, no clinically important arrhythmia and other conduction disorders were detected in both groups.

Conclusion: Cardiac involvement in patients with HSP is not common. The patients may be assessed with the ECHO if signs and symptoms related to cardiac involvement were observed.

Keywords: child; henoch-schonlein purpura; cardiac involvement

Received: 05.04.2021; Accepted: 09.12.2021

¹ Alaşehir State Hospital, Child Health and Diseases, Manisa, Turkey.

² Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Department of Pediatric Cardiology, Erzurum, Turkey.

³ Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Cardiology, Muğla, Turkey.

Corresponding Author: Naci Ceviz. Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Department of Pediatric Cardiology, Erzurum, Turkey. e-mail: ceviznaci@yahoo.com

How to cite: Balkır F, Ceviz N, Laloğlu F, Olgun H. The frequency of cardiac involvement in children with henoch-schonlein purpura. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):121-125. DOI:10.46332/aemj.909960

INTRODUCTION

Henoch-Schonlein purpura is the most frequent vasculitis of childhood. Disease is characterized by immunoglobulin A deposits in the small vessels of skin, joints, gastrointestinal system and kidney.¹ It rarely involves genitourinary system, central nervous system, eyes, lungs and cardiovascular system.^{2,3} Cardiac involvement is rare and mostly reported as case reports.^{4,5} In the present study, we aimed to evaluate the frequency and type of cardiac involvement in children with the diagnosis of HSP.

MATERIALS and METHODS

Atatürk University Faculty of Medicine Ethics Committee approved the study (Date 18.08.2011, session no 7, approval number 20). It is designed as a prospective study. Thirty-eight consecutive children with the diagnosis of HSP (study group) and 20 comparable healthy subjects (control group) were enrolled in the study. The study was performed on the children who were admitted to the outpatient clinics of general pediatrics and pediatric nephrology between June 2011 and July 2014.

The demographic characteristics, such as age, gender, weight, and height were recorded. Patients were evaluated in terms of cardiological findings between the first 1-20 days after diagnosis and before any treatment. Twenty healthy children without any cardiac and/or other systemic diseases were formed the control group.

Both groups were examined in terms of cardiovascular problems, and ECG, ECHO and Holter monitorization were performed.

All ECHO examinations were performed by the same pediatric cardiologist by using Vivid 7 Pro (General Electric, USA) ECHO device. Traditional ECHO measurements were done in conjunction with the methods offered by "American Society of Echocardiography".⁶ Tei index for the right and left ventricle was measured from anterior commissure of mitral valve and anterior commissure of right ventricle.⁷ All measurements were taken in 3 consecutive cardiac cycles and the mean value was used.

Using DMS 300-7 Holter monitoring recorder (DMS Inc., New York, United States of America), Holter monitorization recordings were obtained from the study and control groups. The recordings included a complete day and night cycle. All recordings were analyzed using DMS Cardioscan program (DMS Cardioscan 11 Holter analysis program, DMS Inc.), and QRS complexes were identified as artefacts and ectopic and normal beats. Further, all were re-evaluated by a pediatric cardiologist. Heart rate variability was measured by calculating time- and frequency-domain indices from 24-hour recordings. Also, all recordings were evaluated in terms of all other arrhythmias.⁸ Average, minimum and maximum heart rates and the longest RR intervals were recorded.

Statistical Analysis

The data were expressed as proportions and mean±standard deviations. The normality of the data was analyzed by using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk's tests. Histograms were also evaluated. Data with normal distribution were compared by using the Wilcoxon test, and others by using the Mann-Whitney U test. Frequencies were compared by using the chi-square test. A p-value less than 0.05 was accepted as statistically significant for all tests.

All statistical analyses were performed using the SPSS 11.0 package program (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois, United States of America).

RESULTS

In the present study, a total of 44 children with the diagnosis of HSP were evaluated. Six patients were excluded due to the long interval between diagnosis and evaluation (n=1), absence of Holter monitorization (n=2), and insufficient ECHO data (n=3). The remaining 38 patients formed the study group. Twenty healthy children who were comparable with the study population formed the control group (Table 1).

The mean age of the study group was 9.3±3.2 years, and 22 (57.8%) of the participants were female (female/male ratio was 1.37). The same values for the control group were 9.7±3 years, 8 (40%) and 0.66, respectively. Both

groups were comparable in terms of their mean age, height, weight, and gender distribution (Table 1).

The ratio of affected organ systems in patient group is given in Table 2.

Table 1. Age, weight, height and genders of the patients from the study and control groups

Variables	Study group (n=38)	Control group (n=20)	P	
	Mean±SD	Mean±SD	X ²	p
Age (years)	9.3±3.2	9.7±3		0.64
Weight (kg)	30.5±14.4	36.5±14.5		0.14
Height (cm)	131.9±19.3	137±18.5		0.34
Gender (F/M ratio)	22/16 (1.37)	8/12 (0.66)	1.68	0.19

F: female; M: male.

Table 2. Affected organ systems in patient group

Variables	n (n=38)	%
Skin	38/38	100
Joint	27/38	71
Arthritis	19/27	70
Artralgia	8/27	29
Gastrointestinal system	27/38	71
Abdominal pain	27/27	100
Melena	7/27	25
Invagination	1/27	3
Kidney*	12/38	31
Group 1	2/12	16
Group 2	1/12	8
Group 3	5/12	41
Group 4	1/12	8
Group 5	3/12	25
Group 6	0/12	0
Other organs	0/38	0

*Kidney involvement has been classified in terms of MEADOW classification.²²

In clinical evaluation of cardiovascular system, innocent murmur was detected in 8 patients and hypertension in one patient with renal involvement.

Comparison of the MHR and PR intervals in 12 lead surface ECG in both groups are given in Table 3. The mean heart rate in patient group was significantly higher than in the control group (p=0.03). None of the cases had prolonged PR interval in terms of the age and heart rate. In a 6-year-old female patient, T wave was negative in DIII and aVF, and flat in DII.

Echocardiography revealed minimal pericardial effusion in one patient, and it was disappeared in a short time. An additional case was diagnosed as having a small atrial septal defect. Comparisons of ECHO measurements are given in Table 4.

Table 3. Comparison of the MHR and PR intervals in surface electrocardiography

Variables	Study group (n=38) Mean±SD	Control group (n=20) Mean±SD	p
Heart rate (bpm)	99.03±21.5	87±15.6	0.03
PR interval (seconds)	0.12±0.01	0.13±0.01	0.19
Prolonged PR (n)	0	0	-

Table 4. Comparisons of ECHO measurements

Variables	Study group (n=38) Mean±SD	Control group (n=20) Mean±SD	p
AOVmax (m/s)	1.08±0.13	1.18±0.14	0.02
PULMVmax (m/s)	1±0.12	1.08±0.15	0.03
AO (mm)	22.6±3.4	21.6±3.4	0.3
LA (mm)	26±3.2	27.3±4.5	0.2
LA/AO	1.17±0.12	1.28±0.12	0.03
LVEDD (mm)	37.3±5.6	38.9±5.9	0.32
LVEDS (mm)	22.5±3.8	23.4±3.6	0.43
EF (%)	70.1±5.9	70.7±5.2	0.74
KF (%)	39±5	39.5±4.9	0.75
IVSd (mm)	7±1.1	6.9±1.1	0.59
LVPWTd (mm)	6.6±1.3	6.4±1.2	0.71
ME (m/s)	0.22±0.28	0.11±0.01	0.1
MA (m/s)	0.15±0.22	0.06±0.01	0.06
ME/MA	1.8±0.61	1.8±0.45	0.84
TE (m/s)	0.2±0.17	0.2±0.22	0.99
TA (m/s)	0.16±0.12	0.11±0.02	0.09
TE/TA	1.3±0.49	1.4±0.45	0.19
MTei	0.45±0.14	0.44±0.08	0.9
TTei	0.43±0.16	0.41±0.12	0.73

AOVmax: maximum velocity at aortic valve; PULMVmak: maximum velocity at pulmonary valve; AO: aortic diameter; LA: left atrial diameter; LVDd: left ventricular end diastolic diameter; LVDs: left ventricular end systolic diameter; LVPWTd: left ventricular posterior wall diastolic thickness; IVSd: end diastolic thickness of the interventricular septum; EF: ejection fraction of the left ventricle; SF: shortening fraction; ME: peak early filling velocity of mitral valve; MA: peak late filling velocity of mitral valve; TE: peak early filling velocity of tricuspid valve; TA: peak late filling velocity of tricuspid valve; MTei: left ventricular Tei index; TTei: right ventricular Tei index.

The mean AOVmax (p=0.02), PULMVmax (p=0.03) and LA/Ao ratio (p=0.03) were significantly lower in the patient group.

Comparison of the MHR parameters and the MHR variability parameters obtained from Holter monitorization are given in Table 5 and Table 6, respectively. Infrequent ventricular premature beats in one patient and infrequent supraventricular premature beats in two patients from study group, infrequent ventricular premature beats in three patients and infrequent supraventricular premature beats in two patients from control group were detected.

No significant difference was detected between the MHR parameters (Table 5) and the MHR variability parameters (Table 6) obtained from Holter monitorization.

Table 5. Comparison of the heart rate parameters obtained from Holter monitoring.

Variables	Study group (n=38) Mean±SD	Control group (n=20) Mean±SD	P
Average heart rate (bpm)	93±17.7	83.3±11.1	0.79
Minimum heart rate (bpm)	54.9±10.2	50.1±5.6	0.60
Maximum heart rate (bpm)	156±18.6	155.2±17	0.57
Longest RR interval (ms)	1173.4±256.3	1329.4±150.9	0.43

Table 6. Mean heart rate variability parameters obtained from Holter monitoring recordings

Variables	Study group (n=38) Mean±SD	Control Group (n=20) Mean±SD	p
SDNN Index (ms)	114.1±48.9	138.8±43.6	0.74
SDANN (ms)	96.4±41.9	117.9±40.3	0.44
SDNN (ms)	57.1±24.3	76.8±24.7	0.62
rMSSD (ms)	44.1±24.2	55.6±21.1	0.60
pNN50	18.7±15.7	25.6±13.4	0.64
Total power (ms ²)	3493.9±2662	5687.7±3211.2	0.60
VLF (ms ²)	2161.8±1876.4	3738.2±2364.1	0.66
LF (ms ²)	733.7±461.3	1183.7±590.2	0.44
HF (ms ²)	536.8±452	695.3±394.5	0.54
LF/HF	1.9±1.1	1.8±0.55	0.99
nLF (ms ²)	0.59±0.12	0.61±0.06	0.69
nHF (ms ²)	0.36±0.12	0.34±0.06	0.86

SDNN index: mean of the standard deviations of all normal sinus R-R intervals for all 5-minute segments of the entire recording; SDANN: the standard deviation of the means of all R-R intervals for all 5-minute segments of the analysis; SDNN: the standard deviation of all R-R intervals over 24 hours; rMSSD: the square root of the mean of the sum of squares of differences between adjacent R-R intervals over the length of the analysis; pNN50: the amount of adjacent R-R intervals that are greater than 50 milliseconds for the whole analysis. Total power: Variability in all NN ranges. VLF: Very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, nLF: normalized low frequency, nHF: Normalized high frequency.

DISCUSSION

Henoch-Schölein purpura is the most frequent vasculitis in childhood. It mostly affects skin, gastrointestinal system, joints and kidney. The disease rarely affects genitourinary system, central nervous system, eyes, lungs, and cardiovascular system.^{2,3} In severe cases of HSP, cardiac involvement had been reported as rare case reports.^{4,5} We are not aware of any prospective study performed in children investigating the cardiac involvement in children with HSP.

In adults with HSP, complete atrioventricular (AV) block,⁹ elevated creatinine kinase level with left bundle branch block,¹⁰ escape rhythm and myocardial infarction,⁴ nodal rhythm with elevated troponin T level,⁵ congestive heart failure,¹¹ myocardial infarction with microangiopathy,¹² cardiac dysfunction and dilation,¹³ Mobitz type II block,¹⁴

and myocardial infarction due to coroner thrombus¹⁵ had been reported.

Lutz et al.¹⁴ reported negative T waves in DII, DIII, aVF and V4-V6 in a 19-year-old patient. The patient had developed asymptomatic ectopic atrial ritm and Mobitz type II AV block in following period. Gulati et al.¹⁶ reported association of HSP and rheumatic carditis in a 8-year old patient. Güven et al.¹⁷ reported Mobitz type II AV block in a 9-year-old patient with HSP and rheumatic fever.

In our study, in the patient group, the MHR in surface ECG was found to be significantly higher than that of the control group (p=0.03). That was thought to be the result of the systemic inflammatory status and the accompanying abdominal pain and the arthralgia. In another patient, non-specific T wave changes were observed. Mean PR interval was also similar between two groups. Also, Holter monitoring did not reveal any other asymptomatic rhythm and conduction abnormality.

In Holter monitoring mean of average, minimum and maximum heart rates and longest RR intervals were similar between study and control groups (Table 5). No significant arrhythmia was detected except for the infrequent premature beats. Additionally, the mean values of heart rate variability parameters were similar between the patient and control groups (Table 6). These results suggest that the HSP does not have a significant effect on the autonomic nervous system.

In children with HSP mild pericardial effusion and mild mitral regurgitation,¹⁶ periluminal coronary artery thickening,¹⁸ severe mitral regurgitation, left ventricular dilatation and hypertrophy and mitral valv prolapse,¹⁹ pericardial tamponed²⁰ and left ventricular dilatation with depressed left ventricular systolic functions²¹ had been reported. Lutz et al.¹⁴ reported some magnetic resonance findings indicating myocardial involvement in a 19-year-old patient.

In our study, spontaneously disappearing mild pericardial effusion was detected in only one patient. Systolic and diastolic function parameters for both ventricles were found to be similar between study and control groups (Table 4). Aortic and pulmonary valve flow velocities showed some

differences, but it did not indicate a clinical significance (Table 4).

In conclusion, our results suggest that HSP rarely affects the cardiovascular system. Our study is important as it is the first prospective study performed on a relatively large child group. New studies performed on larger patient groups may show new results.

Conflict of Interest

We have no conflict of interest.

Acknowledgements

This article was presented as a poster at the 14th National Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery congress held in Denizli between 15-18 April 2015.

This article was written from Ferat Balkir's specialty thesis titled "The Frequency of Cardiac Infection in Pediatric Patients with Henoch Schönlein Purpura" in 2014.

Ethics Committee Permission

Atatürk University Faculty of Medicine Ethics Committee approved the study (Date 18.08.2011, sesion no 7, approval number 20).

Authors' Contributions

Concept/Design: FB, NC, FL, HO. Data Collection and/or Processing: FB, NC, FL, HO. Data analysis and interpretation: FB, NC, FL, HO. Literature Search: FB, FL. Drafting manuscript: FB, NC. Critical revision of manuscript: FB, NC. Supervision: NC.

REFERENCES

1. Ardoin SP, Fels E. Vasculitis Syndromes. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:867-871.
2. Yalcindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(5):422-427.
3. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:492-496.
4. Agraharkar M, Gokhale S, Le L, Rajaraman S, Campbell GA. Cardiopulmonary manifestations of Henoch-Schonlein purpura. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(2):319-322.
5. Osman A, McCreery CJ. Cardiac vasculitis in Henoch-Schonlein purpura. *Circulation.* 2000;101(5):E69-70.
6. Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1413-1430.
7. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
8. Park MK, Guntheroth WG. *How to Read Pediatric ECGs.* 4. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006.
9. Polizzotto MN, Gibbs SD, Beswick W, Seymour JF. Cardiac involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Intern Med J.* 2006;36(5):328-331.
10. Carmichael P, Brun E, Jayawardene S, Abdulkadir A, O'Donnell PJ. A fatal case of bowel and cardiac involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):497-499.
11. Kereiakes DJ, Ports TA, Finkbeiner W. Endomyocardial biopsy in Henoch-Schonlein purpura. *Am Heart J.* 1984;107(2):382-385.
12. Abdel-Hadi O, Greenstone MA, Hartley RB, Kidner PH. Myocardial infarction-a rare complication in Henoch-Schonlein purpura. *Postgrad Med J.* 1981;57(668):390-392.
13. Satoh M, Mikuniya A, Mikami M, et al. [A case of Schonlein-Henoch purpura with myocardial complications]. *Kokyu To Junkan.* 1991;39(3):273-277.
14. Lutz HH, Ackermann T, Krombach GA, et al. Henoch-Schonlein purpura complicated by cardiac involvement: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):e9-15.
15. Canpolat U, Yorgun H, Sahiner L, Kabakci G. Myocardial infarction due to coronary thrombosis in a patient with Henoch-Schonlein purpura. *Herz.* 2012;37(7):801-803.
16. Gulati T, Kumar P, Dewan V, Anand VK. Henoch schonlein purpura with rheumatic carditis. *Indian J Pediatr.* 2004;71(4):371-372.
17. Guven H, Ozhan B, Bakiler AR, Salar K, Kozan M, Bilgin S. A case of Henoch-Schonlein purpura and rheumatic carditis with complete atrioventricular block. *Eur J Pediatr.* 2006;165(6):395-397.
18. Veetil BM, Reed AM, Mattke AC. Coronary artery thickening with mucosal lesions in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(3):377-378.
19. Kalyoncu M, Cakir M, Erduran E, Okten A. Henoch-Schonlein purpura: a case with atypical presentation. *Rheumatol Int.* 2006;26(7):669-671.
20. Migita M, Hayakawa J, Shima H, et al. A case of Henoch-Schonlein purpura with rare complications: necrosis of the small intestine, neurological symptoms, and pericardial tamponade. *J Nippon Med Sch.* 2005;72(6):383-386.
21. Zaidi M, Singh N, Kamran M, Ansari N, Nasr SH, Acharya A. Acute onset of hematuria and proteinuria associated with multiorgan involvement of the heart, liver, pancreas, kidneys, and skin in a patient with Henoch-Schonlein purpura. *Kidney Int.* 2008;73(4):503-508.
22. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schonlein-Henoch nephritis. *Q J Med.* 1972;41(163):241-242.

Kolorektal Kanserlerde Sigara Kullanımı ve Lenf Nodu Metastazının Sağkalım ile İlişkisi

The Relationship with Survival of in Smoking and Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancers

Sevda Yesim ÖZDEMİR¹ Murat ÇAĞ² Yusuf ÖZKUL³

ÖZ

Amaç: En yaygın kanser türlerinden biri olan kolorektal kanserler ölüm oranı açısından da ilk sıralarda yer almaktadır. Bu oranı azaltmak için sıklık ve risklerin iyi tanımlanması önem taşır. KRK'da sigara kullanımı gibi birçok faktör polip veya kolorektal kanser gelişme olasılığını artırdıkları için risk faktörü olarak kabul edilir. Bu çalışmada, Yeni Nesil Dizileme analizi ile 18 gendeki germline mutasyonları incelenmiş olup kolon kanserlerinde genetik etki ile sigaranın oynadıkları rol karşılaştırıldı.

Araçlar ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2018 yılları arasında izlenen toplam 50 kolon kanserli hastaya ait parafin bloklar retrospektif bu çalışmaya dahil edildi. Yeni nesil dizileme sonrası SOPHiA DDM® (Saint-Sulpice, İsviçre) biyoinformatik programında gerçekleştirildi. Çalışmanın verileri IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) istatistik programıyla değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada uzak organ metastazı olan hastalarda, metastazı olmayan hastalara göre APC ve MUTYH genetik mutasyonlarının varlığı 3.083 kat daha fazla görüldü ve bu hastalar 6.364 kat daha fazla TP53 genetik mutasyonu sergiledi. nAPC, MUTYH ve MSH2 ile tümör evresi arasında bir ilişki tespit edildi. Sigara içme durumu ile uzak organ metastazı olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı. Ayrıca Gen mutasyon sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: APC ve MUTYH 'nin genel sağkalım üzerinde kötü bir etkiye sahip olduğu belirlendi. Hastaların derece, evre ve LNM ile genel sağ kalım durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Yaş ve grade ile beklenen surveye arasında, uzak organ metastazı olan hastalarda anlamlı ilişki bulundu.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanserler (KRK); metastaz; sağ kalım; sigara

ABSTRACT

Purpose: Colorectal cancers, which are one of the most common types of cancer, take the first ranks in terms of mortality. Various factors, such as smoking, are considered risk factors in CRC. In this study, germline mutations in 18 genes were examined by Next Generation Sequencing analysis and the role played by smoking and genetic effects in colon cancers were compared.

Materials and Methods: In this retrospective study, paraffin blocks of 50 patients with colon cancer that were followed up in between 2010 and 2018 were included. The bioinformatics program SOPHiA DDM® was used for next-generation sequencing. The data of the study were evaluated by the IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) statistics program.

Results: In the study, it was concluded that the presence of APC and MUTYH genetic mutations was 3.083 times more common in patients with distant organ metastasis compared to patients without metastasis and these patients exhibited 6.364 times more TP53 genetic mutations. Also, a relationship was found between APC, MUTYH, and MSH2 and tumor stage. There was no statistically significant relationship between smoking status and Colon Ca patients with and without distant organ metastasis.

Conclusion: APC and MUTYH were found to have a bad effect on overall survival. It was determined that there was a significant relationship between the patients' grade, stage, and overall survival status. A significant relationship was found between the expected surveye of age and grade in patients with distant organ metastasis.

Keywords: colorectal cancers (CRC); metastasis; survival; smoking

Gönderilme tarihi; 06.07.2021; Kabul edilme tarihi; 13.12.2021

¹Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²Université de Strasbourg, Service de chirurgie vasculaire et de transplantation, Nouvel Hôpital Civil, Université de Strasbourg 1 Place de l'Hôpital 67000 Strasbourg, France.

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Yeşim Özdemir, Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
e-posta: sevdajesimozdemir@gmail.com

Makaleye atf için: Özdemir Y, Çağ M, Özkul Y. Kolorektal kanserlerde sigara kullanımı ve lenf nodu metastazının sağkalım ile ilişkisi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):126-131. DOI: 10.46332/aemj.963344

GİRİŞ

2018 yılında kolorektal kanserler (KRK) 1.8 milyondan fazla yeni vaka sayısı ile dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir. KRK sıklık bakımından erkeklerde 3. sırada (%10) ve kadınlarda 2. sıradadır (%9.2). KRK'lerin sıklığı batıya doğru gittikçe artar ve 1990 ile 2012 yılları arasında her yıl bir önceki yıla göre 200.000 daha fazla vaka tanı almaktadır. Tamamıyla erken teşhis, sistemik ve lokal tedavideki gelişmeler KRK'de sağkalım oranını artırmaktadır. Buna rağmen, kanserden kaynaklanan ölümler dikkate alındığında akciğer, karaciğer ve mide kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır.^{1,2}

KRK gelişimi için bireysel risk faktörlerini ve hatta lokal veya uzak metastaza ve nükse neden olan risk faktörlerini belirlemek, klinisyenler için prognostik bilgi sağlayabileceğinden çok önemlidir. KRK, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan çeşitli genlerin ve yolakların ayrıntılı olarak incelendiği ilk tümörlerden biridir.^{3,4} Genomik bir perspektiften, KRK'in tek bir hastalık olmadığı, kolonda meydana gelen heterojen bir grup malignite olduğu varsayılır. Bu nedenle, KRK'nın genomik analizi önemli prognostik bilgiler sağlayacaktır. Kritik yolaklar arasında APC, TP53, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1 / 2, BMPR1A, Her2, PIK3CA, transforming growth faktör beta (TFG) - β ve mismatch repair (MMR) genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 bulunur.⁵

KRK'den ölümlerin başlıca sebebi metastazların gelişmesidir. KRK'ler teşhis edildiğinde, yaklaşık % 22'si metastatik durumdadır ve hastaların yaklaşık % 70'inde sonunda metastaz oluşturacak düzeydedir.

Günümüzde, KRK için risk faktörleri çok iyi bilinmektedir. Beslenme şekli obezite, sedanter yaşam bunların başında gelmektedir. Bir takım araştırmalar sigaranın da mikrosatellit instabilitesi yoluyla kanser gelişimine neden olabileceğini göstermiştir.^{6,7} Bununla birlikte, çok az sayıda araştırma, bu risk faktörlerinin genel sağ kalım üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmada, kolon kanserlerinde Yeni Nesil Dizileme analizi ile 18 gendeki germline mutasyonları incelenerek genetik etkinin mi sigaranın mı başrolü oynadığını araştırdık.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasını 13.11.2019 tarih ve 2019/794 sayılı ile onayladı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2018 yılları arasında izlenen toplam 50 kolon kanserli hastaya ait parafin bloklar çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet, aile öyküsü, sigara içme durumu, hastalığın evresi, tümör derecesi, genel sağ kalım, hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre, hastanın aldığı tedaviler ve tedavilere yanıt gibi klinik özellikler kayıt altına alındı ve değerlendirildi. Genel sağ kalım, tanıdan ölüme veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi. Sigara kullanımı ise kolon kanseri tanısı almadan önce olan en az 1 yıl kullanım olarak belirlendi.

Yeni Nesil Dizileme

Tümör dokularına ait parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitlerden imalatçının talimatlarına göre QIAamp DNA FFPE Tissue kit kullanılarak deparafinizasyon işlemi ve ardından DNA izole edildi. DNA üzerinde yeni nesil dizileme analizi yapıldı. Burada bildirilen tüm varyantlar, mevcut mutasyonun sıklığına ve amplikon kapsamına bağlı olarak >% 99 güvenle tespit edilir. Mutasyonlar, Multiplicom firmasının Tumor Hotspot MASTR Plus (Saint-Sulpice, İsviçre) Ticari kiti içinde bulunan APC, ATM, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, CHEK2P2, EPCAM, FAM175A, MEN1, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTHY, NBN, PALB2, PMS2, PMS2CL, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2 genleri içeren yeni nesil dizileme kiti kullanılarak SOPHiA DDM® (Saint-Sulpice, İsviçre) biyoinformatik programında analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Bütün veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) istatistik programıyla değerlendirildi. Tamamlayıcı istatistikler için birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama \pm , standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (M), en küçük değer (min), en büyük değer (maks) kullanıldı.

Uzak organ metastazı olan yaş ve kolon kanseri hastalarının metastaz sonrası sağ kalımına ilişkin verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q çizelgeleri kullanılarak değerlendirildi. Genetik mutasyon durumunun varlığı ile sigara içme durumu, cinsiyet, derece, kanser evresi, lenf nodu metastazı, aile öyküsü, tümör yeri, hastalık sınıflandırması ve hasta sağkalımı kategorik değişkenleri arasındaki ilişki ki-kare testinin 2x2 and r x c testlerinin metoduyla incelendi. Alt grup analizleri Bonferroni two rate düzeltmesi ile yapıldı. Uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastaların metastaz sonrası sağ kalımı (hafta) belirlendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

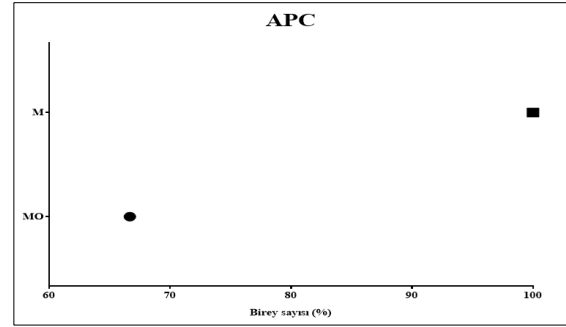
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastaların ortalama yaşı (n=25) kadın (42), erkek (53) (Min: 15, Maks: 75) yıl ve uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastaların ortalama yaşı (n=25) kadın(54) erkek(58) 56.68 ± 11.65 (Min: 30, Maks: 73) yılı. Uzak organ metastazı olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksekti ($p=0.037$).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Sigara içme durumu, cinsiyet, tümör derecesi, aile öyküsü ve tümör yerleşimi ile uzak organ metastazı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Genel sağ kalım, tümör evresi, LNM ve patojenite ile gruplar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$).

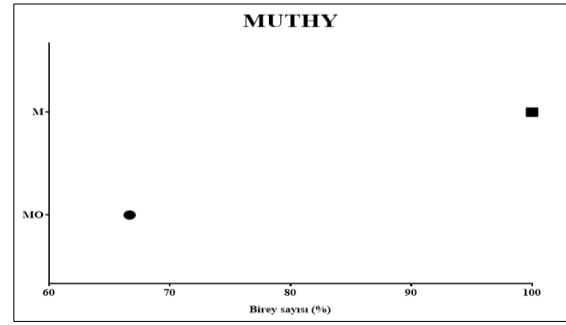
Uzak organ metastazı olan kolon kanseri hastaları, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara kıyasla 4,472 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir. (OR = 4.472, % 95 CI: 1.794-11.146). Benzer şekilde, uzak organ metastazı olan kolon kanseri hastalarındaki tümörler, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara göre 6.364 kat daha yüksek patojenik olma riskine sahiptir (OR = 6.364, % 95 CI: 1.740-2.272).

Yapılan istatistik sonucunda APC, MUTYH ve TP53 genetik mutasyonlarının varlığı ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($p < 0.05$) (Şekil 1).



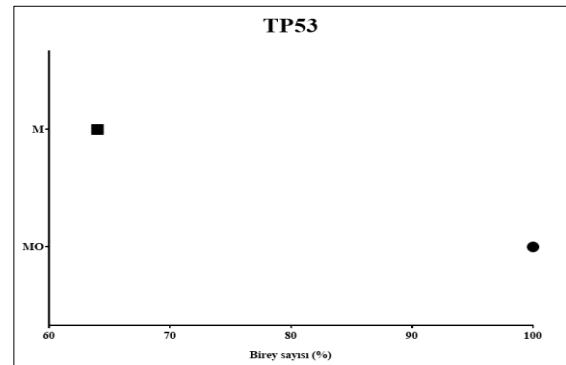
Şekil 1. Metastatik olan ve olmayan hasta gruplarında APC Geninin birey sayısına oranı

Hastaların tamamının metastazlı olma ve metastazlı olmama durumuna bakıldığında metastaz olmayan grupta yaklaşık %66 etkiliyken metastaz olan grupta %100 oranında APC geninin etkili olduğu gözlemlendi.(M: Metastatik Olan, MO: Metastatik Olmayan) (Şekil 1).



Şekil 2. Metastatik olan ve olmayan hasta gruplarında MUTHY Geninin birey sayısına oranı

Hastaların tamamının metastazlı olma ve metastaz olmama durumuna bakıldığında metastaz olmayan grupta yaklaşık %66 etkiliyken metastaz olan grupta %100 oranında MUTHY geninin etkili olduğu gözlemlendi.(M: Metastatik Olan, MO: Metastatik Olmayan) (Şekil 2).



Şekil 3. Metastatik olan ve olmayan hasta gruplarında TP53 Geninin birey sayısına oranı

Hastaların tamamının metastazlı olma ve metastazlı olmama durumuna bakıldığında metastaz olmayan grupta yaklaşık %100 etkiliyken metastaz olan grupta %64

oranında TP53 geninin etkili olduğu gözlemlendi. (M: Metastatik Olan, MO: Metastatik Olmayan)

Diğer genlerle uzak organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tüm kolon kanseri hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin genel sağkalıma etkileri ile ilgili yapılan istatistiksel çalışmada sigara kullanımı, cinsiyet, aile öyküsü, tümör yerleşimi, patojenite ve genel sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Yüksek dereceli, yüksek evreli ve LNM'li hastalarda ölüm oranı daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo1).

Tablo 1. Sigara kullanımı, cinsiyet, evre ve grade ile kolon kanseri sağkalımı arasında istatistiksel ilişki

Değişken	Sağkalım		
	Yaşayan (n/%)	Ölü(n/%)	p value
Sigara İçme Durumu			
Hayır	14 (51.9)	11 (47.8)	1.000*
Evet	13 (48.1)	12 (52.2)	
Cinsiyet			
Kadın	13 (48.1)	9 (39.1)	0.723*
Erkek	14 (51.9)	14 (60.9)	
Grade			
1	3 (20) ^a	- ^a	0.013 [†]
2	11 (73.3) ^a	8 (53.3) ^a	
3	1 (6.7) ^a	7 (46.7) ^b	
Evre			
II	7 (41.2) ^a	- ^b	0.001 [†]
III	4 (23.5) ^a	2 (10.5) ^a	
IV	6 (35.3) ^a	17 (89.5) ^b	
Lenf Nodu Durumu			
Reaktif	8 (29.7) ^a	1 (4.8) ^b	0.011 [†]
Metastatik	10 (37.0) ^a	17 (81.0) ^b	
Bilinmeyen	9 (33.3) ^a	3 (14.3) ^a	

Tablo 1 'de görüldüğü üzere hastaların derece, evre ve LNM ile genel sağ kalım durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Yaş ve grade' in beklenen survey arasında, uzak organ metastazı olan hastalarda anlamlı ilişki bulundu.(OR Yaş = 1.110;% 95 CI: 1.011-1.129; $p = 0.028$; OR Grade = 4.913; 95 %. CI: 1.249-19.322; $p = 0.023$). Ayrıca, Sigara içme durumu ile uzak organ metastazı olan ve olmayan kolon kanseri hastaları arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$) (Tablo II).

Tablo 2. Gen mutasyonu sayısı ile (1 Tane gende mutasyon, 2 gende mutasyon, 3 gende mutas-yon gibi...) sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişken	Hastalık durumu		p value
	Yaşayan (n/%)	Ölü (n/%)	
Gen Mutasyon Sayısı			
Yok	5 (22.7)	10 (47.6)	
1	6 (27.3)	7 (33.3)	
2	9 (40.9)	2 (9.5)	0.099 [‡]
3	1 (4.5)	1 (4.8)	
4	1 (4.5)	-	
5	-	1 (4.8)	

[‡]Pearson Exact Ki-Kare test

Genetik mutasyon varlığı ile metastatik ve metastatik olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin saptanamadı. Gen mutasyon sayısı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanamamıştır.

TARTIŞMA

KRK'ler dünya çapında görülme sıklığı açısından 3. Sıradadır ve %56'sı ölümlü sonuçlanır.⁸ KRK'den ölüm oranını azaltmak için hem sıklığı hem de riskleri iyi tanımlanması önem taşır. Sigara kullanımı gibi birçok özellik veya alışkanlık, polip veya KRK gelişme olasılığını artırdıkları için risk faktörü olarak kabul edilir. KRK için risk faktörleri arasında yaş, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, pozitif aile öyküsü (50 yaşın altındaki akrabalarında KRK), obezite, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi ile ilişkili hareketsiz bir yaşam tarzı vs sayılabilir.^{9,10,11}

KRK'lı hastalar yüksek kanser ölüm oranı ve kötü prognozu esas olarak kanserin klinik evresine bağlıdır. Bu kötü prognoz ve KRK sık tekrarlama, LNM ve uzak metastaz ile ilişkili olabilir.⁷ Bu nedenle, American Joint Comitee on Cancer (AJCC) kanser evreleme sistemine göre, LNM veya uzak metastaz meydana geldiğinde, hastalara evre III veya IV kolon kanseri teşhisi konur. En kötü prognoz Evre IV KRK'li hastalarda görülür.²⁴ Kötü diferansiye tümör, ileri evre, ileri yaş, sağ kolon, pozitif CEA, daha yüksek Lenf Nodu (N) evresi, daha yüksek Tümör(T) evresi ve uzak metastazların (kemik, akciğer, karaciğer ve beyin) erken ölümle pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹²⁻¹³ Benzer şekilde yaş, derece, evre, histoloji tipi ve CEA düzeyi ge-

nel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. Bu nedenle bu prognoz belirteçleri AJCC'nin TNM sınıflandırmasına 2010 yılında eklenmiştir.¹⁴

Howlader ve arkadaşları metastazların surveyi %14 azalttığını gösterdiler. Kolon kanseri teşhisi konan hastaların% 27.3' ünün uzak metastaz geliştirdiği surveyi azalttığı bildirilmiştir.¹⁵ Dolayısı ile LNM'nin kolon karsinomu ve rekapsi için kötü prognoz ölçüsüdür.¹⁶ Çalışmamızda, uzak organ metastazı olan KRK'li hastalarda, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara göre ölüm riski 4.472 kat daha fazla bulundu. Ayrıca yüksek grade, yüksek evre ve LNM'nin mortalitye artırdığını bulduk. Bu sonuçlar önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

KRK, sporadik, kalıtsal veya ailesel olarak sınıflandırılabilir. Sporadik kanserler tüm KRK'lerin % 70'ini oluşturur ve sporadik kanserin moleküler patogenezinin farklı genlerdeki mutasyonlar sorumlu olduğu için heterojen bir gruptur. KRK'nin kademeli olarak ilerlemesi, "multistep tümörjenez" olarak bilinir. Bu nedenle, her basamak, tümör supressör veya onkojenlerdeki spesifik genetik değişikliklerle ilişkilidir.^{3,17}

Fang ve arkadaşları,¹⁸ ADCY2, ADCY9, APC, GNB5, KRAS ve LRP6 genlerindeki mutasyonların KRK metastazı ile ilişkili olduğunu tespit etti. APC, KRAS ve β -katenin mutasyonları adenom gelişiminde önemlidir ve PIK3CA ve TP53 mutasyonları özellikle KRK'nin invaziv gelişimini tetikler.¹⁹ KRAS mutasyonları metastaz, kötü prognoz ve daha düşük sağkalım ile ilişkilidir.²⁰ Son çalışmalar, BRAF mutasyona uğramış KRK'de genel sağkalımda kısalma olduğunu bildirmiştir (41.1'e karşı 18.2 ay).²¹

TP53 mutasyonları, KRK dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz belirteçidir. Metastatik KRK'li hastalarda TP53 mutasyon oran % 80'e yükselmiştir.²² TP53 mutasyonu görülme sıklığı, erken evreden tümörlerden metastaza doğru giderek artar. Bu nedenle TP53 mutasyonları, özellikle tümörjenezin geç safhasında rol oynar.²³ Bizim çalışmamızda uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastalarda, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara göre APC ve MUTYH genetik mutasyonlarının varlığı 3.083 kat daha fazla görüldü. Benzer olarak, uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastalar

6.364 kat daha fazla TP53 genetik mutasyonu sergilemiştir.

Ayrıca çalışmamızda APC, MUTYH ve MSH2 ile tümör evresi arasında bir ilişki tespit ettik. Tümörün evresi arttıkça, APC, MUTYH ve MSH2 mutasyonlarının varlığı da arttı. Bu nedenle, APC ve MUTYH, hem uzak organ metastazını artırdığı hem de yüksek evre ile ilişkili olduğu ve uzak organ metastazında TP53 arttığı için genel sağ kalım üzerinde kötü bir etkiye sahiptir. Bütün bu bilgilere ilave ten sigara içme durumu ile uzak organ metastazı olan ve olmayan KRK hastalar arasında gen mutasyonu olup olmamasına bakmaksızın sağ kalım açısından Tabloda da görüldüğü gibi istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmamıştır. Oysa Amri ve arkadaşlarının²⁴ çalışmasında sigara metastaz ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çalışmada metastaz olma durumu yaş, cinsiyet, sigara kullanımı mutasyon tipi ve sınıflandırılması ile evre yönünden bir belirteç olarak gösterilmiştir. Metastatik ve metastatik olmayan KRK hasta gruplarına ek olarak sağlıklı bireylerin yer aldığı bu etken faktörleri hiç taşımayan üçüncü bir grup oluşturulması ile bakılan genlere farklı şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Bunun için de farklı analiz yöntemleri gerekebilir. Ayrıca KRK'ler için mutasyon tarama panellerinin sayısı ve bu mutasyonlar için spesifik tedavi protokolleri her geçen gün genişletilmeye devam etmektedir. Yeni çalışmalarda bu durumun göz önüne alınmasında fayda vardır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasını 13.11.2019 tarih ve 2019/794 sayı ile onayladı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: YÖ, YÖ. Veri toplama/İşleme: YÖ, MÇ. Veri analizi ve yorumlama: YÖ, MÇ, YÖ. Literatür taraması: YÖ, MÇ, YÖ. Yazım: YÖ, MÇ, YÖ. Gözden geçirme ve düzeltme: YÖ, MÇ, YÖ.

KAYNAKÇA

1. Brody H. Colorectal cancer. *Nature* 2015;521(7551):1.
2. Schrembs P, Martin B, Anthuber M, Schenkirsch G, Markl B. The prognostic significance of lymph node size in node-positive colon cancer. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201072.
3. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:479-507.
4. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-1558.
5. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B ve ark. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):464-471.
6. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(4):925-943.
7. Amri R, Bordeianou LG, Patricia Sylla P, Berger DL. Does active smoking induce hematogenous metastatic spread in colon cancer? *Am J Surg*. 2015;210(5):930-932.
8. Riihimaki M, Thomsen H, Sundquist K, Hemminki K. Colorectal cancer patients: what do they die of? *Frontline Gastroenterol*. 2012;3(3):143-149.
9. Javier MU, Foncillas JG. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med*. 2016;14(1):21.
10. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-2778.
11. Cross AJ, Boca S, Freedman ND ve ark. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014;35(7):1516-1522.
12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-1474.
13. Luo D, Liu Q, Yu W ve ark. Prognostic value of distant metastasis sites and surgery in stage IV colorectal cancer: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(9):1241-1249.
14. Sauer R, Becker H, Hohenberger W ve ark. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-1740.
15. Howlader N, Mariotto AB, Besson C ve ark. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer*. 2017;123(17):3326-3334.
16. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3570-3575.
17. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2449-2460.
18. Fang LT, Lee S, Choi H ve ark. Comprehensive genomic analyses of a metastatic colon cancer to the lung by whole exome sequencing and gene expression analysis. *Int J Oncol*. 2014;44(1):211-221.
19. Lee SH, Jung SH, Kim TM ve ark. Whole-exome sequencing identified mutational profiles of high-grade colon adenomas. *Oncotarget*. 2017;8(4):6579-6588.
20. Li W, Qiu T, Zhi W ve ark. Colorectal carcinomas with KRAS codon 12 mutation are associated with more advanced tumor stages. *BMC Cancer*. 2015;15(1):340.
21. Kayhanian H, Goode E, Sclafani F ve ark. Treatment and Survival Outcome of BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Matched Case-Control Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):69-76.
22. Brannon AR, Vakiani E, Sylvester BE ve ark. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome Biol*. 2014;15(8):454.
23. Nakayama M, Oshima M. Mutant p53 in colon cancer. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(4):267-276.
24. Amri R, Bordeianou L, Sylla P, Berger D. Does active smoking induce hematogenous metastatic spread in colon cancer? *Am J Surg*. 2015;210(5):930-932.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisine Yatış Yapılan Mülteci Hastaların Sosyo-Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Socio-Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics Evaluation of Refugee Patients Admitted to the Pediatric Inpatient Service

Ramazan DULKADİR¹  Filiz TUBAŞ² 

ÖZ

Amaç: Göçlerin erken ya da geç dönemde en fazla etkilediği grupların başında çocuklar gelmektedir. Sağlıklı büyüme ve gelişme, aşılama ve enfeksiyonlardan korunma noktasında yetersizlikler olan çocuklarda kronik hastalıkların gelişmesi ve hastalıklara bağlı hastane yatışlarının arttığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, bir üniversite hastanesinde Çocuk Servisine yatırılan mülteci hastaların; sosyo-demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar parametrelerini yerel çocuklar ile karşılaştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında çocuk servisine yatışı yapılan, yaşları 0-18 yıl arasında değişen 106 mülteci ve 360 yerel hasta dahil edildi. Hasta verileri hastane kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan mülteci hastaların yaş ortalaması 5.11±3.11 yıl iken yerel hastaların yaş ortalaması 6.43±4.31 yıldır (p=0.001). Yerel hastaların daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu hastalıklarıyla yatırıldığı, mültecilerin ise kan hastalıkları ve nörolojik hastalık tanılarıyla yatırıldığı tespit edildi (p=0.001). Mültecilerin %58.6'sında ve yerel hastaların %41.4'ünde kronik hastalık varlığı saptandı (p=0.001). Mülteci çocuklar yerli hastalarla kıyaslandığında C-Reaktif Protein, beyaz kan hücresi, trombosit, eozinofil, çekirdekli kırmızı kan hücresi, immatür granülosit ve kırmızı kan hücre dağılım genişliği parametreleri anlamlı olarak yüksek iken, hemoglobin ve hematokrit değerleriyse anlamlı olarak düşüktü (p<0.05).

Sonuç: Mülteci hastalarda enfeksiyon hastalıkları, kronik hastalıklar ve beslenme yetersizliklerine bağlı ortaya çıkan sorunlar, hastane yatışlarında artışla sonuçlanabilir. Mülteci hastaların hastaneye yatış sebepleri arasında kronik hastalıklar daha ön planda görülmektedir. Bu yüzden mülteci hastaların akut şikayetleri kadar kronik hastalıkları da önemsenmelidir.

Anahtar Kelimeler: çocuk; mülteci; suriyeli; yatan hasta

ABSTRACT

Purpose: Children are among the groups most affected by migrations in the short- or long-term. It is known that in children with insufficient healthy growth and development, vaccination, and protection from infections, the development of chronic diseases and hospital admissions due to diseases increase. This study aims to compare the sociodemographic, clinical, and laboratory characteristics of refugee patients and native patients admitted to the pediatric inpatient service at a university hospital.

Materials and Methods: 106 refugees and 360 native children aged 0-18years, who were hospitalized in the pediatric service between January 1,2019 and January 1,2020 were included in the study. Patients' data were retrospectively collected from hospital records.

Results: The mean age of refugees was 5.11±3.11 and the native patients was 6.43±4.31 years (p=0.001). Natives were more likely to be hospitalized with upper respiratory tract infections and refugees were hospitalized with blood and neurological diseases (p=0.001). It was found that 58.6% of the refugees and 41.4% of the natives had chronic diseases (p=0.001). While C-reactive protein, white blood cell, platelet, eosinophil, nucleated red blood cell, immature granulocyte and red cell distribution width parameters were significantly higher, hemoglobin and hematocrit parameters were significantly lower in refugee children compared to native patients (p<0.05).

Conclusion: Infectious diseases, chronic diseases, problems related to nutritional deficiencies in refugee patients may result in an increase in hospital admissions. Among the reasons for the hospitalization of refugee patients, chronic diseases are more prominent. Therefore; chronic diseases should be taken into account as well as acute complaints of refugee patients.

Keywords: children; inpatient; refugee; syria

Gönderilme tarihi: 17.11.2021; Kabul edilme tarihi: 01.01.2022

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye.

² Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Filiz Tubaş, Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. e-posta: ftubas@erciyes.edu.tr

Makaleye atf için: Dulkadir R, Tubaş F. Çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine yatış yapılan mülteci hastaların sosyo-demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):132-136. DOI:10.46332/aemj.1024911

GİRİŞ

Savaşlar sadece savaşın hüküm sürdüğü topraklarda değil, aynı coğrafyada yer alan diğer topraklarda da derin izler ve beraberinde sorunlar da getirmektedir. Suriye iç savaşının başladığı 2011 yılından beri en fazla mülteci kabul eden ülkelerin başında gelen Türkiye’de, yarısına yakını çocuk olmak üzere 3.7 milyon Suriyeli mülteci olduğu düşünülmektedir.¹

Çocukluk çağının, ebeveyne bağımlılık ve korunma gerektiren dinamik bir süreç olması nedeni ile mülteci çocuklar, erken ya da geç dönemde hem fizyolojik hem de psikososyal yönden göçten en çok etkilenen gruptur.²

Ailelerin göç sürecinde ve sonrasında yaşadığı sosyo-ekonomik yetersizlik, çocukları ile yeterince ilgilenememesine, böylece bu çocukların yerel halkla kıyaslandığında beslenme, sağlıklı yaşayabilme ve bunun sonucu olarak sağlıklı büyüme ve gelişme için gerekli olanaklardan faydalanamama gibi sonuçlara neden olabilmektedir. Ayrıca, hastalık ve kazalardan korunmada yetersizlikler çocuğa yönelik istismar, ihmal ve şiddeti kapsayan birçok sağlık sorunları da görülebilmektedir.³

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde Çocuk Servisine tedavi amacıyla yatırılan mülteci çocukların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin yerel halkın çocukları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma Hastaları

Çalışmaya 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisine yatırılarak tetkik ve tedavi edilen, yaşları 0-18 yıl arasında değişen toplam 466 çocuk (106 yabancı uyruklu ve 360 Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) uyruklu dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yatış tanısı, kronik hastalık varlığı, yatış gün sayısı dosya kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

Yabancı uyruklu hastalar grup 1, T.C. uyruklu olanlar ise grup 2 olarak isimlendirildi. Yatış tanıları sınıflandırması

sistemler göz önünde bulundurularak yapıldı. Buna göre yatış tanıları üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE ve ASYE), gastrointestinal (GİS), hematolojik, nörolojik, üriner sistem hastalıkları ile intoksikasyon vakaları olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmanın dışında kalan hastalıklar ise diğer olarak tanımlandı.

Laboratuvar Yöntemleri

Tam kan sayımı parametreleri otomatik hemogram cihazı ile (Sysmex XN1000, Sysmex Corp., Kobe, Japan.) ve serum CRP seviyelerine immunoturbimetric metodla (AU5840; Beckman Coulter, CA, USA.) bakıldı. Bu parametrelerin sonuçlarına hastane bilgi işletim sistemi kullanılarak ulaşıldı.

Çalışma öncesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun onayı alındı ((No: 2020-06/36) (Karar tarihi: 09.04.2020). Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalardan onam alınmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 25 paket programı kullanıldı (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Değişkenler ortalama±standart sapma, yüzde ve frekans değerleri kullanılarak ifade edildi. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro-Wilk ve Levene Testi) değerlendirildi. Veri analizi yapılırken, iki grup karşılaştırması için Bağımsız 2 grup t testi (Student’s t test), ön şartlar sağlamadığında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik veriler Fisher’s Exact test ve Ki Kare testi ile analiz edildi. Testlerin anlamlılık düzeyi için p<0.05 değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 466 çocuk hasta [106 mülteci çocuk (Grup 1) ve 360 yerli çocuk (Grup 2)] dahil edildi. Grup 1’deki hastaların yaş ortalaması 5.11±3.11 yıl ve 64’ü (%60.4) kız ve 42’si (%39.6) erkek, grup 2’deki hastaların yaş ortalaması 6.43±4.31 yıl ve 164’ü (%45.5) kız ve 196’sı (%54.5) erkekti. Grup 1’in yaş ortalaması anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.001). Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	Grup		p	
	Grup 1 n=106(%)	Grup 2 n=360(%)		
Yaş	5.11±3.11 yıl	6.43±4.31 yıl	0.001 ^α	
Cinsiyet	Kız	64 (%60.4)	164 (%45.5)	
	Erkek	42 (%39.6)	196 (%54.5)	
Uyruk	Afganistan	25 (%23.5)	-	
	Irak	37 (%35)	-	
	Suriye	44 (%41.5)	-	
	Türkiye Cumhuriyeti	-	360 (%100)	
Kronik Hastalık Varlığı	Yok	72 _a (%17.6)	336 _b (%82.4)	0.001
	Var	34 _a (%58.6)	24 _b (%41.4)	
Yatış Gün Sayısı	2.17±2	2.82±2.21	0.010 ^α	

^α : Mann Whitney-U test,

*Aynı satırdaki farklı harfler arasında istatistik olarak anlamlı farklılık vardır.

Hastane yatış günlerine göre hasta grupları karşılaştırıldığında Grup 1 hastaların yatış süresi daha düşük tespit edildi (sırasıyla 2.17±2 gün ve 2.82±2.21 gün) (p=0.01).

Her iki grupta da en sık yatış sebebi ASYE idi. Grup 1'de ASYE'den sonra en sık yatış sebebi hematolojik, GİS ve nörolojik hastalıklar iken grup 2'de GİS, ÜSYE ve intoksikasyonlar idi (Tablo 2).

Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2'nin hastalık sınıfları açısından değerlendirilmesi

Değişkenler	Grup		Total	p	
	Grup 1	Grup 2			
Asye	n	30 ^a	120 ^a	150	
	%	20	80	100	
Diğer	n	0 ^a	21 ^b	21	
	%	0	100	100	
Gis	n	22 ^a	118 ^b	140	
	%	15.71	84.29	100	
Hastalık Sinif	İntoksikasyon	n	4 ^a	25 ^a	29
	%	13.79	86.21	100	
Hematolojik	n	29 ^a	3 ^b	32	
	%	90.63	9.38	100	
Nörolojik	n	11 ^a	11 ^b	22	
	%	50	50	100	
Üriner	n	2 ^a	7 ^a	9	
	%	22.22	77.78	100	
Üsye	n	8 ^a	55 ^b	63	
	%	12.7	87.3	100	
Toplam	n	106	360	466	
	%	22.7	77.3	100	

*Aynı satırdaki farklı harfler arasında istatistik olarak anlamlı farklılık vardır.

^ε : Ki Kare Testi (Monte Carlo Exact Test)

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

GİS: Gastrointestinal Sistem

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Tablo 3'te hastalık sınıflarının kapsadığı özel tanımlar görülmektedir. Grup 1'deki kan hastalıkları nedeniyle yatışların tamamının Talasemi majör(n=29) nedeniyle olduğu görülmektedir. Yine nörolojik tanımlardan epilepsi görülmüştür.

sıklığı, grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 3. Hastalık Sınıflarının Kapsadığı Özel Tanımlar

Tanılar	Grup 1		Grup 2	
	n	n	n	n
ASYE	Bronşit	15	Bronşit	61
	Pnömoni	13	Pnömoni	42
ÜSYE	Astım	2	Astım	17
	Farenjit	7	Tonsilit	43
GİS	Otit	1	Otit	6
	Gastroenterit	20	Gastroenterit	90
Hematolojik	GİS Kanama	2	Karın Ağrısı-Kusma	28
	Talasemi	29	İmmün Yetmezlik	2
Nörolojik	Epilepsi	4	Trombositopeni	1
	Febril Konvülsiyon	7	Epilepsi	3
İntoksikasyon	4	Febril Konvülsiyon	8	
				25

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

GİS: Gastrointestinal Sistem

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Kronik hastalıkların varlığı açısından bakıldığında grup 1'deki hastaların %58.6'sında ve grup 2'deki hastaların %41.4'ünde kronik hastalık olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Bu farkın nörolojik hastalıklar grubundaki epilepsi ve kan hastalıkları grubundaki Talasemi majöre bağlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 4: Hastaların tam kan sayımı ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup		p
	Grup 1 n=106	Grup 2 n=360	
CRP	6.01±11.55	1.04±2.32	0.001^α
WBC	11.13±6.61	9.35±3.87	0.010^α
HCT	35.62±5.35	37.8±3.73	0.001^α
MCH	25.94±2.88	26.04±2.26	0.750 [§]
RBC	4.61±0.67	4.75±0.5	0.040 [§]
MCHC	32.97±1.7	32.63±1.46	0.070 [§]
PLT	381.45±174.02	334.25±118.26	0.010^α
MPV	10.52±8.01	9.57±0.81	0.230 [§]
MCV	78.54±6.49	79.75±5.17	0.090 ^α
HGB	11.84±1.38	12.34±1.36	0.001[§]
% NEU	43.92±15.81	46.09±20.82	0.260 [§]
% LYM	44.4±15.99	43.03±20.06	0.470 [§]
% MONO	8.39±4.39	8.51±3.26	0.790 ^α
% EOS	2.52±2.69	1.95±2.16	0.030[§]
% BASO	0.47±0.25	0.42±0.25	0.070 [§]
PDW	10.29±1.84	10.29±1.55	0.999 [§]
NRBC	1.79±4.42	0±0.02	0.001[§]
NRBC_1	0.47±1.33	0±0	0.001[§]
IG	0.25±0.74	0.04±0.04	0.001[§]
IG_1	0.53±0.72	0.36±0.4	0.020[§]
RDW	14.22±2.17	13.52±1.49	0.001[§]

^α : Mann Whitney-U test,

[§] : Student's t test,

CRP: C reaktif protein, WBC: Beyaz küre, HCT: Hematokrit, MCH: Ortalama Eritrosit Hacmi, RBC: Kırmızı Kan Hücresi, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemogloblin Konsantrasyonu, PLT: Platelet, MPV: Ortalama Platelet Volümü, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, HGB:Hemoglobin, %NEU: Nötrofil yüzdesi, %LYM: Lenfosit yüzdesi, %MONO: Monosit yüzdesi,

%EOS: Eozinofil yüzdesi, %BASO: Bazofil yüzdesi, PDW: Platelet Dağılım Genişliği, NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi, IG: İmmatür Granülosit, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

Hastalar laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında Grup 1 ve 2 arasında C-Reaktif Protein (CRP), White Blood Cell: Beyaz kan hücresi (WBC), Platelet (Plt), Eozinofil yüzdesi (%EOS), Nucleated Red Blood Cells: Çekirdekli kırmızı kan hücresi(NRBC), İmmatür granülosit (IG), Red Cell Distribution Width: Eritrosit dağılım genişliği (RDW) değişkenleri mültecilerde istatistiksel olarak daha yüksekken (sırasıyla p=0.001, 0.01, 0.01, 0.03, 0.001, 0.001, 0.001), Hemogloblin (Hb) ve Hematokrit (Hct)ise anlamlı olarak düştü(sırasıyla p=0.001 ve 0.001) (Tablo 4).

Mentzer indexi (MCV/RBC), hesaplandığında bulunan sonucu grup 1’de 17.03 ve grup 2’de 16,78 bulundu. Her 2 grupta da bu değerler demir eksikliği anemisini düşündürmesine rağmen MCV, MCH, MCHC değerlerinde gruplar arasında istatistiksel fark yoktu.

TARTIŞMA

Mülteciler zor yaşam koşulları, dil problemi, fakirlik ve sosyal sigortalarının olmaması gibi birçok sebeple sağlık sorunları yaşayabilmektedir.⁴⁻⁷

Çalışmamızdaki yabancı uyruklu hastaların yaş ortalamasının yerli gruba göre daha düştü.

Yapılan çalışmalarda acil servis ve yoğun bakımda takip edilen mülteci çocukların yaş ortalamaları daha düşük bildirilmiştir. Bu çalışmalarda daha küçük yaşta başvuran bu hastaların daha ciddi hastalıklarla ve daha yüksek oranda hastaneye yattıkları bildirilmiştir. Bu durum küçük yaş grubundakilerin daha kötü klinik seyir ile başvurabileceğini ve hastane yatışı gerektirebileceğini düşündürmüştür.^{6,8}

Mülteci hastaların dil ve iletişim problemleri yaşaması nedeni ile hastanın şikayetini doğru ve yeterli anlatamaması, hekimin tanı, takip ve tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir.⁹

Çalışmamızda hastane yatış süresi mülteci grupta daha kısa bulunmuştur. Bu durumun nedeninin, taburculuk ka-

rarının verilmesi aşamasında dil ve iletişim problemi nedeni ile hasta ve yakınından yetersiz geribildirim alınmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Literatür incelendiğinde mülteci hastalarda sağlık hizmetlerinden yararlanmak için sağlık sigortası olmaması, aşı-lama ve koruyucu sağlık hizmetlerinden düzenli yararlanamama, kronik hastalıkların varlığı gibi sebeplerle daha sık enfeksiyon hastalıklarının görülebileceği belirtilmiştir.^{4,10,11} Literatür ile uyumlu olacak şekilde çalışmamızda da mülteci çocukların en sık yatış sebebi ASYE idi ve kronik hastalık görülme oranı anlamlı yüksekti.

Yüksek kronik hastalık oranının mültecilerin olumsuz yaşam koşulları, akraba evliliği ve antenatal gebelik takibinin düzenli yapılamaması, adolesan gebelikler ve düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi sebeplere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.^{12,13}

Hastaların tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde WBC, immatür granülosit ve CRP değerlerindeki yüksekliğin enfeksiyon ve sepsise bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastalarda hemogloblin, hematokrit düşüklüğü, platelet ve RDW yüksekliğinin demir eksikliği anemisi ile bağlantılı olabileceği de düşünülmüştür.¹⁴

Mentzer indexi hesaplandığında bulunan sonucun demir eksikliği anemisini düşündürmesine rağmen ve mülteci grubundaki talasemi hastalarında bu indeksin daha da düşük olması beklenirken, MCV, MCH, MCHC değerlerinde gruplar arasında istatistiksel fark olmaması farklı yorumlarda bulunmamıza sebep olmuştur. Talasemilere bağlı MCV’nin daha düşük olması gerektiği düşünüldüğünde ve bu değerlerin normal olarak bulunması belki de malnütris-yona bağlı megaloblastik anemilerin de olmasıyla açıklanabilir.¹⁵ Talasemilerde daha yüksek olması beklenen NRBC gerçekten de mülteci grubunda daha yüksek bulunmuştur.¹⁶ Yine kan sonuçları incelendiğinde mülteci grubunda eozinofil değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmamızla benzer olarak Mockenhaupt ve arkadaşlarının¹⁷ yaptığı çalışmada mülteciler arasında rastlanan en sık hastalıklar arasında intestinal parazitler, eozinofili, anormal ürinanaliz, anemi ve şistozomiyazis olduğu belirtilmiştir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi retrospektif bir çalışma olmasından dolayı bu hastalara ferritin, B12 veya folat eksikliği gibi megaloblastik anemi yapan sebeplerin aydınlatılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak, mülteci hastaların dil sorunları çözümlenmelidir. Enfeksiyonlar ve malnütrisyonu sekonder komplikasyonlar gözden kaçırılmamalıdır. Mülteci hastaların hastaneye yatış sebepleri arasında kronik hastalıklar daha ön planda görülmektedir. Bu hastaların akut şikayetleri kadar kronik hastalıkları da önemsenmelidir.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (No: 2020-06/36) (Karar tarihi: 09.04.2020).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: FT, RD. Veri toplama/İşleme: RD. Veri analizi ve yorumlama: RD, FT. Literatür taraması: FT, RD. Yazım: FT, RD. Gözden geçirme ve düzeltme: RD, FT. Danışmanlık: FT, RD.

KAYNAKÇA

1. United Nations Refugee Agency Convention Report (UNHCR), 2019a. <https://data2.unhcr.org/en/situations/Syria>. Erişim Tarihi:25 Eylül, 2021

2. Gözübüyük AA, Duras E, Dağ H, Arıca V. Olağan üstü durumlarda çocuk sağlığı. J Clin Exp Invest. 2015;6(3):324-330.
3. Aydın D, Şahin N, Akay B. Göç olayının çocuk sağlığı üzerine etkileri. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Derg. 2017;7(1):8-14.
4. Zencir M, Davas A. Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu. Türk Tabipler Birliği Web sitesi. Available at: <https://www.ttb.org.tr/kutuphane/siginmacirpr.pdf>, Erişim Tarihi:25 Eylül, 2021
5. Orhan O, Gündoğar SS. Suriyeli Sığınmacıların Türkiye'ye Etkileri. ORSAM Yayını, Rapor No: 195, Ankara: 2015.
6. Yurtseven A, Özcan G, Saz EU. Çocuk Acil Servise Başvuran Suriyeli Hastalarla Türk Hastaların Karşılaştırılması: Ege Üniversitesi Deneyimi. Turk J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2015;2(3):133-136.
7. Watts DJ, Friedman JF, Vivier PM, Tompkins CEA, Alario AJ. Health care utilization of refugee children after resettlement. J Immigr Minor Heal. 2012;14(4):583-588.
8. Özdemir U, Tolunay O, Atmış A, ve ark. Çocuk Yoğun Bakımda Takip Edilen Göçmen Hastaların Özellikleri. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derg. 2016;3(2):86-90.
9. Akkoç S, Tok M, Hasripi A. Mülteci ve sığınmacı hastalara sağlık hizmeti sunulurken sağlık çalışanlarının yaşadığı sorunlar. Sağ Aka Derg. 2017;4(1):23-27.
10. Korkmaz AÇ. Sığınmacıların sağlık ve hemşirelik hizmetlerine yarattığı sorunlar. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Derg. 2014;1(1):37-42.
11. Rousseau C, Laurin-Lamothe A, Rummens JA, Meloni F, Steinmetz N, Alvarez F. Uninsured immigrant and refugee children presenting to Canadian paediatric emergency departments: disparities in help-seeking and service delivery. Paediatr Child Health. 2013;18(9):465-469.
12. Cantürk FK, Dağlı SS, Cantürk M. Kırşehir ilindeki Suriyeli mültecilerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2019;3(1):6-11.
13. Jarjour RA, Murad H, Moasses F, Al-Achkar W. Molecular update of β -thalassemia mutations in the Syrian population: identification of rare β -thalassemia mutations. Hemoglobin. 2014;38(4):272-276.
14. Zühre K. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. Dicle Tıp Derg. 2013;40(3):521-528.
15. Celkan TT. What does a hemogram say to us? Turk Pediatri Ars. 2020;55(2):103-116.
16. Danise P, Maconi M, Barrella F, et al. Evaluation of nucleated red blood cells in the peripheral blood of hematological diseases. Clin Chem Lab Med. 2012;50(2):357-360.
17. Mockenhaupt FP, Barbre KA, Jensenius M, et al. Profile of illness in Syrian refugees: a GeoSentinel analysis, 2013 to 2015. Eurosurveillance. 2016;21(10):30160.

Antihipertansif İlaçların Koroner Kollateral Gelişimi Üzerine Etkileri

Impacts of Antihypertensive Drugs on Coronary Collateral Development

Uğur KÜÇÜK¹ 

ÖZ

Amaç: Koroner görüntüleme sayılarındaki artış kronik total oklüzyon (KTO) hastalarıyla günlük pratikte daha çok karşılaşmamıza neden olmuştur. İskemik miyokart hücrelerinde önemli fonksiyonları olan kollateral dolaşımın önemi klinik araştırmalarda gösterilmesine rağmen, kollateral dolaşımın gelişimini etkileyen faktörler net değildir. Çalışmamızda, antihipertansif ilaçların kollateral gelişimine etkisi araştırılmak amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olup koroner anjiyografi (KAG) sonucunda KTO tespit edilen ve 6 aydan uzun süredir düzenli antihipertansif ilaç kullanan 107 hasta dahil edildi. Hastalar, Rentrop sınıflandırmasına göre iki gruba ayrıldı.

Bulgular: 6 aydan uzun süreli anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri kullanan hastalarda istatistiksel olarak iyi gelişmiş kollateraller görüldü ($p<0.001$). Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda ise ilaçlar arasında ADE inhibitörü kullanımının iyi kollateral gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir (Odds oranı [OO]: 7.500, %95 güven aralığı [GA]: 2.345-23.984, $p=0.001$).

Sonuç: Altı aydan daha fazla ADE inhibitörü kullanıldığında koroner kollateral gelişimini olumlu etkilemektedir. Medikal izlem düşünülen KTO hastalarında kollateral gelişimine katkı sağlayacağından antihipertansif ilaç tercihinde ADE inhibitörü grubu öncelikli tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: ADE inhibitörleri; koroner arter hastalığı; koroner kollateral dolaşım

ABSTRACT

Purpose: Increase in the number of coronary imaging has caused us to encounter patients with chronic total occlusion (CTO) more often in daily practice. Although clinical trials have demonstrated the importance of collateral circulation, which has significant functions in ischemic myocardial cells, factors affecting the development of collateral circulation remain unclear. Our study aimed to investigate the impact of antihypertensive drugs on collateral development.

Materials and Methods: Our retrospective cohort study included 107 patients who were detected to CTO as a result of coronary angiography (CAG) and had been regularly taking the antihypertensive drug for more than six months. The patients were divided into two groups according to the Rentrop classification.

Results: Statistically well-developed collaterals were observed in patients using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for more than six months ($p<0.001$). The multivariate regression analysis showed that among the medicines, the use of ACE inhibitors is associated with well-developed collaterals (Odds ratio [OR]:7.500, 95% confidence interval [CI]: 2.345-23.984, $p=0.001$).

Conclusion: Using ACE inhibitor for more than six months affects coronary collateral development positively. The ACE inhibitor group should be prioritized when choosing the antihypertensive drug because they will contribute to collateral development in CTO patients who are considered for a medical follow-up.

Keywords: ACE inhibitors; coronary artery disease; coronary collateral circulation

Gönderilme tarihi: 20.08.2021; Kabul edilme tarihi: 01.01.2022

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Uğur Küçük, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.
e-posta: drugurkucuk@hotmail.com

Makaleye atf için: Küçük U. Antihipertansif ilaçların koroner kollateral gelişimi üzerine etkileri. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):137-142.
DOI: 10.46332/aemj.985027

GİRİŞ

Koroner arter hastalıkları (KAH) dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir.¹ İskemik kalp hastalıklarında (İKH) tıkalı koroner arterin beslediği miyokarda oluşan enfarkt boyutu kalp yetmezliği ciddiyeti ve tekrarlayan ölümcül aritmiler gibi istenmeyen olaylarla ilişkilidir.² Teorik olarak epikardiyal koroner arterlerde kritik iske mi sonucunda miyokardın hayati fonksiyonlarını devam ettirmesinde koroner kollateral dolaşım (KKD) önemli rol oynar. Yeterli düzeyde gelişmiş KKD istenmeyen olayları azaltarak ani kardiyak ölümleri azalttığı gösterilmiştir.³

Epikardiyal koroner arter tıkanmasını takiben yeni damar oluşumu (anjiojenез) ya da var olan damarda büyüme sonucunda (vaskülojenез) kollateral damarlar görüntülenebilir. Hipertansiyon (HT), diyabet, sigara kullanımı ve düzenli egzersiz KKD gelişiminde önemli rol oynar.⁴

Kalp krizi öncesi anjina pektorisin varlığı da kollateral gelişiminde önemli faktördür. Ek olarak, KKD gelişiminde artmış serum endokan düzeylerinin rol oynadığı gösterilmiş ve çeşitli faktörlerin kollateral gelişiminde rol oynadığı bilinmesine rağmen mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır.⁵

Renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) etkileyen ilaçlar ve beta blokörler (BB) kalp yetmezliği (KY), böbrek hastalıkları, aritmi, akut koroner sendrom (AKS) ve HT gibi çeşitli klinik durumlarda etkileri gösterilmiş ve güvenilir ilaçlardır.^{6,7} Özellikle, ADE inhibitörlerinin antiaterojenik, antitrombotik ve antiinflamatuvar gibi vasküler koruyucu özellikleri endotel fonksiyonlarda önemli rol oynarlar. Benzer şekilde BB'ler de antioksidan etkisiyle ADE inhibitörlerine benzer şekilde endotel fonksiyonları üzerinde etkilidirler.⁸ İnme, Diabetes Mellitus (DM), periferik ve kalp damar hastalarında iskemik olayları azaltarak sekonder korunmada önemli rol oynayan ADE inhibitörü ve BB'lerin kollateral damar üzerine etkileri net değildir.

Çalışmamızın amacı, KKD gelişiminde antihipertansif ilaçların etkileri araştırılması hedeflenmiştir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

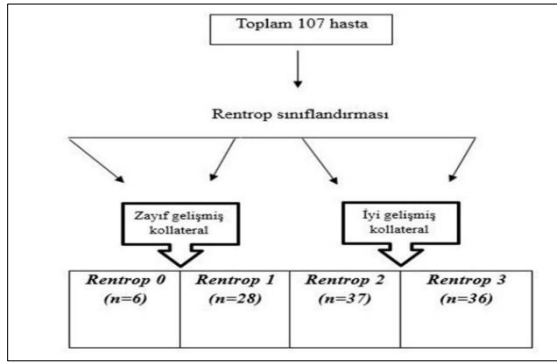
Hasta Seçimi

Retrospektif kohort çalışmamız 107 hastadan oluşuyordu. Çalışmaya hastanemizde Ocak 2013 ve Ocak 2020 tarihleri arasındaki koroner arter iske mi kanıtı (yeni tanı sol ventrikül duvar hareket kusuru olan hastalar, miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ve koşu bandı egzersiz testinde iske mi kanıtı olanlar) olup KAG yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya sadece tek damar KTO ve 6 aydan uzun süredir düzenli antihipertansif ilaç kullanan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza, yeni tanı KAH nedeniyle hastane içinde girişim uygulananlar, malign hastalığı, aktif enfeksiyonu olanlar, akut serebrovasküler hastalığı olan, ciddi kapak hastalığı olanlar, immünsüpresif tedavi alanlar, bilinen bağ dokusu hastalığı olanlar, kronik böbrek yetersizliği olanlar (serum kreatinin>1.5 mg/dL), 18 yaşından küçük hastalar, koroner arter baypas grefti olanlar ve çok damar KTO hastaları dahil edilmedi. Laboratuvar değerleri yatış sırasında üst ekstremitte periferik venlerden alınan kan örneklerinden çalışıldı. Demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Çalışma öncesi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2020-02 Karar tarih:10.02.2021) ve çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

Kollateral Dolaşımın Sınıflandırılması

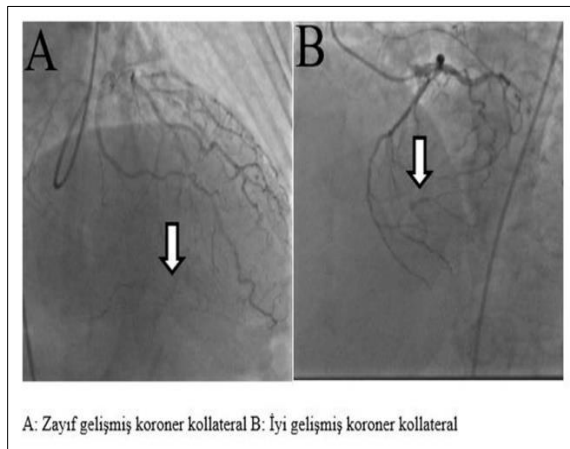
Rentrop 0 ve 1 zayıf gelişmiş kollateral olarak, Rentrop 2 ve 3 ise iyi gelişmiş kollateral olarak kabul edildi. 36 hasta rentrop 3, 37 hasta rentrop 2, 28 hasta rentrop 1 ve 6 hasta rentrop 0 olarak değerlendirildi (Şekil 1).

Rentrop 0 ve 1 zayıf gelişmiş kollateral olarak (Grup 1, n= 34), Rentrop 2 ve 3 ise iyi gelişmiş kollateral olarak kabul edildi (Grup 2, n= 73).



Şekil 1. Çalışmanın akış şeması

Hastaların gruplara ayrılmasında literatürde tanımlanan Rentrop sınıflandırması kullanıldı.⁹ Sınıflamaya göre, KKD 0'dan 3'e derecelendirildi. Derece 0=epikardiyal arterde herhangi bir kollateral dolaşım yok, derece 1=epikardiyal arterin sadece yan dallarının kollateral akımla doldurulması, derece 2=epikardiyal arterin gövdesinin kollateral yoluyla kısmen doldurulması, derece 3=epikardiyal damarın kollateral akım sayesinde tam olarak doldurulması olarak derecelendirildi.⁹ (Şekil 2).



Şekil 2. Koroner kollateral örnekleri

Koroner Anjiyografi

Femoral veya radyal yaklaşımla standart Judkins tekniğini kullanarak tüm hastalara deneyimli kardiyolog tarafından KAG yapıldı (GE Healthcare Innova 2100, New Jersey, USA). Anjiyografik görüntüler deneyimli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerde %50'den fazla darlık izlenmesi stenoz olarak tanımlandı.

Tanımlar

Hipertansiyon, sistolik kan basıncı 140 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan veya antihipertif ilaçların kullanımı olarak tanımlandı. Diyabet, açlık kan şekeri 126 mg / dl üzerinde olan veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı.

Hiperlipidemi, lipid düşürücü ilaç kullanmak ya da açlık total kolesterol ≥ 200 mg / dL veya trigliserit ≥ 150 mg / dL üzerinde olmak olarak tanımlandı. Sigara içiciliği ise son 6 aydan uzun süredir sigara kullanımı olarak tanımlandı.

İstatiksel Analiz

SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) uygulaması kullanılarak istatistiksel veriler elde edildi. Kolmogorov-Smirnov testi sürekli değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için kullanıldı. Analiz sonucunda elde edilen sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak; kategorik değişkenler ise yüzde ve sayı olarak ifade edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov normalite testini geçemeyen veriler ortanca ve %25-75 çeyrek değerler arası genişlik olarak ifade edilmiştir. Normal dağılıma uyan ve uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında sırasıyla t-testi ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Analizi kullanılmıştır. Değişkenlerin kollateral gelişimine etkisini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Standartlaştırılmış beta katsayılarıyla birlikte %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. P değerleri 0.05'in altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız 107 hastadan oluşuyordu (80 erkek ve 27 kadın; ortalama yaş: 64.3 ± 11.8). Hastalara ait demografik ve laboratuvar sonuçları tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında HT, diyabet, yaş ve sigara kullanıcılığı arasından fark izlenmedi ($p > 0.05$ hepsi için). 50 hastada Sağ koroner arter (RCA) en sık sorumlu lezyon olarak görülürken ardından 36 hastada sol ön inen arter (LAD) ve 21 hastada ise sirkumfleks arter (Cx) sorumlu lezyon olarak görüldü. Medikal tedavi alan hastalarda en sık kullanılan ilaç 37 hasta ile ADE inhibitörleri olduğu görüldü (Tablo 1). Yaş,

kadın cinsiyet, total kolesterol, trigliserid ve antihipertansif ilaçların kollateral gelişim üzerine etkileri incelemek için tek ve çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli regresyon analizinde total kolesterol ve ADE inhibitörleri kullanımı ilişkili bulundu. ($p=0.017$, $p<0.001$ sırasıyla). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise ilaçlar arasında ADE inhibitörü kullanımının ilişkisi gösterilmiştir (OO: 7.500, %95 GA: 2.345-23.984, $p=0.001$; Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Grup 1 (n=34 hasta) (Zayıf gelişmiş kollateral)	Grup 2 (n=73 hasta) (İyi gelişmiş kollateral)	P
Yaş (yıl)	63.9±12.2	64.4±11.6	0.825
Kadın cinsiyet n (%)	9 (26)	18 (25)	0.936
HT n (%)	20 (57)	30 (42)	0.132
DM n (%)	8 (23)	29 (40)	0.075
Sigara içimi n (%)	8 (23)	16 (22)	0.941
SVEF (%)	49.74±5.45	50.33±5.32	0.953
Glukoz mg/dL	122.93±25.65	117.20±24.34	0.494
Kreatinin (mg/dL)	0.80±0.16	0.79±0.17	0.744
HDL (mg/dl)	45.28±8.63	47.66±8.22	0.957
LDL (mg/dl)	128.60±32.02	145.20±38.66	0.239
Kolesterol (mg/dL)	209.58±52.81	234.80±46.52	0.568
TG (mg/dL)	216 (138.25-254)	197 (156-243.50)	0.981
Hemoglobin g/dL	13.04±1.32	12.89±1.55	0.529
Sorumlu lezyon, n (%)			0.616
LAD	13 (37)	23 (32)	
Cx	8 (23)	13 (18)	
RCA	13 (38)	37 (57)	
Medikal tedavi n (%)			
ADE inhibitörü	4 (11)	35 (49)	<0.001
ARB	6 (18)	8 (11)	0.366
Beta bloker	13 (38)	18 (25)	0.149
KKB	5 (14)	8 (11)	0.754
Diğerleri	6 (17)	4 (6)	0.076

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumfleks, RCA: Sağ koroner arter, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokörü

Tablo 2. Koroner kollateral gelişimi için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	p	OO	%95 GA	p	OO	%95 GA
Yaş	0.823	1.004	0.970-1.039			
Kadın cinsiyet	0.968	0.981	0.389-2.474			
DM	0.079	2.276	0.908-5.705			
HT	0.134	0.536	0.237-1.213			
Kolesterol	0.017	1.011	1.002-1.019	0.021	1.011	1.002-1.020
TG	0.572	0.999	0.994-1.003			
ADE inhibitörü	0.001	7.331	2.346-22.905	0.001	7.500	2.345-23.984
ARB	0.147	0.431	0.138-1.344			
Beta bloker	0.196	0.564	0.237-1.345			
KKB	0.638	0.750	0.226-2.487			

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, TG: Trigliserid, ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı

TARTIŞMA

Çalışmamızda, koroner anjiyografide koroner arter tam tıkanıklığı saptanan hastalarda farklı antihipertansif ilaç kullanımlarının koroner kollateral gelişimi ile arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışma sonucunda, iyi kollateral gelişimine anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), BB ve kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) katkısının olmadığı fakat ADE inhibitörü kullanımı iyi kollateral gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu.

Koroner arterlerin tam tıkalı olmasını takiben, sistolik fonksiyonlarda azalma, kapak yetmezlikleri ve istenmeyen ölümcül aritmilerin sıklığı artar. İyi gelişmiş KKD, istenmeyen olayları önleyebilir ve kalbin fonksiyonlarını devam ettirebilmesinde önemli rol oynar.¹⁰

Arteriogeneze monosit gibi inflamatuvar hücreleri önemli rol oynarlar. Diyabet ve HT tanılı hastalarında bozulmuş migrasyon neticesinde bu hastalarda kötü kollateral olması beklenir.¹¹ Bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark gösterilemedi. Hasta sayılarının az olmasının etkili olabileceğini düşünüyoruz. Hiperkolesterolemi, klasik kardiyovasküler risk faktörü olup artmış düzeylerinin anjiogenezi olumsuz etkilediği bilinmektedir.¹²

Anjiogeneze süreci, domino taşları gibi birbirini tetikleyen ardışık uyarılardan oluşur. ADE, inaktif anjiyotensin 1'i (AT1) anjiyotensin 2'ye (AT2) dönüştürür ve bradikinin aktivasyonunda önemli rol alan dipeptidil karboksipeptidazdır. Teorik olarak ADE inhibitörleri, AT2 sayısını azaltır ve bradikinin artışına neden olurlar ve ADE aktivitesinin inhibisyonu sonucunda nitroz oksit (NO) üretimi olmaktadır. NO, endotel disfonksiyonu üzerinde olumlu etkileri çalışmalarda gösterilmiştir.¹³ Ek olarak, in vitro insan koroner arterinde endotel rüptürünü takiben bradikinin artışı NO aktivasyonu sonucunda anjiogenezi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.¹⁴ Çalışmamız sonuçları in vitro çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

ARB'ler, hayvan deneylerinde miyokardiyal kapiller direnci anlamlı olarak etkileyebileceği gösterilmiştir.¹⁵ Her ne kadar kapiller direnci onarmasına rağmen

çalışmamızda da görüldüğü gibi kollateral gelişimi üzerine olumlu etkisi izlenmedi.

BB ve KKB'ler, koroner arter dilatasyonu, artmış kollateral akım ve sol ventrikül duvar stresi azalmasını sağlayarak iskemik kalp hücrelerinde önemli rol oynarlar.¹⁶ Kollateral kan akımını teorik olarak artırsalar da çalışmamızda görüldüğü gibi kollateral gelişiminin ARB'lere benzer şekilde etkileri görülmedi.

ADE inhibitörü tedavisi, kollateral gelişimine olumlu etkiler gösterebilir. ADE inhibitörleri antihipertansif ilaç olarak reçete edilse de en önemli faydaları özellikle KY ve AKS hastalarında mortaliteyi azaltmasıdır.¹⁷

Çalışmamız bazı kısıtlılıklar vardı. İlk olarak hasta sayısının az, retrospektif ve tek merkezli olmasıdır. İkinci olarak çalışmamızda hasta sayısının az olmasından dolayı tüm ADE inhibitörü, ARB, BB ve KKB hakkında bilgi sahibi değiliz. Üçüncül olarak, koroner kollateral dolaşımının değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografi gibi niceliksel yöntemler kullanılmadı. Son olarak ise çalışma hastalarımızın düzenli ve programlı fiziksel aktiviteleri olmadığından egzersizin ve süresinin koroner kollateral gelişimi üzerindeki etkisi hakkında bilgi sahibi değiliz. Çalışma sonuçlarının global olarak kullanılabilmesi için prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Başarısız girişim ya da medikal tedavi altında takip edilecek KTO hastalarında miyokard perfüzyonunda iyi gelişmiş kollaterallere ihtiyaç duyulduğundan bu hastalarda ADE inhibitörü kullanımı tercih edilebilir.

Çıkar Beyanname

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2020-02 Karar tarih:10.02.2021)

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: UK. Veri toplama/İşleme: UK. Veri analizi ve yorumlama: UK. Literatür taraması: UK. Yazım: UK. Gözden geçirme ve düzeltme: UK. Danışmanlık: UK.

KAYNAKÇA

1. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-16823.
2. Pezawas T, Diedrich A, Robertson D, et al. Risk of arrhythmic death in ischemic heart disease: a prospective, controlled, observer-blind risk stratification over 10 years. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(3):231-240.
3. Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, et al. Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):31-35.
4. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1872-1878.
5. Gürbüz AS, Alsancak Y, Öztürk S, ve ark. The relationship between coronary collateral circulation and serum endocan levels in patients with coronary chronic total occlusions. *Koşuyolu Heart J.* 2019;22(1):25-29.
6. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2017;10(1):e003529.
7. Sim HW, Zheng H, Richards AM, et al. Beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors in acute myocardial infarction managed with in-hospital coronary revascularization. *Sci Rep.* 2020;10(1):15184.
8. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):856-870.
9. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol.* 1988;61(8):677-684.
10. Nombela-Franco L, Iannaccone M, Anguera I, et al. Impact of Chronic Total Coronary Occlusion on Recurrence of Ventricular Arrhythmias in Ischemic Secondary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients (VACTO Secondary Study): Insights From Coronary Angiogram and Electrogram Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(8):879-888.
11. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(5):465-476.
12. Van Belle E, Rivard A, Chen D, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96(8):2667-2674.
13. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258-265.
14. Miura S, Matsuo Y, Saku K. Transactivation of KDR/Flk-1 by the B2 receptor induces tube formation in human coronary endothelial cells. *Hypertension.* 2003;41(5):1118-1123.

15. Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation*. 1994;89(5):2273-2282.
16. Kern MJ, Petru MA, Ferry DR, et al. Regional coronary vasoconstriction after combined beta-adrenergic and calcium channel blockade in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(6):1438-1450.
17. Bonnefoy E, Kirkorian G. La mortalité des syndromes coronariens aigus [Mortality of myocardial infarction]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2011;60(6):311-316.

The Effects of Carotid Endarterectomy Surgery on Cerebral Oxygenation, Randomized Clinical Trial

Karotis Endarterektomi Cerrahisinin Serebral Oksijenizasyon Üzerine Etkileri, Randomize Klinik Çalışma

Gonca KAYA MERT¹  Onur AVCI²  Oğuz GÜNDOĞDU²  Ahmet Cemil İŞBİR² 

İclal ÖZDEMİR KOL²  Sinan GÜRSOY²  Kenan KAYGUSUZ² 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı kross-klemp (KK) süresi ile Near Infrared Spektroskopi (NIRS) değerlerinin Karotis Endarterektomi cerrahisi (KEA) sırasında nasıl değiştiğini gözlemlemektir.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Genel anestezi induksiyonu öncesi sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve bölgesel oksijen saturasyonu (rSO₂) değerleri sağ ve sol taraf olarak kaydedildi. Aynı parametreler karotis KK öncesi, karotis KK başlangıcının 3. dakika, 5. dakika, 10. dakikasında, kross klemp kalktıktan sonra 1. ve 5. dakikada ve postoperatif olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan ve sağ taraftan cerrahi geçiren (n:11) hastaların sağ taraf ortalama rSO₂ değerleri arası farklılık anlamlı bulundu (p<0.05). Çalışmaya alınan ve sol taraftan cerrahi geçiren (n:19) hastaların sol taraf ortalama rSO₂ değerleri arası farklılık anlamlı bulundu (p<0.05). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde postoperatif nörolojik komplikasyon izlenmemiştir.

Sonuç: Sonuç olarak genel anestezi altında KEA cerrahisi yapılan hastalarda KK sırasında serebral oksijen saturasyonunda belirgin bir düşüş olduğunu, KK açılmasının ardından serebral oksijen saturasyonunun bazal değere tekrar ulaştığını veya bazal değerin de üzerine çıktığını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: carotis endarterectomy; near-infrared spektroskopi; serebral iskemi

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to assess how NIRS values changed with cross-clamp (CC) duration in carotid endarterectomy (CEA) surgeries.

Materials and Methods: The study included 30 patients. Before induction of general anesthesia, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), peripheral oxygen saturation (SpO₂), and regional oxygen saturation (rSO₂) values were recorded as right and left sides. The same parameters were recorded before the carotid CC, at the 3rd, 5th, and 10th minutes of the carotid CC, and at the 1st and 5th minutes after the cross-clamp removal postoperatively.

Results: When the rSO₂ values of the study participants were measured at different times, there was a significant difference (p<0.05) between the right-sided mean rSO₂ values of the patients who underwent right-sided surgery (n=11). There was also a significant difference (p<0.05) between the left-sided mean rSO₂ values of the patients who underwent left-sided surgery (n=19).

Conclusion: We discovered that there was a significant decrease in cerebral oxygen saturation during CC in patients who had CEA surgery under general anesthesia and that cerebral oxygen saturation reached or exceeded the basal value after the CC was opened.

Keywords: carotid endarterectomy; cerebral ischemia; near-infrared spectroscopy

Received: 01.11.2021; Accepted: 13.01.2022

¹ Sivas Numune Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Sivas, Turkey.

² Cumhuriyet University School of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Sivas, Turkey.

Corresponding Author: Assistant professor Oğuz Gündoğdu, Cumhuriyet University School of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Sivas, Turkey. e-mail: droguzgundogdu@gmail.com

How to cite: Kaya Mert G, Avcı O, Gündoğdu O, İşbir AC, Özdemir Kol İ, Gürsoy S, Kaygusuz K. The effects of carotid endarterectomy surgery on cerebral oxygenation, randomized clinical trial. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):143-149. DOI: 10.46332/aemj.1017231

INTRODUCTION

Carotid artery stenosis is one of the leading causes of cerebrovascular disease, accounting for 20-25 percent of all strokes.¹ There are three options for treating carotid artery stenosis. These are as follows: medical, endarterectomy, and endovascular stenting. Conditions such as symptomatology, degree of stenosis, and risk factors are considered in treatment selection.

Carotid endarterectomy (CEA) is a surgical procedure used to reduce the risk of cerebral infarction in patients with carotid artery stenosis.² In the works of the North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) and the European Carotid Surgery Trial (ECST), it is indicated that carotid endarterectomy is superior to medical treatment in terms of preventing ischemic stroke in patients with symptomatic internal carotid artery (ICA) stenosis greater than 70% on Doppler ultrasonography (USG).^{3,4} Carotid endarterectomy procedures can be performed under general or regional anesthesia. It has not been demonstrated that the anesthesia technique used causes a significant difference in the proportion of patients who have a stroke or die within 30 days of surgery. Studies revealed that in selecting anesthesia techniques, surgeons could choose the appropriate anesthesia technique based on their personal preferences and the patients' clinical conditions.⁵

The most serious complication of CEA surgeries is stroke, which occurs as a result of cerebral embolism or hypoperfusion during intra-operative carotid artery cross-clamping (CC) and is reported to occur at a rate of 2-3%.^{6,7} Thus, early diagnosis of cerebral hypoperfusion or embolism that may occur during the CC process is critical in avoiding potential neurological damage and more severe cerebral damage.⁸ For this purpose, in CEA surgeries, various cerebral monitoring methods such as electroencephalogram (EEG), which evaluates brain perfusion and functions, somatosensory evoked potentials (SSEPs), Transcranial Doppler (TCD), which directly evaluates cerebral blood flow, jugular venous oxygen saturation (SjvO₂), which provides information about cerebral oxygen metabolism and regional cerebral oximetry (NIRS), have been used.

The aim of this study is to monitor the changes in cerebral oxygen saturation using NIRS monitoring in carotid endarterectomy cases performed under general anesthesia and research how NIRS values changed with CC duration in CEA surgeries.

MATERIALS and METHODS

This randomized clinical trial was approved by Sivas Cumhuriyet University Ethics Committee with the decision dated 19.03.2019 and numbered 2019-03/08.

The study included thirty adult ASA (American Society of Anesthesiologists) II – III patients who will undergo carotid endarterectomy surgery under general anesthesia. Patients with uncontrolled cardiovascular, respiratory, and metabolic diseases, any intracranial pathology, and difficult airway criteria, patients with preoperative hemoglobin value less than 10 g/dl and greater than 17 g/dl, and patients who refused to participate in the study were excluded.

Prior to the study, the participants were informed verbally and in writing about all aspects of the study, and an informed consent document was regulated. This study was designed in accordance with the 2008 Declaration of Helsinki.

Age, weight, gender, ejection fraction, hemoglobin values, and carotid stenosis grades of the patients who were evaluated preoperatively were recorded. Premedicated patients who will undergo carotid endarterectomy surgery under general anesthesia are taken to the operating table and after respiratory and cardiac monitoring are provided, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and peripheral oxygen saturation (SpO₂) and regional oxygen saturation (rSO₂) values were recorded as right and left sides. The patient was intubated with the appropriate endotracheal tube and connected to the anesthesia device after 2 minutes of preoxygenation, and the end-tidal carbon dioxide (etCO₂) value was also recorded. These values were taken as baseline values. The same procedures were measured and recorded prior to the carotid CC, at the 3rd, 5th, and 10th minutes during the carotid CC, 1 minute after the CC was removed, 5 minutes after the CC was removed,

and postoperatively.

Thiopental sodium (Pental Sodium İbrahim Etem Ulaga 1gr/1flk) at a dose of 5-7 mg/kg was used in the induction of anesthesia and fentanyl (Talinat Vem, 0.5mg/10ml) at a dose of 1-1.5 microgram/kg was used in suppressing the stress response in patients who had been premedicated by intramuscular administration of midazolam (Midolam Pharmada, 5 mg/1ml) at a dose of 0.025-0.05 mg/kg half an hour before the surgery. As a muscle relaxant, 0.5 mg/kg rocuronium bromide (Myocron Vem 50 mg/5 ml) was used. In the maintenance of anesthesia, 2% sevoflurane was used. Following standard anesthesia induction and muscle relaxant administration, the patients were intubated with the appropriate endotracheal tube. Afterward, anesthesia was maintained. Tidal volume was set to 6 ml/kg, etCO₂ values to 30-45 mmHg, and PEEP (Positive End Expiratory Pressure) values to 5 cmH₂O on the mechanical ventilator. Sugammadex (Bridion Schering-plough 100 mg/ml) was administered to the patients after the operation at a dose of 2 mg/kg to antagonize the effect of the muscle relaxant.

Hemodynamic and respiratory data of the study were obtained from the Drager brand XL model monitor. A Somanetics InVivo Oximeter brand device was used to assess the rSO₂ values of the patients.

Statistical Analysis

When the obtained data were uploaded into the SPSS program and the parametric test assumptions were met in the data evaluation (Kolmogorov-Smirnov), the significance test of the difference between two means in independent groups, variance analysis for repeated measurements, the Bonferroni test to determine which measurement or measurement groups make a difference when an important decision is made as a result of the analysis, when Friedman test that parametric test assumptions could not be met, the Wilcoxon test was applied, the margin of error was set to 0.05.

RESULTS

The study included 12 female and 18 male patients. Of the

patients, 11 had surgery on the right side and 19 had surgery on the left side. The demographic data of the participants are presented in Table 1.

There was no significant correlation found between preoperative hemoglobin values, ejection fractions, systolic and diastolic blood pressures, mean arterial pressure, heart rates, end-tidal carbon dioxide, and cerebral oxygen saturation in the study participants.

Table 1. Demographic data of the patients.

Variables	n	Minimum	Maximum	Mean ± SD
Age (year)	30	40.00	81.00	68.43 ± 8.67
Weight (kilogram)	30	56.00	110.00	74.23 ± 12.53
Preoperative hgb (g/dL)	30	10.90	15.50	13.30 ± 1.12
EF (%)	30	45.00	58.00	53.86 ± 2.73
Cross-clamp duration (minute)	30	7.00	14.00	9.96 ± 1.94

EF: ejection fraction
hgb: hemoglobin
SD: Standard deviation

There was a significant difference ($p < 0.05$) between the participants' MAP values that were measured at different times. The mean baseline MAP value was found to be 106.00±14.24 mmHg, mean MAP value before cross-clamp was found to be 95.43±13.98 mmHg, mean MAP value at 3 minutes was found to be 88.06±15.05 mmHg, mean MAP value at 5 minutes was found to be 83.73±12.31 mmHg, mean MAP value at 10 minutes was found to be 83.00±11.78 mmHg, mean MAP value after cross-clamp1 was found to be 85.16±14.95 mmHg, mean MAP value after cross-clamp5 was found to be 94.03±15.40 mmHg, and postoperative mean MAP value was found to be 95.43±16.65 mmHg.

The mean HR value of study participants was measured postoperatively as 84.10 beats/min at the highest and 78.06 beats/min at the lowest at the fifth minute of cross-clamp. The difference in heart rate values measured at different times in the study participants was found to be insignificant ($p > 0.05$).

When the right-sided rSO₂ values of the study participants measured at different times were compared, there was a significant difference ($p < 0.05$). The mean right-sided rSO₂ values of all patients are shown in Table 2.

Table 2. Right-side cerebral oxygen saturation values (rSO₂)*

Variables	n	Minimum	Maximum	Mean ± SD
BSLrSO ₂	30	43.00	85.00	66.90 ± 9.70
BCCrSO ₂	30	44.00	86.00	68.43 ± 9.37
3.min. rSO ₂	30	40.00	79.00	64.96 ± 9.52
5.min. rSO ₂	30	41.00	96.00	65.00 ± 11.31
10.min. rSO ₂	17	49.00	76.00	63.52 ± 9.28
ACC1.min. rSO ₂	30	51.00	79.00	67.16 ± 7.08
ACC5.min. rSO ₂	30	56.00	79.00	68.96 ± 6.86
POSTOP.rSO ₂	30	58.00	80.00	69.70 ± 5.80

BSL: basal value,
 BCC: Before cross-clamp,
 3. min. ,5.min. ,10.min.: 3rd, 5th and 10th minutes of cross-clamp,
 ACC1.min and ACC5.min.: 1st and 5th minutes after cross-clamp,
 POSTOP: end of the operation,
 SD: Standard deviation
 *(p<0.05)

When the left-sided rSO₂ values of the study participants measured at different times were compared, there was a significant difference between basal rSO₂ and other measurements (p<0.05). The mean left-sided rSO₂ values of all patients are shown in Table 3.

Table 3. Left-Side cerebral oxygen saturation (rSO₂)*

Variables	n	Minimum	Maximum	Mean ± SD
BSLrSO ₂	30	49.00	81.00	65.70 ± 8.27
BCCrSO ₂	30	48.00	79.00	67.06 ± 7.93
3.min. rSO ₂	30	35.00	79.00	61.93 ± 8.95
5.min. rSO ₂	30	32.00	77.00	61.40 ± 8.83
10.min. rSO ₂	17	38.00	73.00	61.11 ± 8.27
ACC1.min. rSO ₂	30	44.00	80.00	67.16 ± 7.71
ACC5.min. rSO ₂	30	59.00	83.00	70.10 ± 6.48
POSTOP.rSO ₂	30	59.00	83.00	70.90 ± 6.00

BSL: basal value,
 BCC: Before cross-clamp
 3. min., 5. min., 10. min.: 3rd, 5th and 10th minutes of cross-clamp,
 ACC1.min and ACC5.min.: 1st and 5th minutes after cross-clamp,
 POSTOP: end of the operation,
 SD: Standard deviation
 *(p<0.05)

The lowest mean rSO₂ value of the study participants at the 10th minute of the cross-clamp on the right was 663.52±9.28% and 61.11±8.2% at the 10th minute of the cross-clamp on the left. The difference in mean right and left rSO₂ values measured at different times in the study participants was found to be insignificant (p>0.05).

There was a significant difference (p<0.05) between the

right-sided mean rSO₂ values of the study patients who underwent right-sided surgery (n=11) (Figure 1).

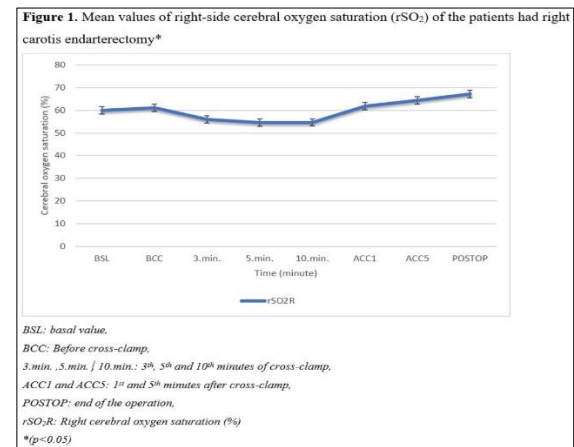


Figure 1. Mean values of right-side cerebral oxygen saturation (rSO₂) of the patients who had right carotid endarterectomy

The lowest mean rSO₂ values on the right side of the patients included in the study who underwent right-sided surgery were measured as 54.67±5.99% at the 10th minute of cross-clamp, and the highest mean rSO₂ value was measured as 67.09±5.92% postoperatively (Table 4).

Table 4. Right-side cerebral oxygen saturation of the patients had right carotid endarterectomy*

Variables	Minimum	Maximum	Mean ± SD
BSLrSO ₂	43.00	78.00	59.82 ± 10.58
BCCrSO ₂	44.00	76.00	61.00 ± 10.15
3.min. rSO ₂	40.00	70.00	55.91 ± 8.84
5.min. rSO ₂	41.00	68.00	54.64 ± 8.02
10.min. rSO ₂	49.00	65.00	54.67 ± 5.99
ACC1.min. rSO ₂	51.00	74.00	61.73 ± 5.95
ACC5.min. rSO ₂	56.00	79.00	64.36 ± 6.45
POSTOP.rSO ₂	60.00	80.00	67.09 ± 5.92

BSL: basal value,
 BCC: Before cross-clamp
 3. min., 5. min., 10. min.: 3rd, 5th and 10th minutes of cross-clamp,
 ACC1.min and ACC5.min.: 1st and 5th minutes after cross-clamp,
 POSTOP: end of the operation,
 SD: Standard deviation
 *(p<0.05)

There was an insignificant difference (p>0.05) between the left-sided mean rSO₂ values of the patients who underwent right-sided surgery (n=11).

There was a significant difference (p<0.05) between the left-sided mean rSO₂ values of the patients who underwent left-sided surgery (n=19) (Figure 2).

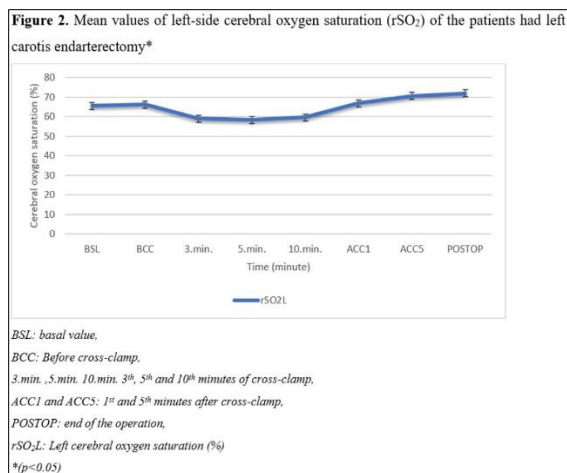


Figure 2. Mean values of left-side cerebral oxygen saturation (rSO₂) of the patients who had left carotis endarterectomy

The lowest mean rSO₂ values on the left side of the patients included in the study who underwent left-sided surgery were measured as 58.26±8.45% at the 5th minute of cross-clamp, and the highest mean rSO₂ value was measured as 71.89±6.77% postoperatively (Table 5).

Table 5. Left-side cerebral oxygen saturation of the patients had left carotis endarterectomy*

Variables	Minimum	Maximum	Mean ± SD
BSLrSO ₂	49.00	80.00	65.47 ± 8.85
BCCrSO ₂	48.00	79.00	66.11 ± 8.61
3.min. rSO ₂	35.00	68.00	58.89 ± 8.65
5.min. rSO ₂	32.00	67.00	58.26 ± 8.45
10.min. rSO ₂	38.00	68.00	59.55 ± 8.71
ACC1.min. rSO ₂	44.00	76.00	66.74 ± 8.67
ACC5.min. rSO ₂	59.00	79.00	70.58 ± 6.52
POSTOP.rSO ₂	59.00	83.00	71.89 ± 6.77

BSL: basal value,
BCC: Before cross-clamp
3. min., 5. min., 10. min.: 3rd, 5th and 10th minutes of cross-clamp,
ACC1.min and ACC5.min.: 1st and 5th minutes after cross-clamp,
POSTOP: end of the operation,
SD: Standard deviation
*(p<0.05)

There was an insignificant difference (p>0.05) between the right-sided mean rSO₂ values of the patients who underwent left-sided surgery (n=19).

There was no statistically significant correlation between the calculated decrease percentages of rSO₂ and the surgical side stenosis degrees of the patients included in the study.

The differences between the baseline rSO₂ values measured on the surgical side of the patients included in the study and the lowest rSO₂ values measured during the cross-clamp were calculated. (Δ rSO₂:baseline rSO₂-lowest measured rSO₂)/baseline rSO₂×100). The calculated difference is 27.8% at most, while it is 2.89% at the minimum. There was no decrease in rSO₂ during the cross-clamp in one patient according to baseline. The mean rSO₂ decrease was discovered to be 10.9%. There was a decrease of more than 20% in 3 of the patients included in the study compared to baseline. The lowest rSO₂ percentages measured during baseline and cross-clamping in these 3 patients were found to be 24.5%, 27.02%, and 27.8%, and the cross-clamp times of these patients were reported as 10 minutes, 8 minutes, and 11 minutes, respectively. None of the cases required shunt decision intraoperatively.

DISCUSSION

In this study, we used NIRS monitorization to assess the changes in cerebral oxygenation with CC duration in CEA surgeries. It is obvious that rSO₂ decreases when the CC duration increases. But this increase in Δ rSO₂ was not efficient for making a shunt decision by the surgeon.

General anesthesia applications have been preferred for the majority of patients as the choice of anesthesia in patients undergoing CEA surgery in recent years. Choosing general anesthesia applications provides advantages such as airway control, control of blood pressure and heart rate, especially in patients with coronary artery disease, providing comfort for the patient and surgeon, and providing brain protection with sodium thiopental.⁵ Regardless of anesthesia used, the use of monitoring methods that provide information about the cerebral status and early detection of neurological deficits is an essential and basic principle during CEA surgeries.⁵

All procedures performed under general anesthesia have the potential to impair brain perfusion, particularly in elderly patients.^{9,10} However, the brain is rarely monitored in routine practice. Monitoring cerebral oxygen saturation during the intraoperative period has been shown in numerous studies to be an appropriate and useful method. NIRS monitoring is a non-invasive analysis method that demon-

strates regional cerebral oxygenation offering brain oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin tissue concentrations and weighted venous values.^{11,12}

In their study titled "Use of NIRS in Awake Carotid Endarterectomy Surgery," Robert et al.¹³ included 16 patients. The surgical side rSO₂ values of patients were observed to be baseline 69.1±1.8 before the cross-clamp, to be 64±1.2 at the 1st minute of cross-clamp, to be 63±1.4 at the 5th minute of cross-clamp, to be 64±1.5 at the 10th minute of cross-clamp, to be 63±1.3 at the 15th minute of cross-clamp, and to be 67±1.6 post-cross-clamp. rSO₂ values during CC decreased statistically significantly according to baseline rSO₂ values, but they returned to their former levels after CC. Unlike Robert et al., our study calculated basal systolic blood pressure as 154.1±13.3 mmHg, basal diastolic blood pressure as 77.0±11.5 mmHg, and mean basal blood pressure as 106.0±14.2 mmHg. SBP in patients decreased significantly according to baseline at all times measured (p<0.05), except for the difference between the postoperative measured value and the baseline value, which was insignificant (p>0.05). We believe that the difference between our study and the study of Robert et al. is because, in the study of Robert et al., the patients were awake during the surgery, whereas, in our study, the patients were under general anesthesia. In addition, in our study, the MAP values of the patients were found to be 95.43±13.9 mmHg pre-cross-clamp, to be 83.73±12.3 mmHg during CC, to be 85.16±14.9 mmHg post-cross-clamp and there was no correlation found between these values and rSO₂.

Pedrini et al.¹⁴ investigated the effectiveness of NIRS monitoring in predicting ischemia and shunt requirement during CEA surgery in their study with 473 patients in 2012. In this study, a 20% decrease in rSO₂ in NIRS monitoring was used as a reference for shunt indication, and a shunt was required in 41 of 473 patients. The study concluded that the use of NIRS can be a guide in the decision of ischemia and shunt requirements in CEA surgery.

Radak et al.¹⁵ argued in their 2012 study of 94 patients that the use of NIRS could be used to predict the need for a shunt in CEA cases, and they predicted that the decrease in the baseline rSO₂ value should be 20% or more during CC for shunt indication.

The mean rSO₂ decrease in our study was found to be 10.9%. While the calculated difference is 27.8% at most, it is 2.89% at the lowest. No significant correlation between the calculated decrease percentages of rSO₂ and the surgical side stenosis degrees of the patients was observed in our study. We believe this is due to the effect of contralateral stenosis on the decrease in the rSO₂ value.

In their study conducted in 2004 and included 594 patients, Mille et al.¹⁶ investigated which rSO₂ threshold value is critical in NIRS monitoring in carotid endarterectomy cases. In the study, the mean baseline rSO₂ value before the cross-clamp was 67.9±6.8, while the lowest mean rSO₂ value during CC was found to be 59.5±7.2. The mean rSO₂ value after removing the cross-clamp was found to be 67.7 6.7, which was close to the baseline value. The highest decrease in this study was around 12% during CC according to the baseline rSO₂ value, and no patient required a shunt. Neurological incidents did not occur in any of the patients preoperatively or postoperatively. As a result, Mille et al. concluded that using NIRS in CEA surgery would be a guide for patients.

In our study, the decreases in rSO₂ values during cross-clamp according to the surgical-sided baseline values were found to be statistically significant (p<0.05). (CC 3rd min. p:0.021, CC 5th min. p:0.009, CC 10th min. p=0.024). It was observed that rSO₂ values returned to the baseline values after cross-clamp. A 20% decrease in rSO₂ in NIRS monitoring was considered a critical value for cerebral desaturation in our study. The mean rSO₂ decrease of the patients included in the study was found to be 10.9%. A decrease of 20% or more in rSO₂ was observed in 3 of the 30 patients included in the study. The need for a shunt in surgery was discussed, but since the cross-clamp time was anticipated to be short and the potential risks of shunt application were considered, the surgical procedure was completed without implementing shunt on the patients. The shunt helps minimize cerebral hypoperfusion during carotid cross-clamping in CEA, but it complicates the procedure, prolongs the duration, and may increase the risk of stroke.¹⁷ In our study, the rSO₂ decreased percentages of these three patients, calculated using the lowest rSO₂ measured during baseline and cross-clamping, were 24.5 percent, 27.02 percent, and 27.8 percent, respectively, and

their cross-clamp times were 10 minutes, 8 minutes, and 11 minutes, respectively. But even if there is an increase in ΔrSO_2 higher than 20%, shunt decision was not made by the surgeon. Because the surgeries were made under general anesthesia, neurological symptoms can not appear. There was no neurological deficit observed when the patients were evaluated after the operation.

In this study, we discovered that there was a significant decrease in cerebral oxygen saturation during cross-clamping in a small number of patients undergoing carotid endarterectomy under general anesthesia and that cerebral oxygen saturation returned to or exceeded baseline value after the opening of cross-clamping. We believe that the percentage of decrease in the rSO_2 during CC and the duration of the CC is effective in making the shunt decision in patients under general anesthesia. In our study, we concluded that changes in the rSO_2 value do not correspond to changes in hemodynamics.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

We thank all the members of the anesthesiology departments.

Ethics Committee Permission

This randomized clinical trial was approved by Sivas Cumhuriyet University Ethics Committee with the decision dated 19.03.2019 and numbered 2019-03/08.

Authors' Contributions

Concept/Design: GKM, OA, OG. Data Collection and/or Processing: Cİ, İÖK, SG, KK. Data analysis and interpretation: GKM, OA, OG. Literature Search: Cİ, İÖK, SG. Drafting manuscript: GKM, OA, OG. Critical revision of the manuscript: Cİ, İÖK, OG.

REFERENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):18-209.
2. Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke*. 2011;42(3):675-680.
3. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-453.
4. Farrell B, Fraser A, Sandercock P, et al. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379-1387.
5. Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12): CD000126.
6. Meershoek AJA, Waard DD, Trappenburg J, et al. Clinical Response to Procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy: A Delphi Consensus Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;62(3):350-357.
7. Rémy P, Benjamin P, Yann LT, et al. Predictive Factors of Silent Brain Infarcts after Asymptomatic Carotid Endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg*. 2018;51:225-233.
8. Estruch-Pérez MJ, Barberá-Alacreu M, Ausina-Aguilar A, Soliveres-Ripoll J, Solaz-Roldán C, Morales-Suárez-Varela MM. Bispectral index variations in patients with neurological deficits during awake carotid endarterectomy. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2010;27(4):359-363.
9. Fu H, Fan L, Wang T. Perioperative neurocognition in elderly patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(1):24-29.
10. Wu L, Zhao H, Weng H, Ma D. Lasting effects of general anesthetics on the brain in the young and elderly: "mixed picture" of neurotoxicity, neuroprotection and cognitive impairment. *J. Anesth*. 2019;33(2):321-335.
11. Kim W, Taw B, Yokosako S, et al. The future of non-invasive cerebral oximetry in neurosurgical procedures: A systematic review. *MNI Open Research*. 2018;2(3):3.
12. Redford D, Paity S, Kashif F. Absolute and trend accuracy of a new regional oximeter in healthy volunteers during controlled hypoxia. *Anesth. Analg*. 2014;119(6):1315-1319.
13. Carlin RE, McGraw DJ, Calimlim JR, Mascia MF. The use of near-infrared cerebral oximetry in awake carotid endarterectomy. *J. Clin. Anesth*. 1998;10(2):109-113.
14. Pedrini L, Magnoni F, Sensi L, et al. Is Near-Infrared Spectroscopy a Reliable Method to Evaluate Clamping Ischemia during Carotid Surgery? *Stroke Res Treat*. 2012;2012:156975.
15. Radak D, Sotirovic V, Obradovic M, Isenovic ER. Practical use of near-infrared spectroscopy in carotid surgery. *Angiology*. 2014;65(9):769-772.
16. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, et al. Near-infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2004;27(6):646-650.
17. Ritter JC, Green D, Slim H, Tiwari A, Brown J, Rashid H. The role of cerebral oximetry in combination with awake testing in patients undergoing carotid endarterectomy under local anaesthesia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2011; 41(5):599-605.

Posterior Yaklaşımla Uygulanan Lomber Disk Protezlerinde Füzyon Oranları

Fusion Rates in Lumbar Disc Prosthesis Applied by Posterior Approach

İhsan CANBEK¹  Hakan AK²  İskender Samet DALTABAN³  Soner YAYCIOĞLU⁴ **ÖZ**

Amaç: Cerrahi gerektiren dejeneratif disk hastalığında sadece diskektomi yapılması yeterli olduğu gibi ilgili seviyede hareketin devamlılığını koruma, nüks ve komşu seviye hastalığı gelişimini engelleme amaçları ile lomber disk protezleri kullanılabilir. Bu çalışmada posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerindeki füzyon oranları değerlendirilmiştir.

Araçlar ve Yöntem: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1 Haziran 2016 ve 31 Ekim 2020 yılları arasında tek seviye lomber disk protezi uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Füzyon gelişiminin varlığı bilgisayarlı tomografi tetkiklerine dayanılarak konuldu. İstatiksel analizde SPSS 25 kullanıldı ki-kare ve lineer regresyon testleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 94 hasta dahil oldu. Bunların 48'i (%51) erkek 46 tanesi (%48.9) ise kadın cinsiyette idi. Lomber (L)3-4 (n=9), L4-5 (n=60) ve L5-Sakral(S)1 (n=25) seviyelerine protez uygulamasının yapıldığı belirlendi. 12 (%12.7) hastada daha önce diskektomi öyküsü mevcuttu. 10 (%10.6) hastada füzyon geliştiği belirlendi. Füzyon gelişim zamanının ortalama 13±6.6 ay (minimum 2-maksimum 25 ay) olduğu tespit edildi. Füzyon gelişimi ile yaş, cinsiyet, takip süresi ve eski operasyon öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p=0.15, p=0.20, p=0.24 ve p=0.35).

Sonuç: Posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerinde 2 ay gibi çok kısa bir sürede ve azımsanamayacak oranda füzyon gelişebilmektedir. Füzyon gelişim oranının cinsiyet, yaş, takip süresi ve geçirilmiş diskektomi öyküsü ile ilişkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: füzyon; lomber disk protezi; posterior

ABSTRACT

Purpose: In lumbar herniation which requires surgery, only simple discectomy may be sufficient; however, lumbar disc prostheses are used to protect the continuity of movement at the relevant level and to prevent recurrence and development of adjacent level disease. In this study, the fusion rates of lumbar disc prostheses applied by posterior approach were evaluated.

Materials and Methods: Patients who underwent single-level lumbar disc prosthesis in Yozgat Bozok University School of Medicine Hospital between June 1, 2016 and October 31, 2020 were retrospectively scanned. The presence of fusion development was determined based on the computerized tomography examinations. SPSS 25 was used for statistical analysis, chi-square and linear regression tests were performed.

Results: A total of 94 patients were included in the study. 48 of them (51%) were male and 46 of them (48.9%) were female. It was determined that prosthesis was applied to Lumbar (L)3-4 (n=9), L4-5 (n=60) and L5-Sacral(S)1 (n=25) levels. 12 patients (12.7%) had a previous history of discectomy. It was determined that fusion developed in 10 (10.6%) patients. The mean fusion development time was 13±6.6 months (minimum 2-maximum 25 months). There was no statistically significant difference between fusion development and age, gender, follow-up period and previous operation history (p=0.15, p=0.20, p=0.24 and p=0.35, respectively).

Conclusion: In lumbar disc prostheses applied posteriorly, fusion can develop at a considerable rate, even for a very short time such as 2 months. The rate of fusion development was not related to gender, age, follow-up period, and history of previous discectomy.

Keywords: fusion; lumbar disc prosthesis; posterior

Gönderilme tarihi: 01.11.2021; Kabul edilme tarihi: 13.01.2022

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.

² Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye.

³ Trabzon Kaşüstü Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Trabzon, Türkiye.

⁴ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.

Sorumlu Yazar: İhsan Canbek, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.
e-posta: drihsancanbek@gmail.com

Makaleye atf için: Canbek İ, Ak H, Daltaban İS, Yaycıoğlu S. Posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerinde füzyon oranları. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):150-153. DOI:10.46332/aemj.1017364

GİRİŞ

Lomber dejeneratif disk hastalığı (LDDH) annüler fissür, nükleus pulpozusun dejenerasyonu ve herniasyonu gibi nedenlerle dejenere olmuş diskin bel ve/veya bacak ağrısına yol açması demektir.¹

LDDH'nın geleneksel cerrahi tedavi yaklaşımı dekompresyondur.^{2,3} Bununla birlikte intervertebral disk kısıtlı da olsa mevcut segmentine hareketlilik sağlayarak fonksiyonel birimin birincil stabilizatörüdür. Biyomekanik çalışmalar ayakta durur pozisyonunda bir kişide vertebra korpusları ve intervertebral disklerden oluşan anterior kolonun vücut ağırlığının çoğunu taşıdığını göstermektedir.⁴ Bu nedenle de diskin korunmasının veya diskin görevlerini idame ettirebilecek, disk yerine kullanılacak yapay bir cihazın ne kadar önemli olduğu aşikardır. Bu amaçla 1950'lerden beri çeşitli lomber disk protezleri denenmektedir. İlk denemeler başarısızlıkla sonuçlanmış olmaları nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.⁵ Sonrasında çok farklı lomber disk protezleri denenmiş ve halen de denenmeye devam etmektedir.⁶

İdeal bir disk protezinden beklenen özellikler arasında kolay uygulanabilme, çıkarımının kolay olması, komplike olmaması, nükleus izin vermemesi, komşu seviyeleri non-fizyolojik yüklenmelerden koruyabilmesi, disk yüksekliğini koruyabilmesi ve normal hareket açıklığını idame ettirebilmesi sayılabilir.⁷⁻⁹ Lomber disk protezleri çoğunlukla anterior Charité yapay disk veya Flexicore gibi anterior yoldan uygulanan protezlerdir.^{10,11} Bununla birlikte posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezleri ile ilgili literatürde sınırlı çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmamızda posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerinde istenmeyen bir etki olan füzyon gelişiminin hız ve oranları, buna etki eden faktörler ve komplikasyonlar geriye dönük olarak araştırılmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma için Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.07.2020 tarihli ve '2017-KAEK-189-2020.07.22-01' karar numarası ile onay alındı. 3. basamak sağlık kuruluşu olan hastanemizde, 1 Haziran 2016 ve 31 Ekim 2020 yılları arasında tek seviye lomber disk

protezi uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastalarda füzyon gelişim zamanları, yaş, cinsiyet, geçirilmiş diskektomi öyküsü ve intraoperatif gelişen komplikasyon varlığı araştırıldı. Füzyon gelişiminin varlığı hasta kontrollerinde çekirtilmiş olan bilgisayarlı tomografi tetkiklerine dayanılarak konuldu. Eksik dosya kaydı veya radyolojik verileri olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analiz için SPSS® Statistics Versiyon 25 (IBM SPSS Statistics 25.0, IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Ortalama±Standart Sapma (SD) olarak ifade edilen sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Veri dağılımının normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi ve lineer regresyon testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 94 hasta dahil oldu. Bunların 48'i (%51) erkek 46 tanesi (%48.9) ise kadın cinsiyette idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 51.4 (min 34-maks 65) idi. L3-4 (n=9), L4-5 (n=60) ve L5-S1 (n=25) seviyelerine protez uygulamasının yapıldığı belirlendi. 12 hastada (12.7) daha önce diskektomi öyküsü mevcuttu. 5 (%5.3) hastada operasyon esnasında dura defekti olduğu tespit edildi. Dura defekti olan vakalardan 3 tanesi öncesinde diskektomi öyküsü olan hastaydı. Bunlarda dura defektinin laminektomi esnasında gelişmiş olduğu belirlendi. Diğer iki hastanın birinde dura defektinin yine laminektomi esnasında diğerinin ise protez yerleştirilmesinden sonra protez tutucu alet çıkarılırken olduğu tespit edildi. Hiçbir hastada beyin omurilik sıvısı fistülü oluşmadığı tespit edildi. 1 hastada operasyondan 3 ay sonra protez materyalinin geri kayma neticesinde çıkarıldığı tespit edildi. Ortalama takip süresi 17±6.1 ay (min 16-maks 52 ay) idi. 10 (%10.6) hastada füzyon geliştiği belirlendi (Tablo 1). Füzyon gelişim zamanının ortalama 13±6.6 ay (minimum 2-maksimum 25 ay) olduğu tespit edildi (Resim 1). Füzyon gelişimi ile yaş, cinsiyet, takip süresi ve eski operasyon öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p=0.15, p=0.20, p=0.24 ve p=0.35).

Tablo1. Füzyon gelişen hastaların sırasıyla yaş, cinsiyet, protez uygulanan mesafe ve füzyon gelişim zamanı verileri

Sıra no	Yaş	Cinsiyet	Protez Uygulanan Mesafe	Füzyon Gelişim Zamanı
1	34	Erkek(E)	Lomber (L)5 - Sakral(S)1	13. ay
2	63	E	L3-4	15. ay
3	34	E	L3-4	8. ay
4	60	E	L3-4	5. ay
5	65	E	L4-5	13. ay
6	38	Kadın(K)	L4-5	25. ay
7	58	K	L3-4	16. ay
8	37	E	L4-5	18. ay
9	62	K	L4-5	2. ay
10	67	E	L4-5	15. ay

**Resim 1.** L4-5 mesafesine posterior yoldan protez konmuş bir olguda posterior uç plakların füzyona gittiği görülmektedir (olgu 37 yaşında olup 18 ay sonra füzyon tespit edilmiştir).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerinde 2 ay gibi çok kısa bir sürede dahi azımsanamayacak oranda füzyon gelişebileceğini ve füzyon gelişim oranının cinsiyet, yaş, takip süresi ve diskektomi öyküsü ile ilişkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Posterior yoldan uygulanan lomber disk protezinde olası komplikasyonlar arasında laminektomi ve foraminotomi esnasında gelişebilecek dural yırtılma ve kök hasarı ilk karşılaşılabileceğimiz komplikasyonlardandır. Bu komplikasyonlar protez uygulamasına özel değildir, geleneksel dekompresyon cerrahisinde de görülmektedir. Strömqvist ve ark.'nın prospektif çalışmasından lomber disk hernisi cerrahisinde dural hasar oranı %2.7'dir. Öncesinde cerrahi geçirmiş hastalarda ise 2 kat daha fazla oranda hasar görüldüğü ve %5 olduğu rapor edilmiştir.¹² Çalışmamızda ise

94 hastanın 5 tanesinde dural hasar olduğu (%5.3) tespit edilmiştir. 3 vakanın daha önce diskektomi geçirdiği belirlenmiştir. Dural hasar oranı literatüre benzer olarak görünmektedir. Bununla birlikte posterior yoldan disk protezi uygulanan hastalarda protezin daha rahat uygulanabilmesi açısından kısmen daha geniş laminektomi ve foraminotomi gerekmektedir. Hastaların hiçbirinde ısrarcı beyin omurilik sıvısı fistülü gelişmemiştir. İlaveten hiçbir hastada kalıcı kök hasarı oluşmamıştır.

Gelişmesi muhtemel bir diğer komplikasyon olarak protezin anteriora fazla ilerletilmesine bağlı vasküler hasar veya intraabdominal organ hasarı gelişmesi sayılabilir. Çalışmamızda hiçbir hastada bu şekilde bir komplikasyon gelişmediği tespit edilmiştir. Holt ve ark. Charité yapay diski ve anterior lomber interbody füzyonu (ALIF) karşılaştıran çalışmalarında yaklaşım ilişkili komplikasyon oranını %9.9 olarak bildirmiştir.¹⁰ Charité yapay diski ile ilişkili komplikasyonlar venöz yaralanma, retrograd ejakülasyon, ileus, perioperatif derin ven trombozu, 1500 ml'den daha fazla olan klinik olarak önemli miktarda kan kaybı, insizyonel herni, epidural hematoma ve dural yırtılma olarak belirtilmiştir. Posterior yoldan uygulamalarda ise protez aşırı ittirilmediği takdirde bu şekilde bir komplikasyon gelişme ihtimali yok denecek düzeydedir.

Posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerinde en baş ağrıtıcı komplikasyon protezin geriye kaymasına bağlı gelişmesi muhtemel komplikasyonlardır. Buna bağlı kalıcı kök ve dura hasarı gelişebilme ihtimali mevcuttur. Böylesi bir durumda ivedilikle protezin çıkarılması gerekmektedir.

Posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerinde özellikle de çalışmamızda gözlemediğimiz diğer bir komplikasyon protez konulan seviyenin füzyona gitmesidir. Normalde disk protezlerinin hareketin idamesini sağlaması beklenmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda 2 ay gibi çok kısa bir sürede dahi füzyon gelişimi görülmüştür. Füzyon gelişiminin yaş, cinsiyet, takip süresi ve geçirilmiş lomber disk öyküsü ile ilişkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Literatürde disk protezi uygulamalarının kısa vadeli sonuçları hakkında olumlu bildirimler olmakla birlikte uzun vadeli sonuçlarının belirsizliği ve protezlerin mekanik-

fonksiyonel performanslarında hala iyileştirmelere ihtiyaç duymaları nedeniyle bazı cerrahlar tarafından tercih edilmemektedir.^{13,14}

Mevcut çalışma verileri dikkate alındığında posterior yaklaşımla uygulanan lomber disk protezlerinin; uygulaması anterior yaklaşımla uygulananlara göre kısmen kolay olmakla birlikte nadir de olsa gerek intraoperatif gerek postoperatif komplikasyonlara sebep olmaları ve kısa zamanda dahi hızlı füzyona gidişlerinden dolayı, daha da geliştirilmeye muhtaç oldukları aşikardır.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Bilgilendirme

Çalışmamız 05-06 Aralık 2020 tarihinde 16. Sinir Sistemi Cerrahisi Kongresinde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul İzni

Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.07.2020 tarihli ve “2017-KAEK-189-2020.07.22-01” karar numarası ile onay alındı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: İC, HA, İSD, SY. Veri toplama/İşleme: İC, HA, İSD, SY. Veri analizi ve yorumlama: İC, HA, İSD, SY. Literatür taraması: İC, HA, SY. Yazım: İC, HA, SY. Gözden geçirme ve düzeltme: HA, İSD, SY, İC. Danışmanlık: HA, İC, İSD, SY.

KAYNAKÇA

1. Fardon D, Williams A, Dohring E, Murtagh F, Rothman S, Sze G. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(24):E1448–E1465.
2. Lee JC, Choi SW. Adjacent Segment Pathology after Lumbar Spinal Fusion. *Asian Spine J*. 2015;9(5):807-817.
3. Kaner T, Sasani M, Oktenoglu T, Ozer AF. Dynamic stabilization of the spine: a new classification system. *Turk Neurosurg*. 2010;20(2):205-215.
4. Kulkarni A.G, Diwan A.D. Prosthetic Lumbar disc replacement for degenerative disc disease, *Neurology India*. 2005;53(4):499-505.
5. Fernström U. Arthroplasty with intercorporeal endoprosthesis in herniated disc and in painful disc. *Acta Chir Scand Suppl*. 1966;357:154-159.
6. Szpalski M, Gunzburg R, Mayer M. Spine arthroplasty: a historical review. *Eur Spine J*. 2002;11(2):65-84.
7. Othman YA, Verma R, Qureshi SA. Artificial disc replacement in spine surgery. *Ann Transl Med*. 2019;7(5):170.
8. Tropiano P, Huang RC, Girardi FP, et al. Lumbar disc replacement: preliminary results with ProDisc II after a minimum follow-up period of 1 year. *J Spinal Disord Tech*. 2003;16(4):362-368.
9. Bono CM, Kadaba M, Vaccaro AR. Posterior pedicle fixation-based dynamic stabilization devices for the treatment of degenerative diseases of the lumbar spine. *J Spinal Disord Tech*. 2009;22(5):376-383.
10. Holt RT, Majd ME, Isaza JE, et al. Complications of Lumbar Artificial Disc Replacement Compared to Fusion: Results From the Prospective, Randomized, Multicenter US Food and Drug Administration Investigational Device Exemption Study of the Charité Artificial Disc. *SAS J*. 2007;1(1):20-27.
11. Sasso RC, Foulk DM, Hahn M. Prospective, randomized trial of metal-on-metal artificial lumbar disc replacement: initial results for treatment of discogenic pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(2):123-131.
12. Strömqvist F, Jönsson B, Strömqvist B; Swedish Society of Spinal Surgeons. Dural lesions in lumbar disc herniation surgery: incidence, risk factors, and outcome. *Eur Spine J*. 2010;19(3):439-442.
13. Lazennec JY. Lumbar and cervical viscoelastic disc replacement: Concepts and current experience. *World J Orthop*. 2020;11(8):345-356.
14. Formica C, Zanirato A, Divano S. Total disc replacement for lumbar degenerative disc disease: single centre 20 years experience. *Eur. Spine J*. 2020;29(7):1518-1526.

Folik Asitin Etosüksimid Üzerine Etkisinin Farelerde Pentilentetrazol ile Oluşturulan Akut Nöbet Modelinde İncelenmesi

Investigation of the Effect of Folic Acid on Ethosuximide in Pentylenetetrazole-Induced Acute Seizures in Mice

Arzuhan ÇETİNDAG ÇILTAŞ¹  Bilal ŞAHİN² 

ÖZ

Amaç: Epilepsi, günümüzde en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Çeşitli tedavilere rağmen hala tam olarak nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. Yapılan çalışmalar folik asit (FA) ve türevlerinin nöbetler üzerine olumlu etkiler ortaya koymuştur. Bu çalışmanın amacı, farelerde pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet-lerde folik asitin etosüksimid üzerine etkisinin yanında beyin dokularında kaspaz-3 ve TOS aktivitesini araştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmada BALB/c türü 30 fare rastgele 5 gruba ayrıldı: Kontrol, pentilentetrazol (PTZ); PTZ ile nöbet indüklenen grup, FA; 7 gün boyunca 3 mg/kg verilen ve PTZ uygulanan grup, etosüksimid; 7 gün boyunca 50 mg/kg verilen ve PTZ uygulanan grup, FA+ etosüksimid; 7 gün boyunca 3 mg/kg FA ve 50 mg/kg etosüksimid verilen ve PTZ uygulanan grup. PTZ uygulamasından 24 saat sonra tüm farelerin beyin dokuları çıkarıldı, korteks ve hipokampus ayrıldı.

Bulgular: Folik asit, etosüksimid ve FA+ etosüksimid grupları PTZ grubuna göre nöbet evresini anlamlı olarak azalttı, benzer şekilde first miyoklonik jerk sürelerini uzattı ancak jeneralize tonik-klonik nöbete giriş zamanını FA ve FA+ etosüksimid gruplarının azalttığı bulundu ($p<0.05$). Bununla birlikte FA ve FA+ etosüksimid grupları, hipokampal TOS seviyesini azalttı. ($p<0.05$). Benzer şekilde, hipokampal kaspaz-3 seviyesi FA uygulanan grupta daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: FA antioksidatif ve antiapoptotik özellikleriyle epilepsi tedavisi için faydalı bir terapötik ajan olabilir. Folik asit, etosüksimid ile sinerjik etkisi nöronal hasara karşı koruyucu etkisini güçlendirebilir.

Anahtar Kelimeler: etosüksimid; folik asit; pentilentetrazol (PTZ)

ABSTRACT

Purpose: Epilepsy is one of the most prevalent neurological diseases today. Despite various treatments, there is still no complete seizure control. Studies have shown the positive effects of folic acid (FA) and its derivatives on seizures. The objective of this study is to investigate Caspase-3 and TOS activity in brain tissues as well as the effect of folic acid on ethosuximide (ETX) in mice with pentylenetetrazol-induced seizures.

Materials and Methods: In this study, 30 mice of BALB/c species were divided randomly into 5 groups: Control; pentylenetetrazol (PTZ); PTZ-induced seizure group; FA in which 3 mg/kg FA and PTZ were administered for 7 days; ETX in which 50 mg/kg ETX and PTZ were administered for 7 days; FA+ ETX in which 3 mg/kg FA and 50 mg/kg ETX and PTZ were administered for 7 days. The brain tissues of all mice were dissected, then the cortex and hippocampus were separated 24 hours after PTZ application.

Results: FA, ETX and FA+ETX groups significantly decreased the seizure stage compared to the PTZ group, and similarly prolonged the first myoclonic jerk times, but the FA and FA+ETX groups were found to decrease the onset of generalized tonic-clonic seizures ($p<0.05$). However, the FA and FA+ETX groups decreased the hippocampal TOS levels. ($p<0.05$). Similarly, hippocampal caspase-3 levels were lower in the FA group ($p<0.05$).

Conclusion: FA can be a useful therapeutic agent for the treatment of epilepsy with its antioxidant and antiapoptotic properties. The synergistic effect of FA with ETX can promote its protective effect against neuronal damage.

Keywords: ethosuximide; folic acid; pentylenetetrazole (PTZ)

Gönderilme tarihi: 25.11.2020; Kabul edilme tarihi: 16.01.2022

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas, Türkiye.

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Arzuhan Çetindağ Çiltaş, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas, Türkiye. e-posta: acetindag@cumhuriyet.edu.tr

Makaleye atıf için: Çetindağ Çiltaş A, Şahin B, Folik asitin etosüksimid üzerine etkisinin farelerde pentilentetrazol ile oluşturulan akut nöbet modelinde incelenmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):154-161. DOI:10.46332/aemj.831240

GİRİŞ

Epilepsi, ani başlayan epileptik nöbetlerle karakterize yaygın nörolojik bozukluklardan biridir.¹ Nöbet, nörobiyolojik açıdan beynin işlevlerinin bozulmasına sebep olan ani, aşırı, anormal ve hipersenkronize elektriksel aktiviteden kaynaklanmaktadır. Bu anormal kortikal aktivite, oluştuğu ve yayıldığı beyin bölgesine özgü semptomlar ve klinik belirtiler oluşturmaktadır.² Merkezi sinir sistemini etkileyen çok sayıda faktör epilepsinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Spesifik nedenler değişse de, glutamatın iyonotropik ve metabotropik reseptörler, nöbet aktivitesinde önemli bir yer tutmaktadır.^{3,4} Bu nedenle epilepsi mekanizmalarının araştırılması, epilepsi tedavisi için umut verici niteliktedir.

Deneysel epilepsi modelleri epileptik nöbette rol oynayan temel mekanizmaların anlaşılması ve aydınlatılması için geliştirilmiştir. GABA_A reseptörünün seçici antagonisti olan pentilentetrazol (PTZ), nöbet oluşturmak için kullanılan kimyasal bir ajandır. PTZ, kalsiyum ve potasyum kanallarını etkiler, hücre içi kalsiyum iyonu rezervlerini serbest bırakır ve nörotransmitter kaynaklı klorür iletkenliğini azalmasına neden olur.⁵ Pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modelleri antiepileptik ilaç geliştirme çalışmaları için sıklıkla kullanılmaktadır. Oksidatif stres, hücrel metabolizma sonucu oluşan artmış reaktif oksijen türleri ile karakterize ve antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması sonucu oksidatif dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Lipid bileşimi ve güçlü metabolik ihtiyaçlar nedeniyle beyin, oksidatif strese karşı en savunmasız organlardan biridir.⁶ Ek olarak, yapılan deneysel çalışmalarda, oksidatif stresin epileptik nöbetlerde ve epileptogenezin ilerlemesinde etkin olabileceği gösterilmiştir.^{7,8} Ayrıca, PTZ ile indüklenen nöbetler ile oksidatif stres arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁹

Folik asit (FA) memelilerde fizyolojik bir öneme sahip olmakla birlikte norepinefrin, dopamin ve serotonin sentezi gibi birçok önemli metabolik süreçte yer almaktadır.¹⁰ Doğal olarak oluşan folatlar genellikle 5, 6, 7 ve 8 pozisyonlarında hidrojen ile tetrahidrofolata veya 7 ve 8 pozisyonlarında hidrojen ile dihidrofolata indirgenir ve N-5 veya N-10 pozisyonlarında veya her ikisinde bir tek karbonlu birime (metil, metilen, metenil, formil veya formimino) sahiptirler. Folat, merkezi sinir sisteminde tek metil grubu

donörü olduğundan, DNA sentezi ve nöroplastisite gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir role sahiptir.¹¹ Giderek artan sayıda kemirgen ve insan çalışması, folat eksikliği ile majör depresyon, şizofreni, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları dâhil nörodejeneratif hastalıklar arasındaki korelasyonu göstermiştir.¹² Bu vitamin takviyesi, felç ve çeşitli nörodejeneratif bozuklukların klinik özelliklerini önemli ölçüde azaltabilir.¹³ Araştırmalar folik asit ve aktif metabolitlerin antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, antidepresan ve nöroprotektif etkileri olduğunu göstermiştir.¹⁴⁻¹⁵

Epilepsi tedavisinde geleneksel ve güncel ilaçlar kullanılmasına rağmen bu ilaçlar nöbet kontrolü sağlamada yetersiz kalmaktadır. Alternatif olarak antioksidan özelliği bilinen folik asit, epileptik nöbetler üzerine olumlu etkisi olabileceği öngörülmektedir.

Bu çalışmada amacımız, farelerde pentilentetrazol ile oluşturulan akut nöbet modelinde folik asitin'in antikonsülsan etkinliğe sahip olan etosüksimid üzerine ve beyin (hipokampus ve kortekste) dokularında kaspas-3 ve TOS seviyelerine etkisini araştırmaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Deney Hayvanları

Araştırma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yürütüldü. Çalışmada strese maruz kalmamış ve standarda uygun kafeslerde bakılan 30 adet 4-5 aylık 30-40 gr BALB/c albino fare kullanıldı. Fareler 22±1 C° oda sıcaklığında 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, sestem yalıtılmış odada ve %55±6 oranda nemli ortamda tutuldu ve uygun oranda beslenmeleri sağlandı. Deney uygulaması 09:00-16:00 saatleri arasında gerçekleşti ve deney ortamının ışık ile ses düzeyi sürekli kontrol altında tutuldu. Deneysel süreçler Sivas Cumhuriyet Üniversitenin Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Komitesi (lisans numarası 19.10.2020 tarih ve 2020/349 sayı) tarafından onaylandı.

PTZ -Akut Epilepsi Protokolü

PTZ akut nöbet modeli oluşturmak için farelere önceki çalışmalardan referans alınarak 60 mg/kg'luk (10 ml/kg) tek doz PTZ uygulaması yapıldı.¹⁶ PTZ enjeksiyonundan

sonra, fareler pleksiglas kafeslere (40 cm X 40 cm X 30 cm) yerleştirildi ve davranışları 30 dakika videoya alındı. Nöbet şiddeti Racine skalası (RS) (0-6) kullanılarak şu şekilde değerlendirildi: 0. Hiç nöbet yanıtı yok, 1. Hareketsizlik, göz kapanması, kulak oynatılması, bıyık oynatılması, koklama hareketi, 2. Daha ağır fasiyal klonusa baş sallanması eklenmesi, 3. Ön ekstremitelerden birinin klonusu, miyoklonik jerk şahlanma yok, 4. Bilateral ön ekstremitelerde klonusu, şahlanma var, 5. Şahlanma ve jeneralize klonik nöbetten dolayı bir taraf üzerine düşme, 6.Ölüm.¹⁷

Deney Kimyasalları

Pentilentetrazol, etosüksimid ve folik asit Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, ABD'den satın alındı. Etosüksimid ve folik asit dozları literatürde yer alan önceki çalışmalara göre belirlenmiştir.¹⁸⁻²⁰ PTZ ve etosüksimid serum fizyolojik içinde, folik asit phosphate buffered saline (PBS)'de çözülerek tabloda belirtilen dozlara uygun olarak hazırlandı. Çözeltiler deney günlerinde taze hazırlandı.

Deney grupları ve Prosedür

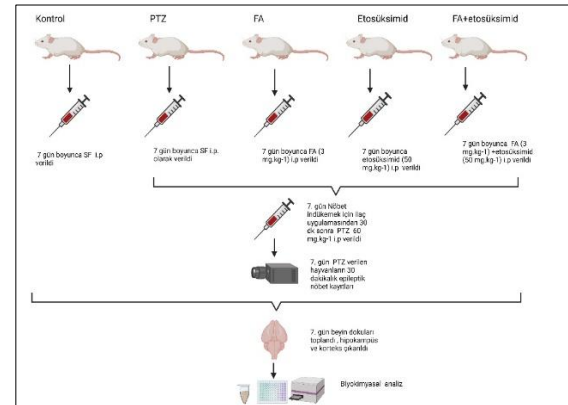
Çalışmada hayvanlar, her grupta 6 fare olacak şekilde rastgele 5 gruba ayrıldı:

1. Kontrol; 7 gün boyunca serum fizyolojik uygulanan grup,
2. PTZ; 7. gün PTZ (60 mg/kg) uygulanan grup,
3. FA; 7 gün boyunca 3 mg/kg (10 mg/kg) FA uygulanan grup,
4. Etosüksimid; 7 gün boyunca 50 mg/kg etosüksimid (10 mg/kg) uygulanan grup.
5. FA+ etosüksimid; 7 gün boyunca 3 mg/kg +50 mg/kg FA+ etosüksimid uygulanan grup.

FA, etosüksimid, FA+ etosüksimid grubundaki farelere 7 gün boyunca yukarıda belirtilen dozlarda FA ve etosüksimid verildikten sonra, 7. gün PTZ uygulanarak nöbet oluşturuldu. PTZ grubundaki farelere ise 7. gün PTZ uygulanarak nöbet indüklendi. PTZ ile epileptik nöbet oluşturulan farelerin nöbet davranışları kaydedildi.

Nöbet indüklemek için, farelere 60 mg/kg tek doz PTZ i.p. olarak enjekte edildi. Her enjeksiyondan sonra, fareler 30 dakika boyunca izleneceği ayrı bir pleksiglas kafese konularak nöbetlerin varlığını ve şiddetini değerlendirmek için Racine Skalası (RS), epileptik deşarjlar şeklinde eş zamanlı olarak ortaya çıkan kısa, bilinçsiz miyoklonik sarsılmaları belirlemek için first miyoklonik jerk (FMJ) (dk) ve kas katılaşması (tonik faz), kasların kasılıp gevşemesine bağlı olarak da ekstremitelerin sarsıntısı ve ritmik titremenin (klonik faz) görüldüğü jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbete giriş zamanı (sn) değerleri kaydedildi.

Tüm hayvanlar 7. günün sonunda dekapite edilerek, aseptik cerrahi koşullarda hipokampusları ve korteksleri çıkarıldı ve ileri biyokimyasal analizler için uygun koşullarda saklandı. Deneysel prosedür Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışmanın deneysel tasarımı (BioRender tarafından oluşturulmuştur). Serum fizyolojik (SF), pentilentetrazol (PTZ), folik asit (FA), etosüksimid, intraperitoneal (i.p.)

Beyin Doku Homojenatlarının Hazırlanması

Hayvanların beyin dokusu örnekleri (beynin hem korteks hem de hipokampus alanı) soğuk Phosphate-Buffered Saline (PBS) çözeltisi (pH 7.4) içinde homojenize edildi ve 12000 g'de 10 dakika boyunca 4 C°de santrifüj edildi. Daha sonra süpernatantlar TOS ve kaspaz-3 düzeylerinin ölçülmesinde kullanıldı. Örneklerdeki toplam protein seviyelerini belirlemek için Bradford protein tahlil kiti (Merck Millipore, Darmstadt, Almanya) kullanıldı.²¹

Kaspaz-3 Ölçümü

Beyin süpernatantlarından kaspaz-3 düzeylerinin belirlenmesinde ELISA ticari kiti (YL Biont, Shanghai, Çin) kullanıldı. İşlem protokolleri, üreticinin talimatlarına göre yapıldı. Kısaca, standart ve doku örnekleri plakaya eklenmiş

ve 37 C°'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Yıkama aşamasından sonra, boyama çözeltileri ilave edildi ve 15 dakika 37 C°'de inkübe edildi. Durdurma çözeltisi ilave edildi ve ELISA okuyucu (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, İngiltere) tarafından 450 nm'de okundu. Bu kitlerin tümü için hesaplamalar için standart eğriler kullanıldı. Plakaların içindeki ve arasındaki varyasyon katsayıları %10'dan azdı.

Total Oksidan Seviye (TOS) Düzeylerinin Ölçümü

TOS düzeylerinin belirlenmesinde Erel tarafından geliştirilen deney kiti (Rel Assay Diagnostics® Mega Tıp Ltd., Gaziantep, Türkiye) kullanıldı.²² Ortamda yeterli miktarda oksitleyici mevcut olduğunda demir iyonları demir iyonlarına oksitlendiğinden, yöntem, ksilenol portakal kullanımıyla demir iyonlarının doku seviyelerini ölçerek TOS seviyelerinin ölçülmesine izin verir. Analizin kalibrasyonu için hidrojen peroksit kullanıldı. Testin sonuçları, miligram doku proteini başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğerleri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq} / \text{mg protein}$) olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

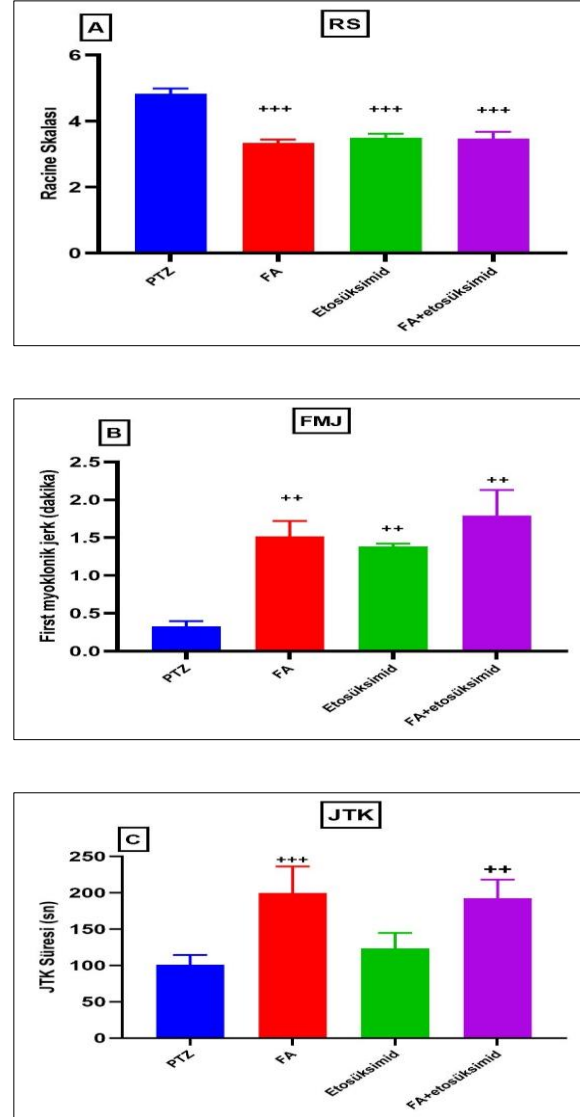
Tüm deneysel sonuçlar Ort. \pm SH (ortalamanın standart hatası) olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için SPSS istatistik programı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden dolayı verilerin gruplar arası karşılaştırılması için varyans analizi (One way ANOVA), gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ise Tukey HSD (post-hoc test) ile tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde tanımlandı.

BULGULAR

Davranışsal Bulgular

Bu çalışmada, davranışsal parametreler, farelere PTZ enjeksiyonundan sonra alınan video kayıtları analiz edilerek belirlendi. Şekil 2A'da gösterildiği gibi, FA, etosüksimid ve FA+ etosüksimid gruplarında RC skalası PTZ grubuna göre daha düşük bulundu ($p < 0.001$). Ayrıca Şekil 2B'de FMJ zamanı FA, etosüksimid ve FA+ etosüksimid tedavisi alan hayvanlarda PTZ grubuna kıyasla yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.01$). Şekil 2C'de ise jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbete giriş zamanı PTZ grubuna kıyasla FA ve

FA+ etosüksimid gruplarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$). Jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbete giriş zamanı FA grubu ile karşılaştırıldığında etosüksimid ve FA+ etosüksimid grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

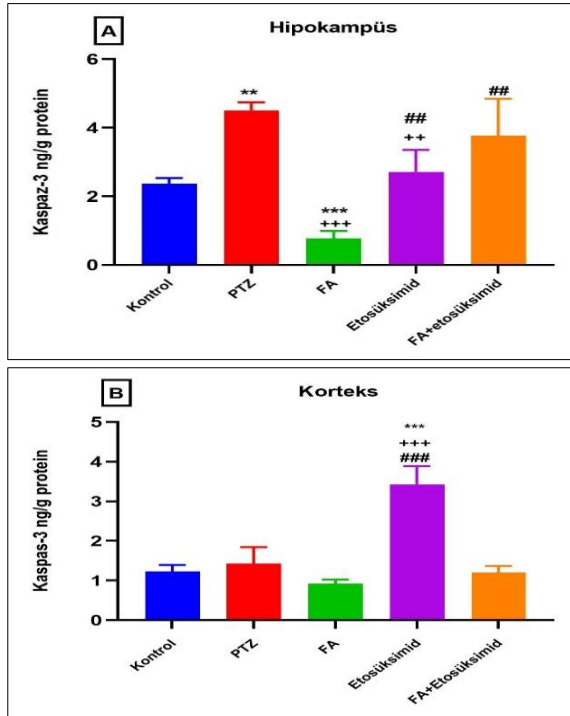


Şekil 2. Folik asitin, farelerde (n = 6) PTZ ile indüklenen nöbetten sonraki Racine Skalası (RC) (A), First miyoklonik jerk (FMJ) (B) ve jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbete giriş zamanı (C) üzerindeki etkileri. Değerler ortalama \pm SH olarak sunulmuştur; PTZ grubuna kıyasla +++ $p < 0.001$ ve ++ $p < 0.01$; ## $p < 0.01$ FA grubuna kıyasla.

Farelerde PTZ İle İndüklenen Nöbet Sonrası Hipokampus ve Korteksteki Kaspaz-3 Seviyeleri Üzerine Folik Asidin Etkileri

ELISA ölçümleri hipokampusta ve kortekste kontrol, PTZ, FA, etosüksimid ve FA+ etosüksimid gruplarında kaspaz-3 seviyelerine olan etkilerini değerlendirmek için

yapıldı. Hipokampus kaspaz-3 düzeyi PTZ grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunurken, FA grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.001$). Folik asit ile tedavi edilen grup, PTZ grubuna kıyasla kaspaz-3 seviyeleri hipokampusta önemli ölçüde düşürdü ($p < 0.001$; Şekil 3A), bununla birlikte FA+ etosüksimid ile tedavi edilen grup kaspaz-3 seviyesini FA grubuna göre anlamlı şekilde arttırdı ($p < 0.01$; Şekil 3A). Diğer yandan etosüksimid ve FA+ etosüksimid gruplarında hipokampal kaspaz-3 düzeyleri FA grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek elde edildi ($p < 0.01$). Etosüksimid grubunda korteks kaspaz-3 düzeyleri kontrol, PTZ ve FA grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (** $p < 0.001$, +++ $p < 0.001$, ### $p < 0.001$; Şekil 3B).

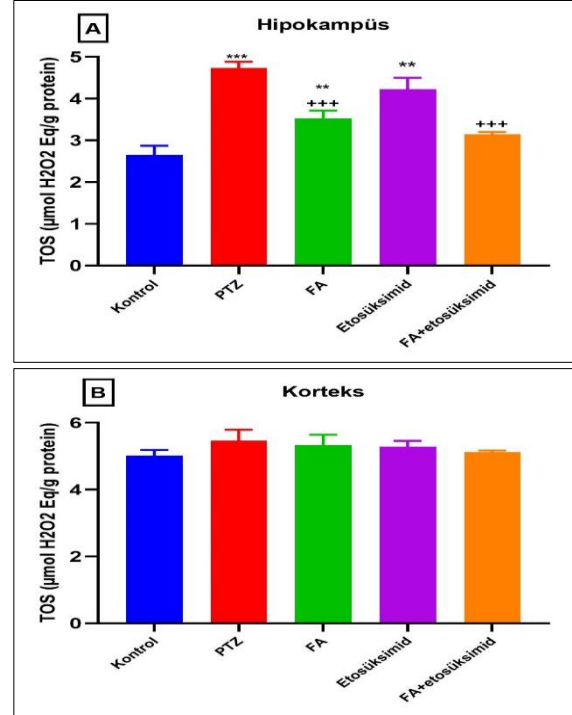


Şekil 3. Folik asitin (FA), farelerde (n = 6) PTZ ile indüklenen nöbetten sonra hipokampus (A) ve korteks (B) kaspaz-3 seviyeleri üzerindeki etkileri. Değerler ortalama \pm SH olarak sunulmuştur; *** $p < 0.001$ ve ** $p < 0.01$ Kontrol grubuna kıyasla; +++ $p < 0.001$ ve ++ $p < 0.01$ PTZ grubuna kıyasla; ### $p < 0.001$ ve ## $p < 0.01$ FA grubuna kıyasla.

Farelerde PTZ İle İndüklenen Nöbet Sonrası Hipokampus ve Kortekste TOS Seviyeleri Üzerine Folik Asidin Etkileri

Hipokampus TOS düzeylerindeki artış, PTZ, FA ve etosüksimid gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulundu ($p < 0.001$ ve $p < 0.01$). Diğer yandan FA ve FA+ etosüksimid grupları PTZ grubuna kıyasla TOS seviyesi daha

düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$; Şekil 4A). Ancak kortekste gruplar arasındaki TOS seviyesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$; Şekil 4B).



Şekil 4. Folik asitin (FA), farelerde (n = 6) PTZ ile indüklenen nöbetten sonra hipokampus (A) ve korteks (B) Total Oksidan Seviye (TOS) seviyeleri üzerindeki etkileri. Değerler ortalama \pm SH olarak sunulmuştur; ** $p < 0.01$ ve *** $p < 0.001$ Kontrol grubuna kıyasla; +++ $p < 0.001$ PTZ grubuna kıyasla.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, farelerde pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel akut nöbet modelde folik asitin'in antikonvülsan özelliklere sahip olan etosüksimid üzerine etkisinin yanında beyin (hipokampus ve kortekste) dokularında kaspaz-3 ve TOS seviyelerine etkisi incelendi.

Epilepsi, nöbetlerle karakterize ve anormal nöronal uyarının neden olduğu yaygın bir nörolojik bozukluktur. Epilepsi, nöronlar ve glia hücreleri üzerinde aşırı metabolik bir yük olarak kabul edilir.²³ Antiepileptik bir ilaç olan etosüksimid, T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek absans epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır.²⁴ Yapılan bir çalışmada 35 mg/kg PTZ tek doz verildiğinde elektrofizyolojik açıdan etosüksimidin diken dalga deşarj sayısını ve süresini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur.²⁵ Bununla birlikte 80 mg/kg PTZ tek doz ile oluşturulan tonik-klonik

akut epileptik nöbet modelinde etosüksimidin ilk miyoklonik jerk süresini uzattığı ve tonik-klonik nöbete giriş zamanını arttırdığı bulunmuştur.²⁶ Bu çalışmaya benzer bir şekilde 60 mg/kg subkutan PTZ tek doz ile oluşturulan tonik-klonik nöbet çalışmasında etosüksimidin ilk miyoklonik jerk zamanını arttırdığı ve tonik-klonik nöbete giriş zamanını uzattığı belirlenmiştir.²⁷ Çalışmamızda 50 mg/kg etosüksimidin akut nöbet model hayvanlar üzerine etkileri davranışsal olarak incelendiğinde first miyoklonik jerk süresini süresini arttırmış, Racine skalasını azaltmış ancak tonik-klonik nöbete giriş süresine bir etki göstermemiştir. Bununla birlikte FA+ etosüksimid kombine tedavisi de Racine skalasını azalttı, first miyoklonik jerk süresini süresini arttırdı ve tonik-klonik nöbete giriş süresini uzattı. Ayrıca çalışmamızda folik asidin etosüksimidin antikonvülsan etkinliğini güçlendirdiği gösterilmiştir.

Oksidatif stres, normal metabolik süreç esnasında oluşan reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden, antioksidan savunma sistemindeki yetersizlik sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır²⁸. Oksidatif stres sürecinde serbest radikaller nedeniyle enzimlerin inaktivasyonu, lipitlerin oksidasyonu ve nükleik asitlerin bozulması meydana gelir.²⁹ Oksidatif stres, epilepsinin patofizyolojisinde kilit rol oynamakta ve nörodejenerasyonun ilerlemesinde risk oluşturmaktadır. Ayrıca, anti-epileptik ilaçlar, ekstra oksidatif stres yük uygulayarak oksidan/antioksidan homeostazı ve beyindeki antioksidan kapasiteyi bozmaktadır.³⁰ Çalışmamızda antikonvülsan bir ajan olan etosüksimid kontrole göre hipokampal TOS seviyesini artırırken kortekste TOS seviyesine bir etki göstermedi. Kaminski ve ark. yapmış olduğu çalışmada farelerde PTZ ile indüklenen tonik-klonik nöbetlere karşı etosüksimidin doza bağımlı olarak 50 mg/kg üzerinde koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur.²⁷

Folat, B kompleks grubunun suda çözünen bir vitamindir ve sağlık, büyüme ve gelişme için gereklidir. Bir kofaktör veya koenzim olarak folat, çeşitli fizyolojik süreçlerde anahtar rol oynar: genomun onarımı, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, amino asit metabolizması, nörotransmitter sentezi ve miyelin oluşumu.³¹ "Folik asit" ve "folat" terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da, folatlar doğal olarak oluşan form iken folik asit, gıda takviyesi ve besin takviyeleri için kullanılan vitaminin sentetik formudur.

Gıdalarla vücuda alınan folik asit ince bağırsağın ilk kısmı duodenumda emilir.³² Folik asit epileptik hastalarda uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Folik asidin başlangıçta epileptojenik olduğu düşünülmüştür, ancak araştırmalar suprafizyolojik konsantrasyonlardan daha düşük miktardaki folik asidin nöbet oluşturmadığı gösterilmiştir. Son yıllarda, epileptologlar bazı antiepileptik ilaçlar alan epilepsili kişilerde folik asit seviyesinin çok düşük olabileceğini öngörmüşlerdir. Buna bağlı olarak rutin folik asit desteğinin antiepileptik alan kadınlar ve erkekler için önemli olduğu düşünülmektedir.³³ Son çalışmalar FA'nın beyin gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.³⁴ Konvülsiyonların serebral metabolik hızı hızlandığı, oksijen ihtiyacını artırdığı ve serbest radikaller ürettiği bilinmektedir.³⁵ Antoniadis ve ark. FA'nın hem in vivo hem de in vitro süperoksit üretimini azalttığı gösterilmiştir.³⁶ Benzer şekilde, Cano ve ark. maternal FA takviyesi alan 21 günlük yavru ratları oksidatif hasardan koruduğu gösterilmiştir.³⁷ Çalışmamızda PTZ alan grupta hipokampuste TOS seviyelerinin yüksek olduğu, FA takviyesinin ise oksidatif stres üretimi engelleyerek TOS seviyesinin düşürdüğü bulunmuştur. Benzer şekilde FA+ etosüksimid grubunun TOS seviyelerini azalttığını gösterilmiştir. Bu bulgular, folik asitin epileptik nöbet sırasında antioksidan özellikler gösterdiği sonucuna varılmıştır. Girotto ve ark. ise hamile sıçanlara yüksek doz FA uygulamasının kainik asit kaynaklı modelde nöbet eşliğini düşürdüğü gösterilmiştir.³⁸ Literatüre uyumlu olarak çalışmamızda FA takviyesi alan farelerde nöbet evresi PTZ grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte first miyoklonik jerk zamanını uzattığı ve jeneralize tonik-klonik nöbete giriş zamanına daha geç girdiği bulunmuştur. Wang ve ark. yaptığı çalışmada PTZ ile indüklenen deneysel epilepsi immatür sıçanlarda FA ile tedavi edilen grupta nöbet sıklığı, nöron ölüm derecesi ve nörona özgü enolaz seviyeleri PTZ grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.³⁹ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde FA uygulanan grupta PTZ grubuna göre nöbet evresi daha düşük, FMJ ve jeneralize tonik-klonik (JTK) zamanına daha geç girdiği gözlemlenmiştir. Wang ve ark. diğer çalışmasında ise PTZ ile indüklenen kindling model genç sıçanlarda FA+ topiramate sinerjik etkisinin nöbet sıklığı, nörona özgü enolaz seviyesini ve nekrotik nöron sayısını azalttığı bulunmuştur.⁴⁰ Bizim bulgularımızda ise tipik absans nöbetlere karşı sık kul-

lanılan bir ajan olan etosüksimid ve folik asit uygulamasının sinerjik etkisi nöbet evresini ve FMJ zamanını düşürürken, jeneralize tonik-klonik nöbete giriş zamanı üzerine bir etki göstermemiştir.

Nöbet sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması, mitokondri ve DNA'ya zarar vererek beyindeki kaspaz-3 seviyesini artırır ve hücre apoptozunu tetikler.⁴¹ Faherty ve ark. yaptığı çalışmada kainik asit ile oluşturulan epilepsi modelinde nöbet sonrası beyinde kaspaz-3 düzeylerinde artış olduğu rapor edilmiştir.⁴² Yapılan başka bir çalışmada lityum-pilokarpin ile indüklenen nöbetlerde proapoptotik protein olan kaspaz-3 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.⁴³ Önceki çalışmalara uyumlu olarak çalışmamızda PTZ grubunda kaspaz-3 seviyelerinin hipokampusta yüksek çıktığı bulunmuştur. Bunun nedeni özellikle hipokampusün hipoksik ve toksik hasara karşı en duyarlı bölge olmasından kaynaklanmaktadır. Zhang ve ark. SOD1^{G93A} transgenik farelerde FA'nın kaspaz-3 seviyelerini azalttığı, Bcl-2 seviyelerini ise arttığı bulunmuştur.⁴⁴ Başka bir çalışmada SH-SY5Y insan nöroblastom hücrelerinde folat yoksunluğunun, artan sitozolik kalsiyum, reaktif oksijen türleri ve apoptoz dâhil olmak üzere nörodejeneratif değişiklikleri indüklediği rapor edilmiştir.⁴⁵

Bu çalışmanın potansiyel sınırlamaları vardır. Çalışmada kullanılan etosüksimid dozunun 50 mg/kg seçilmesinden kaynaklı literatüre göre sonuçlarda farklılık görülmüştür. Aynı zamanda FA+ etosüksimid grubunda TOS ve kaspaz-3 seviyelerinin düşük olması sinerjik bir etkiden kaynaklı mı yoksa folik asitin etkileri mi olduğu net değildir. Bu nedenle 50 mg/kg üzerindeki etosüksimid dozu ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın bulguları, folik asitin farelerde PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetlere karşı anti-epileptik aktiviteye sahip olmasının yanı sıra antioksidan ve antiapoptotik özellikte göstermiştir. Folik asit, etkin dozlarda etosüksimid ile sinerjik bir etki oluşturarak nöronal hasara karşı nöroprotektif olabilir. Bu nedenle FA anti-epileptik, antioksidatif ve antiapoptotik özellikleriyle epilepsi tedavisi için faydalı bir terapötik ajan olabilir. İlgili olası mekanizmalar hakkında ortaya çıkan soruları cevaplamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Beyannamesi

Mevcut çalışma ile ilgili yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul İzni

Deneysel süreçler Sivas Cumhuriyet Üniversitenin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi (lisans numarası 19.10.2020 tarih ve 2020/349 sayı) tarafından onaylandı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: AÇÇ. Veri toplama/İşleme: AÇÇ. Veri analizi ve yorumlama: AÇÇ, BŞ. Literatür taraması: AÇÇ, BŞ. Yazım: AÇÇ. Gözden geçirme ve düzeltme: AÇÇ, BŞ.

KAYNAKÇA

- Owoalade SA, Lou DMM, Yadav K, Poudel S. A Review on anti-epileptic activity of seaweed Ecklonia cava. *Drug Deliv J.* 2019;9(1):425-432.
- Altay EE, Bilir E, İrkeç C. Demans ve epilepsi. *Demans Dizisi.* 1999;1(4):116-128.
- Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 1999;36(2-3):189-204.
- Gunes H, Ozdemir E, Arslan G. Coenzyme Q10 increases absence seizures in WAG/Rij rats: The role of the nitric oxide pathway. *Epilepsy Res.* 2019;154:69-73.
- KandrataVICIUS L, Balista P, Lopes-Aguiar C, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2014;10:1693-1705.
- Shibata N, Kobayashi M. The role for oxidative stress in neurodegenerative diseases *Brain Nerve.* 2008;60(2):157-170.
- Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PV, De Abreu PRV, et al. Oxidative stress and epilepsy: literature review *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012;1-12.
- Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy *Epilepsy Res.* 2010;88(1):23-45.
- Naziroğlu M, Akay MB, Çelik Ö, Yildirim MI, Balci E, Yürekli VA. Capparis ovata modulates brain oxidative toxicity and epileptic seizures in pentylentetrazol-induced epileptic rats. *Neurochem. Res.* 2013;38(4):780-788.
- Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(5):12-17.
- Hamid A, Wani NA, Kaur J. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption--association with epigenome stability and cancer development. *FEBS J.* 2009;276(8):2175-2191.
- Brocardo PS, Budni J, Lobato KR, Santos ARS, Rodrigues ALS. Evidence for the involvement of the opioid system in the antidepressant-like effect of folic acid in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res.* 2009;200(1):122-127.
- Djurić E, Hrnčić D, Šutulović N, et al. Folic acid supplementation alleviates behavioral manifestations of lindane-induced seizure. *Arch Biol Sci.* 2019;71(3):403-408.

14. Sarna LK, Wu N, Wang P, Hwang S-Y, Siow YL, Karmin O. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90(2):155-165.
15. Matté C, Mackedanz V, Stefanello FM, et al. Chronic hyperhomocysteinemia alters antioxidant defenses and increases DNA damage in brain and blood of rats: protective effect of folic acid. *Neurochem Int.* 2009;54(1):7-13.
16. Taştumur Y, Gumus E, Ergül M, et al. Positive effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, captopril, on pentylenetetrazole-induced epileptic seizures in mice. *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research.* 2020;19(3):637-643.
17. Racine, RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972;32(3):281-294.
18. Erdogan MA, Yusuf D, Erdogan A, Erbas O. Levodropropazine suppresses seizure activity in rats with pentylenetetrazol-induced epilepsy. *Epilepsy Res.* 2019;150:32-37.
19. Kaminski RM, Tochman AM, Dekundy A, Turski WA, Czuczwar SJ. Ethosuximide and valproate display high efficacy against lindane-induced seizures in mice. *Toxicol Lett.* 2004;154(1-2):55-60.
20. Oyama K, Sugimura Y, Murase T, et al. Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocr J.* 2009;56(1):29-37.
21. Ernst O, Zor T. Linearization of the Bradford protein assay. *J Vis Exp.* 2010;12(38):1918.
22. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-119.
23. Chakravarthy N, Tsakalis K, Sabesan S, Iasemidis L. Homeostasis of brain dynamics in epilepsy: a feedback control systems perspective of seizures. *Ann Biomed Eng.* 2009;37(3):565-585.
24. Taskiran AS, Ozdemir E, Gumus E, Ergul M. The effects of salmon calcitonin on epileptic seizures, epileptogenesis, and postseizure hippocampal neuronal damage in pentylenetetrazole-induced epilepsy model in rats. *Epilepsy Behav.* 2020;113:107501.
25. Babycha L, Valte V (2018). Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Eupatorium birmanicum* DC. Leaves on seizure induced by PTZ in albino mice, alone and in combination with ethosuximide. *Int J Pharm Sci Res.* 2018;9(5):2048-2052.
26. Chen SD, Yeh KH, Huang YH, Shaw FZ (2011). Effect of intracranial administration of ethosuximide in rats with spontaneous or pentylenetetrazol-induced spike-wave discharges. *Epilepsia.* 2011;52(7):1311-1318.
27. Beal, M.F. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998;1366(1-2):211-223.
28. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;827(1):65-75.
29. Kazmi Z, Zeeshan S, Khan A, et al. Anti-epileptic activity of daidzin in PTZ-induced mice model by targeting oxidative stress and BDNF/VEGF signaling. *Neurotoxicology.* 2020;79:150-163.
30. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int.* 2011;59(2):122-137.
31. Djukic A. Folate-responsive neurologic diseases. *Pediatr Neurol.* 2007;37(6):387-397.
32. Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet.* 1996;347(9002):657-659.
33. Peleg-Raibstein D, Luca E, Wolfrum C. Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. *Behav Brain Res.* 2012;233(2):398-404.
34. Hyland K, Smith I, Bottiglieri T, et al. Demyelination and decreased S-adenosylmethionine in 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase deficiency. *Neurology.* 1988;38(3):459-462.
35. Seker FB, Yorulmaz H, Kaptan E, Caglayan B, Oztas B. Gestational treatment of folic acid attenuates blood-brain barrier leakage in pregnant- and prepubertal rats after pentylenetetrazole-induced seizure. *Nutr Neurosci.* 2016;19(2):55-62.
36. Antoniadis C, Shirodaria C, Warrick N, et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation.* 2006;114(11):1193-1201.
37. Cano MJ, Ayala A, Murillo ML, Carreras O. Protective effect of folic acid against oxidative stress produced in 21-day postpartum rats by maternal-ethanol chronic consumption during pregnancy and lactation period. *Free Radic Res.* 2001;34(1):1-8.
38. Giroto F, Scott L, Avchalumov Y, et al. High dose folic acid supplementation of rats alters synaptic transmission and seizure susceptibility in offspring. *Sci Rep.* 2013;3(1):1465.
39. Wang P, Ren RN, Cai SY, Chen XM, Ye LY. Influence of folic acid on the protective role of topiramate against neuronal damage in immature rats. *Chin. J. Contemp. Pediatr.* 2008;26(2):96.
40. Wang P, Ren RN, Cai SY, Chen XM, Ye LY. Neuroprotective effects of topiramate and folic acid on young rats with kindling-induced epilepsy. *Chin. J. Contemp. Pediatr.* 2008;10(1):65-69.
41. Méndez-Armenta M, Nava-Ruíz C, Juárez-Rebollar D, Rodríguez-Martínez E, Yescas Gómez P. Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy. *Oxid Med Cell Long.* 2014;2014:293689.
42. Faherty CJ, Xanthoudakis S, Smeyne RJ. Caspase-3-dependent neuronal death in the hippocampus following kainic acid treatment. *Mol Brain Res.* 1999;70(1):159-163.
43. Ali AE, Mahdy HM, Elsherbiny DM, Azab SS. Rifampicin ameliorates lithium-pilocarpine-induced seizures, consequent hippocampal damage and memory deficit in rats: Impact on oxidative, inflammatory and apoptotic machineries. *Biochem Pharmacol.* 2018;156:431-443.
44. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology.* 2008;54(7):1112-1119.
45. Ho PI, Ashline D, Dhitavat S, et al. Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis.* 2003;14(1):32-42.

Gestasyonel Diabetes Mellitusta Plasentanın Shear Wave Elastografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Placenta by Shear Wave Elastography in Gestational Diabetes Mellitus

Emine UYSAL¹  Mehmet ÖZTÜRK¹  Ayşegül KEBAPÇILAR²  Çetin ÇELİK² 
Mustafa KOPLAY¹  Mustafa Yasir ÖZLÜ¹ 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı almış gebelerde shear wave elastografi (SWE) kullanarak plasenta elastisite değerlerini belirlemek ve kontrol grubu plasenta elastisite değerleri ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Ağustos 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında GDM tanısı almış 31 gebe ve 30 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. GDM tanısı için 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Hipertansiyon, sistemik hastalık ve sigara kullanım öyküsü olan, gebelik öncesi diabetes mellitus tanısı alan ve plasentası anteriorda olmayan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. SWE değerlendirmeleri iki radyolog tarafından ayrı ayrı gerçekleştirildi. SWE incelemesi için plasentanın homojen ekotekstüre sahip, damar ve kalsifikasyon içermeyen bölgeleri tercih edildi. Elastisite değerlendirmesi için 10 mm çapında dairesel alanlar kullanılarak 3 farklı lokalizasyondan ölçümler yapıldı. Her plasenta için elde edilen üç değerın ortalaması hesaplanarak ortalama elastisite değerleri belirlendi.

Bulgular: GDM grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.039$). Her iki grup arasında gebelik haftaları anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0.55$). Plasentanın ortanca (minimum-maksimum) sertlik değerleri GDM grubunda 14.1 (5-21.9) kPa, kontrol grubunda ise 12.6 (7.6-39.6) kPa olarak tespit edildi. Kontrol grubunda plasenta sertlik değerleri GDM grubuna göre hafif düşük olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.26$). Her iki grupta maternal yaş ve gebelik haftası ile plasenta sertlik ve hız değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0.306$, $p=0.23$, $p=0.19$, $p=0.27$). Sınıf içi korelasyon katsayıları sertlik (kPa) için 0.88 ve hız (m/s) için 0.84 idi.

Sonuç: SWE pek çok organ da olduğu gibi plasentanın değerlendirilmesinde gri skala ultrasonografiyi tamamlayıcı yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: gestasyonel diabetes mellitus; plasenta; shear wave elastografi; ultrason

ABSTRACT

Purpose: This study aims to determine the placental elasticity by using shear wave elastography (SWE) in women with gestational diabetes mellitus (GDM), and to compare it with the placental elasticity of the control group.

Materials and Methods: Thirty-one women with GDM and 30 healthy pregnant between August-December 2018 were included in the study. Pregnant women with a history of hypertension, systemic disease, and smoking, who were diagnosed with diabetes mellitus before pregnancy and did not have anterior placenta were excluded from the study. SWE evaluations were carried out separately by two blinded radiologists. For SWE examination, regions of the placenta with homogeneous echotexture and without vascular and calcification were preferred. For elasticity evaluation, measurements were taken from 3 different localizations using 10 mm diameter circular areas, and the average value was calculated.

Results: The mean age of the GDM group was significantly higher than that of the control group ($p=0.039$). Gestational weeks did not differ significantly between the two groups ($p=0.55$). The median (min-max) stiffness values of the placenta were 14.1 (5-21.9) kPa in the GDM group and 12.6 (7.6-39.6) kPa in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.26$). There was no relationship between maternal age and gestational week with placental elasticity in both groups ($p=0.306$, $p=0.23$, $p=0.19$, $p=0.27$). Intraclass correlation coefficients were 0.88 for stiffness (kPa) and 0.84 for velocity (m/s).

Conclusion: SWE can be used as a complementary method to grayscale ultrasonography to evaluate the placenta, as in many organs.

Keywords: gestational diabetes mellitus; placenta; shear wave elastography; ultrasound

Gönderilme tarihi: 28.04.2021; Kabul edilme tarihi: 19.01.2022

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Selçuklu, Konya, Türkiye.

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Emine Uysal, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Selçuklu, Konya, Türkiye.
e-posta: druysalemine@gmail.com

Makaleye atf için: Uysal E, Öztürk M, Kebapçılar A, Çelik Ç, Koplay M, Özlü MY. Gestasyonel diabetes mellitusta plasentanın shear wave elastografi ile değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):162-167. DOI:10.46332/aemj.929451

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında başlayan veya ilk kez tanı alan değişen şiddette glikoz intoleransı olarak tanımlanır.¹ Gebeliklerin yaklaşık %1-10'ununda görülebilir. GDM makrozomi, doğum travması, yenidoğan döneminde hipoglisemi, solunum sıkıntısı sendromu gibi fetal komplikasyonlar ile ilişkilidir.² An-nede ise tip 2 diyabetes mellitus gelişme riskini arttırmaktadır.³

Plasenta anne ve gelişmekte olan fetus arasındaki temel bağlantıdır ve plasental hastalıklar fetal gelişimi etkileyebilir. Birçok çalışma, gestasyonel diabetes mellitus'un plasenta yapısında değişikliklere neden olabileceğini ve olumsuz fetal sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir.⁴ Diyabetik gebelerde sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, trofoblastik bazal membran ve fetal damarlarda çeşitli histolojik yapısal değişiklikler olduğu belirlenmiştir.⁵ Diyabetik hastalarda özellikle villöz ağacın periferik zonundaki yüzey alanı genişler. Maternal ve fetal damarlar arasındaki difüzyon boşluğu, trofoblastik bazal membranın büyük miktarlarda kollajen, ağırlıklı olarak tip IV ile kalınlaşması nedeniyle de artar.⁶ Klinik pratikte, rutin gri skala sonografik muayenede bu morfolojik değişiklikleri tanımlamak kolay değildir.⁷

Shear wave elastografi (SWE), dokuya bir prob ile kısa süreli yüksek güçlü akustik itme kuvvetinin uygulandığı bir US elastografi yöntemidir. Bu kuvvet, dokuda yatay olarak yayılan mekanik dalgaları indükler. Bu enine aralıklı yer değiştirmeler "kayma dalgaları (shear waves)" olarak tanımlanır.⁸ SWE, doku içindeki kayma dalgalarının yayılma oranını ölçerek doku sertliğini kilopaskal (kPa) veya saniyede metre (m/s) cinsinden nicel olarak ortaya koymaktadır.⁹ Akustik itme kuvvetinin operatör yerine prob tarafından üretilmesi, SWE'nin tekrarlanabilir, niceliksel ve operatörden bağımsız olmasını sağlar. Kayma dalgaları daha sert dokuda daha hızlı ve daha yumuşak dokuda daha yavaş hareket eder.¹⁰

Son zamanlarda intrauterin büyüme geriliği, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve plasenta previa-akreta gibi hastalıklarda plasenta sertliğini değerlendirmek için elastografi kullanılmıştır.¹¹⁻¹³ Elastografinin obstetrikte uygulanmasının güvenli olduğu kanıtlanmıştır.¹⁴ GDM tanısı almış hastalarda

plasentayı değerlendiren sınırlı sayıda in-vivo elastografi çalışması mevcuttur.¹⁵⁻¹⁷ Bu çalışmada GDM tanısı almış gebelerde SWE kullanarak plasenta elastisite değerlerini belirlemek ve kontrol grubu plasenta elastisite değerleri ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Doküman Tarihi ve Sayısı: 09/07/2018-E.70792). Ağustos 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında GDM tanısı almış 31 gebe ve 30 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. İnceleme öncesinde her bir katılımcıdan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tüm gebelerin gebelik yaşları ilk trimesterde yapılan ultrasonografik muayene ile doğrulandı. GDM tanısı için 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 75 g OGTT' nin GDM tanısı için tanısal eşik kan şekeri değerleri şu şekildedir: açlık ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l), 1 saat ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l) ve 2 saat ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/l).¹⁸ Yukarıda listelenen kan şekeri değerlerinden herhangi birinin listelenen eşiklere ulaşması veya aşması durumunda GDM teşhisi kondu. Hipertansiyon, sistemik hastalık ve sigara kullanım öyküsü olan gebeler çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca plasenta anteriorunda olmayan gebeler ve gebelik öncesi diabetes mellitus tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ailede diabetes mellitus öyküsü kontrol grubu için dışlama kriteriydi.

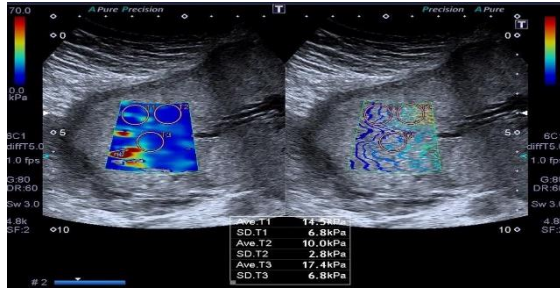
SWE İncelemesi

Sonoelastografi incelemesi, 1-6 MHz konveks prob kullanılarak SWE özelliği olan bir cihazla (Aplio500 US, Canon Medical System Corporation, Tustin, CA, ABD) OGTT ile aynı gün yapıldı. Öncelikle ayrıntılı fetal US incelemesi gerçekleştirilerek fetuslarda sonografik bir anormallik varlığı araştırıldı. Ardından SWE incelemesine geçildi. SWE değerlendirmeleri, tüm hastalarda diğer radyoloğun bulgularından habersiz olan, altı ve üç yıllık SWE deneyimine sahip iki radyolog tarafından ayrı ayrı gerçekleştirildi. Muayene sırasında katılımcılardan hareket etmemeleri ve derin nefes almamaları istendi. Prob, fetüs dinlenme pozisyonundayken plasentayı inceleyebilecek şekilde karın duvarına baskı yapılmadan yerleştirildi. SWE

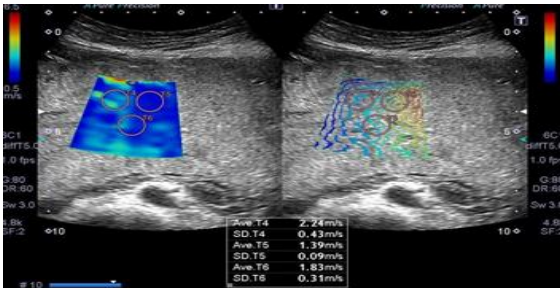
incelemesi plasentanın orta kısmında maternal ve fetal yüz arasında yapıldı. Elastografi incelemesi için plasentanın homojen ekotekstüre sahip, damar ve kalsifikasyon içermeyen bölgeleri tercih edildi. 10 mm çapında dairesel alanlar kullanılarak 3 farklı lokalizasyondan ölçümler yapıldı (Resim 1, 2). Tüm ölçümler hem kilopaskal (kPa) hem de metre/saniye (m/s) olarak kaydedildi. Her plasenta için elde edilen üç değerlerin ortalaması hesaplanarak ortalama sertlik ve hız değerleri belirlendi.

İstatiksel Analiz

Değişkenlerin dağılımının normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kantitatif değişkenler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS versiyon 23 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanıldı.



Resim 1. 32 yaşında 24 haftalık GDM tanısı almış hastada plasenta sertlik ölçümü. Plasentanın orta kısmında üç farklı lokalizasyondan ölçülen değerlerin ortalaması hesaplanarak ortalama sertlik değeri elde edilmiştir.



Resim 2. 27 yaşında 26 haftalık kontrol grubunda gebede plasenta hız ölçümü. Plasentanın orta kısmında üç farklı lokalizasyondan ölçülen değerlerin ortalaması hesaplanarak ortalama hız değeri elde edilmiştir.

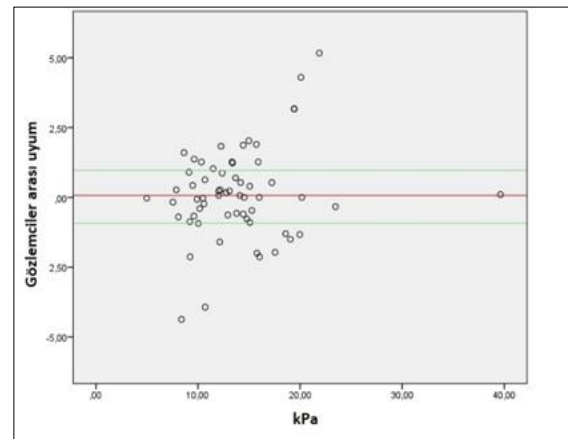
BULGULAR

Çalışmaya 31 GDM, 30 kontrol grubunda olmak üzere toplam 61 gebe katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması GDM

grubunda 29.9 ± 5 iken kontrol grubunda 27.1 ± 5.1 idi. Her iki grup arasında yaş anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.039$). GDM grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. GDM grubunda gebelik haftası medyan(minimum-maksimum) değeri 26 (24–35), kontrol grubunda 26 (23–32) idi. Her iki grup arasında gebelik haftaları anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0.55$).

GDM ve kontrol grubunda her gözlemcinin plasenta için elde ettiği sertlik ve hız değerleri, gruplar arasındaki ilişki ve gözlemciler arası uyum katsayıları Tablo 1’de belirtilmiştir. Plasentanın ortanca(minimum-maksimum) sertlik değerleri GDM grubunda 14.1 (5-21.9) kPa, kontrol grubunda ise 12.6 (7.6-39.6) kPa olarak tespit edildi. Kontrol grubunda plasenta sertlik değerleri GDM grubuna göre hafif düşük olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.26$). Plasentanın ortanca(minimum-maksimum) hız değeri kontrol grubunda 2 (1.53-3.5) m/s, GDM grubunda ise 2.02 (1.25-2.75) m/s olarak kaydedildi. Hız değerleri GDM grubunda kontrol grubuna göre hafif yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0.37$). Sınıf içi korelasyon katsayıları sertlik (kPa) için 0.88 ve hız (m/s) için 0.84 idi. Resim 3 sertlik değerleri için, Resim 4 hız değerleri için gözlemciler arası uyumu göstermektedir.

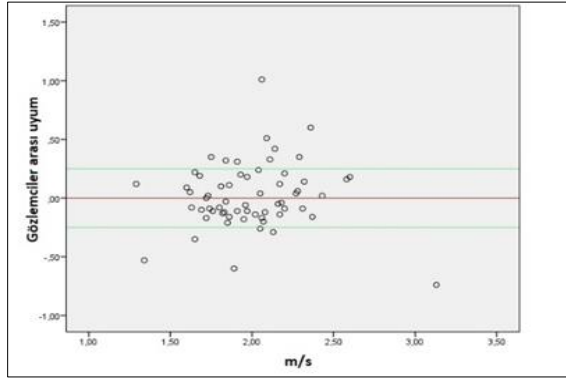
GDM ve kontrol grubunda maternal yaş ile plasenta sertlik ve hız değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0.306$, $p=0.23$). Her iki grupta gebelik haftası ile plasenta sertlik ve hız değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.19$, $p=0.27$).



Resim 3. Bland-Altman grafiği plasenta sertlik değerleri için gözlemciler arası uyumu göstermektedir.

Tablo 1. Her iki gözlemci tarafından elde edilen plasenta elastisite değerleri, GDM ve kontrol grubu arasındaki ilişki ve gözlemciler arası uyum katsayıları

Değişkenler			GDM (n=31)	Kontrol (n=30)	p*	Kappa (p)
Plasenta elastisite değerleri	kPa	Gözlemci 1	14.1 (5–24.4)	12.8 (7.4–39.6)	0.27	0.88
	[ortanca (min–max)]	Gözlemci 2	14 (5–20.6)	12.7 (7.6–39.6)	0.21	(0.001)
		Ortalama	14.1 (5–21.9)	12.6 (7.6–39.6)	0.26	
	m/s	Gözlemci 1	2.03 (1.26–2.83)	2 (1.48–3.5)	0.4	0.84
	[ortanca (min–max)]	Gözlemci 2	1.97 (1.23–3.25)	1.95 (1.55–3.5)	0.42	(0.001)
		Ortalama	2.02 (1.25–2.75)	2 (1.53–3.5)	0.37	

**Resim 4.** Bland-Altman grafiği plasenta hız değerleri için gözlemciler arası uyumu göstermektedir.

TARTIŞMA

GDM'li hastaların prevalansı, özellikle son on yılda artmaktadır. Bizimkine coğrafi olarak benzer bir bölgeden yakın zamanda yapılan bir araştırma, hamile popülasyonda GDM insidansını %29.9 olarak bildirirken, artan yaşla GDM görülme sıklığının arttığını belirtmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızda da GDM'li hastaların yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulundu.

Plasenta, fetüs ve anne arasındaki madde alışverişini sağlayan yegâne organdır. Ayrıca besinlerin depolanması, hormon sentezi ve savunma sistemi için önemli rol oynar.²⁰ GDM, plasental yapıda değişikliklere neden olabileceğinden, bu çalışma GDM'li hastalarda plasenta elastisite değerlerini ortaya koymayı ve normal plasenta elastisite değerleri ile karşılaştırmayı amaçlamıştır. Kullandığımız US cihazı elastisiteyi hem sertlik (kPa) hem de hız (m/s) olarak ölçebildiği için her iki birimde de ölçüm yapma fırsatımız oldu. Li ve ark.²¹ normal plasentanın elastisite değerlerini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında plasentanın santral ve periferik kısımlarında ölçümler yapmışlar ve elde ettikleri değerler arasında anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Yüksel ve ark.¹⁵ GDM tanısı al-

mış gebelerde yaptıkları çalışmada GDM ve kontrol grubunda plasentanın santral ve periferik kısımlarından elde edilen elastisite değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Biz bu bilgilere dayanarak çalışmamızda plasentanın maternal ve fetal yüz arasında bulunan santral bölgesinden ölçümler elde ettik.

GDM grubunda plasentanın medyan sertlik ve hız değeri sırasıyla 14.1 (5-21.9) kPa ve 2.02 (1.25-2.75) m/s olarak tespit edilmiştir. Medyan sertlik ve hız değerleri GDM grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte iki grup arasında plasenta elastisite değerleri anlamlı farklılık göstermemekte idi. İki grup arasında elastisite değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamasının GDM grubunda elastisite ölçümlerini OGTT ile aynı gün GDM tanısı alır almaz yapmamıza bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Bu aşamada henüz plasentada diabetes mellitusa sekonder yapısal değişikliklerin tam olarak gelişmemiş olması iki grup arasında benzer elastisite değerlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Yüksel ve ark.¹⁵ GDM grubunda plasenta elastisite değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu beyan etmişlerdir. Söz konusu çalışmada strain elastografi kullanılmış olup bu metodda incelenen dokuya uygulanan itme kuvveti kullanıcı tarafından oluşturulmaktadır. Biz plasenta elastisite ölçümü için uygulayıcıdan daha bağımsız olarak kabul edilen, itme kuvvetinin prob tarafından oluşturulduğu SWE yöntemini tercih ettik. İki çalışma arasında elastografi ölçümleri için kullanılan yöntem ve cihazların farklı olması düşük ihtimalle de olsa bu sonuca sebep olmuş olabilir. Yirmi bir adet GDM yetmiş kontrol hastası içeren bir başka çalışmada ise Bildacı ve ark.¹⁷ bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde GDM ve kontrol grubu arasında plasenta elastisite değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda gözlemciler arası uyum katsayısı sertlik için 0.88, hız için ise 0.84 olarak tespit edilmiştir. Bu değerler gözlemciler arası uyumun mevcut olduğunu

göstermektedir. Ayrıca bu sonuçlar her iki elastisite ölçüm yönteminin plasenta için tekrarlanabilirlik ihtimalinin yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Plasenta elastisitesi ile gebelik haftası arasındaki ilişkiye bakacak olursak bugüne kadar yapılan çoğu çalışmada plasenta elastisitesi ile gebelik haftası arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.^{15-17,22} Çalışmamızda da GDM ve kontrol grubunda gebelik haftası ile plasenta elastisitesi arasında anlamlı ilişki tespit etmedik. Bununla birlikte Yuan ve ark.²³ 487 plasentayı inceledikleri çalışmalarında plasenta elastisitesi ile plasenta maturasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Plasentadan ölçüm yapılan bölgelerin, kullanılan elastografi yönteminin bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklara neden olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda elastisite ölçümü için plasentanın özellikle homojen, damar ve kalsifikasyon içermeyen kısımları tercih edilmiştir. Yüksel ve ark.¹⁵ maternal yaşın plasenta elastisitesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da maternal yaş ile plasenta elastisitesi arasında herhangi bir ilişki mevcut değildi.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi katılımcı sayımızın düşük olmasıdır. Sonraki çalışmalarımızda daha fazla sayıda katılımcılarla plasenta elastisite değerlerinin ölçülmesi hedeflenmektedir. İkinci kısıtlılık ise GDM grubunda elastisite ölçümlerinin tanı anında gerçekleştirilmesi, takip ölçümlerinin yapılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak; elastografi teknolojisinin sürekli gelişmesiyle birlikte SWE pek çok organ da olduğu gibi plasenta patolojilerinin değerlendirilmesinde gri skala ultrasonografiyi tamamlayıcı yöntem olarak kullanılabilir. Gestasyonel diabetes mellitusun plasenta elastisitesi üzerindeki etkilerini ortaya koymak için daha geniş serilerde, tanı anında ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde elastisite değerleri ölçülerek, GDM ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmalıdır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Bilgilendirme

Bu çalışma 24 Ekim-1 Kasım 2020 tarihlerinde online düzenlenen 41. Ulusal Radyoloji Kongresi'nde e-poster olarak sunulmuştur.

Etik Kurul İzni

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruldan onay alındı (Doküman Tarihi ve Sayısı: 09/07/2018-E.70792).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EU, MÖ, ÇÇ. Veri toplama/İşleme: MYÖ, AK. Veri analizi ve yorumlama: EU, MÖ, MK. Literatür taraması: EU, MÖ, MYÖ. Yazım: EU, ÇÇ, MK. Gözden geçirme ve düzeltme: AK, MÖ.

KAYNAKÇA

1. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1991;40(2):197-201.
2. Nordin NM, Wei JW, Naing NN, Symonds EM. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006;32(1):107-114.
3. Li Z, Cheng Y, Wang D, et al. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res*. 2020;2020:3076463.
4. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(2):101-114.
5. Evers IM, Nikkels PG, Sikkema JM, Visser GH. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants. *Placenta*. 2003;24(8-9):819-825.
6. Leushner JR, Tevaarwerk GJ, Clarson CL, Harding PG, Chance GW, Haust MD. Analysis of the collagens of diabetic placental villi. *Cell Mol Biol*. 1986;32(1):27-35.
7. Pathak S, Lees CC, Hackett G, Jessop F, Sebire NJ. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term. *Virchows Arch*. 2011;459(6):565-572.
8. Lee EJ, Jung HK, Ko KH, Lee JT, Yoon JH. Diagnostic performances of shear wave elastography: which parameter to use in differential diagnosis of solid breast masses? *Eur Radiol*. 2013;23(7):1803-1811.
9. Uysal E, Öztürk M. Quantitative Assessment of Thyroid Glands in Healthy Children With Shear Wave Elastography. *Ultrasound Q*. 2019;35(3):297-300.
10. Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *European radiology*. 2012;22(5):1023-1032.
11. Saw SN, Low JYR, Mattar CNZ, Biswas A, Chen L, Yap CH. Motorizing and Optimizing Ultrasound Strain Elastography for Detection of Intrauterine Growth Restriction Pregnancies. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(3):532-543.

12. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar IN. Shear wave elastography in placental dysfunction: comparison of elasticity values in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2015;34(1):151-159.
13. Alici Davutoglu E, Ariöz Habibi H, Ozel A, Yuksel MA, Adaletli I, Madazlı R. The role of shear wave elastography in the assessment of placenta previa-accrta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(12):1660-1662.
14. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1126-1147.
15. Yuksel MA, Kilic F, Kayadibi Y, et al. Shear wave elastography of the placenta in patients with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(5):585-588.
16. Lai HW, Lyv GR, Wei YT, Zhou T. The diagnostic value of two-dimensional shear wave elastography in gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2020;101:147-153.
17. Bildacı TB, Çevik H, Aksan Desteli G, Tavashlı B, Özdoğan S. Placental elasticity on patients with gestational diabetes: Single institution experience. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(11):717-720.
18. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-682.
19. Shahbazian H, Noughjah S, Shahbazian N, et al. Gestational diabetes mellitus in an Iranian pregnant population using IADPSG criteria: Incidence, contributing factors and outcomes. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(4):242-246.
20. Roescher AM, Hitzert MM, Timmer A, Verhagen EA, Erwich JJ, Bos AF. Placental pathology is associated with illness severity in preterm infants in the first twenty-four hours after birth. *Early Hum Dev.* 2011;87(4):315-319.
21. Li WJ, Wei ZT, Yan RL, Zhang YL. Detection of placenta elasticity modulus by quantitative real-time shear wave imaging. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(4):470-473.
22. Ohmaru T, Fujita Y, Sugitani M, Shimokawa M, Fukushima K, Kato K. Placental elasticity evaluation using virtual touch tissue quantification during pregnancy. *Placenta.* 2015;36(8):915-920.
23. Yuan Y, Liu H, Shengli L, et al. Preliminary study of acoustic radiation force impulse in the placental function of normal population and patients with severe preeclampsia. *Chinese Journal of Ultrasonography.* 2015;12(7):601-605.

Çocuklarda İdrar Kültüründen İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Gram-Negative Bacteria and Their Antibiotic Susceptibility Isolated From Urine Cultures in Children

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI¹ Gülşah KARACAN¹ Moein YOOSEFİ¹ Kemal BİLGİN¹

Demet GÜR VURAL¹ Asuman BİRİNCİ¹

ÖZ

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk çağında en sık rastlanan enfeksiyonlar arasındadır. Bu çalışmada hastanemizdeki idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin değerlendirilmesi, antimikrobiyal direnç profillerinin saptanması ve ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamızda 01.01.2015 ve 31.12.2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı poliklinikleri ve servislerinden hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve üreme saptanan idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kliniklerden gelen 4257 idrar kültürü örneği değerlendirildi. En sık izole edilen E. coli % 62.93, Klebsiella spp. % 19.6, Pseudomonas spp. % 5.37, Proteus spp. % 4.48 oranlarında bulundu. E.coli izolatlarında en yüksek direnç oranları ampisiline karşı (% 78.96) Klebsiella spp. izolatlarında en yüksek antibiyotik direnci sefuroksime karşı (%63.11) saptandı. En düşük direnç ise E.coli için imipenem ve meropenem karşı (% 0.12, % 0.15), Klebsiella spp. için ise amikasin ve nitrofurantoin karşı (% 6.10, %2.46) saptandı.

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonlarında etkin tedaviyi sağlayabilmek, morbidite ve ileri dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonları en aza indirebilmek için İYE nedeni olan patojenlerin sıklığının yerel ve bölgesel dağılım ile antimikrobiyal direnç paternlerinin takip edilmesi ve bu doğrultuda ampirik tedavinin düzenlenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: antibiyotik direnci; pediatri; üriner enfeksiyon

ABSTRACT

Purpose: Urinary tract infections are among the most common infections in childhood. In this study, it was aimed to evaluate the factors of urinary tract infection in our hospital and to determine antimicrobial resistance patterns and empirical treatment options.

Materials and Methods: The results of urine cultures that were sent from the Department of Pediatrics between 01.01.2015 and 31.12.2020 to the Microbiology Laboratory were evaluated retrospectively. The identification of the bacterial growth was tested in Vitek MS (Biomerieux, France) and the antimicrobial susceptibility of the isolates was tested in Vitek2 Kompakt (Biomerieux, France).

Results: A total of 4257 urine culture samples were evaluated. The most frequently isolated bacteria were E. coli 62.93% followed by Klebsiella spp. 19.6%, Pseudomonas spp. 5.37%, Proteus spp. 4.48%. The highest resistance rates were determined against ampicillin in E. coli (78.96%) and for cefuroxime (63.11%) in Klebsiella spp isolates. The lowest resistance rate was determined against imipenem and meropenem in E.coli (0.12%, 0.15%) isolates and, amikacin and nitrofurantoin in Klebsiella spp. isolates (6.10%, 2.46%).

Conclusion: In order to provide effective treatment for urinary tract infections and to minimize morbidity and long-term complications, the frequency of the pathogens causing UTIs, local or regional antibiotic resistance should be known and empirical treatment should be arranged accordingly.

Keywords: antibiotic resistance; pediatrics; urinary infection

Gönderilme tarihi: 30.06.2021; Kabul edilme tarihi: 20.01.2022

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
e-posta: yeliztanriverdi@gmail.com

Makaleye atf için: Tanrıverdi Çaycı Y, Karacan G, Yoosefi M, Bilgin K, Gür Vural D, Birinci A. Çocuklarda idrar kültüründen izole edilen gram negatif bakterilerin ve antibiyotik duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):168-173. DOI:10.46332/aemj.957515

GİRİŞ

Çocukluk yaş grubu enfeksiyonlarının en sık nedenleri arasında idrar yolu enfeksiyonları (İYE) yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda klinisyen ziyaretinin %0.7'sinin ve çocuk acile başvuruların %5-14'ünün nedenini İYE oluşturmaktadır.¹⁻³ Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu basit bir sistitten, pyelonefrit ve sepsise kadar uzanan geniş bir tabloyla seyrebilmektedir. Özellikle bir yaş altında genellikle nonspesifik semptomlarla seyrettiğinden tanı konmakta gecikilebilmektedir. Geç tanı, yetersiz tedavi veya tekrarlayan İYE atakları nedeniyle ilerleyen dönemlerde böbrek hasarı ve hipertansiyon gelişebilmektedir⁴. Farklı çocuk alt grupları arasında İYE prevalansı hakkında bilgi sahibi olunması, klinisyenlere daha ileri tanı testlerinden fayda sağlayacak çocukları seçmede yardımcı olabilir.³

Uzun dönemli komplikasyonları ve akut morbiditeyi en aza indirebilmek için erken ve uygun ampirik tedavi seçimi önemli bir basamaktır. Rehberlere göre olası etkenin en iyi tahmini yapılarak ampirik tedavi başlanması ve kültür için uygun idrar örneğinin alınması önerilmektedir. Yaklaşık 300 çocuk hastalıkları uzmanını kapsayan ankette katılımcılar açıklanamayan ateşi olan bebeklerde zeminde yatan risk faktörlerinin tanısız kararların belirlenmesinde önemli olduğu belirtilmiştir. Klinisyenlerin %10'u eğer İYE ihtimali <%1 ise kültürün gerekli olduğunu düşünürken, bu oran İYE ihtimali %3-5 ise %80-90 çıkmakta ve İYE ihtimali >%5 ise tüm klinisyenler kültür alınmasının gerekli olduğunu belirtmiştir.³ Ampirik tedaviye başlandıktan sonra kültür sonucuna göre antibiyotik düzenlenmesi yapılabilir. Ampirik tedavi seçiminde bölgesel çalışmalarda elde edilen veriler önemlidir, mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç profilleri coğrafik bölgelere ve merkezlere göre çeşitlilik göstermekle birlikte ve düzenli sörveyans yapılması hastanelerin antimikrobiyal tedavilerinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır.^{5,6}

Bu çalışmada, hastanemize başvuran olgularda çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında sık izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç oranlarını değerlendirerek etkin tedavi yöntemlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmamızda 01.01.2015 ve 31.12.2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı poliklinikleri ve servislerinden hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve üreme saptanan idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Alınan steril idrar örnekleri 0.01 ml'lik standart öze ile %5 kanlı agar (BioMérieux, Fransa) ve Eosin Metilen Blue (EMB) agar (BioMérieux, Fransa) besiyerlerine ekildi ve 24 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonucunda üreyen mikroorganizmaların tanımlanması Vitek MS (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi, antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton (BioMérieux, Fransa) agarda disk difüzyon yöntemi ve Vitek2 Kompakt (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile belirlendi. Direnç saptanması durumunda imipenem ve meropenem antibiyotik duyarlılıkları gradiyent difüzyon yöntemi (Liofilchem, İtalya) ile kontrol edildi. Antibiyotik duyarlılığı EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirildi. Fosfomisin duyarlılığı otomatize sistemle üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı, EUCAST kriterlerine göre komplike olmayan İYE'de üreyen E.coli izolatları hariç diğer mikroorganizmalar için geçerli yöntemin agar dilüsyon yöntemi-dir.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 20.05.2021 tarih ve OMÜ KAİK 2021/272 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatiksel Analiz

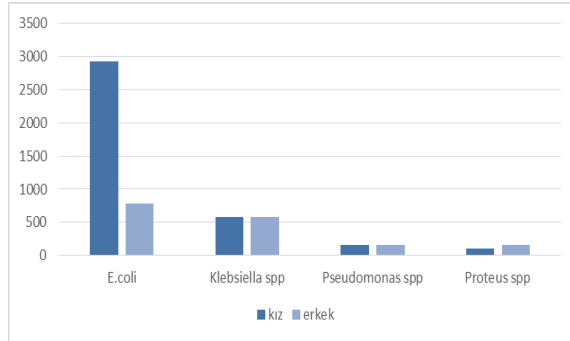
Çalışmada izolatların duyarlılık ve direnç oranları sayısal olarak belirlenmiş ve yüzde olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Beş yıllık süreçte 3139 hastadan 4257 idrar kültürü sonucu retrospektif olarak değerlendirildi. Örneklerin 1639'u (%38.5) çocuk nefroloji, 1300'ü (%30,53) çocuk acil, 482'si (%11.32) çocuk cerrahisi bölümlerinden gönderilmiştir (Tablo 1). İzole edilen mikroorganizmaların cinsiyetlere göre dağılımına baktığımızda %67.26'sı kız, %32.74 erkek çocuklarından gönderilen örneklerde saptanmıştır (Şekil 1).

Tablo 1. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların bölümlere göre dağılımları.

Klinik	Vaka sayısı	(%)
Çocuk Acil	1300	30.53
Aile Hekimliği	6	0.14
Anestezi	3	0.07
Beyin Cerrahi	37	0.86
Çocuk Cerrahi	482	11.32
Çocuk Enfeksiyon	139	3.2
Çocuk Endokrin	18	0.4
Çocuk Gastroloji	176	4.13
Çocuk Hematoloji-Onkoloji	150	3.3
Çocuk İmmünoloji	59	1.38
Çocuk Nefroloji	1639	38.5
Çocuk Genel Servis	248	5.82

**Şekil 1.** İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların cinsiyete göre dağılımı.

İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımları incelendiğinde en sık izole edilen etken *E. coli* (%62.93), ikinci sırada *Klebsiella spp.* (%19.6) üçüncü sırada *Pseudomonas spp.* (%5.37) olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3. İdrar kültürlerinden izole edilen Enterobacterales'lerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotikler	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Proteus</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Serratia</i>	<i>Providencia spp</i>	<i>Morganella</i>	<i>Raoutella</i>	<i>Salmonella</i>
Ampisilin	78.96	100	100	40.28	100	100	100	100	100	20
Amoksisilin/ klavulonik asit	15.21	19.34	39.21	3.80	20.48	100	100	100	0	0
Sefuroksim	42.96	63.11	54.06	13.30	33.28	100	66.68	82.50	0	0
Sefepim	5.94	14.18	8.16	4.56	10.24	0	0	7.50	0	0
Seftriakson	39.45	60.96	55.08	9.12	30.72	15.65	50	41.25	0	0
Seftazidim	35.64	53.74	52.53	8.36	28.16	12.52	66.68	37.50	0	0
Siprofloksasin	23.85	27.94	10.71	11.40	12.80	0	50	27.50	0	20
Ertapenem	1.17	19.51	17.34	3.42	7.68	9.39	50	1.25	0	0
İmipenem	0.12	6.44	6.12	0.38	2.56	0	33.34	1.25	0	0
Meropenem	0.15	7.30	5.61	0	0	0	33.34	0	0	0
Amikasin	1.11	6.10	3.57	1.90	5.12	0	16.67	0	0	0
Gentamisin	13.98	33.10	23.46	14.44	12.86	12.52	33.34	28.75	0	0
Fosfomisin*, 1	1.50	21.32	35.19	15.58	0	6.26	33.34	97.50	66.66	0
Nitrofurantoin*	4.17	2.46	4.59	100	2.56	100	100	100	0	20
Trimetoprim/ sulfametaksazol	51.36	55.97	31.11	45.60	25.60	9.39	50	33.75	0	20

*Fosfomisin ve Nitrofurantoin antibiyotik duyarlılıkları için komplike olmayan İYE'de üreyen *E.coli* sınır değerleri kullanılmıştır.

1. Fosfomisin antibiyotik duyarlılığı için komplike olmayan İYE' de üreyen *E.coli* izolatları hariç diğer Enterobacterales türleri için geçerli yöntem agar dilüsyondur.

Nonfermentatif bakterilerde direnç oranları incelendiğinde *Pseudomonas spp.* izolatlarında en yüksek direnç piperasiline için %27.59 olarak bulunurken en düşük direnç oranı trimetoprim/sulfametaksazole karşı %3.72 olarak bulunmuştur. *Acinetobacter spp.* izolatlarında en yüksek direnç

Tablo 2. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımları.

Mikroorganizma	Vaka sayısı	(%)
<i>E. coli</i>	3720	62.93
<i>Klebsiella spp</i>	1163	19.6
<i>Enterobacter spp</i>	198	3.3
<i>Citrobacter spp</i>	39	0.65
<i>Proteus spp</i>	265	4.48
<i>Providencia spp</i>	6	0.1
<i>Morganella</i>	80	1.35
<i>Serratia</i>	32	0.54
<i>Raoutella</i>	3	0.05
<i>Samonella</i>	5	0.08
<i>Pseudomonas spp.</i>	318	5.37
<i>Acinetobacter spp</i>	72	1.2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	0.16

En sık izole edilen etken olan *E.coli*' nin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde en yüksek direnç ampisiline karşı saptanırken (%78.96), en düşük direnç oranları ertapenem (%1.17), imipenem (%0.12), meropenem (%0.15) ve fosfomisine karşı (%1.50) saptanmıştır. *Klebsiella spp.* izolatlarında en yüksek antibiyotik direnci sefuroksim için (%63.11) saptanırken, en düşük direnç nitrofurantoin için % 2.46 olarak bulunmuştur. *Proteus spp.* izolatlarının en dirençli olduğu antibiyotik trimetoprim/sulfametaksazol (%45.60) olarak bulunurken meropeneme dirençli izolat saptanmamıştır (Tablo 3).

imipenem, meropenem ve siprofloksasine karşı (%69.50) bulunmuş olup en düşük direnç oranı amikasin için (%48.65) saptanmıştır. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının hepsi trimetoprim/sulfametaksazol'e duyarlı olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif nonfermentatif bakterilerin çeşitli anti-biyotiklere direnç oranları.

	PIP*	PIP-TAZO	İMİ	MEM	AMI	GEN	SIP	SFP	SFZ	TMP/SMX
Pseudomonas spp	27.59	16.43	15.19	8.6	7.44	10.23	7.13	10.54	9.52	3.72
Acinetobacter spp	-	-	69.50	69.50	48.65	66.72	69.50	-	-	0
S.maltophilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0

*PIP: piperasilin, PIP-TAZO: piperasilin-tazobaktam, İMİ: imipenem, MEM: meropenem, AMI: amikasin, GEN: gentamisin, SIP: siprofloksasin, SFP: sefepim, SFZ: seftazidim, TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoksazol

TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonları, çocukluk çağında sık görülen enfeksiyon hastalıkları arasındadır.^{2,3,7} Yaş ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında hayatın ilk 3 ayında erkek-kız oranı 2-5:1 iken bir yaşından sonra enfeksiyon sıklığı kız çocuklarında belirgin derecede artmaktadır.⁵ Çalışmamızda da kız çocuklarında İYE oranları erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır. Çocukluk çağında gelişen İYE'den sonra uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları önlemek için hızlı ve etkin tedaviye erken dönemde başlamak gerekmektedir. İYE etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarında bölge ve zamana göre değişimler söz konusu olabilmektedir.⁸ Ampirik tedavide ilk olarak bölgede en çok görülen mikroorganizma ve direnç oranının en düşük olduğu antibiyotik dikkate alınarak seçim yapılmalıdır. Antibiyotik tedavi seçiminde hastanın kliniği ve gelişebilecek yan etkiler gibi faktörler de dikkate alınmalıdır.⁹

Çocuklardaki İYE'nin en önemli etkeni bağırsak florasından kaynaklanan E.coli'dir ve enfeksiyonların %70-80'inden sorumludur.¹⁰ Etkenler arasında diğer Gram negatif bakteriler Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Citrobacter türleri de yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da en sık izole edilen etken E. coli (% 62.93) olarak saptanmıştır ve onu sırasıyla Klebsiella spp. (% 19.6), Pseudomonas spp. (%5.37) ve Proteus spp. (% 4.48) takip etmiştir. Benzer şekilde ülkemizde yapılan çalışmalarda da İYE'de en sık üç etken olarak sırasıyla E. coli, Klebsiella spp ve Proteus spp türleri bildirilmiştir.^{9,11,12}

Ülkemizde idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde en sık seçilen ilaçlar ampisilin, amoksisilin klavulanat, sefalosporinler ve trimetoprim/sulfametoksazol'dür.

Tedavide sıklıkla kullanılan bu antibiyotiklere karşı günümüzde yüksek direnç oranları gözlenmekte ve bu durum kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda

ampisiline direnç oranları E. coli izolatlarında %69-80, Klebsiella spp. izolatlarında %76-100 ve Proteus spp.'de %54-86 arasında saptanmıştır. Trimetoprim/sulfametoksazole karşı E. coli izolatlarında %45-55, Klebsiella spp.'de %38.6-84 ve Proteus spp.'de %54-60 arasında direnç oranları saptanmıştır.^{9,11-14} Çalışmamızdaki izolatlarda E. coli için ampisilin direnç oranı % 78.96, Klebsiella spp. için % 99.91 ve Proteus spp. için %40.28 olarak, Tmp-Smx dirençleri E. coli'de %51.36, Klebsiella spp.'de % 55.97 Proteus spp.'de % 45.60 bulunarak ülkemizde yapılan çalışmalardaki verilere yakın oranlarda saptanmıştır. Bu verilere bakıldığında, İYE ön tanısı yapılan hastalarda kültür sonuçları belirlenmeden başlanacak olan ampirik tedavide ampisilin veya trimetoprim/sulfametoksazol seçiminin doğru ve yeterli bir tercih olmayacağı düşünülmektedir.

Ampirik tedavide tercih edilen bir diğer ajan amoksisilin/klavulanat için ülkemizdeki direnç oranlarına bakıldığında E. coli izolatlarında %13-33, Klebsiella izolatlarında %12.2-18 ve Proteus izolatlarında %3-17.2 arasında değiştiği görülmüştür.^{11,14} Çalışmamızda ise amoksisilin/klavulanata karşı direnç oranları E. coli izolatlarında %15.2, Klebsiella izolatlarında %19.3 Proteus izolatlarında %3.8 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar dikkate alındığında ülkemizde kültür ve antibiyogram yapılamayan birinci basamak tedavi merkezlerinde ilk seçenek olarak ampisilin ve trimetoprim/sulfametoksazol yerine amoksisilin/klavulanatın ön planda düşünülmesinin daha etkin olacağı düşünülmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde sık tercih edilen sefalosporinlere de yüksek oranda direnç gelişimi görülmektedir. Kömürlüoğlu ve ark. çalışmalarında sefepime karşı direnç oranlarını Klebsiella izolatlarında %36.9, % E. coli izolatlarında 26.8'de ve Proteus izolatlarında %11.5 olarak bildirilmiştir.⁹ Yapılan çalışmalarda seftazidim direnci E. coli izolatlarında %30.2, Klebsiella izolatlarında %39.4, Pseudomonas izolatlarında %15.1-

47.5 Enterobacter izolatlarında %34.5-40.5 olarak; seftriakson direnci Enterobacter izolatlarında %34.5-47.1, Pseudomonas izolatlarında %42.5, Klebsiella izolatlarında %17-41.6 ve E. coli izolatlarında %15-31.5 olarak saptanmıştır.^{9,11,15} Yaşar ve ark¹¹ ikinci kuşak sefalosporinlerden sık tercih edilen sefuroksim direncini E. coli izolatlarında %37, Klebsiella izolatlarında %21 ve Proteus izolatlarında %20 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise sefuroksim için E. coli izolatlarında %42.96, Klebsiella izolatlarında %63.11, Enterobacter izolatlarında %54.06 olarak yüksek direnç oranları saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson ve seftazidime karşı direnç Enterobacterales'lerde daha yüksek saptanırken Pseudomonas spp.'de %9.52 ile daha düşük oranda saptanmıştır. Sefepime karşı direnç oranları da çalışmamızda daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak gereksiz tedavi veya tedavinin tamamlanmadığı durumlarda direnç artışı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Aminoglikozitlerin direnç oranlarını değerlendirdiğimizde Kömüroğlu ve ark⁹ yaptığı çalışmada amikasin direncini E. coli izolatlarında %16.1, Klebsiella izolatlarında %18.9, Proteus izolatlarında %4.1 olarak bulmuştur. Yaşar ve ark¹¹ E. coli, Klebsiella ve Proteus izolatlarında gentamisin ve amikasin direnci saptamamıştır. Yavaşcan ve ark¹⁶ E. coli izolatlarında amikasin direncini %52.5, Pseudomonas suşlarında ise %18.1 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda ise amikasin dirençleri genel olarak düşük saptamakla birlikte en yüksek olarak Pseudomonas'da %7.44, E. coli'de ise %1.11 oranında saptanmıştır. Bu veriler tedavide tercih edilebileceğini göstermektedir.

Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu İYE'de parenteral tedavide karbapenemler sık tercih edilmektedir. Kömüroğlu ve ark⁹ E. coli izolatlarında meropenem direncini %1.3, imipenem direncini %1.5, ertapenem direncini ise %1.7 olarak saptamıştır. Meropeneme karşı en yüksek direnç oranları Acinetobacter ve Pseudomonas izolatlarında sırasıyla %39.1 ve %17.3 olarak bulunmuştur. Konca ve ark⁸ yaptıkları çalışmada Gram negatifler bakterilerde imipenem direncini %4.1, ertapenem direncini %4.6 olarak bulmuştur. Çalışmamızda imipenem direnci E. coli için %0.12 ve meropenem için %0.15, en yüksek direnç oranı ise Acinetobacter izolatlarında %69.50 olarak saptanmıştır. İYE'nin en sık izole edilen etkenle olan E. coli

ve Klebsiella izolatlarında karbapenem direnç oranları daha düşük olarak saptanmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonlarında uygunsuz tedavi seçimleri dirençli suşların gelişmesine ve tekrarlayan enfeksiyonların artmasına neden olmaktadır, bu durum tedavide başarısızlığa ve maddi kayıplara sebep olmaktadır.¹⁷⁻¹⁹ Bu nedenle belirli aralıklarla her merkezin kendi enfeksiyon etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıkları takip ederek ampirik tedavi seçimlerini gözden geçirmesi gerekmektedir. Uygun antimikrobiyal tedavinin seçimi ve gereksiz kullanımların önlenmesi ile antibiyotik direnç gelişiminin önüne geçilmiş olacaktır.

Fosfomisin altı yaşından büyük çocuklarda komplike olmayan İYE'de kullanılabileceği bildirilmiştir.²⁰ Bir çalışmada altı yaşından büyük çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen Enetrobacterales izolatlarında fosfomisin duyarlılığı %99.6 olarak tespit edilmiştir.²¹

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Veriler mikrobiyoloji laboratuvarı bulgularını içerdiğinden hastaların klinik bulgularına değinilememiştir. Bu nedenle idrar örneklerinden elde edilen kültür sonuçlarının sistit, piyelonefrit ya da ileri dönemli sekellerle olan ilişkileri değerlendirilememiştir. Çalışmamız idrar kültürü örneklerinde saptanan etkenler ve duyarlılıklarının retrospektif olarak incelenmesini içermektedir.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda ampisilin ve trimetoprim/sulfametaksazole karşı direnç oranlarındaki yükseklik nedeniyle ampirik tedavide kullanılmalarının uygun olmayacağı görülmektedir. Yaş grubu uygun olan çocuklarda, E.coli'nin idrar kültürlerinde en sık izole edilen etken olduğu göz önüne alındığında tedavide fosfomisin ve nitrofurantoin alternatif seçenekler olabileceğini söyleyebiliriz. Nozokomiyal enfeksiyonlarda ampirik tedavide karbapenemlerin seçilebileceği görülmektedir. Sonuçlarımızın, bölgemizdeki antibiyotik direnç eğilimlerini belirleyerek tedavi seçimi için yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Böylelikle tedavi seçiminin bölgesel antimikrobiyal profile göre yapılarak direnç gelişiminin önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

Cıkar Beyannamesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Etik Kurul İzni

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 20.05.2021 tarih ve OMÜ KAEK 2021/272 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: YTÇ, GK, MY, DGV, KB, AB. Veri toplama/İşleme: YTÇ, GK, MY, DGV, KB, AB. Veri analizi ve yorumlama: YTÇ, GK, MY, DGV, KB, AB. Literatür taraması: YTÇ, GK. Yazım: YTÇ, GK. Gözden geçirme ve düzeltme: YTÇ, KB. Danışmanlık: YTÇ, DGV.

KAYNAKÇA

1. Güven S. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu. *Klin. Tıp Pediatr. Derg.* 2017;9(5):8-15.
2. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr.* 1993;123(1):17-23.
3. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):302-308.
4. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 19. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:2558-2559.
5. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):737-757.
6. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Archives of disease in childhood.* 2003;88(5):444-445.
7. Kandur Y, Küpeli S. Vezikoüreteral reflü ve idrar yolu enfeksiyonu. *Klin Ped.* 2003;2(2):69-73.
8. Konca C, Tekin M, Uckardes F, et al. An overview of antibacterial resistance patterns of pediatric community. *Pediatr Int.* 2017;59(3):309-315.
9. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekcü Y, ve ark. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2018;12(1):10-17.
10. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol.* 2013;190(1):222-227.
11. Yaşar A, Yaşar B, Özkan EA, Savcı Ü. Yozgat Yöresi Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonuna En Sık Sebep Olan Etkenler Ve Antibiyotik Dirençleri. *Bozok Tıp Derg.* 2018;8(2):53-58.
12. Yolbaş I, Tekin R, Kelekci S, et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(7):971-976.
13. Yılmaz R, Karaaslan E, Özçetin M, Arslan B, Kılınc M, Kazancı NO. Çocuklarda idrar yolları enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Çağdaş Tıp Derg.* 2012;2(1):17-21.
14. Güner ŞN, Göktürk B, Bayrakçı US, Baskın E. Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2003-2010 yılları arasında antibiyotik direncindeki artışın değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş.* 2012;47(2):107-113.
15. Mir S, Erdoğan H, Güler S, Şengül GN, Koyu A. Çocuk yaş grubu idrar yolu enfeksiyonlarında Ege bölgesi antibiyotik direnci. *Ege Tıp Derg.* 2002;41(4):207-210.
16. Yavaşcan Ö, Sözen G, Kara OD, Aksu N. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik direnci. *İzmir Tepecik Hast Derg.* 2005;15(1):37-43.
17. İdil N, Candan ED, Rad AYA. Retrospective Study on Urinary Tract Infection Agents Isolated from Children and Their Antibiotic Susceptibility. *Hacettepe J Bio Chem.* 2020;48(3):265-274.
18. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A. Antibiotic susceptibility of uropathogenic gram negative rods isolated from inpatient and outpatient children. *ANKEM Derg.* 2004;18(2):101-104.
19. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(1):81-90.
20. Pineiro Pérez R, Martínez Campos L, Cilleruelo Ortega MJ et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria, respuesta de los autores. *An Pediatría.* 2020;92(4):184-186.
21. V. Garcia-Fulgueiras, L. Caiata, I. Bado et al., Antibiotic susceptibility and fosfomicin resistance characterization in a cohort of children older than 6 years of age with urinary tract infection, *Rev. Argent. Microbiol.* 2022;54(2):120-124.

İlkokul Öğrencilerinde Obezite, Fiziksel Aktivite ve Özetkililik-Yeterlilik Düzeylerinin İncelenmesi

Investigation of Obesity, Physical Activity and Self-Efficacy-Efficacy Levels in Primary School Students

Medine YILMAZ¹  Gamze AĞARTIOĞLU KUNDAKÇI¹  Gülçin UYANIK¹  Dilek ONGAN² 
Hatice YILDIRIM SARI³  Nurdan AKAY⁴  Ertan ALGÜL⁴  Asaf YILDIRIM⁴ 

ÖZ

Amaç: Araştırma, 7-9 yaş arası çocuklarda obezite durumunu, beslenme bilgisi ve davranışlarını, fiziksel aktivite ile özetkililik-yeterlilik düzeylerini incelemek amacıyla yürütülmüştür.

Araçlar ve Yöntem: Araştırma, bir ilköğretim okulunda Eylül-Aralık 2017 tarihinde 183 öğrenci ile yürütülmüştür. Öğrencilerin antropometrik ölçümleri alınmıştır. Veri toplamada “Beslenme Bilgi Düzeyi Belirleme Formu”, “Beslenme Davranışlarını Belirleme Formu”, “Antropometrik Ölçüm İzlem Formu”, “Özetkililik-Yeterlilik Ölçeği-Çocuk Formu” ve “Çocuk Fiziksel Aktivite Anketi” kullanılmıştır. Veri analizinde SPSS 25 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin yaş ortalaması 7.94±0.4 yıldır. Öğrenciler beden kütle indekslerine göre %17.2’sinin fazla kilolu, %16.7’sinin obez olduğu saptandı. Öğrencilerin %13.5’inin vücut yağ oranı yüksek (85-97 persentil), %11.1’i ise obezdi (≥97 persentil). Özetkililik-Yeterlilik Ölçeği toplam puan ortalaması 44.76±3.86, Çocuk Fiziksel Aktivite Anketi puan ortalaması 3.01±0.6 olarak bulundu. Öğrencilerin posa ve potasyum alımı gereksinimlerine göre yetersiz iken sodyum alımları yüksek olarak belirlendi. Öğrencilerin protein, yağ ve karbonhidrattan sağladıkları enerji oranları incelendiğinde yağdan gelen enerji her iki cinsiyette de yüksek bulundu.

Sonuç: Her üç öğrenciden birinin vücut ağırlığının normalin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında kapsamlı müdahalelerle önlem alınmazsa çocukların adolesan ve yetişkin dönemlerini de obez olarak geçirme ve hastalık yüklerinin artması olasılığı sağlık profesyonelleri ve okul yönetimleri tarafından açık bir uyarı olarak algılanmalıdır. Okul sağlığı çalışmalarında çocuklara olumlu beslenme davranışları kazandırmaya yönelik multidisipliner ekip üyelerince çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: beslenme alışkanlıkları; beslenme durumu; ilköğretim; obezite; okul sağlığı

ABSTRACT

Purpose: The research was conducted to examine the obesity status, nutritional knowledge and behaviors, physical activity and self-efficacy levels of children aged 7-9 years.

Materials and Methods: The research was carried out with 183 students in a primary school in September-December 2017. Anthropometric measurements of the students were taken. “Nutrition Knowledge Level Determination Form”, “Nutrition Behavior Determination Form”, “Anthropometric Measurement Monitorization Form”, “Self-Efficacy Scale-Child Form” and “Child Physical Activity Questionnaire” were used in data collection. SPSS package program version 25 was used for data analysis.

Results: The mean age of the students was 7.94±0.4 years. According to the body mass index of the students, 17.2% were overweight and 16.7% were obese. 13.5% of the students had high body fat (85-97 percentile), 11.1% were obese (≥97 percentile). The mean score of the Self-Efficacy Scale was 44.76±3.86, and the mean score of the Child Physical Activity Questionnaire was 3.01±0.6. While the fiber and potassium intakes of the students were insufficient according to their needs, their sodium intake was determined to be high. When the energy ratios obtained from protein, fat and carbohydrates were examined, the energy obtained from fat was found to be high in both genders.

Conclusion: It was determined that the body weight of one out of every three students was above average. In the light of these findings, the possibility of children being obese during adolescence and adulthood and the increase in the burden of disease that will happen if comprehensive interventions are not taken should be perceived as a clear warning by health professionals and school administrators. It is recommended that studies should be carried out by multidisciplinary team members in school health studies to provide children positive nutritional behaviors.

Keywords: nutritional habits; nutritional status; primary education; obesity; school health

Gönderilme tarihi: 16.12.2020; Kabul edilme tarihi: 25.01.2022

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye.

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

⁴ İsmail Rahmi Karadavut İlkokulu, Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Birimi, İzmir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Gamze Ağartıoğlu Kundakçı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye. e-posta: gamzeagarti@gmail.com

Makaleye atf için: Yılmaz M, Ağartıoğlu Kundakçı G, Uyanık G, Ongan D, Yıldırım Sarı H, Akay N, Algül E, Yıldırım A. İlkokul öğrencilerinde obezite, fiziksel aktivite ve özetkililik-yeterlilik düzeylerinin incelenmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):174-183 DOI:10.46332/aemj.841750

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "Çocukluk Çağı Obezitesi Üzerine Harekete Geçme" Raporuna (2018) göre çocukluk çağında obezite prevalansı giderek artmaktadır. Bu raporda çocukluk çağı obezitesinin 21. yüzyılın en ciddi halk sağlığı problemi olduğu belirtilmiştir.¹ Sadece son 40 yıl içerisinde okul çağındaki obez çocuk ve ergenlerin sayısı 11 milyondan 124 milyona ulaşmıştır.² Ülkemizde yapılan COSI_TUR çalışmasında (2016) 7-8 yaş grubundaki çocukların %14.6'sının fazla kilolu, %9.9'unun obez olduğu belirlenmiştir.³ Çocukluk döneminde obez olanların üçte biri ve adolesan dönemde obez olanların %80'i erişkinlik döneminde de obez olmaktadır.⁴ Yetişkinlik döneminde görülen obezite olumsuz sağlık sonuçları ve erken ölüm nedenleri için önemli bir risk faktörüdür.² Risk faktörlerini ortadan kaldırmak için çocukluk çağında görülen fazla kiloluluk ve obezitenin kapsamlı olarak araştırılması gereklidir.

Obezite gelişim mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Obezitenin birden fazla nedeni olan bir hastalık olduğu görüşü yaygındır. Genel olarak şişmanlıktaki artışın, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı, pozitif enerji dengesindeki artışın yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile yakından ilişkili olduğu kabul edilmektedir.⁵ Obezitenin nedenleri arasında çevresel (televizyon ve bilgisayar kullanımında artış, sedanter yaşam biçimi, okula ulaşımın aile tarafından ya da toplu taşıma ile sağlanması), sosyo-kültürel (yiyeceğin ödül olarak verilmesi, sosyalleşmenin bir parçası olarak kullanılması), ailesel (anne sütü alımı, aile bireyleri arasındaki ilişkiler, aile üyelerinin yiyecek seçimi, ailenin öğün saatleri, tüketilen yiyecek miktarları, ailenin fiziksel aktivite düzeyi, ailede obezite varlığı, tek ebeveynli yaşam) ve psikolojik faktörler (depresyon ve anksiyete, benlik saygısı, beden algısında bozulma, yeme bozuklukları semptomları, duygusal problemler) gösterilmektedir. Bunların dışında şekerli içecek ve fast-food yiyecek tüketiminin artması, porsiyon büyüklüklerinin değişmesi diğer obezite nedenleri arasında sayılmaktadır.^{5,6}

Günümüzde obezite küresel bir salgın olarak görülmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde obeziteden korunmak ve tedavi olmak büyük önem kazanmaktadır. Beslenme,

eğitim durumu, kişinin sağlık düzeyi birbirini desteklemekte ve geliştirmektedir. Sağlıklı beslenme bilişsel yetenekleri geliştirip eğitimin verimini arttırmaktadır. Sağlıksız beslenme ve ilişkili hastalıklar ise malnütrisyona neden olurken, okul eğitiminin verimliliğini ve kalitesini düşürmektedir. Okullar, sağlıklı yiyecek ve içecek seçenekleri sunarak, fiziksel olarak aktif olmayı teşvik ederek, sağlık eğitimi sunarak, çocuk ve ergenlerin beslenme alışkanlıklarına yönelik iyileştirme faaliyetleri ile çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi yönünde önemli fırsatlar sunarlar.² Fırsatlar eşliğinde öğrencilerin okullarda edindikleri sağlıklı yaşam biçimi alışkanlıklarına ilişkin farkındalığın artırılması konusunda okullar çocuk, aile ve toplum üçgeninde büyük önem taşımaktadırlar.⁷ Fazla kiloluluk ve obezitenin önlenmesine yönelik küresel girişimlerin incelendiği sistematik bir derlemede 56 çalışma incelenmiştir.⁴ Prevelans, sağlık sonuçları ve çocukluk çağı obezitesinin maliyetleri göz önüne alındığında, gençlerde aşırı ağırlık artışını önlemek için etkili müdahalelerin belirlenmesine vurgu yapılmaktadır. Bununla birlikte diyet ve fiziksel aktivite bileşenlerini birleştiren okul temelli müdahalelerin etkinliği çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi için umut vaat etmektedirler.⁴ Ayrıca "Çocukluk Çağı Obezitesi Üzerine Harekete Geçme" raporuna göre çocukların sağlığını ve vücut ağırlığını izlemek, bir ülkenin çocukluk çağı obezitesine yönelik stratejisini hem önleme hem de tedavi etme açısından değerlendirmeye yardımcı olabilmektedir.²

Bu çalışma, İzmir ilinde bir ilköğretim okulunda 7-9 yaş arası çocukların antropometrik özelliklerini, beslenme bilgisi ve davranışlarını, fiziksel aktivite ve özetkililik-yeterlilik düzeylerini incelemek amacıyla yürütülmüştür. Bu çalışma "İlkokul Öğrencilerinde Ağırlık Yönetimi: Oyun Destekli Beslenme Eğitiminin Etkinliği" çalışmasının birinci aşamasıdır. Tanımlayıcı ve ilişkisel tipteki bu araştırmanın soruları şöyledir: İlkokul çocuklarının; *i*) beslenme bilgi, fiziksel aktivite ve özetkililik-yeterlilik düzeyleri nedir? *ii*) beslenme alışkanlıkları nasıldır? ve *iii*) bilgi, fiziksel aktivite ve özetkililik-yeterlilik düzeyleri arasında ilişki var mıdır?

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örnekleme

Araştırma sosyo-ekonomik açıdan orta düzeyde olan bir devlet ilköğretim okulunun 3. sınıflarında eğitimine devam eden 7-9 yaş arası öğrenciler ile 2017-2018 Eğitim-Öğretim yılı güz döneminde (Eylül-Aralık 2017) yürütülmüştür. Araştırmaya katılan 3. sınıf öğrencileri tüm şubelerde örneklem seçimi yapılmaksızın, 244 öğrenciden oluşmuştur. Herhangi bir zihinsel engeli olan ve araştırmaya katılmaya istekli olmayan, ailesi izin vermeyen ya da antropometrik ölçümleri tam olan ancak, veri toplama formlarını eksik getiren (tekrarlı hatırlatmalara rağmen) öğrenciler araştırmaya alınmamış (n:61), araştırma toplam 183 öğrenci ile sonlandırılmıştır.

Veri Toplama Yöntemi

Öğrencilerin (n:183) antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kütle indeksi-BKİ, üst orta kol çevresi, bel çevresi, vücut yağ oranı) ve kan basıncı ölçümleri alınmıştır. Veri toplama araçları kullanılarak öğrencilerin beslenme bilgi düzeyi, üç günlük besin tüketim kayıtları, fiziksel aktivite ve özetkililik-yeterlilik düzeylerine ilişkin veriler toplanmıştır. Veriler okul programında boş olan saatler planlanarak rehberlik öğretmenlerinin odasında toplanmıştır. Ailesi yazılı izin veren ve yapılacak ölçümleri kabul eden öğrencilerin ölçümleri araştırmacılar tarafından alınmıştır. Çocuklara ölçüm öncesi açıklamalar yapılmış, soruları cevaplanmıştır. Ailesi izin verse bile çocuk ölçüm yaptırmak istememişse, ölçüm alma işlemi gerçekleştirilmemiştir.

Veri Toplama Araçları

Beslenme Bilgi Düzeyi Belirleme – Çocuk Formu

Form literatür doğrultusunda hazırlanmış olup, her doğru cevaba 1 puan verilerek, 20 puan üzerinden hesaplama yapılmakta, puan arttıkça bilgi düzeyinin arttığı şeklinde değerlendirilmektedir.⁸

Beslenme Davranışlarını Belirleme Formu - Çocuk / Ebeveyn

Form literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Öğrencilerin sosyo-demografik sağlık özellikleri, çocuğun ve ailenin beslenme davranışları ve alışkanlıklarıyla ilgili 13 sorudan oluşmuştur.⁸

Özetkililik-Yeterlilik Ölçeği – Çocuk Formu

Geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Mert ve Aksayan tarafından yapılmıştır.⁹ Genel özetkililik-yeterlilik algısını ölçen form toplam 23 maddeden oluşan 3'lü likert tipte bir ölçektir. Ölçekten en az 23 en çok 69 puan alınmakta, toplam puanın yüksek olması, genel özetkililik-yeterlilik düzeyinin yüksekliğine işaret etmektedir. Orijinal ölçekte Cronbach Alfa Katsayısı 0.81 olup, bu araştırmada 0.74'tür.

Çocuk Fiziksel Aktivite Anketi (ÇFAA)

Fiziksel aktivite durumunu son yedi gün için değerlendiren ölçek 10 sorudan oluşmaktadır. Geçerlik ve güvenilirlik analizleri Erdim, Ergün ve Kuşuoğlu tarafından yapılmıştır.¹⁰ Form çocuğun kendisi tarafından doldurulmaktadır. On maddelik anket, hastalık durumunu sorgulayan onuncu soru hariç her maddesi için 5 puanlık bir ölçek üzerinden değerlendirilmektedir. Cronbach Alpha katsayısı 0.86 olup, bu çalışmada 0.88 olarak bulunmuştur.¹⁰

Bireysel Besin Tüketimi (3 günlük)

Çalışmada, öğrencilerin art arda üç günlük (bir günü hafta sonu, iki günü hafta içi) besin tüketimleri anneler tarafından (besinler ve yemekler; içerisinde bulunan yiyecekler, miktarları ve tüketilen öğünlerle birlikte) kaydedilmiştir. Elde edilen kayıtlar, BeBis (Ebispro for Windows, Germany; Turkish version/BeBiS 7) bilgisayar programına girilerek, öğrencilerin enerji ve besin ögesi alımları saptanmıştır. Alınan enerji ve besin öğelerinin üç günlük ortalaması öğrencilerin yaş ile cinsiyetine göre gereksinim duydukları enerji ve besin ögesi alım miktarlarıyla karşılaştırılmıştır.¹¹ Öğrencilerin enerji ve besin ögesi alımları, gereksinimlerinin %67'sinden daha düşük düzeyde ise yetersiz, %67 ve üzerinde ise yeterli olarak değerlendirilmiştir.¹² Öğrencilerin aldığı enerjinin karbonhidrattan sağlanan oranı %45-60 ise yeterli, %45'ten düşük ise yetersiz ve %60'tan fazla ise yüksek olarak, yağdan sağlanan oran %20-35 ise yeterli, %20'den düşük ise yetersiz ve %35'ten fazla ise yüksek olarak, proteinden sağlanan oran %10-20'si ise yeterli,

%10'dan az ise yetersiz ve %20'den fazla ise yüksek olarak değerlendirilmiştir.¹¹

Antropometrik Ölçümler

Öğrencilerin antropometrik ölçümleri alınmış, vücut yağ oranı belirlenmiştir. Öğrencilerin vücut ağırlığı ayakkabısız ve mümkün olduğunca az kıyafetli olarak ölçülmüştür. Her ölçüm öncesinde kalibre edilmiş olan baskül 0.1 grama duyarlı olup dijital göstergeye sahiptir (King-EB6571, Çin). Öğrencilerin boy uzunluğu ölçülürken yine ayakkabıları çıkartılarak, topuklar duvara değecek konumda, iki ayak yan yana ve dik olacak pozisyonda, çocuk karşıya bakarken frankfort düzlemine göre ölçülmüştür. Bir milimetreye duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergeli stadiometre kullanılmıştır. Dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamlara göre belirlenen değerler santimetre (cm) cinsinden kaydedilmiştir. Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ değerleri için "DSÖ-2007 5-19 yaş grubu çocuklar için referans değerleri" kullanılmıştır (3. persentil altında zayıf, 85-97 persentil aralığı fazla kilolu, 97. persentilin üzeri obez).^{13,14} Yağsız vücut kütlelerini belirlemede kullanılan Üst Orta Kol Çevresi (ÜOKÇ) ölçümünde; öğrenciler ayakta dururken, kol dirsekten 90 derece bükülerek, omuzdan akromial çıkıntı ile dirsekte olekranon çıkıntı arası orta nokta işaretlenmiştir. Mezüre ile kol çevresi santimetre cinsinden ölçülmüştür. Bu çalışmada alınan ÜOKÇ ölçüm sonuçları persentil değerleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Vücut yağ oranı biyoelektriksel empedans (BİA) ölçüm cihazı (TANİTA DC360, Japonya) ile ölçülmüştür. Değerler yüzde (%) olarak kaydedilmiş, Türk çocuklarında vücut yağ oranı referans eğrilerine göre persentil değerleri belirlenmiştir. Vücut yağ oranı 85-95. persentil arası ise fazla, 95. persentilin üzeri obez olarak sınıflandırılmıştır.¹⁵

Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin (18.01.2017/4), İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden (17.07.2017 tarih ve 15334229-903-02.01-E.10873746 sayılı) kurum izni alınmıştır. Ebeveynlerinden yazılı onam alınmış, çocuklara bilgilendirmeler yapılmıştır. Kullanılan ölçekler için ilgili yazarlardan ölçek kullanım izinleri alınmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler SPSS 25 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında analiz edilmiştir. Normallik dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile belirlenmiş, Mann Whitney U, Kruskal Wallis, Spearman Korelasyonu testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı, yüzde, minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri kullanılmış, %95 güven aralığında $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yaş ortalaması 7.94 ± 0.4 yıl olan öğrencilerin %56.8'i (n=104) kızdır. Öğrencilerin boy uzunluğu 128.2 ± 17.5 cm, vücut ağırlığı 28.65 ± 7.71 kg'dır. Öğrencilerin %6.7'sinin BKİ'si 3. persentilin altında, %17.2'sinin 85-97 arasında, %16.7'sinin 97. ve üzeri persentildedir. Cinsiyete göre BKİ persentil değerleri farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Öğrencilerin %13.5'inin vücut yağ oranı fazla (85-95 persentil), %11.1'i ise obezdir (95 persentilin üzerinde). Öğrencilerin üst-orta kol çevresi 21.62 ± 3.26 cm, sistolik kan basıncı 95.35 ± 8.05 mmHg, diastolik kan basıncı 58.23 ± 8.75 mmHg'dır (Tablo 1,2 ve 3).

Tablo 1. Öğrencilerin Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (ortalama \pm SS)	7.94 ± 0.38	
Cinsiyet (n:183)		
Kız	104	56.8
Erkek	79	43.2
BKİ Persentili (n:180)		
3 persentil altı (zayıf/yetersiz beslenmiş)	36	20.0
3-85 persentil (normal)	116	64.4
85 persentil üzeri (fazla kilolu ve obez)	28	15.6
Vücut yağ oranı (n:171)		
İdealin altında	47	27.5
İdeal aralıkta	70	40.9
İdealin üstünde	54	31.6
Antropometrik Ölçümler	Ortalama \pm SS	Min-Maks
Boy uzunluğu (cm)	128.52 ± 17.55	116-150
Vücut ağırlığı (kg)	29.13 ± 6.81	18- 61
Üst orta kol çevresi (cm)	20.79 ± 2.89	12.00-29.00
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	95.35 ± 8.05	63.54-116.67
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	58.23 ± 8.75	19.95-73.33
Toplam Median Beslenme Bilgisi Puanı	17	4-20
Toplam Ortalama Fiziksel Aktivite Anketi Puanı	3.01 ± 0.65	1-5
Toplam Ortalama Özetkililik-Yeterlilik Puanı	44.76 ± 3.86	32.00-55.00

Tablo 2. Cinsiyete göre Vücut Yağ Oranı Dağılımları (%)

Yaşlar	Kız (n:104)		Erkek (n:79)	
	Ortalama±SS (Min-Maks)		Ortalama±SS (Min-Maks)	
7	18.83±6.47 (10.90-29.50)		18.32±7.19 (11.60-27.70)	
8	20.76±7.48 (6.10-40.20)		19.62±7.00 (10.00-39.70)	
9	14.24±6.43 (5.50-21.60)		16.37±1.17 (15.50-17.70)	

Beslenme bilgi düzeyi medyan puanı 17 (4-20) ve ortalama puanı 16.98 olup, cinsiyete göre değişmemektedir (p>0.05). Özetkililik-yeterlilik ölçeği toplam puan ortalaması

44.76±3.86 (32-55) olup cinsiyete ve BKİ'ye göre puan ortalamaları arasında fark belirlenmemiştir (p>0.05). ÇFAA puan ortalaması 3.01±0.6 (1-5) olup BKİ persentil değerlerine göre ÇFAA puanları ve vücut yağ oranları değişmemiştir (p>0.05, KW (Kruskal Wallis)=0.29). Beslenme bilgi puanı, özetkililik-yeterlilik ve ÇFAA puan ortalamaları arasında ilişki saptanmamıştır (p>.05, r=.50, r=-.005, r=.06 Spearman Korelasyonu).

Tablo 3. Cinsiyete göre Vücut Yağ Oranının Dağılımları ve Değerlendirilmesi

Yaş	Kız (n:104)				Erkek (n:79)			
	Normal (n, %*)	Fazla Kilolu (n, %*)	Obez (n, %*)	Ortalama±SS (Min-Maks)	Normal (n, %*)	Fazla Kilolu (n, %*)	Obez (n, %*)	Ortalama±SS (Min-Maks)
7	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	18.83±6.47 (10.90-29.50)	4 (66.7)	2 (33.3)	-	18.32±7.19 (11.60-27.70)
8	59 (72.8)	14 (17.3)	8 (9.9)	20.76±7.48 (6.10-40.20)	48 (76.2)	5 (7.9)	10 (15.9)	19.62±7.00 (10.00-39.70)
9	5 (100.0)	-	-	14.24±6.43 (5.50-21.60)	3 (100.0)	-	-	16.37±1.17 (15.50-17.70)
Top	74 (74.7)	16(16.2)	9 (9.1)		55 (76.4)	7 (9.7)	10 (13.9)	

*Satur yüzdesi alınmıştır.

Çocuklar tarafından okul kantininden ilk üç sırada tüketilen besinler sırasıyla; simit (%52.0), çikolata (%49.4) ve poğaçadır (%39.0). İçecek olarak en çok ayran (%79.7), süt (%74.4) ve meyve suyu (%70.3) tüketilmektedir. Asitli içecek tüketenlerin oranı en düşüktür (%24.6). Öğrencilerin %60.1'i düzenli olarak kahvaltı yapmakta, %51.9'u öğlen ve %84.7'si akşam öğününü atlamamaktadır. Kahvaltı öğününü atlayanlar, zamanı yetmediği (%47.6) ve istemediği (%42.7) için yapmadığını belirtmiştir. Ara öğünlerde ise öğrencilerin %17.2'si kuşluk, %20.9'u ikindi, %13.5'i gece öğünlerini atlamadığını belirtmiştir. Ebeveynlerden alınan geri dönütlere göre çocukların %71.9'u öğün aralarında abur cubur, %75'i ise fast food tüketmektedir. Televizyon izlerken %22.9'u hiçbir yiyecek tüketmezken, %37.7'si kraker/çerez, %26.9'u bisküvi/kek tüketmektedir. Çocukların %52.7'si bilgisayar başında hiç besin tüketmezken, %17.8'i bisküvi/kek, %14.2'si kraker/çerez tüketmektedir. Çocukların ekran önünde (TV, PC ve tablet-telefon) geçirdiği süre hafta içi 3.38±3.65 saat/gün, hafta sonu 5.06±2.98 saat/gündür. Çocukların neredeyse yarısı hafta içi bilgisayarda oyun oynamakta, en az 30 dakika telefon ile vakit geçirmektedir. Sadece %18.0'i sokakta oyun oynamaktadır. Hafta sonu telefon ile vakit geçirme oranı %71.9'a kadar yükselirken, bilgisayarda oyun oynayanların oranı %56.6'ya yükselmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Öğrencilerin isteğe bağlı yiyecek tüketim tercihleri ve öğün tüketim alışkanlıkları

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kantinden sık tüketilen yiyecekler		
Gevrek	89	52.0
Çikolata	85	49.4
Karışık Tost	69	37.7
Poğaç	67	39.0
Kraker	65	37.8
Kantinden sık tüketilen içecekler		
Su	165	95.9
Ayran	137	79.7
Sade süt	128	74.3
Meyve suyu	121	70.3
Meyveli süt	86	50.0
Asitli içecek	45	24.6
Televizyon başında yiyecek tüketme durumu		
Hiçbir şey tüketmeyenler	39	22.9
Kraker-Çerez	61	35.7
Bisküvi-Kek	46	26.9
Cips-patates	33	19.3
Bilgisayar başında yiyecek tüketme durumu		
Hiçbir şey tüketmeyenler	89	52.7
Kraker-Çerez	24	14.2
Bisküvi-Kek	30	17.8
Cips-patates	17	10.1
Düzenli olarak tüketilen ana ve ara öğünler		
Kahvaltı	110	60.1
Öğlen yemeği	95	51.9
Akşam yemeği	138	84.7
Kuşluk	28	17.2
İkindi	34	20.9
Gece	22	13.5

Üç günlük besin tüketim kayıtlarına göre (Tablo 5); kızların ve erkeklerin enerji, protein, A, B₁, Niasin, B₂, B₆ vitaminleri, folat ve C vitamini ile kalsiyum, fosfor, demir ve çinko alımları yeterlidir. Posa ve potasyum alımı, gereksinimle-

rine göre yetersiz iken sodyum alımları yüksektir. Öğrencilerin protein, yağ ve karbonhidrattan sağladıkları enerji oranları ideal diyet örüntüsüne göre incelendiğinde; proteinden gelen enerji kızlarda ve erkeklerde uygun, yağdan gelen enerji her iki cinsiyette de yüksek bulunmuştur.

Öğrencilerin diyetinde enerjinin, %10'dan daha yüksek oranda doymuş yağdan (kızlarda %16.8±2.8, erkeklerde %16.5±3.0) sağlandığı saptanmıştır.

Tablo 5. Öğrencilerin Enerji ve Besin Öğeleri Alım Miktarı ve Güvenilir Alım Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Enerji ve Besin Öğeleri	Kız (n=84)		Erkek (n=62)	
	Alınan Miktar $\bar{x} \pm SS$	Gereksinmeyi Karşılama Yüzdesi %	Alınan Miktar $\bar{x} \pm SS$	Gereksinmeyi Karşılama Yüzdesi %
Enerji (kcal)	1428 ± 415	76.3 ± 22.2	1567 ± 424	84.0 ± 22.8
Protein (g)	53.9 ± 15.6	168.6 ± 49.1	58.2 ± 14.5	181.9 ± 45.5
Protein (%)	15.9 ± 3.3	Yeterli (%90.5) Yüksek (%9.5)	15.9 ± 3.5	Yeterli (%91.9) Yüksek (%8.1)
Karbonhidrat (g)	160.0 ± 55.7		179.0 ± 59.3	
Karbonhidrat (%)	44.9±6.5	Düşük (%51.2) Yeterli (%46.4) Yüksek (%2.4)	46.2±7.0	Düşük (%37.1) Yeterli (%62.9) Yüksek (%0.0)
Yağ (g)	61.7 ± 18.2		66,6 ± 19,8	
Yağ (%)	39.0±5.1	Yeterli (%15.5) Yüksek (%84.5)	37.8±5.3	Yeterli (%32.3) Yüksek (%67.7)
Kolesterol (mg)	289.5±102.8	Yeterli (%57.1) Yüksek (%42.9)	308.6±100.3	Yeterli (%46.8) Yüksek (%53.2)
SFA (%)	16.8 ± 2.8		16.5 ± 3.0	
MUFA (%)	14.1 ± 2.5		13.4 ± 2.4	
PUFA (%)	5.8 ± 1.8		5.8 ± 1.8	
Posa (g)*	13.0 ± 5.2	52.3 ± 20.9	14.3 ± 5.8	57.5 ± 23.7
A vit, (µg)	729.8 ± 460.7	138.6 ± 49.1	756.1 ± 358.2	146.8 ± 47.0
E vit, (mg)	6.7 ± 2.4	112.1 ± 41.2	8.0 ± 3.7	134.2 ± 62.5
B1 vit, (mg)	0.6 ± 0.2	130.6 ± 42.5	0.7 ± 0.2	139.3 ± 40.9
B6 vit, (mg)	0.9 ± 0.3	182.6 ± 58.9	0.9 ± 0.3	199.1 ± 66.1
Folik asit (µg)	183.2 ± 63.9	113.3 ± 39.6	187.9 ± 64.5	117.4 ± 41.1
C vit, (mg)	74.5 ± 44.7	124.2 ± 74.6	72.0 ± 40.7	120.5 ± 68.4
Sodyum (mg)	2979 ± 3193	247.4 ± 266.3	2537 ± 802.4	211.8 ± 67.8
Potasyum (mg)*	1900.4 ± 588.9	49.8 ± 15.4	2052.4 ± 623.1	54.0 ± 16.6
Kalsiyum (mg)	702.9 ± 286.7	86.9 ± 35.7	723.4 ± 244.5	90.4 ± 31.2
Demir (mg)	7.3 ± 2.5	73.5 ± 25.6	7.9 ± 2.4	79.5 ± 24.3
Çinko (mg)	7.2 ± 2.3	144.5 ± 47.7	8.0 ± 2.2	160.8 ± 45.3

*Yetersiz (<%67) alınan besin öğeleri

TARTIŞMA

Bu çalışmada bir ilköğretim okulunda eğitim gören 7-9 yaş arası çocukların antropometrik özellikleri, beslenme bilgisi ve davranışları, fiziksel aktivite ve özetkililik-yeterlilik düzeyleri incelenmiştir. Araştırmada çocukların beslenme durumu üç farklı yöntem (BKİ persentil değerleri, üst orta kol çevresi ve vücut yağ oranı persentil değerleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada cinsiyete göre fazla kilolu veya obez olma oranları farklılık göstermemiştir. Ancak yaklaşık beş çocuktan biri (%17.2) fazla kilolu ve beşte birine yakını obezdir (%16.7). Türkiye'de 53 ilde yapılan epidemiyolojik çalışmada DSÖ Avrupa Bölgesi COSI çalışmasında çocukların %14.2'si fazla kilolu, %8.3'ü obez olup,¹⁶ aynı çalışma 2016 yılında tekrar edildiğinde; fazla kiloluluk oranı %14.6 ve obezite oranı %9.9 olarak belirlenmiştir.³ Ülkemiz TOÇBİ çalışmasında (2011) 6-10 yaş grubu çocukların %6.5'inin şişman,

%14.3'ünün hafif şişman/kilolu olduğu bulunmuştur. Çocuklarda fazla kiloluluk eğer gerekli önlemler alınmazsa obeziteye doğru kaymaktadır.

Çalışmalarda erkekler ve kızlar arasında BKİ'ye göre vücut ağırlığı değerleri açısından önemli fark olmadığı obezite prevalansının cinsiyete göre farklılık göstermediği saptanmıştır. Çalışmada obezite ve fazla kiloluluk oranları diğer ulusal ve uluslararası çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki prevalans farklılıkları obezitenin oluşumunda farklı birçok etkenin rol oynaması ile yakından ilişkilidir.¹⁷ Çocukluk çağı obezitesi vücuttaki hemen hemen tüm organları etkilemekte, ortaya çıkan birçok hastalıkla beraber yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır.⁴ Obezite aynı zamanda sadece fiziksel sağlığı değil psikolojik ve sosyal sağlığı da olumsuz etkilemektedir.⁵

Vücut kompozisyonu analizleri sağlıklı vücut ağırlığına ulaşma yolunda çocuklar için uygun besin seçiminin ve fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesine imkân sağlamaktadır.¹⁸ Çalışmada vücut yağ oranı %19.8±7.2 olan öğrencilerin %13.5'inin vücut yağ oranı fazla (85-95 persentil), %11.1'i ise obez (95 persentilin üzerinde) olarak değerlendirilmiştir. Vücut yağ oranı fazla olanların ortalaması %27.4±1.6 ve obez olanların ise %32.8±3.3'tür. Senegal'de 8-11 yaş arasındaki 151 çocukta vücut yağ oranı ortalama %18.7±9.7 olarak bulunmuştur. Bu çocukların %88.7'si normal, %11.2'si ise obezdir.¹⁹ 6-10 yaş grubundaki çocuklarda yapılan bir çalışmada normal vücut ağırlığına sahip çocukların vücut yağ oranı %18.3. fazla kilolu ve obez çocukların ise %33.4 bulunmuştur.²⁰ Vücut yağ oranları çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar genetik faktörler, etnik köken ve yaşam tarzı alışkanlıkları gibi nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Çocuklar için yağ oranının fazla olmasının kısa ve uzun vadeli etkileri bulunmaktadır. Kısa vadede, yüksek vücut yağı çocuklarda yüksek kan basıncının ve kalp hastalıklarının habercisi olan kan kolesterol düzeyini artırabilmektedir. Uzun vadede ise vücut yağı kan glukozunun yükselmesine, eklem ve kemik problemlerine, uyku apnesine yol açabilmektedir.⁵ Çalışmada çocukların fazla kiloluluk ve obezite durumları çok sayıda antropometrik yöntemle kapsamlı olarak belirlenmiş olup, öğrencilerin beslenme durumu hakkında gerçekçi ve detaylı veriler sunulmaktadır. Öğrencilerin %17.2'sinin BKİ'si 85-97 arası persentilde, %16.7'sinin 97 ve üzeri persentildedir. Ayrıca vücut yağ oranı %13.5'inde fazla iken, %11.1'i obezdir. Tüm bu sonuçlar obezite ile yakından ilişkili hastalıklar açısından çocukların risk altında olduklarının işaretini vermektedir. Bu bulgular ışığında kapsamlı müdahalelerle önlem alınmazsa çocukların adolesan ve yetişkin dönemlerini de obez olarak geçirme ve hastalık yüklerinin artması olasılığı, sağlık profesyonelleri ve okul yönetimleri tarafından açık bir uyarı olarak algılanmalıdır. Ayrıca çocukluk çağında ideal olmayan vücut yağ oranı konusunda toplumda epidemiyolojik çalışmalara devam edilmesi önerilmektedir.

Özetkililik-yeterlilik, kişinin istenen sonuçları üretme veya belirtilen bir davranışı başarıyla yürütme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.²¹ Çalışmalar bir çocuğun BKİ ile özetkililik-yeterlilik düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğunu; özetkililik-yeterlilik düzeyi yüksek olanların daha

sağlıklı yiyecekler tükettiğini göstermiştir.^{22,23} Bu çalışmada özetkililik-yeterlilik ölçeği toplam puan ortalaması 44.76±3.86 (32-55)'dir. Literatürde farklı ölçekler kullanılsa da çocukların obezite durumunun özetkililik-yeterlilik düzeylerinden etkilendiği bildirilmiştir.^{22,23} Özetkililik-yeterlilik davranış değiştirme sürecinde önemli rol oynamaktadır.²² Çocukların sağlıklı vücut ağırlığında olmasını sağlamak için özetkililik-yeterlilik düzeyleri yükseltilecek sağlıklı davranışı terk etme ve olumlu sağlık davranışına yönlendirme fırsatı sağlanabilir.²²

Düşük fiziksel aktivite düzeyi obezite ve kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür.^{24,25} Bu çalışmada fiziksel aktivite ölçeğinden (ÇFFA) alınan puan 3.01±0.65'tir. Ülkemizde 9-14 yaş grubu okul çocuklarında yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite ölçek puanı 3.16±0.73'tür.¹⁰ Liverpool'da 9-10 yaş grubu 194 çocukta yapılan bir araştırmada ÇFFA puanı 3.45±0.70'tir.²⁶ Japonya'da 9-12 yaş grubunda ÇFFA puanı ise 2.76±0.69'dur.²⁴ Çocuklukta fiziksel hareketsizliğin yetişkinlikteki fiziksel aktiviteyi ve yetişkin dönem obezitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir.²⁴ İlkokul çocuklarında fiziksel aktivite düzeyini arttırmak için dış mekân oyunları teşvik edilmeli, okullarda dış mekân oyunlarını teşvik edici değişikliklere gidilmelidir. Geleceğin yetişkinleri olan çocukların yetişkinlik döneminde sedanter bir yaşama sahip olmalarını engellemek için çocuklukta düzenli fiziksel aktivite yapma alışkanlığı kazanmaları için politikalar geliştirilmelidir.

Milli Eğitim Bakanlığı birçok program ve yönetmelikle kantinlerde satılabilecek yiyecekleri sınırlandırmış olup öğrencilerin sağlıklı beslenmeye yönlendirilmesi beklenmektedir. Bu çalışmada çocukların kantinden besleyici değeri düşük, enerji yoğunluğu yüksek olan yiyecekleri tercih ettikleri (simit, çikolata, poğaç) görülmüştür. Okul kantinlerinden öğrenciler tarafından tüketilen yiyecekler arasında simit, poğaç gibi hamur işi ürünlerin sıklıkla yer aldığı bilinmektedir.²⁷ Bunun en önemli nedeni öğrencilerin kahvaltı öğününü atlamaları olarak görülmektedir. Nitekim daha önce gösterildiği gibi bu çalışmada da öğrenciler arasında kahvaltı öğününün atlandığı bulunmuş, böylece yeterli ve dengeli bir kahvaltı yerine öğrencilerin tek tip besin tüketmelerine ve dengesiz beslenmelerine neden olan hamur işini tükettikleri görülmüştür.²⁸ Milli Eğitim Bakanlığı'nın yeni

uygulamaları (Okul Gıdası) ile evde kahvaltı yapamayan öğrencilerin okulda dengeli kahvaltı öğünü tüketmesine katkı sağlanacağı düşünülmektedir. Böylece öğrencilerin fazla kiloluluk ve obeziteden korunması için önemli bir adım atılabilecektir.²⁸

Öğrencilerin kantinden aldıkları içecekler arasında süt ve süt ürünlerini ilk sırada tercih etmeleri çocuklar adına faydalı olmakla birlikte aşırı tüketimi yüksek früktoz alımına, diş erozyonlarına, malabsorpsiyon nedeniyle kronik diyareye, karın ağrısı ve şişkinliğe neden olmaktadır. Ayrıca hazır meyve suyu/nektarlarının tüketilmesi sağlıklı beslenme açısından olumsuz bir durum olarak karşılanmıştır. Çocukların sağlıklı besin tercihleri yapması açısından asitli içecek tüketenlerin oranının (%24.6), diğer içeceklerle göre en düşük düzeyde olması önemli bulunmuştur. Gazlı içecek tüketiminin daha düşük olması Milli Eğitim Bakanlığı tarafından kantinlerde satılan içeceklerde sınırlama getirilmesi, okulun beslenme dostu okul olması ve öğrencilerde farkındalığın başlamasına bağlanabilir. Ancak oran yine de yüksektir, çocuklara gazlı içecek tüketiminin olası sağlığa zararlı etkileri hakkında eğitim verilerek bu oranın düşürülmesi amaçlanmalıdır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde çocukların içecek tercihlerinin bu çalışmadaki sonuçlar benzerlik gösterdiği görülmektedir.²⁹⁻³¹ Çocuklar yaşamlarının önemli kısmını geçirdiği okullarda, denetim mekanizmaları olmadan (ebeveyn/otorite) serbest bir şekilde kantinlerden yiyecek-içecek tüketmektedirler. Bu beslenme tercihleri sadece büyüme-gelişme açısından değil ileride ortaya çıkabilecek kronik hastalıkların önlenmesi açısından da önem taşımaktadır.

Anneler tarafından art arda üç gün boyunca kaydedilen besin tüketim verilerine göre kız ve erkeklerin günlük ortalama enerji, protein, A, B₁, Niasin, B₂, B₆ vitaminleri, folat ve C vitamini, kalsiyum, fosfor, demir ve çinko alımlarının yeterli olduğu görülmüştür. Öğrencilerin posa ve potasyum alımı yetersiz iken diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da sodyum alımları yüksektir.^{27,32,33} Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (2010) çalışmasına göre sodyum alımı 6-8 yaş erkek çocuklarda 1453 mg, kız çocuklarda 1324 mg, 9-11 yaş erkek çocuklarda 1599 mg, kız çocuklarda 1587 mg'dır. Çalışmada çocukların dışarıdan eklenen tuzdan gelen sodyum alımları hesaba katılmamıştır. Bu yüzden gerçek sodyum alımlarının daha yüksek olduğu

düşünülmektedir. Potasyum ve posa alımlarının yetersiz olması, bu iki besin ögesinin en önemli kaynağı olan sebze-meyve grubunun tüketim miktarının düşük olmasına bağlanabilir. Okul çağı çocuklarında düşük potasyum ve posa alımı sıklıkla bildirilmekte, bu durum benzer şekilde yetersiz sebze-meyve tüketimine bağlanmakta, bu yaş grubunda yetersiz meyve-sebze tüketimi konusunda endişeler hala devam etmektedir.^{27,34} Mikro besin ögesi alımının yetersizliği günlük tüketilen öğün sayısına da bağlanabilmektedir. Çocuklar tarafından alınan potasyumun da öğün sayısı ile birlikte arttığı bildirilmiştir.³⁵ Bu çalışmada ana ve ara öğünleri tüketmeyen öğrencilerin oranının %40'ın üzerinde (Tablo 2) olması da potasyum ve posa alımının olumsuz etkilenmesine neden olmuş olabilir. Öğün atlama durumunun azaltılması ve her öğünde tüm besin gruplarından (süt ve süt ürünleri; et, yumurta ve kurubaklagiller; sebze-meyveler; ekmek ve tahıllar) besin tüketilmesi, büyüme ve gelişme döneminde olan çocukların gereksinim duyduğu mikro besin ögesi alımı için sağlanmalıdır.¹¹ Çocukların sodyum alımlarının, hesaplamada yemeklere dışarıdan ve sofrada eklenen tuz miktarı dikkate alınamamış olmasına rağmen, önerilen düzeyin üzerinde olması onların yetişkinlik döneminde karşılaşılabilecek kardiyovasküler sağlık problemleri açısından önlem alınması gereken bir durum olarak görülmektedir. Çocuklarda sıklıkla bildirilen yüksek sodyum alımı genellikle işlenmiş ve hazır paketli ürünlerin tüketimine bağlanmaktadır.³³ Bu çalışmada da sodyum alımlarının artmış olması kantinden alınan veya hafta sonu ekran karşısında yoğun geçirilen süre boyunca tüketilen besinlere (işlenmiş et içerebilen karışık tost, poğaç, kraker, çerez, cips-patates vb.) bağlı olarak artmış olabilir.

İdeal diyet örüntüsüne göre öğrencilerin proteinden ve karbonhidrattan sağladıkları enerji oranları uygundur. Yağdan gelen enerji ise kızlarda ve erkeklerde yüksek olup, enerjinin %10'undan daha yüksek oranı doymuş yağdan sağlanmaktadır (Tablo 2). Yağ ve doymuş yağdan sağlanan yüksek oranda enerji çocuklarda fazla kiloluluk ve obeziteye etki eden faktörlerden biri olabilir. Farklı beslenme özelliklerine sahip ülke çocuklarında yürütülen çalışmalarda da enerjinin yağ ve doymuş yağdan sağlanan oranlarının önerilen değerlerin üzerinde olduğu vurgulanmaktadır.^{28,32} Çocukların kek, bisküvi, çikolata, hamur işleri, et ürünleri, patates cipsleri gibi isteğe bağlı tükettikleri yiyeceklerin eklenmiş şeker ve sodyum alımını arttırdığı, enerji ve doymuş

yağ alımlarının yüksekliğinden büyük oranda sorumlu olduğu, vücut ağırlığında artışa ve kronik sağlık sorunlarına neden olduğu vurgulanmaktadır.³³ Bu çalışmada da öğrencilerin doymuş yağ alımlarının yüksekliği çocukların okul günlerinde kantinden aldıkları ve diğer zamanlarda ekran karşısında tükettikleri besinler ile doğrudan ilişkili olabilir. Bu çalışma ile okul çağı çocuklarında ortaya konan beslenme sorunlarının çözülmesi hedeflenerek, fazla kiloluluk ve obezitenin durdurulması için ailelere yönelik yürütülecek, okul çağı çocuklarının besin çeşitliliğine önemli katkı sağlayan ve besin tüketimlerini olumlu yönde etkileyen Okul Beslenme Programları hayata geçirilmelidir.

Alanyazındaki diğer çalışmalara göre üç farklı ölçüm sonucu ile daha kapsamlı beslenme durumunun değerlendirildiği bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Beslenme bilgi özellikleri çocuk ve ebeveynlerinin kendi bildirimlerine dayalı olup, sübjektif verileri içermektedir. Öğrenci ve ebeveynlerinin veri formlarını eksik göndermiş olmaları nedeniyle örneklem sayısı azalmıştır. Araştırmanın planlama aşamasında deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılması planlanmıştır. Ancak pilot aşamada kaliper ile biseps ve suprailak deri kıvrım kalınlıkları ölçümleri sonrası deride oluşan ölçüm izleri ve işlemin bazı öğrencilerde rahatsızlık vermesi nedeniyle iptal edilmiş, BİA yöntemiyle çocuklara uygun olan bir cihazla vücut yağ oranları belirlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmada öğrencilerin üçte birinin fazla kilolu ve obez olduğu saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da önerildiği üzere obezitenin tedavisi ve önlenmesi için aktif bir yaşam biçimi, yeterli meyve-sebze tüketimi, ekran karşısında geçen sürenin azaltılması, şekerle tatlandırılmış içecek ve sodyum alımının azaltılması önerilerinin en kısa zamanda hayata geçirilmesi gerekmektedir. Araştırmanın ikinci aşamasında bu öğrencilere yaşa göre ideal persentil aralığına ulaşabilmeleri için beslenme eğitimleri ve oyunları yapılması hedeflenmektedir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı yazarlar tarafından beyan edilmektedir.

Bilgilendirme

Bu makale I. Uluslararası Sağlıklı Yaşam Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul İzni

Bu araştırma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin (18.01.2017/4), sayılı kurum izni alınmıştır

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: MY, GAK, GU, DO, HYS, NA, EA, AY. Veri toplama/İşleme: MY, GAK, GU, DO, HYS, NA, EA, AY. Veri analizi ve yorumlama: MY, GAK, GU, DO, HYS, NA, EA, AY. Literatür taraması: MY, GAK, GU, DO. Yazım: MY, GAK, GU. Gözden geçirme ve düzeltme: MY, GAK, GU, DO. Danışmanlık: MY, HYS, DO.

KAYNAKÇA

1. Leung AYM, Leung ISH, Liu JYW, Ting S, Lo S. Improving health literacy and medication compliance through comic books: a quasi-experimental study of Chinese community-dwelling older adults. *Glob Health Promot.* 2018;25(4):67-78.
2. World Health Organization. Taking Action on Childhood Obesity <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274792/WHO-NMH-PND-ECHO-18.1-eng.pdf>. Erişim tarihi: 19 Mayıs, 2019.
3. Özcebe H, Bağcı Bosi T, Yıldırım N, Yardım M, Gögen S. Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması - COSI-TUR 2016. Ankara; 2017.
4. Bleich SN, Vercammen KA, Zatz LY, Frelie JM, Ebeling CB, Peeters A. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):332-346.
5. Bhadoria A, Sahoo K, Sahoo B, Choudhury A, Sufi N, Kumar R. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Fam Med Prim Care.* 2015;4(2):187.
6. Bahreynian M, Qorbani M, Khaniabadi BM, vd. Association between Obesity and Parental Weight Status in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(2):111-117.
7. Garipagaoglu M, Budak N, Süt N, Akdikmen Ö, Oner N, Bundak R. Obesity Risk Factors in Turkish Children. *J Pediatr Nurs.* 2009;24(4):332-337.
8. Küzdere Y. Çubuk İlçesi'nde İki İlköğretim Okulunda Okuyan Üçüncü Sınıf Öğrencileri Arasında Yeterli ve Dengeli Beslenme Konusunda Bir Müdahale Araştırması. 2008.
9. Mert K, Aksayan S. Olumlu Sağlık Davranışlarının Kazandırılmasında Okul Sağlığı Hemşireliği Uygulamaları. *Türkiye Klin Halk Sağlığı Hemşireliği Derg.* 2016;2(1):1-6.
10. Erdim L, Ergün A, Kuşuoğlu S. Reliability and validity of the Turkish version of the Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C). *Turkish J Med Sci.* 2019;49(1):162-169.
11. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015. Yayın No:1031, Ankara; 2016.

12. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Community Nutritional Assessment Assessment of Ecological Variables. 1. Baskı. England: Oxford; 1989.
13. The WHO Child Growth Standards. <https://www.who.int/childgrowth/standards/en/>. Erişim Mayıs 19, 2019.
14. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):194-198.
15. Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicek B, Ustunbas HB. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2010;169(11):1329-1335.
16. Özkan S, Özcebe H, Yardım N, Bağcı Bosi AT. Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSITUR), 1. Baskı, Türkiye, Sağlık Bakanlığı, 2014.
17. Ergul S, Kalkim A. A Major Chronic Disease: Obesity in Childhood and Adolescence. *TAF Prev Med Bull.* 2011;10(2):223.
18. Çetin İ, Muhtaroglu S, Yılmaz B, Kurtoğlu S. Evaluation of segmental body composition by gender in obese children using bioelectric impedance analysis method. *Dicle Med J.* 2016;42(4):449-454.
19. Diouf A, Diongue O, Nde M, Idohou-Dossou N, Thiam M, Wade S. Validity of bioelectrical impedance analysis in predicting total body water and adiposity among Senegalese school-aged children. Choukem S-P, ed. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204486.
20. Chung K-H, Chiou H-Y, Chen Y-H. Psychological and physiological correlates of childhood obesity in Taiwan. *Sci Rep.* 2015;5(1):17439.
21. Başol G. Validity and reliability of Turkish form of children's self-efficacy scale on Turkish primary school students. *Procedia-Soc Behav Sci.* 2010;2(2):4082-4086.
22. Steele MM, Daratha KB, Bindler RC, Power TG. The Relationship Between Self-Efficacy for Behaviors That Promote Healthy Weight and Clinical Indicators of Adiposity in a Sample of Early Adolescents. *Heal Educ Behav.* 2011;38(6):596-602.
23. Altan SS, Bektaş M. The effects of parental feeding styles, children's self-efficacy and social anxiety on adolescent obesity. *Rev Nutr.* 2017;30(6):759-769.
24. Isa T, Sawa R, Torizawa K, vd. Reliability and Validity of the Japanese Version of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Clin Med Insights Pediatr.* 2019;13:1-6.
25. Faught EL, Ekwaru JP, Gleddie D, Storey KE, Asbridge M, Veugelers PJ. The combined impact of diet, physical activity, sleep and screen time on academic achievement: a prospective study of elementary school students in Nova Scotia, Canada. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):29.
26. Noonan RJ, Boddy LM, Knowles ZR, Fairclough SJ. Cross-sectional associations between high-deprivation home and neighbourhood environments, and health-related variables among Liverpool children. *BMJ Open.* 2016;6(1):e008693.
27. Ongan D, İnanç N, Çiçek B. Comparing School Lunch and Canteen Foods Consumption of Children in Kayseri, Turkey. *Pakistan J Med Sci.* 2014;30(3):549-553.
28. Aires B. Anthropometric and biochemical assessment of nutritional status and dietary intake in school children aged 6-14 years, Province of Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):34-46.
29. Özpulat F, Sivri BB. The Nutritional Status of Elementary School Students in Villages and Towns. *Sted.* 2013;22(6):207-219.
30. Özlübay P, Ergör G. Determining the prevalence of obesity in primary school students and eating habits in Izmir. *Turk J Public Heal.* 2015;13(1):30-40.
31. Yılmaz M, Agartioğlu Kundakci G, Dereli F, Öztornacı BÖ, Cetişli NE. Obesity Prevalence and Associated Characteristics in Primary School Students According to Age and Gender. *Güncel Pediatr.* 2019;17(1):127-140.
32. Bellows L, Anderson J, Gould SM, Auld G. Formative Research and Strategic Development of a Physical Activity Component to a Social Marketing Campaign for Obesity Prevention in Preschoolers. *J Community Health.* 2008;33(3):169-178.
33. Johnson B, Bell L, Zarnowiecki D, Rangan A, Golley R. Contribution of Discretionary Foods and Drinks to Australian Children's Intake of Energy, Saturated Fat, Added Sugars and Salt. *Children.* 2017;4(12):104.
34. Madden AM, Harrex R, Radalowicz J, Boaden DC, Lim J, Ash R. A kitchen-based intervention to improve nutritional intake from school lunches in children aged 12-16 years. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(3):243-251.
35. Mitsopoulou A -V., Magriplis E, Dimakopoulos I, vd. Association of meal and snack patterns with micronutrient intakes among Greek children and adolescents: data from the Hellenic National Nutrition and Health Survey. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(4):455-467.

Maküler Hol Cerrahisiyle İlgili YouTube Videolarının Kaynak Olarak Yararlılığının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Usefulness of Youtube Videos as Sources Related to Macular Hole Surgery

Murat Serkan SONGUR¹  Mehmet ÇITIRIK² 

ÖZ

Amaç: Maküler hol cerrahisiyle ilgili YouTube videolarının kaynak olarak yararlılığını değerlendirmek.

Araçlar ve Yöntem: YouTube arama motorunda ‘macular hole surgery’ yazarak taratıldığında, ilk çıkan 100 video değerlendirildi. Bu videolar ayrıca, DISCERN, Journal of the American Medical Association (JAMA) ve Global Quality (GQ) skorlama sistemleri ile analiz edilerek skorlandı.

Bulgular: Değerlendirilen videoların DISCERN skoru 34.5 ± 7.6 ; JAMA skoru 1.6 ± 0.6 ; GQ skorlaması ise 2.2 ± 0.5 idi. Sonuçlara göre maküler hol videoları, DISCERN skoru zayıf; JAMA skoru düşük kalite ve GQ skorlamasında ise zayıf kaliteye sahip olarak değerlendirildi.

Sonuç: Maküler hol cerrahisi ile YouTube da yeterince video bulunmasına rağmen, kaynak olarak yararlılığı düşük ve kalitesi zayıftır.

Anahtar Kelimeler: DISCERN skoru; Global Quality skoru; JAMA skoru; Maküler hol; YouTube

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the usefulness of YouTube videos about macular hole surgery as a resource.

Materials and Methods: The first 100 videos were evaluated when they were scanned by typing "macular hole surgery" in the YouTube search engine. These videos were also analyzed and scored using DISCERN, Journal of the American Medical Association (JAMA) and Global Quality (GQ) scoring systems.

Results: The DISCERN score of the evaluated videos was 34.5 ± 7.6 , JAMA score was 1.6 ± 0.6 , and The GQ score was 2.2 ± 0.5 . According to the results, macular hole videos' DISCERN score was weak, their JAMA score was evaluated as low quality and GQ score was in poor quality.

Conclusion: Although there are sufficient number of videos on YouTube on macular hole surgery, their usefulness as a resource is low and their quality is poor.

Keywords: DISCERN score; Global Quality score; JAMA score; Macular hole; YouTube

Gönderilme tarihi: 07.06.2021; Kabul edilme tarihi: 26.01.2022

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Murat Serkan Songur, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye. e-posta: mssongur@yahoo.com

Makaleye atıf için: Songur MS, Çitirik M. Maküler hol cerrahisiyle ilgili youtube videolarının kaynak olarak yararlılığının değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):184-188. DOI:10.46332/aemj.948909

GİRİŞ

Maküler hol (MH) foveal nörosensöryal retina defektidir.¹ En sık suçlanan faktör, perifoveal arka vitreus dekolmanının neden olduğu vitreomaküler traksiyondur.² MH'de görme keskinliğinde azalma, mikropsi ve metamorfopsi görülebilir.³ Günümüzde MH teşhis ve takibinde optik koherens tomografi altın standarttır.⁴ MH rutin cerrahisinde, maküla üzerindeki vitreus traksiyonu serbestleştirilir, arka hiyoloid uzaklaştırılır, iç limitan membran soyulur ve intravitreal gaz tamponad uygulanır.⁵

Günümüzde gelişen teknoloji ve teknolojiye ulaşım kolaylığı nedeniyle, doktorlar açısından YouTube videoları çok sık kullanılmaktadır. YouTube, dünyada en çok ziyaret edilen ikinci internet sitesi olma özelliğine sahiptir.⁶ YouTube sitesi günlük yaklaşık 2 milyardan fazla kez ziyaret edilmektedir.⁷ YouTube sitesindeki medikal videoların bu sık kullanımıyla birlikte, kullanıcıların %82'si hekimleriyle buradan aldığı bilgileri tartışmaktadır.⁸ Ayrıca hastaların %75'i kronik hastalıkları için tedavi kararında bu videolardan etkilenmektedir.⁶ YouTube'daki sağlık eğitimi videolarının kalite kontrol önlemleri ve doğruluğunu sağlamak için inceleme süreçlerinin olmadığı düşünülürse, hastalar yanlış veya yanıltıcı bilgilere maruz kalmaktadır.⁹

Ancak YouTube, bu kullanım oranına rağmen, videoların kalitesi, etkinliği ve yararlılığı konusunda ayrıntılı incelemelere muhtaçtır. Bizde bu çalışmamızda, literatürde daha önce değerlendirilmemiş, maküler hol cerrahisi ile ilgili en sık görüntülenen YouTube videolarının, yararlılığını değerlendirdik.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2021'de, YouTube'da herkesin erişimine açık olan videoların geriye dönük olarak izlenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında Helsinki deklarasyonu ilkelerine bağlı kalınmıştır. YouTube arama motorunda 'macular hole surgery' yazarak, ilk çıkan 100 videoyu değerlendirdik. Bu videolar, süre, beğenilme ve beğenilmeme, yayın tarihi, içeriği ve izlenme sayısı açısından kaydedilmiştir. Sadece İngilizce olan videolar değerlendirilmeye alınmıştır.

İki deneyimli oftalmolog (MSS, MÇ) tarafından, videolar bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Tüm videolara, DISCERN, Journal of the American Medical Association (JAMA) ve Global Quality (GQ) skorlaması iki oftalmolog tarafından bağımsız olarak yapılmış ve sonuçların ortalaması alınmıştır.

DISCERN skorlamasında toplam 16 soru bulunmaktadır. Bütün soruların puanı, 1 ile 5 arasında değişmektedir. İlk 8 soru, web sayfasının güvenilirliğinin belirlenmesinde kullanılır. 9 ve 15 arasındaki ikinci bölüm ise tedavi seçenekleriyle ilgili bilgilerin kalitesini değerlendirir. 16. ve son soruysa web sitesinin genel bir değerlendirilmesidir.¹⁰ DISCERN skorlamasında 16 ile 75 arası bir puanlama mevcuttur. DISCERN skorlamasında, 16 ile 26 puan arası çok zayıf, 27 ile 38 arası zayıf, 39 ve 50 arası orta, 51 ile 62 arası iyi, 63 ile 75 arası mükemmel olarak sınıflandırılır.¹¹ DISCERN soruları, tablo 1 de gösterilmiştir.

JAMA kriterleri, web sitelerinde sunulmuş olan temel bilgilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Temel olarak, yazarlık, kaynakça, patent hakkı ve güncelliği içermektedir. Her kriter 1 puan almaktadır. 1 en zayıf kaliteyi, 4 ise en yüksek kaliteyi göstermektedir.¹²

GQ skorlaması, genel olarak videoların yorumlanmasını ve sunulan bilgi akışına göre videoların genel kalitesini değerlendirme imkânı sağlamaktadır.¹³ GQ skorlamasında puanlama 1 ile 5 arasında değişmektedir. GQ skorlama sistemi tablo 1'de gösterilmiştir.¹⁴

Tüm analizler SPSS Windows V.21.0 yazılım paketi (SPSS Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak yapılmıştır. Devamlı veriler için ortalama \pm standart sapma (SD) kullanıldı. Verilerin dağılımı için şu analiz kullanıldı. Normal dağılan veriler için verilerin ikili karşılaştırması için student-t testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. 0.05'ten küçük p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yaptığımız çalışmada, anahtar kelimenin YouTube arama motorunda aranması sonucu ortaya çıkan toplam 100 videodan dahil edilme kriterlerini karşılayan 84 video analiz edilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 1. DISCERN skorlama sistemindeki sorular ve Global Quality (GQ) skorlama sistemi

DISCERN skorlama sistemindeki sorular	
1.BÖLÜM	
Soru 1	Amaçlar net mi?
Soru 2	Amaçlarına ulaşıyor mu?
Soru 3	İlgili mi?
Soru 4	Bilgi derlemek için kullanılan yayın kaynakları uyumlumu?
Soru 5	Kullanılan veya bildirilen bilgilerin ne zaman olduğu anlaşılıyor mu?
Soru 6	Dengeli ve tarafsız mı?
Soru 7	Ek destek kaynakları ve bilgi sağlıyor mu?
Soru 8	Belirsiz alanlara atıfta bulunuyor mu?
2.BÖLÜM	
Soru 9	Her bir tedavinin nasıl olduğunu açıklıyor mu?
Soru 10	Her tedavinin faydalarını açıklıyor mu?
Soru 11	Her tedavinin risklerini açıklıyor mu?
Soru 12	Tedavi edilmezse neler olabileceğini açıklıyor mu?
Soru 13	Her tedavinin hayat kalitesini ne kadar etkileyebileceğini açıklıyor mu?
Soru 14	Birden fazla olası tedavi tercihi olabileceğini açıklıyor mu?
Soru 15	Ortak karar vermek için destek sağlıyor mu?
3.BÖLÜM	
Soru 16	Genel kalite derecelendirmesi nasıldır?
Global Quality (GQ) skorlama sistemi	
1-Kötü Kalite	Hasta eğitimi için kullanılması olası değildir
2-Kötü Kalite	Hastalar için kullanımı sınırlıdır; çünkü sadece bazı bilgiler mevcuttur
3-Yetersiz kalite ve akış	Biraz faydalıdır; önemli konular eksik, bazı bilgiler mevcuttur
4-İyi kalite ve akış	Hastalar için yararlıdır; çünkü en önemli konular işlenir
5-Mükemmel kalite ve akış	Hastalar için oldukça kullanışlıdır

Bu videolardan 3 tanesi konuyla alakasız olduğu, 3'ü İngilizce dışında dilde yayımlandığı ve 10 tanesi de maküler hol dışındaki retina hastalıkları ve cerrahisi içeriği nedeniyle inceleme dışı bırakılmıştır. Videoların genel özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Değerlendirilen videoların hiçbirinde reklam içeriği bulunmuyordu. Videoların tamamı oftalmologlar tarafından yüklenmişti. Tüm videoların izlenme oranları ile beğenme ($p<0.001$; $r=0.688$) ve beğenmeme sayıları ($p<0.001$;

$r=0.596$) arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Videoların süresiyle izlenme oranı arasında ise korelasyon bulunamamıştır ($p=0.293$; $r=0.116$). Videolarda 58 video cerrahi içerikliken, 26 videoda maküler hol cerrahisiyle ilgili anlatım ve sunumlar mevcutken cerrahi içerikli görüntü yoktu. Cerrahi içeren ve içermeyen videoların beğenilme ve beğenilmeme sayıları, izlenme sayıları ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, bu iki grup arasında DISCERN, JAMA ve GQ skorları arasında da fark görülmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Videoların genel özellikleri ve cerrahi içeren ve içermeyen videoların karşılaştırılması

Videoların Genel Özellikleri	Değişkenler		
Yayın Süresi (saniye)	687.6		
Beğenilme Sayısı	36.9		
Beğenilmeme Sayısı	1.9		
Yayın Geçmişi (ay)	45.8		
İzlenme Sayısı	6485.4		
Cerrahi İçeren ve İçermeyen Videoların Karşılaştırılması	Cerrahi İçeren Videolar (n=58)	Cerrahi İçermeyen Videolar (n=26)	p değeri
Video Süresi (saniye)	782.2±136.3	476.77±53.1	0.465
Beğenilme Sayısı	31.1±4.2	50.0±9.4	0.618
Beğenilmeme Sayısı	1.6±0.3	2.5±0.5	0.773
İzlenme Sayısı	7355.5±158.6	4544.3±954.4	0.238
DISCERN Skoru	34.2±7.7	35.2±7.6	0.494
JAMA Skoru	1.6±0.6	1.5±0.5	0.462
Global Quality Skoru	2.2±0.6	2.1±0.4	0.353

Veriler ortalama ± standart sapma ya da ortalama olarak gösterildi.

Değerlendirilen videoların DISCERN skoru 34.5 ± 7.6 ; JAMA skoru 1.6 ± 0.6 ; GQ skorlaması ise 2.2 ± 0.5 idi. Sonuçlara göre maküler hol videoları, DISCERN skoru zayıf; JAMA skoru düşük kalite ve GQ skorlamasında ise zayıf kaliteye sahip olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada, YouTube'daki maküler hol cerrahiyle ilgili videolarda, DISCERN, JAMA ve GQ skorlarının düşük olduğu ve videoların yetersiz kalitede olduklarını tespit ettik.

YouTube, dünyanın en çok ziyaret edilen ikinci internet sitesidir.⁶ YouTube, doktorlar, tıp öğrencileri ve hastalar için önemli bir görsel bilgi kaynağı haline gelmiştir.¹⁵ Ancak, herhangi bir kayıtlı kullanıcının sağlıkla ilgili konularda, onay ve herhangi bir standardizasyon olmadan video yükleme fırsatı vardır. Videoların artan izlenme oranlarıyla birlikte, hastalar kişisel sağlık durumlarıyla ilgili konuları araştırmak için hekimlere danışmak yerine çevrimiçi kaynakları kullanmayı tercih etmektedir.¹⁶

Guthrie ve ark. yaptığı çalışmada, retinitis pigmentosa ile ilgili bulunan YouTube videolarının ilk on sayfası incelendiğinde, 162 videodan 82'sinin yanıltıcı olduğunu ve bilimsel açıdan yararlı olan videoların üçte birinden daha az olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁷ Borgersen ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde, direk oftalmoskop için yapılan YouTube video taramasında 7640 videodan ancak 27 tanesinin kullanıma uygun olduğu tespit edilmiştir.¹⁸ Bae ve ark. yaptığı çalışmada, katarakt ameliyatı içeren YouTube videoları incelenmiş ve primer olarak ticari amaçla oluşturulduğu için, videoların çoğunun eğitici olmaktan çok uzak olduğunu görmüşlerdir.¹⁹

Şahin ve ark. yaptığı çalışmada, YouTube'daki prematür retinopatiyle ilgili videoların üçte birinin yanıltıcı olduğu ve zararlı sonuçlara yol açabileceğini görmüşlerdir.²⁰ Abdelmseh ve ark. yaptığı çalışmada, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda YouTube videolarının kalitesini incelemişlerdir. İnceledikleri videoların %60'ı kısmen yararlı, %35'i yanıltıcı ve %5'i alakasız olarak değerlendirilmiştir. Güvenilirliğe göre, videoların %60'ı kısmen güvenilir, %35'i güvenilirmez ve ancak %5'i güvenilir olarak sınıflandırılmıştır.²¹

Aykut ve ark. küçük pupile sahip gözlerde yapılan katarakt ameliyatlarının YouTube videolarını inceledikleri çalışmalarında, videoların sadece birinde majör, birinde ise minör komplikasyon olduğunu görmüşlerdir. Oysa normalde komplikasyon oranının küçük pupile sahip gözlerde daha yüksek olduğu düşünülürse, bu tür videoların daha az yayınlandığı sonucuna varmışlardır.²² Yine bir diğer çalışmada da genellikle olumlu sonuç veren makalelerin olumsuz sonuçlara sahip olanlardan daha fazla yayınlandığı tespit edilmiştir. Oysa sonuç negatif olsa bile, olumlu olduğu kadar değerli kabul edilmelidir.²³ Benzer şekilde bizim yaptığımız çalışmada da videoların hiçbirinde komplikasyona rastlanmamıştır.

Küçük ve ark. YouTube'daki refraktif cerrahi videoları üzerine yaptığı çalışmada, videoların DISCERN skorunun 33.2; JAMA skorunun 0.7; GQ skorunun ise 1.7 olduğunu ve sonuç olarak video kalitesini zayıf olduğunu tespit etmişlerdir.²⁴ Aynı şekilde Altunel ve ark. multifokal lensler üzerine yaptığı YouTube çalışmasında da bu üç skorlama sonucunda (DISCERN:33; JAMA:1.2; GQ:2) videoların kalitesinin zayıf olduğu tespit edilmiştir.²⁵ Şaşılık üzerine yapılan YouTube çalışmasında ise biraz daha yüksek skorlar tespit edilmesine rağmen (DISCERN:42.2; JAMA:1.9; GQ:2.7), videoların çoğunun yararsız ve düşük kalitede olduğu belirlenmiştir.²⁶ Bizim yaptığımız çalışmada da DISCERN skoru 35.5; JAMA skoru 1.6 ve GQ skoru 2.2 olarak tespit edilmiş ve videoların genel olarak zayıf kalitede olduğu görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla YouTube sitesinde maküler hol cerrahisi videolarını inceleyen bir bilimsel makale bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızın çeşitli sınırlamaları mevcuttur. Öncelikle cerrahi olarak değerlendirdiğimiz videoların operasyon öncesi ve sonrası konusunda yeterli bir bilgiye sahip değiliz. İkinci olarak ise yalnızca İngilizce olan videoları değerlendirdik. Üçüncü olarak, her ne kadar iki deneyimli cerrah tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiş olsa da video değerlendirmesi subjektif olarak gerçekleştirilmiştir. Bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bulgularımıza göre YouTube'un "maküler hol cerrahisi" etiketli videoları, genellikle kötü içerik kalitesi ve eksik bilgi içermektedir. Bununla birlikte, hastalar gittikçe artan bir şekilde interneti tıbbi durumlarını araştır-

mak ve tedavi seçenekleri için kullanılmaktadır. Bu videolar, bilgi kaynağı olarak kullanılabilmesi için, daha kalifiye profesyoneller tarafından içerikleri ve tüm tedavi seçenekleri, komplikasyonlar ve iyileşme süreci ile ilgili tüm bilgileri objektif bir şekilde sunularak kayıt altına alınmalıdır.

Çıkar Beyanamesi

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma, herkese açık video kaynaklı verileri içerdiği için yerel araştırma etik komitesi onayı gerektirmedi.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: MSS, MÇ. Veri toplama/İşleme: MSS, MÇ. Veri analizi ve yorumlama: MSS, MÇ. Literatür taraması: MSS. Yazım: MSS, MÇ. Gözden geçirme ve düzeltme: MSS, MÇ. Danışmanlık: MÇ.

KAYNAKÇA

1. Takahashi A, Yoshida A, Nagaoka T ve ark. Idiopathic full-thickness macular holes and the vitreomacular interface: a high-resolution spectral-domain optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(5):881-892.
2. Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2001;108(1):15-22.
3. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages." *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):371-382.
4. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):18-31.
5. Krishnan R, Tossounis C, Fung Yang Y. 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes. *Eye*. 2013;27(1):72-77.
6. Nason K, Donnelly A, Duncan HF. YouTube as a patient-information source for root canal treatment. *Int Endod J*. 2016;49(12):1194-1200.
7. YouTube at five- 2 bn views a day. London, 2012, <http://news.bbc.co.uk/2/hi/technology/8676380.stm>. Erişim tarihi: 17 Mayıs, 2010.
8. Ayeni OR, Chan K, Al-Asiri J ve ark. Sources and quality of literature addressing femoroacetabular impingement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(2):415-419.
9. Desai T, Shariff A, Dhingra V, Minhas D, Eure M, Kats M. Is content really king? An objective analysis of the public's response to medical videos on YouTube. *PLOS ONE*. 2013;8(12):e82469.
10. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(2):105-111.
11. Singh AG, Singh S, Singh PP. YouTube for information on rheumatoid arthritis d a wakeup call? *J Rheumatol*. 2012;39(5):899-903.
12. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet. *JAMA*. 1997;277(15):1244-1245.
13. Weil AG, Bojanowski MW, Jamart J, Gustin T, Lévéque M. Evaluation of the quality of information on the Internet available to patients undergoing cervical spine surgery. *World Neurosurg*. 2014;82(1-2):31-39.
14. Erdem MN, Karaca S. Evaluating the accuracy and quality of the information in kyphosis videos shared on YouTube. *Spine*. 2018;43(22):1334-1339.
15. Rössler B, Lahner D, Schebesta K, Chiari A, Plöchl W. Medical information on the Internet: quality assessment of lumbar puncture and neuroaxial block techniques on YouTube. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(6):655-658.
16. Antheunis ML, Tates K, Nieboer TE. Patients' and health professionals' use of social media in health care: motives, barriers and expectations. *Patient Educ Couns* 2013 Sep;92(3):426-431.
17. Guthrie G, Davies RM, Fleming CK, Browning AC. YouTube as a source of information about retinitis pigmentosa. *Eye*. 2014;28(4):499-500.
18. Borgersen NJ, Henriksen MJV, Konge L, Sørensen TL, Thomsen ASS, Subhi Y. Direct ophthalmoscopy on YouTube: analysis of instructional YouTube videos' content and approach to visualization. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1535-1541.
19. Bae SS, Baxter S. YouTube videos in the English language as a patient education resource for cataract surgery. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):1941-1945.
20. Şahin A, Şahin M, Türkü FM. YouTube as a source of information in retinopathy of prematurity. *Ir J Med Sci*. 2019;188(2):613-617.
21. Abdelmseih M. Evaluation and reliability of YouTube videos for Age-Related Macular Degeneration (AMD)-A warning sign. *J Clin Exp Ophthalmol* 2016;7(5):595.
22. Aykut A, Kukner AS, Karasu B, Palancıglu Y, Atmaca F, Aydoğan T. Everything is ok on YouTube! Quality assessment of YouTube videos on the topic of phacoemulsification in eyes with small pupil. *Int Ophthalmol*. 2019;39(2):385-391.
23. Fanelli D. Do pressures to publish increase scientists' bias? An empirical support from US States data. *PLoS ONE*. 2010;5(4):e10271.
24. Kuçuk B, Sirakaya E. An analysis of YouTube videos as educational resources for patients about refractive surgery. *Cornea*. 2020;39(4):491-494.
25. Altunel O, Sirakaya E. Evaluation of YouTube videos as sources of information about multifocal intraocular lens. *Semin. Ophthalmol*. 2021;3(5-6):1-5.
26. Mangan MS, Cakir A, Yurttaser Ocak S, Tekcan H, Balci S, Ozcelik Kose A. Analysis of the quality, reliability, and popularity of information on strabismus on YouTube. *Strabismus*. 2020;28(4):175-180.

Erzurum İl Merkezindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Çalışan Hekimlerin, Mevsimsel Grip Aşısına Bakış Açısı, Kendilerine Uygulamaları ve Hastalarına Önerme Durumlarının Karşılaştırılması

Comparison of the Perspectives of the Physicians Working at the Family Health Centers in Erzurum City Center on Seasonal Influenza Vaccine, Applications to themselves and their Suggestions to the Patients

Mercan YAĞIZ¹  Suat SİNCAN²  Kenan TAŞTAN² 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı birinci basamakta çalışan aile hekimlerinin mevsimsel grip aşısına bakış açısını öğrenmek ve aşığı kendilerine uygulama ve hastalarına önerme durumları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Kesitsel tanımlayıcı türdeki anket çalışmamızın evrenini Erzurum il merkezindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Mart-Mayıs 2019 tarihleri arasında çalışan aile hekimleri oluşturmaktadır. Ankette ilk kısmında katılımcıların sosyodemografik özellikleri hakkında 6 tane soru sorulmuştur. Anketin ikinci kısmında ise mevsimsel grip aşısı hakkındaki tutumları değerlendiren 11 soru yer almıştır. Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 137 aile hekiminin %37.2'si (n=51) kadın, %62.8'i (n=86) erkektir. Aile hekimlerine daha önce mevsimsel grip aşısı yaptırıp yaptırmadıkları sorulmuş ve 137 hekimden %48.2'si (n=66) daha önce mevsimsel grip aşısı ile aşılandığı, ancak %51.8'i (n=71) daha önce mevsimsel grip aşısı yaptırmadığı saptanmıştır. Katılımcıların %6.6'sının (n=9) hiçbir hastasına mevsimsel grip aşısını önermediği, %8.8'inin (n=12) ise tüm hastalarına önerdiği öğrenilmiştir. Kalan hekimlerin %84.7'sinin (n=116) riskli hastalarına önermiş olduğu tespit edilmiştir. Pratisyen aile hekimleri arasında mevsimsel grip aşısının önerilme sıklığı ile aile hekimliği uzmanları arasında mevsimsel grip aşısını önerilme sıklığına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (p<0.005).

Sonuç: Hekimlerin büyük bir çoğunluğu grip aşısı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünmelerine rağmen aşığı önerme ve aşılanma oranları oldukça düşüktür. Ayrıca hekimlerin akademik düzeyleri yükseldikçe mevsimsel grip aşısını önerme oranının düşüğü gözlenmiştir. Eğitim düzeyinin artması aşılanma ve aşığı önermede istenilen pozitif etkiyi oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: aile hekimliği; aşı; grip

ABSTRACT

Purpose: The aims of this study was to determine the perspective of family physicians working in primary care on the seasonal influenza vaccine and to investigate the relationship between administering the vaccine to themselves and recommending of the vaccine to their patients.

Materials and Methods: The sample of our questionnaire study, which is a cross-sectional study, consists of family physicians working in the Family Health Centers in Erzurum city center between March and May 2019. A questionnaire with 17 questions was applied to the participants.

Results: The 137 family physicians were included in the study. Family physicians were asked whether they had a seasonal flu vaccine before, and it was determined that 66 (48.2%) of 137 physicians had been vaccinated with the seasonal flu vaccine before, but 71 (51.8%) of them did not have the seasonal flu vaccine before. It was learned that 9 of the participants (6.6%) did not recommend the seasonal flu vaccine to any of their patients, whereas 12 (8.8%) of them recommended it to all their patients. The remaining 116 (84.7%) physicians recommended it to their risky patients. It was observed that there was a statistically significant difference in the frequency of recommending seasonal influenza vaccine to the patients between general practitioners and family medicine specialists (p<0.005).

Conclusion: Although most of the physicians think that they have sufficient knowledge about the flu vaccine, the rates of recommendation and vaccination are very low.

Keywords: family medicine; influenza; vaccine

Gönderilme tarihi: 14.04.2021; Kabul edilme tarihi: 31.01.2022

¹ Mazgirt İlçe Devlet Hastanesi, Tunceli, Türkiye.

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Suat Sincan, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye. e-posta: suatsincan@gmail.com

Makaleye atf için: Yağız M, Sincan S, Taştan K. Erzurum il merkezindeki aile sağlığı merkezlerinde çalışan hekimlerin, mevsimsel grip aşısına bakış açısı, kendilerine uygulamaları ve hastalarına önerme durumlarının karşılaştırılması. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):189-196. DOI:10.46332/aemj.915308

GİRİŞ

Mevsimsel grip, influenza virüslerinin etken olduğu, her yaştan insanı etkileyebilen, insandan insana kolayca bulaşabilen ve özellikle üst solunum yolunu etkileyen bir hastalıktır.¹ Her sene özellikle kış aylarında salgınlara neden olur. Çoğunlukla kendini sınırlar, ancak epidemilere yol açabilmesi, iş ve okula devami aksatması, özellikle riskli kişilerde hastane yatışlarına ve mortaliteye yol açması nedeniyle önemlidir. Aile Sağlığı Merkezi (ASM) ve diğer sağlık kuruluşlarına başvuru artışına, iş gücü kaybına ve ekonomik kayıplara da neden olur.²

İnfluzanın yaptığı yıllık salgınlara dünya genelinde her sene yaklaşık 3-5 milyon şiddetli hastalık vakası ve yaklaşık 290.000-650.000 ölümlerle sonuçlandığı tahmin edilmektedir.³

İnfluenza için antiviral tedavi bulunmasına rağmen, gripin yönetiminde salgının mümkün olduğunca sınırlandırılması ve özellikle risk grubundaki kişilere bulaşın engellenmesi esastır.¹ Risk grubuna; 65 yaş ve üzerindeki kişiler, 2-64 yaş grubunda kronik hastalığı olan kişiler, 6-24 ay yaş grubundaki tüm çocuklar, 2-18 yaş arasında olup uzun süreli aspirin tedavisi gören çocuk ve gençler, sağlık çalışanları, gebeler, morbid obezler ve bakım evinde yaşayanlar girilmektedir.⁴

Gripten korunmada üç yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler; fiziksel bariyerler ve izolasyon önlemleri, grip aşısı ve temas sonrası profilaksidir.¹ Ancak hastalıktan korunmada ve epidemilerin oluşmasını engellemede en etkili yöntem grip aşısıdır.² Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) 2014 yılında yapılan bir çalışmada grip aşısının, 2010-2012 yılları arasında grip sezonunda çocukların grip nedeniyle pediatrik yoğun bakım ünitesine yatışını %74 azalttığını göstermiştir.⁵ Yapılan başka bir çalışma grip aşısının erişkinlerde hastaneye yatış riskini %40 azalttığını gözler önüne sermiştir.⁶ Ayrıca dolaşımdaki virüs içeriği ile aşısızdaki virüs içeriğinin örtüştüğü dönemlerde influenza kaynaklı doktora başvurunun %40-60 azaldığı tespit edilmiştir.⁷ Bu nedenle influenza enfeksiyonları açısından risk grubunda olanların her sene aşılması önerilmektedir.

Risk grubunda bulunan sağlık çalışanlarının hem kendilerini korumaları hem de hastalarına bulaştırmamaları açısından grip aşısı olmaları önemlidir. ABD'de, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), sağlık çalışanlarına 1981 yılından itibaren grip aşısını önermektedir.⁸ Ülkemizde ise 2002 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından sağlık çalışanlarına ücretsiz olarak grip aşısı temin edilmektedir.⁹ Buna rağmen yapılan çalışmalar ülkemizde aşılama oranlarının oldukça düşük olduğunu göstermektedir.⁹

Sağlık çalışanları risk grubunda olmalarına ve grip aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri topluma göre daha fazla olmasına rağmen İstanbul ve İzmir gibi şehirlerde yapılan çalışmalar başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanlarının aşısı karşı önyargılı olduğunu ortaya koymuştur.² Sunulan çalışma ile Erzurum il merkezindeki ASM'lerde çalışan hekimlerin Mevsimsel Grip Aşısına (MGA) bakış açısının öğrenilmesi, hekimlerin kendilerine mevsimsel grip aşısı uygulama oranının saptanması, hangi hastalarına önerdiklerinin belirlenmesi ve önyargıları varsa bunların tespiti amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Araştırma Tasarımı

Bu araştırma kesitsel tanımlayıcı nitelikte planlanmıştır. Çalışma raporlaması STROBE rehberine göre yapılmıştır.¹⁰ Bu araştırma için Atatürk Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 13.02.2019 tarih ve 1/27 sayılı numarası ile izin alınmıştır. Çalışmamız, üniversite/yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen işlemler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonrasında yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır.

Evren

Erzurum il merkezindeki 138 ASM'de çalışan 138 hekim çalışma evrenini oluşturmuştur. Çalışmamız 01 Mart 2019-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Katılımcılar

Çalışmamız, çalışma ortamında bulunan hekimlerin tamamına erişerek yüz yüze anket formu doldurulması ile yapılmıştır. Bir hekim izni nedeniyle çalışmaya katılmamış olup 137 hekim çalışmamıza bilgilendirilmiş onam verecek katılmıştır. Bu çalışmaya katılanlardan yazılı onam alınmıştır.

Örneklem Hesabı

Çalışma ortamında bulunan tüm katılımcılara erişmek hedef olarak belirlenmiş, bu nedenle örneklem oluşturulmamıştır.

Değişkenler

Araştırmada kullanılacak verileri elde etmek için literatür taraması sonucunda oluşturulan ve katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve katılımcıların grip aşısı hakkındaki tutumlarını içeren anket formu hazırlanmıştır. İlk bölümde katılımcıların sosyodemografik özelliklerini sorgulayan altı soru bulunmaktadır. Bu bölüm; cinsiyet, yaş, meslekteki kaçınıcı yıl, aile hekimliğindeki kaçınıcı yıl, günlük bakılan hasta sayısı ve branş sorularından oluşmaktadır. İkinci bölümde araştırmaya katılan hekimlerin, MGA'na bakış açısını gösteren ve bu konudaki tutumlarını belirleyen 11 soru bulunmaktadır. Veri güvenliği için katılımcıların kimlik bilgilerinin alınmamış ve verilerin araştırmanın amacı dışında kullanılmayacağı belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilmiş verilerin analizleri IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapılmıştır. Veriler, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile >50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t-testi, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki

2x2'den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 137 aile hekiminin %37.2'si (51) kadın, %62.8'i (86) erkekti. Cinsiyetler arası ortalama yaş ($p=0.317$), aktif görev süresi ($p=0.610$), aile hekimliği yapılan süre ($p=0.198$) ve günlük bakılan hasta sayısı ($p=0.726$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Katılımcıların yaş, aktif görev süresi, aile hekimliği süresi ve günlük bakılan hasta sayısı verileri ve cinsiyet ile ilişkisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Aile hekimlerinin yaş, aktif görev süresi, aile hekimliği süresi ve günlük bakılan hasta sayısı ortalamalarının cinsiyetlere göre kıyaslanması

Değişkenler	Tüm grup	Kadın	Erkek	p
Yaş (yıl)	38±9	37±8	38±9	0.317
Aktif görev süresi (yıl)	12±8.1	11.6±7.9	12.2±8.3	0.61
Aile hekimliği süresi (yıl)	6±3.9	5.4±4	6.3±3.8	0.198
Günlük bakılan hasta sayısı	42±17	42±18	42±17	0.726

Çalışmaya katılan hekimlerin %92'si (126) pratisyen aile hekimi iken %8'i (11) aile hekimliği uzmanıydı. Pratisyen aile hekimleri ile aile hekimliği uzmanlarının yaş, aktif görev süresi ve günlük baktıkları hasta sayıları ortalamaları benzer iken, pratisyen aile hekimlerinin aile hekimliği süreleri anlamlı şekilde daha uzundu (Tablo 2).

Tablo 2. Aile hekimlerinin ortalama yaş, aktif görev süresi, aile hekimliği süresi ve günlük bakılan hasta sayısı ortalamalarının akademik düzeylerine göre kıyaslanması

Değişkenler	Pratisyen Aile Hekimi (n=126)	Aile Hekimliği Uzmanı (n=11)	P
Yaş (yıl)	38±9	33±6	0.115
Aktif görev süresi (yıl)	12.3±8.3	8.3±5.1	0.156
Aile hekimliği süresi (yıl)	6.3±3.8	2±3.1	0.002
Günlük bakılan hasta sayısı	42±17	45±23	0.832

Çalışmaya dahil edilen 137 hekimden %48.2'inin (66) daha önce en az bir kere MGA ile aşılandığı, ancak %51.8'inin (71) daha önce hiç MGA yaptırmadığı saptandı. Katılımcıların %21.9'unun (30) son bir sene içinde MGA yaptırdığı ancak %78.9'unun (107) geçen sene içerisinde aşığı yaptırmadığı öğrenildi. Son bir sene içinde

MGA ile aşılanan hekimlerin, aşılanma sebebine ilişkin cevapları Tablo 3’de, aşı yaptırmamış olan hekimlerin aşı yaptırmama gerekçeleri Tablo 4’de gösterildi.

Tablo 3. Son bir yıl içinde mevsimsel grip aşısı ile aşılanan hekimlerin (n=30) aşı yaptırmama gerekçeleri

Aşılanma gerekçesi	Sayı*	(%)
Kendimi korumak için	27	90
Hastalarımı bulaştırmamak için	13	43.3
Risk grubunda olduğum için	17	56.7
Salgın olduğu için	2	6.7
Ailemi korumak için	16	53.3
Aşı ücretsiz olduğu için	6	20
Her sene düzenli yaptırdığım için	10	33.3
Grip ve komplikasyonları önemli olduğu için	14	46.7
Diğer	1	3.3

*Katılımcılar birden fazla cevap verebilmiştir.

Tablo 4. Son bir yıl içerisinde mevsimsel grip aşısı ile aşılanmayan (n=107) hekimlerin aşı yaptırmama gerekçeleri

Aşılanmama gerekçesi	Sayı*	(%)
Grip aşısına ihtiyacım olmadığı için	42	39.2
Grip aşısının koruyuculuğunun yetersiz olduğunu düşündüğüm için	29	27.1
Yan etkileri olduğunu düşündüğüm için	22	20.5
Yumurta alerjim olduğu için	0	0
Sık grip olmadığım için	43	40.1
Aşığı temin edemediğim için	0	0
Unutup aşı vaktini kaçırdığım için	15	14
Dini inançlarıma uymadığı için	2	1.9
Diğer	11	10.3

*Katılımcılar birden fazla cevap verebilmiştir.

Son bir yıldan önce en az bir kere grip aşısı yaptırmış olmanın son bir yıl içinde yeniden aşılanma sıklığı üzerine etkisini araştırdığımızda; son bir yıldan önceki zamanda hekimlerin %48.2’si (66) kişi en az bir kere grip aşısı yaptırmıştı. Bunların %42.4’ü (28) son bir yıl içinde yeniden aşılanmıştı. Buna karşın son bir yıl öncesinde, hiç MGA yaptırmamış olan hekimlerin %2.8’inin (2) son yılda MGA yaptırdığı belirlendi. Yapılan analiz son bir yıldan önce en az bir kere aşı yapılmış olanlar arasında son bir yılda yeniden aşılanma sıklığının anlamlı derecede daha yüksek ($p=0.002$) olduğunu gösterdi.

Katılımcılara MGA hakkında yeterli bilgiye sahip olup olmadıkları sorulduğunda, 137 hekimden % 69.3’ü (95) yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünürken, %8’i (11) bu konuda yeterli bilgisi olmadığını söyledi. Ayrıca, %22.6’sı (31) “kararsızım” yanıtını verdi. Katılımcıların, %70.1’i (96) Sağlık Bakanlığı tarafından MGA ile ilgili düzenli eğitim verilmesi gerektiğini düşünüyordu. Katılımcıların %12.4’ü (17) bu konuda kararsız olduğunu belirtti. Hekimlerin yalnızca %32.1’inin (44) son bir yıl içinde aşılar ile ilgili eğitim aldığı belirlendi.

Son bir sene içerisindeki aşılanma durumu ile MGA hakkında bilgi sahibi olup olmama durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Geçtiğimiz bir yıl içerisinde MGA olanların %66.7’sinin bu aşı ile ilgili yeterli bilgiye sahip olduğunu düşündüğü tespit edildi. Aşılanmayanların ise %70.1’i MGA hakkında yeterli bilgi sahibi olduğunu belirtti. Aşılananların %6.7’sinin, aşılanmayanların ise %8.4’ünün ise MGA hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı öğrenildi. İstatistiksel olarak son bir yıl içerisinde aşılanan ve aşılanmayanlardan oluşan iki grup arasında aşı hakkında bilgi sahibi olup olmama sıklığı açısından fark saptanmadı ($p=0.889$).

Hekimlerin son bir sene içindeki aşılanma durumları ile Sağlık Bakanlığında MGA hakkında düzenli eğitim istememe durumu arasındaki ilişki incelendi. Son bir yıl içerisinde MGA ile aşılananların %73.3’ü, aşılanmayanların %69.2’si Sağlık Bakanlığı tarafından bu konuda düzenli eğitim verilmesi gerektiğini belirtti. Yine aşılananların %6.7’si ile aşılanmayanların %20.6’sı bu eğitimin gerekmediğini düşündü. Aşılananların %20’si ile aşılanmayanların %10.3’ü ise bu konuda kararsız olduğunu ifade etti. Geçtiğimiz bir yıl içerisinde mevsimsel grip aşısıyla aşılananlar ile aşılanmayanların eğitim isteme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Katılımcı hekimlerin hastalarına MGA önerip önermediği araştırıldığında, %6.6’sının (9) hiçbir hastasına önermediği, %8.8’inin (12) ise tüm hastalarına önerdiği, %84.7’sinin (116) riskli hastalarına önermiş olduğu tespit edildi. Katılımcıların hangi hasta gruplarına MGA önerdiği Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 5. Hekimlerin mevsimsel grip aşısını önerdiği hasta grupları

Kimlere mevsimsel grip aşısını önerirsiniz?	Sayı*	(%)
Mevsimi geldiğinde tüm hastalarımı mevsimsel grip aşısını öneririm.	23	16.8
Sadece risk grubundaki hastalarımı mevsimsel grip aşısını öneririm.	118	86.1
Sadece salgın dönemlerinde mevsimsel grip aşısını öneririm.	5	3.6
Mevsimsel grip aşısını sadece hastaların talebi olduğunda gündeme alırım.	20**	14.6
Diğer	6	4.4

* Katılımcılar birden fazla cevap verebilmiştir.

**Hastalarına grip aşısı önermeyen dokuz hekim bu gruptadır.

Son bir yıl içinde MGA yapılmış olan 30 kişiden %86.7'si (26) aşığı sadece risk grubundaki hastalarına önerirken %13.3'ünün (4) tüm hastalarına önerdiği saptandı. Son bir yıl içinde MGA olmayan 107 hekimin %84.1'i (90) aşığı sadece risk grubundaki hastalarına önerirken; %7.5'inin

(8) tüm hastalarına önerdiği gözlemlendi. Ayrıca grip aşısı yaptırmayan hekimlerin %8.4'ünün (9) hiçbir hastasına MGA önermediği tespit edildi. Son bir yıl içerisinde kendisine MGA yaptıran ve yaptırmayan katılımcıların hastalarına aşığı önerme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.175$).

MGA hakkında yeterli bilgi sahibi olma ile katılımcıların hastalarına MGA önerme durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Aşı hakkında yeterli bilgisi olduğunu düşünen hekimlerin %83.2'sinin (79) riskli hastalarına aşığı önerdiği buna karşın yeterli bilgi sahibi olmadığını düşünenlerin ise %90.9'unun (10) riskli hastalarına aşığı önerdiği belirlendi. MGA hakkında yeterli bilgi sahibi olduğunu düşünen ve düşünmeyen katılımcılar arasında hastalarına son bir yıl içinde MGA önerme sıklıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.428$) (Tablo 6).

Tablo 6. MGA hakkında yeterli bilgi sahibi olduğunu düşünen ve düşünmeyen katılımcıların hastalarına son bir yıl içinde mevsimsel grip aşısı önerme sıklıkları

Sizce mevsimsel grip aşısı hakkında yeterli bilgiye sahip misiniz?	Geçtiğimiz bir yıl içerisinde hastalarınıza mevsimsel grip aşısı önerdiniz mi?			Toplam
	Evet	Hayır	Evet, risklilere	
	Evet	5 (%5,3)	79 (%83,2)	11 (%11,5)
	Hayır	1 (%9,1)	10 (%90,9)	0 (%0)
	Kararsızım	3 (%9,7)	27 (%87,1)	1 (%3,2)
p		0,428	0,612	0,506

MGA: Mevsimsel grip aşısı

Hekimlerin %13.1'i (18) Sağlık Bakanlığı'nın MGA'nı herkes için ücretsiz temin etmesi gerektiğini, %73.7'si (101) Sağlık Bakanlığı'nın risk grubunda olanlar için ücretsiz temin etmesi gerektiğini düşünüyordu. Katılımcıların %19.7'si (n=27) "tüm sağlık personeli aşığı eczanelerden ücretsiz olarak temin edebilmelidir" önermesini, %23.4'ü (n=32) "MGA tüm hastalar için geri ödeme kurumlarının ödeme kapsamında olmalıdır" önermesini işaretledi.

Katılımcılara MGA ile ilgili kamu spotlarının aşılama oranını artırıp artırmadığı hakkında fikirleri soruldu. Katılımcıların %60.6'sı (n=83) aşılama oranını arttırdığını söylerken %16.1'i (n=22) arttırmadığını belirtti. Ayrıca %23.4'ü (n=32) kararsız kalmayı tercih etti.

Anketteki tüm sorulara verilen cevaplar cinsiyetler arasındaki farklılık açısından kıyaslandı. Kadın aile hekimleri ile erkek aile hekimlerinin sorulara verdiği yanıtların sıklığı

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yine anketteki tüm sorulara verilen cevaplar aile hekimlerinin akademik düzeyleri yönünden değerlendirildi. MGA önerme durumunu sorgulayan soru dışında, diğer sorularda pratisyen aile hekimleri ile aile hekimliği uzmanlarının verdiği yanıtların sıklıkları arasındaki ilişki non-parametrik testler ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak pratisyen aile hekimlerinin %4'ü hiçbir hastasına MGA önermezken, bu oran aile hekimliği uzmanları arasında %36.4 idi. Ayrıca pratisyen aile hekimlerinin %88.1'i riskli hastalarına MGA önerirken aile hekimliği uzmanlarının %45.5'i riskli hastalarına önerdi. Pratisyen aile hekimleri ile aile hekimliği uzmanları arasında hastalarına MGA'nı önerme sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görüldü ($p=0.003$) (Tablo 7).

Tablo 7. Akademik düzeylerine göre katılımcıların son bir yıl içinde hastalarına mevsimsel grip aşısı önerme sıklıkları (p<0.005)

		Pratisyen	Aile hekimliği uzmanı	Toplam	p
Geçtiğimiz bir yıl içerisinde hastalarınıza mevsimsel grip aşısı önerdiniz mi?	Hayır	5 (%4)	4 (%36.4)	9 (%6.6)	0.01
	Evet, risklilere	111 (%88.1)	5 (%45.5)	116 (%84.6)	0.001
	Evet, hepsine	10 (%7.9)	2 (%18.2)	12 (%8.8)	0.005
Toplam		126 (%100)	11 (%100)	137 (%100)	0.003

TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde sağlık çalışanlarının aşılama oranları yüz güldürücü değildir.^{9,11,12} Sarı ve arkadaşlarının 2016 yılında bir göğüs hastalıkları hastanesinde yaptığı çalışmada, 115 sağlık personelinin sadece %4.3'ünün MGA ile aşılandığı belirtildi.⁹ Öncel ve arkadaşlarının 2015 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada, hekim ve hemşire dışındaki 179 sağlık personelinin 2013-2014 mevsimsel influenza sezonunda grip aşısı yaptırma oranı %18.4 olarak bulundu.¹³ Sökel ve arkadaşlarının 2013 yılında Burdur'da 139 birinci basamak sağlık çalışanıyla yaptığı bir diğer çalışmada, katılımcıların %65'inin en az bir kere MGA ile aşılandığı ancak sadece %22.1'inin her sene aşı yaptırdığı tespit edilmiştir.¹⁴ Bizim çalışmamızda ise hekimlerin %48.2'sinin daha önce MGA yaptırdığı saptandı.

Dünyada da sağlık personelinin MGA karşısındaki tutumu ile ilgili yapılan çalışmalar vardır.^{11,12,15,16} Yunanistan'da Rachiotis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2009 mevsimsel grip sezonunda sağlık çalışanlarının sadece %28.7'sinin MGA ile aşılandığı gösterildi.¹¹ Brandt ve arkadaşlarının 2011 yılında Frankfurt Üniversite Hastanesi'nde çalışan 1645 sağlık personeli üzerinde yaptığı araştırmada, 2009 influenza sezonunda katılımcıların ancak %40'ının MGA ile aşılandığını belirledi.¹⁵ Giannatasio ve arkadaşlarının 2015 yılında İtalya'da bir üniversite hastanesinde çalışan 2557 sağlık personeli üzerinde yaptığı araştırma, 2009 influenza sezonunda sağlık personelinin %33.5'inin, 2010 sezonunda %15'inin, 2011 sezonunda %15.5'inin, 2012 sezonunda ise %7.8'inin influenza aşısı yaptırdığını gösterdi.¹² Bizim çalışmamızda MGA yaptırma oranı %48.2 olup, diğer ülkelerde belirtilen oranlara göre daha yüksekti. Bunun nedenini çalışmamızın Covid-19 pandemisi sürecinde yapılmasına bağlıyoruz.

Hekimlerin hastalarına MGA önerme oranları yüksektir. Sökel ve arkadaşları ise hekimlerin %90'ının MGA'nı

önerdiğini bildirdi.¹⁴ Güldal ve arkadaşları, İstanbul ve İzmir'de çalışan aile hekimleri ile yaptığı bir çalışmada hekimlerin sadece riskli hastalarına MGA önerme oranını %79.8 olarak saptamıştır.² Bizim çalışmamızda ise riskli hastalara aşı önerme oranı %84.7 olup Sökel ve arkadaşlarının çalışma sonucu ile benzer idi.¹⁴

Çalışmamızda hekimlerin aşılama nedenleri sorgulandığında, en sık neden (%90) kendisini korumak şeklinde ifade edildi. Bu oran Güldal ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki %60.6 oranına göre oldukça yüksek ve Öncel ve arkadaşlarının çalışma sonucu ile benzerdi (%87.8).^{2,13} Bunun nedeni çalışmamızın Covid-19 pandemi sürecinde yapılmış olması olabilir. Güldal ve ark. hekimlerin %40.1'inin, Öncel ve ark ise %54.5'inin ailesini korumak için MGA yaptırdığını belirtirken, çalışmamızda bu oran %53.4 idi. Covid-19 pandemi sürecinde, mevsimsel gripin Covid-19 enfeksiyonu ile birlikteliği olguların daha ağır klinik seyrine neden olmaktadır. Hekimlerin bu nedenle ailelerini korumak için daha yüksek oranda MGA yaptırdığını düşünmekteyiz. Güldal ve ark. hekimlerin %41.3'ünün grip ve komplikasyonları ciddi olduğu için aşılandığını belirtti.² Bizim çalışmamızda bu oran %46.5 olup daha yüksektir. Bunun nedeni Covid-19 pandemisi sürecinde hekimlerin grip komplikasyonlarının farkındalığının artması olabilir.

Sarı ve arkadaşları aşılanmama nedenlerini aşının gerekliliğine inanmama (%64.5'i), diğer korunma yollarını tercih etme (%40.9'u), yan etkilerinden korkma (%39.1'i) olarak belirtmiştir.⁹ Öncel ve ark ise olguların %53.4'ünün sık grip olmadığından, %24.6'sının aşının yan etkilerinden korktuğundan, %16.4'ünün aşı sonrası hastalanmaktan korktuğundan ve %15.7'si aşının gerekliliğine inanmadığından aşılanmadığını belirtmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda ise aşılanmamanın en sık nedeni sık grip olmamak olup, Öncel ve ark.'nın çalışma sonucu ile benzerdir.¹³ Çalışmamızda ayrıca Öncel ve ark.'nın bildirdiği çalışma sonucuna benzer şekilde, olgularımızın %20.5'i yan etki nedeniyle aşı yaptırmadığı belirlendi.¹³ Rashid ve arkadaşlarının

2015 yılında 211 sağlık personeli ile yaptıkları bir araştırmada en sık aşılınmama nedeni ise ‐aşı için zaman bulamama‐ (%56.2) olarak belirtilmiştir.¹⁶ Bizim çalışmamızda bu oran aşılınmamanın diğer nedenleri arasında bulunup oldukça düşüktür.

Öncel ve arkadaşları yaptığı çalışmada, katılımcıların %81.6’sının grip aşısı hakkında bilgi sahibi olduğu saptandı.¹³ Bizim çalışmamızda da aile hekimlerinin MGA hakkında yeterli bilgi sahibi olup olmadıkları araştırıldı ve katılımcıların %69.3’ünün yeterli bilgiye sahip olduğu belirlendi.

Tümtürk ve arkadaşlarının 2020’de yayınlanan 5046 sağlık çalışanı üzerinde yapılan çok merkezli çalışmasında, sağlık çalışanlarının aşılama yüzdeleri çok düşük çıkmalarına rağmen eğitim düzeyi arttıkça aşılamanın arttığı görülmüştür.¹⁷ Bizim çalışmamızda, eğitim düzeyi arttıkça aşılamanın azalması bölgesel farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi bizim çalışmamızın sadece doktorlar üzerinde yapılmış olmasından da kaynaklanabilir.

Çalışmamızda Erzurum il merkezinde çalışan aile hekimlerinin çoğunluğunun MGA hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşündüğü ancak aşılama oranlarının aynı düzeyde olmadığı saptandı. Bu durum MGA hakkında bilgi sahibi olmanın aşılama yönündeki etkisinin sınırlı olduğunu desteklemektedir. Daha önce aşılama yapan hekimlerin büyük bir kısmının tekrar aşılandığı, ancak hiç aşılanmayanların büyük bir kısmının da son bir sene içinde MGA yaptırmadığı tespit edildi. Aile hekimliği uzmanlarının MGA’ni daha fazla önermesi beklenirken aksine hiçbir hastasına MGA önermeyen aile hekimliği uzmanı oranı, pratisyen aile hekimi oranından fazla idi. Ayrıca riskli hastalarına MGA öneren pratisyen aile hekimlerinin sayı ve oranının aile hekimliği uzmanlarından fazlaydı.

Toplumda aşılama konusunda lokomotif görevi yapan hekimlerimizin bu denli MGA’na önyargılı olması toplumun da aşılama oranını etkilemektedir. Bu nedenle başta hekimlerin önyargısının kırılması amaçlanmalı ve bu anlamda gerekli çalışmalar yapılmalıdır.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Bilgilendirme

Bu çalışma, Aile Hekimliği alanında bir tez çalışmasından oluşturulmuştur. 31 Ekim-2 Kasım 2019 tarihinde Ankara’da yapılan 18. Ulusal Aile Hekimliği Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul İzni

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 13.02.2019 tarih ve 1/27 sayılı numarası ile izin alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: MY, SS, KT. Veri toplama/İşleme: MY, SS. Veri analizi ve yorumlama: SS, KT. Literatür taraması: MY, SS, KT. Yazım: SS, KT, MY. Gözden geçirme ve düzeltme: SS, KT. Danışmanlık: KT.

KAYNAKÇA

1. Akan H. Grip ve korunma yolları. Jour Turk Fam Phy. 2015;6(4):133-141.
2. Ciblak MA, Nohutçu N, Gürbüz İ, Badur S, Güldal D. Aile hekimliğinde grip ve grip aşısı: Bilmek uygulama için yeterli mi? Türk Aile Hek Derg. 2012;16(4):157-163.
3. Dünya Sağlık Örgütü. WHO. Influenza (Seasonal) 2019. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Erişim Tarihi 03 Haziran, 2019.
4. Ciblak, M. A. Ve Platformu, G. Influenza vaccination in Turkey: Prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. Vac. 2013;31(3):518-523.
5. Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA, ve ark. Effectiveness of Influenza Vaccine Against Life-threatening RT-PCR-confirmed Influenza Illness in US Children, 2010–2012. The Journal of Infectious Diseases. 2014;210(5):674-683.
6. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. J Infect. 2017;75(5):381-394.
7. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi. CDC. What are the benefits of flu vaccination? 2019. <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-benefits.htm>. Erişim Tarihi 22 Temmuz, 2019.
8. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi. CDC. Influenza Vaccination Information for Health Care Workers. 2018. <https://www.cdc.gov/flu/healthcareworkers.htm>. Erişim Tarihi 22 Temmuz, 2019.
9. Sarı T, Temoçin F, Köse H. Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısına Yaklaşımları. Klimik Dergisi. 2017;30(2):59-63.
10. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement:

- guidelines for reporting observational studies. *Ann. Intern. Med.* 2007;147(8):573–577.
11. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, Gourgoulianis K, Hadjichristodoulou C. Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill.* 2010;15(6):19486.
 12. Giannattasio A, Mariano M, Romano R, et al. Sustained low influenza vaccination in health care workers after H1N1 pandemic: a cross sectional study in an Italian health care setting for at-risk patients. *BMC Infect Dis.* 2015;15:329.
 13. Öncel E.K, Büyükcım A, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Doğan BG. The Evaluation of Knowledge, Opinions, and Attitudes of Hospital Staff Except Physicians and Nurses Regarding Seasonal Influenza Vaccine. *Pediatr Inf.* 2015;9(2):68-75.
 14. Sökel SK. Birinci Basamak Sağlık Personelinin Mevsimsel İnfluenza Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Tutumları. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2016;8(1):41-46.
 15. Brandt C, Rabenau HF, Wicker S. Attitudes of influenza-vaccinated health care workers toward masks to prevent nosocomial transmission of influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011;5(1):61-66.
 16. Rashid H, Yin J.K, Ward K, King C, Seale H, Booy R. Assessing Interventions To Improve Influenza Vaccine Uptake Among Health Care Workers. *Health Affairs.* 2016;35(2):284-292.
 17. Tumturk A, Tosun S, Yıldız IE, ve ark. Seasonal influenza vaccination coverage: a multicenter cross-sectional study among healthcareworkers. *O. DOĐU T. Derg.* 2020; 12(1):113-119.

Recommendations for Overcoming Difficulties in Video Assisted Thoracoscopic Pericardial Fenestration

Video Yardımlı Torakoskopik Perikardiyal Pencere Uygulamasında Karşılaşılan Zorluklar için Öneriler

Selcuk GÜRZ¹  Serkan Burc DESER²  Necmiye Gül TEMEL¹ 

ÖZ

Amaç: Perikardiyal pencere, tekrarlayan perikardiyal efüzyonu tedavi etmek için kullanılır. Bu çalışmada, günümüzde daha çok öne çıkan video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) kullanılarak perikardiyal-plevral pencere (PPF) uygulamalarında yaşanan sorunların ve çözüm önerilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Temmuz 2018 - Aralık 2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde VATS PPF uygulanan toplam 8 hasta (3 erkek, 5 kadın; ortalama yaş: 51.8 yıl, aralık: 23-65 yıl), retrospektif olarak değerlendirildi ve bulgular literatürde bildirilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

Bulgular: Ekokardiyografide inferior duvara komşu ölçülen sıvı ile boşaltılan perikardiyal sıvı miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı ($p=.032$). Daha kısa cerrahi süre, sağ lateral 45° pozisyon ve tek port müdahaleleri ile korele idi ($p=.020$). Göğüs tüpünün ortalama çıkarılma süresi 3,1 gün (min: 2,0-maks: 7,0) ve ortalama taburcu olma süresi 6,1 gündü (min: 3,0-maks: 10,0).

Sonuç: Sağ lateral 45° pozisyonda tek port ile 4. interkostal aralıktan gerçekleştirilen VATS PPF, tedavi şekline rağmen tekrarlayan perikardiyal efüzyonu olan hastalarda güvenle kullanılabilir cerrahi tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: perikardiyal efüzyon; perikardiyal fenestrasyon; VATS

ABSTRACT

Purpose: Pericardial fenestration is used to treat recurrent pericardial effusion. This study aimed to assess the issues and solutions in pericardio-pleural fenestration (PPF) applications using video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), which is more prominent today.

Materials and Methods: Between July 2018 and December 2020, a total of 8 patients (3 males, 5 females; median age: 51.8 years, range: 23–65 years), who underwent VATS PPF in the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, were retrospectively evaluated using the hospital database and the findings were compared with the results reported in previous literature.

Results: The amount of pericardial fluid drained and the measurement of fluid next to the inferior wall on echocardiography had a statistically significant positive and high correlation ($p=.032$). Shorter surgical time was correlated with the right lateral 45° position and single port interventions ($p=.020$). The average time to remove the chest tube was 3.1 days (min: 2.0-max: 7.0), and the average time to discharge was 6.1 days (min: 3.0-max: 10.0).

Conclusion: VATS PPF conducted through the 4th intercostal space with a single port in the right lateral 45° position is a procedure that can be safely used in patients with recurrent pericardial effusion, despite the type of therapy.

Keywords: pericardial effusion; pericardial fenestration; VATS

Received: 04.10.2021; Accepted: 07.02.2022

¹ Department of Thoracic Surgery, Medical Faculty of Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey.

² Department of Cardiovascular Surgery, Medical Faculty of Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

Corresponding Author: Asst.Prof. Selcuk Gurz, Department of Thoracic Surgery, Medical Faculty of Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey.
e-mail: selcuk_gurz@hotmail.com

How to cite: Gurz S, Deser SB, Temel NG. Recommendations for overcoming difficulties in video assisted thoracoscopic pericardial fenestration. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):197-202. DOI:10.46332/aemj.1002463

INTRODUCTION

A pericardial effusion (PE) can develop secondary to benign and malignant pathologies. Pericardiocentesis may be indicated for diagnostic or therapeutic reasons, or both.¹ Pericardiocentesis is used for therapeutic objectives, particularly in the case of cardiac tamponade, and cytological assessment can also be conducted. In malignant pathologies, when drainage of the haemorrhagic fluid is inadequate, and when benign fluid or localised effusions recur, they are treated surgically with pericardial fenestration.²

Pericardial fenestration can be done in a variety of ways, including the subxiphoid and transthoracic approaches. In the past of 20 years, minimally-invasive surgical methods have gained prominence. By generating a large window and analysing it in presence of concurrent pleural pathologies, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) has made the approach more advantageous.³ However, despite its advantages, VATS pericardio-pleural fenestration (PPF) can cause complications. The goal of our research was to assess the issues and identify solutions in our VATS PPF applications.

MATERIALS and METHODS

VATS has been performed in our centre since 2000. Between July 2018 and December 2020, a total of 8 patients (3 males, 5 females; median age: 51.8 years, range: 23–65 years), who underwent VATS PPF in the Ondokuz Mayıs Faculty of Medicine, Cardiovascular and Thoracic Surgery Clinics, were retrospectively evaluated using the hospital database and the findings were compared with the results reported in previous literature. Written informed consent was obtained from each patient, or legal guardian of the patient, if the patient was unable to provide consent. The study protocol was approved by the Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee (Date: 11.03.2021 and approval no: OMÜKAEK:2021/125). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Patient Selection

The study involved adult patients who had a PE diagnosis and had undergone

VATS PPF treatment. Electrocardiogram, chest X-ray, blood values, echocardiography (ECHO) and computed thorax tomography were performed during the preoperative patient assessments. The study excluded patients who had pericardial catheterization and an open pericardial window due to recurrent PE.

Surgical Method

Under general anaesthesia, haemodynamically stable patients were intubated with a double-lumen intubation tube for one-lung ventilation. Central venous and arterial catheterization was performed. Patients were operated on in the right lateral decubitus (RLD) or right lateral 45° (RL45) position (Figure 1). All patients were operated on from the left side (Figure 2). The left hemithorax was explored by imaging with a thoracoscope (HOPKINS® Forward-Oblique 30° Telescope, Karl Storz, Tuttlingen, Germany). A needle was used to aspirate fluid from the left hilus level anterior to the phrenic nerve. Pericardial fluid was aspirated after aspiration by making an incision on the pericardium with endo-scissors. By expanding the incision towards the diaphragm with a bipolar tissue sealing device (LigaSure™-Covidien, Dublin, Ireland) or electro-cautery, a 3x3 cm area on the pericardium was formed. The procedure was terminated by the insertion of a chest drainage tube in the left hemithorax. In the intensive care unit, the patients were extubated by weaning them from the ventilator. The tube with less than 100 ml of fluid was removed after a 24-hour drainage follow-up. Following postoperative ECHO and chest X-ray assessment, the patients were discharged. The patients' age and gender, aetiology, surgical position, thoracoscopy incisions, complications, operation duration and postoperative follow-up were all assessed.



Figure 1. RL45 surgical position

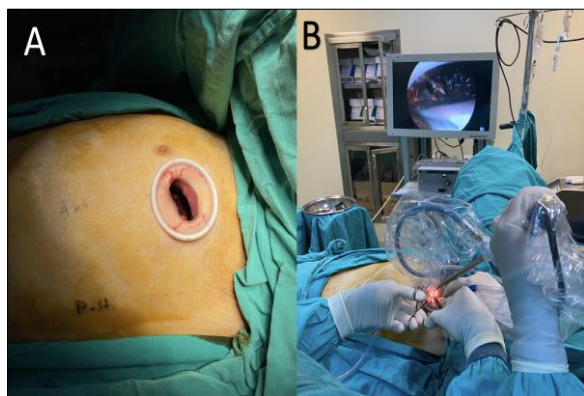


Figure 2. Unilateral VATS PPF applied to the patients from the left hemithorax (A) Unilateral access, (B) Use of camera and surgical instruments from the Unilateral access.

Statistical Analysis

Data were analysed with IBM SPSS for Windows Version 23.0 Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Shapiro-Wilk test was used to assess conformity to the normal distribution. The independent two-sample t-test was used to compare the normally distributed surgery time by position. The Pearson correlation coefficient was used to evaluate the correlation between the normally distributed data; the Spearman's rho correlation coefficient was used to evaluate the correlation between the non-normally distributed data. The Wilcoxon test was used to compare the non-normally distributed ejection fraction values preoperatively and postoperatively. The continuous variables were presented in mean ± standard deviation (SD), median (min-max). The categorical variables were expressed in

number and percentage. The level of significance was taken as $p < .050$.

RESULTS

Frequency distribution of the categorical variables and descriptive statistics of the quantitative data are summarised in Table 1 and 2.

The amount of discharged pericardial fluid and the measurement of fluid adjacent to the ECHO inferior wall had a statistically significant positive and high correlation ($r = 0.749$; $p = .032$). The amount of discharged pericardial fluid had no statistically significant relationship with the other variables ($p > .050$) (Table 3). There was no statistically significant difference between the EF, as measured by the preoperative ECHO ($p = .661$), the amount of pericardial fluid drained and the EF, as measured by the postoperative ECHO ($p = .210$).

Table 1. Frequency distribution of the categorical variables

Variables	Frequency (n)	Percent (%)
Sex		
Male	3	37.5
Female	5	62.5
Symptom		
Dyspnea	6	75
Flutter	2	25
Position		
Right Lateral Decubit (RLD)	3	37.5
Right Lateral 45° (RL45)	5	62.5
Pathology		
Chronic Pericarditis	5	62.5
Hyalinized Fibrous Tissue	2	25
Other	1	12.5

Table 2. Descriptive statistics of the quantitative data

Variables	Mean ± SD	Median [Min - Max]
Age (year)	51.8 ± 12.8	56.5 [23.0 - 65.0]
EF measured by preoperative ECHO (%)	53.1 ± 3.7	52.5 [50.0 - 60.0]
Fluid measurement adjacent to the ECHO lateral wall (mm)	26.8 ± 10.1	25.0 [15.0 - 47.0]
Fluid measurement adjacent to the ECHO inferior wall (mm)	32.9 ± 10.6	35.0 [12.0 - 46.0]
Fluid measurement adjacent to the ECHO posterior wall (mm)	14.3 ± 7.0	13.0 [6.0 - 23.0]
ECHO left ventricular adjacent fluid measurement (mm)	27.8 ± 6.5	27.0 [20.0 - 36.0]
ECHO right ventricular adjacent fluid measurement (mm)	13.8 ± 4.7	15.5 [6.0 - 21.0]
Blood serum total protein level (gr/dL)	6.2 ± 0.7	6.0 [5.2 - 7.1]
Albumin level of blood serum (gr/dL)	3.5 ± 0.6	3.6 [2.5 - 4.1]
The amount of pericardial fluid drained (cc)	812.5 ± 344.1	800.0 [400.0 - 1400.0]
Total anesthesia time (min)	98.1 ± 32.7	90.0 [60.0 - 160.0]
EF as measured by postoperative ECHO (%)	58.1 ± 3.7	60.0 [50.0 - 60.0]
Chest tube removal (day)	3.1 ± 1.6	3.0 [2.0 - 7.0]
Discharge time (day)	6.1 ± 2.5	5.0 [3.0 - 10.0]

Table 3. Evaluation of the relationship between the amount of discharged pericardial fluid and the fluid measurement values

Variables	The amount of pericardial fluid drained	
	r	p
Fluid measurement adjacent to the ECHO lateral wall	-0.020	0.963
Fluid measurement adjacent to the ECHO inferior wall	0.749	0.032
Fluid measurement adjacent to the ECHO posterior wall	-0.375	0.360
ECHO left ventricular adjacent fluid measurement	-0.036	0.932
ECHO left ventricular adjacent fluid measurement	-0.339	0.411

r: Pearson correlation coefficient

The average surgical time varied depending on the patient's position (RLD or RL45) ($p=.008$). The RLD position took an average of 131.7 minutes, whereas the RL45 position took an average of 78.0 minutes (Table 4). A statistically significant positive and high correlation was found between the number of ports and the length of surgery ($r=0.788$; $p=.020$). There was no statistically significant relationship between the other variables ($p>.050$) (Table 5). There was no statistically significant difference between the preoperative and postoperative EF values ($p=.062$).

Table 4. Comparison of surgical time by position

Position	Mean \pm SD	Median (min. – max.)	Test statistic	p
Right Lateral Decubit (RLD)	131.7 \pm 24.7	120.0 (115.0 – 160.0)	t=3.931	0.008
Right Lateral 45 (RL45)	78.0 \pm 14.8	80.0 (60.0 – 100.0)		

t: Independent two-sample t-test statistic

Table 5. Evaluation of the relationship between the number of ports, surgery time, chest tube removal time and discharge times

Variables	Number of ports	Surgical time	Chest tube removal
Surgical time	r 0.788		
	p 0.020		
Chest tube removal	r -0.008	-0.112	
	p 0.986	0.793	
Discharge time	r 0.317	0.385	0.357
	p 0.444	0.346	0.386

r: Spearman's rho correlation coefficient

DISCUSSION

In the 1990s, VATS was introduced as an alternate approach for PE drainage.⁴ Although VATS was initially used solely for diagnostic purposes, it is now widely used for PE treatment.³

Various aetiological causes are found in the literature, the most common of which are cardiac surgery, malignancy and idiopathic causes. In their investigation, Sagrista-Sauleda et al. detected acute idiopathic PE in 20% of cases, iatrogenic effusions in 16% of cases and malignancy-related effusion in 13% of cases.⁵ It was found that 62.5% of

the patients in our study had chronic pericarditis in their aetiology.

Although opinions differ on the position of the patient, Fernandez et al.⁶ preferred the lateral decubitus position in their study of 16 patients and Dogusoy et al.⁷ preferred the position in which the patient was turned laterally at an angle of 45° in 44 disease groups in which they performed a pericardial window with VATS. In the present study, patients could not tolerate one-lung ventilation, especially due to limited heart function; hence, the RLD location was preferred in 37.5% of our VATS pericardial window applications. Patients with PE frequently cannot tolerate general anaesthesia with one-lung ventilation, according to Ohuchi et al.⁸ Therefore, 62.5% of patients underwent VATS in the RL45 position. Furthermore, in our study, a positive correlation was found between the RL45 position and the total anaesthesia time ($p=.008$).

Regarding access to the pericardium in VATS procedures, Dogusoy et al.⁷ preferred the 2-port approach and the 5th intercostal space; Mouton et al.¹ stated that the 3-port approach should be used and the first incision should be made through the 6th intercostal space. In our study, multiple port attempts were used in the 37.5% of the cases. When the port was inserted through the 6th intercostal gap, the proximity of the pericardium to the chest wall constituted a significant disadvantage. The area where the pericardial fenestration would be generated was exhibited with much better visualisation in cases where the intercostal space was determined as the anterior axillary line 4th intercostal space (Figure 3). Furthermore, in our study, a positive correlation was found between the number of ports and the total anaesthesia time. The speed of conversion to open thoracotomy is another advantage of using the Uniportal approach. To convert a Uniportal incision into a thoracotomy, it is sufficient to enlarge the incision posteriorly and insert a thoracic retractor.⁹

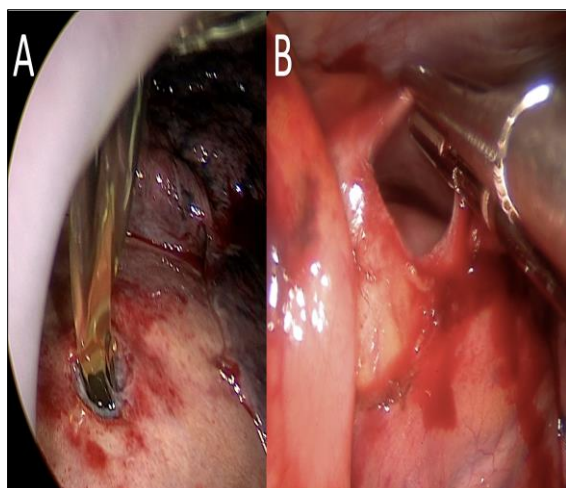


Figure 3. Fenestration opened on the pericardium (A) High flow drainage of PE from the first perforation area on the pericardium; (B) Fenestration area opened on the pericardium.

To the best of our knowledge, there are few studies in the literature comparing the amount of pericardial fluid measured by preoperative ECHO with the amount of fluid drained intraoperatively. Unlike our study, Caspari et al. compared the measurements made with ECHO with the amount of fluid drained during pericardiocentesis performed with ECHO.¹⁰ In our study, a statistically significant correlation was found between the amount of drained pericardial fluid and the measurement of the fluid near the inferior wall.

In pericardial windows performed with VATS, the decision to switch to thoracotomy due to complications is very important. Especially in malignant PEs, the differential diagnosis of myocardial injury should be made if the draining fluid is haemorrhagic in colour. In this type of case, when in doubt, abort the VATS PPF and complete the procedure with a thoracotomy. Conversion to open surgery should never be viewed as a failure of VATS; rather, it should be viewed as a means of ensuring patient safety and avoiding an unanticipated resection.⁹ In our study, after draining the haemorrhagic fluid, an anterior thoracotomy was performed in one patient with the suspicion of cardiac injury. Moreover, the existence of pleural adhesions is a relative indication that VATS should be terminated. Pleural adhesions are accepted as an indication for thoracotomy in terms of prolonging the anaesthesia and operative times, but postoperative pain is greater, wound infections are more common and hospital stay is longer in patients who have undergone thoracotomy.

Fibla et al. found that the average length of drainage in patients with a pericardial window opening with VATS was 3.5 days.¹¹ This duration was 5.3 days in a study by Dogusoy et al.⁷ In our study, the average amount of time it took to remove the chest tube was 3.1 days, and the patients were discharged after 6.1 days.

In their series of patients who underwent a pericardial window due to massive PE, Bary et al. encountered intraoperative and postoperative complications, such as bleeding (9%), cardiac injury (13%), air leak due to lung injury (11%), atelectasis (9%) and the recurrence of PE (5.6%).¹² They did not report any intraoperative mortality, but their 30-day mortality rate was 11%.¹² In the cases in our study, only one thoracotomy was conducted due to suspicion of bleeding, although thoracotomy confirmed the presence of haemorrhagic fluid. There was no morbidity or mortality.

Nonetheless, our study has some limitations. The small sample size and retrospective design of the study were the main limitations. In addition, the study was conducted using data from a single-centre. Therefore, further large-scale, multi-centre, prospective studies are required to confirm these findings.

In conclusion, the VATS PPF application is a safe method for PE patients. Pericardial fluid should be measured with the preoperative ECHO, and the quality of the fluid should be assessed. The pericardial window procedure can be conducted easily using Uniport VATS in one-lung ventilation and the RL45 position.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Ethics Committee Permission

The study protocol was approved by the Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee (Date: 11.03.2021 and approval no: OMÜKAEK:2021/125).

Authors' Contributions

Concept/Design: SG, SBD. Data Collection and/or Processing: SG, NGT. Data analysis and interpretation: SG,

SBD. Literature Search: SG, SBD, NGT. Drafting manuscript: SG, SBD. Critical revision of manuscript: SG, SBD. Supervision: SBD.

REFERENCES

1. Mouton W, Miirmann J, Mouton K. Survival Following Video-Assisted Thoracic and Mini-Thoracotomy Pericardial Fenestration. *Int Surg*. 2018;103(3-4):222-226.
2. Georghiou G, Stamler A, Sharoni E, et al. Video-assisted thoracoscopic pericardial window for diagnosis and management of pericardial effusions. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(2):607-610.
3. Geissbuhler K, Leiser A, Fuhrer J, Ris H. Video-assisted thoracoscopic pericardial fenestration for loculated or recurrent effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14(4):403-408.
4. Miller J. Therapeutic Thoracoscopy - New Horizons for an Established Procedure. *Ann Thorac Surg*. 1991;52(5):1036-1037.
5. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *New Engl J Med*. 1999;341(27):2054-2059.
6. Fernandez J, Robles R, Acosta F, Sansano T, Parrilla P. Cardiovascular changes during drainage of pericardial effusion by thoracoscopy. *Brit J Anaesth*. 2004;92(1):89-92.
7. Dogusoy I, Koc T, Demirbag H, et al. Comparison of VATS and thoracotomy in treatment of patients with pericardial effusion. *Turk Gogus Kalp Dama*. 2011;19(4):607-612.
8. Ohuchi M, Inoue S, Ozaki Y, Namura Y, Ueda K. Single-trocar thoracoscopic pericardio-pleural fenestration under local anesthesia for malignant pleural effusion: a case report. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):136.
9. Gonzalez-Rivas D, Stupnik T, Fernandez R, et al. Intraoperative bleeding control by uniportal video-assisted thoracoscopic surgerydagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):17-24.
10. Caspari G, Bartel T, Mohlenkamp S, et al. [Contrast medium echocardiography-assisted pericardial drainage]. *Herz*. 2000;25(8):755-760.
11. Fibla J, Molins L, Mier J, Vidal G. Pericardial window by videothoracoscope in the treatment of pericardial effusion and tamponade. *Cir Esp*. 2008;83(3):145-148.
12. Bary M, Abdel-aal K, Mohamed R, Abdel-maboud A, Helmy A. Video-assisted thoracoscopic pericardial window for massive pericardial effusion: South Egypt experience. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;25(1):73-78.

The Effects of COVID-19 in Chronic Kidney Disease: Progression and Increased Severity of Chronic Inflammatory

COVID-19 Enfeksiyonunun Kronik Böbrek Hastalığında Progresyon ve Kronik İnflamasyon Şiddetine Etkileri

Hasan Esat Yücel¹  Naime Meriç Konar² 

ÖZ

Amaç: SARS-COV-2 (Şiddetli akut Solunum Sendromu Virüsü), geniş bir organotropizme sahiptir. Baskın olarak pulmoner sistemi tutsa da, böbreklerde yaygın olarak tutulmaktadır. Kronik böbrek hastalarında (KBH), akut böbrek hasarını ve mortaliteyi artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak hayatta kalan ve diyalizsiz takipte olan hastalarda progresyon ve kronik inflamasyon şiddetine etkileri henüz bilinmemektedir. Çalışmadaki amacımız post-COVID KBH'da böbrek fonksiyonlarını ve kronik inflamasyon şiddetini araştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirildi. COVID-KBH(n=54) ve NON-COVID KBH (kontrol grubu) (n=60) olmak üzere, iki grup oluşturuldu. Grupların bazal Kan Üre Azotu (BUN), Üre, Kreatin (Cre), Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), Beyaz kan hücresi (WBC), Nötrofil (Neu), Lenfosit (Ly), Trombosit (Plt), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) ve Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) seviyeleri incelendi ve karşılaştırıldı. Akut enfeksiyondan 6 ay sonra olmak üzere, gruplarda aynı parametrelerin değişimleri incelendi.

Bulgular: COVID-KBH grubunda akut enfeksiyondan 6 ay sonra Cre (p=0.002) ve PLR'de artış(p=0.02), Ly(p=0.037) ve GFR'de (p=0.001) azalma görüldü. NON-COVID grubunda herhangi bir değişiklik tespit edilmedi. COVID grubunda PLR ve NLR ile BUN, Üre ve Cre arasında pozitif korelasyon, GFR ile negatif korelasyon izlendi. NON-COVID grubunda ise NLR ile sadece BUN arasında pozitif korelasyon izlendi.

Sonuç: SARS-COV-2 ile enfekte olup hayatta kalan ve diyalizsiz takipte olan kronik böbrek hastalarında, progresyon ve kronik inflamasyon şiddeti artmıştır.

Anahtar Kelimeler: kronik böbrek hastalığı; kronik inflamasyon şiddeti; progresyon; SARS-COV-2

ABSTRACT

Purpose: SARS-COV-2 (Severe acute Respiratory Syndrome Virus) has a wide organotropism. Although it predominantly affects the pulmonary system, it is commonly involved in the kidneys. Studies have shown that it increases acute kidney injury and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). However, its effects on the progression and severity of chronic inflammation in patients who survived and were followed up without dialysis are not yet known. Our aim in the study is to investigate kidney functions and the severity of chronic inflammation in post-COVID CKD.

Materials and Methods: The study was carried out retrospectively. Two groups were created as COVID-CKD(n=54) and NON-COVID CKD (control group)(n=60). Basal Blood Urea Nitrogen (BUN), Urea, Creatinine (Cre), Glomerular Filtration Rate (GFR), White Blood Cell (WBC), Neutrophil (Neu), Lymphocyte (Ly), Platelet (Plt), Plt/Ly ratio (PLR), and Neu/Ly Ratio (NLR) levels were analyzed and compared. Changes in the same parameters were analyzed in the groups, 6 months after the acute infection.

Results: An increase in Cre (p=0.002) and PLR (p=0.02) and a decrease in Ly (p=0.037) and GFR (p=0.001) were observed 6 months after acute infection in the COVID-CKD group. No changes were detected in the NON-COVID group. A positive correlation was found between PLR-NLR and BUN, Cre, and Urea, whilst a negative correlation was detected between PLR-NLR and GFR.

Conclusions: Progression and severity of chronic inflammation increased in SARS-COV-2 infected-survivor, non-dialysis followed-up CKD patients.

Keywords: chronic inflammation severity; chronic kidney disease; progression; SARS-COV-2

Received: 31.05.2022; Accepted: 22.07.2022

¹ Kirsehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kirsehir, Turkey.

² Kirsehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kirsehir, Turkey.

Corresponding Author: Naime Meriç Konar, Kirsehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kirsehir, Turkey. e-mail: naime.konar@ahievran.edu.tr

How to cite: Yücel HE, Konar NM. The effects of COVID-19 in chronic kidney disease: progression and increased severity of chronic inflammatory. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):203-210. DOI:10.46332/aemj.1124062

INTRODUCTION

CKD is defined as the observed abnormalities in kidney structure or kidney functions that last longer than 3 months. The most common criteria for the diagnosis are Glomerular Filtration Rate (GFR) <60 mL/DK/1.73 m² or Albumin/Creatinin Ratio (ACR) ≥ 30 mg/g.¹ Recently, CKD has increasingly prevailed and become a widespread public health problem. It results in a decline in quality of life, cardiovascular disease (CVD) at young age, malnutrition, psychological disorders, morbidity, and mortality with high hospitalization rates. Treatment costs have become expensive and abrasive.² CKD is a chronic inflammatory condition, and it occurs when the suppression of the inflammatory response is not realized or delayed. Tissue damage occurs as a result of an accumulation of pro-inflammatory mediators.^{3,4} Increased inflammation is associated with the progression of atherosclerosis, cardiovascular disease, cachexia, anemia, and end-stage renal disease.^{5,6} There are some biomarkers that are not expensive and easily measurable in the routine examination for the evaluation of chronic inflammation. Some of them could be listed as complete blood count (CBC) sub-biomarkers such as WBC, Neu, Ly, Plt, NLR, and PLR.^{7,8} A recent study has shown that NLR and PLR ratios are significantly higher in non-dialysis followed-up patients with end-stage renal disease (ESRD), and pointed out that chronic inflammation leads to activation and up-regulation of those cells.⁹ Furthermore, NLR was shown to be in negative and positive correlation with GFR and CKD stage, respectively.¹⁰ Unfortunately, Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which develops due to SARS-COV-2, causing significant morbidity and mortality in the world, has been shown to affect more than one organ, although it predominantly affects the pulmonary system.^{11,12} Kidneys are among the most commonly involved organs. It has been determined that acute renal failure (ARF) develops at a rate of 30% in hospitalized patients due to SARS-COV-2, and it also causes an increased level of acute kidney injury in patients with CKD. Hematuria, proteinuria, increase in urea and creatinine levels, renal parenchymal inflammation, and edema findings were detected in computerized tomography (CT). Acute deterioration in renal function increased in-hospital mortality 5.3 times.^{13,14} Studies have depicted that COVID-19 infection increases acute kidney

injury and mortality in CKD disease. However, its effects on the progression and severity of chronic inflammation in surviving patients are not yet known. Our aim in the study is to investigate kidney functions and the severity of chronic inflammation in post-COVID CKD patients who are in follow-up without dialysis.

MATERIALS and METHODS

Our study was carried out retrospectively. Two groups were created as COVID-CKD and NON-COVID CKD. Patients' records between March 2020 to April 2021 were included in the study. The data set was obtained from the database of Kirsehir Ahi Evran University Training and Research Hospital. CKD diagnosis was determined via the N18.9 ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) code. GFR levels were calculated with Chronic Kidney Disease Epidemiology Cooperation (CKD-EPI) formula:

Estimated GFR = $175 \times \text{standardized } S_{cr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.212$ [if black] $\times 0.742$ [if female], where GFR is expressed as mL/min/1.73 m² of body surface area⁴¹ and S_{cr} is expressed in mg/dL.¹⁵

A total of 54 and 60 patients were included in the COVID-CKD and NON-COVID CKD groups, respectively. Patients' age, gender, chronic diseases, and CKD durations (year) were recorded. The COVID-CKD group consisted of patients infected with SARS-COV-2 who survived and were followed up in the outpatient clinic. The values of the last 3 months of basal kidney function tests (BUN, Urea, Creatinine, GFR) and some complete blood count sub-markers (WBC, Neu, Ly, Plt, PLR, and NLR), which show the severity of chronic inflammation, were recorded for both of the groups. Changes in basal kidney functions and chronic inflammation markers were analyzed in the COVID-CKD group 6 months after the acute infection. The 6-month changes were also investigated in the NON-COVID group, and comparisons were made across the groups. Complete blood count analysis was performed with the electrical impedance method on the Mindray BC-6800 system in the medical biochemistry laboratory of the Ministry of Health Kirsehir Ahi Evran University Training and Research Hospital of the Republic of Turkey, and the basal kidney tests were analyzed with the electrochemical

luminescence method on the Cobas 702 Auto Analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The NON-COVID CKD group was defined as the control group in this present study, to investigate the progression and chronic inflammation.

Inclusion Criteria

- ≥ 18 years
- GFR levels of 10-60 ml/dk/1.73 m²
- Polymerase Chain Reaction (PCR)-positive, clinical, and radiological final diagnosis in the COVID group
- Being not infected with any microorganism, including COVID infection for the control group
- Being in non-dialysis followed-up with the CKD process

Exclusion Criteria

- < 18 years
- GFR levels were >60 ml/dk/1.73 m²
- GFR levels <10 ml/dk/1.73 m² and patients taking dialysis replacement therapy
- Patients with Acute COVID-19 infection
- Patients who are previously diagnosed with PCR-negative or suspected COVID
- Patients diagnosed with infectious, hypertensive crisis, hyperglycemia, myocardial infarctus /acute coronary syndrome (MI), cerebrovascular disease (CVA), metastatic malignancy, major surgical intervention, progressive liver cirrhosis, all of which are causing abrupt changes in kidney functions and CBC parameters in the last 3-months.

This study was approved by the Kırşehir Ahi Evran University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with the Approval Date of 22-06-2021 and Approval Number: 2021-11/125.

Statistical Analysis

Mean \pm standard deviation (SD) and median, minimum, and maximum values were given for quantitative variables, while frequencies (n) and percentages (%) were reported for categorical variables. Kolmogorov-Smirnov test was used for normality assumption, and Levene Test was applied for testing variance homogeneity assumption. Paired *t*-test or Wilcoxon test was applied for dependent measures. A Chi-Square Test was utilized for determining the association between COVID, NON-COVID groups and chronic diseases. Independent Samples *t*-test or Mann-Whitney U-test was performed for a comparison of values across COVID and NON-COVID groups. Mann-Whitney U-Test was also used for comparing the change between the measurements of before-COVID and 6 months after COVID. The change was defined as measurement at the 6th month after COVID – Laboratory measurement before COVID. Spearman correlation coefficients were calculated to analyze the relationship between the parameters in both COVID and NON-COVID CKD groups. IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for all analysis. The significance level was taken as 0.05.

RESULTS

Mean age was 73.18 ± 8.6 years in total, 71.54 ± 11.1 years in the COVID-CKD group; while 74.65 ± 5.4 years in the NON-COVID-CKD group ($p=0.066$). No significance was found between the groups in terms of gender, duration of CRF, chronic diseases, baseline renal function tests, and baseline WBC, Neu, Ly, Plt, NLR, and PLR levels ($p>0.05$, for all) (Table 1).

Statistically significant differences were found between baseline values and Cre ($p=0.002$), GFR ($p=0.001$), Ly ($p=0.037$) and PLR ($p=0.02$) measurements taken at 6 months post-infection in the COVID-19 group, while GFR and Ly values showed a significant decrease in the 6 months after COVID. Cre and PLR values were observed to increase significantly (Table 2). In the NON-COVID group, however, no significant change was observed in any of the parameters at the 6th month ($p>0.05$, for all) (Table 3). Results of the analysis of investigating the changes in pre-COVID and post-COVID values across the groups revealed that PLR values in the COVID-19 group were

found to be significantly higher than the PLR values in the NON-COVID group (p=0.023). Similarly, the 6th month Cre values in the COVID group were significantly higher

than the 6 months post creatinine values of the NON-COVID group (p=0.013), while GFR levels were found to be significantly lower (p=0.007) (Table 4).

Table 1. Demographic, comorbidity characteristics and laboratory parameters of the groups

Variable	COVID-CKD (n=54)		NON-COVID CKD (n=60)		p-value
Age (Year)	74.59 ± 5.835		71.54 ± 11.113		0.066
Gender (M/F)(%)	(43/37)		(25/30)		0.711
CKD Duration (year)	3.65 ± 1.43		4.067 ± 1.625		0.137
HT	51 (0.46)		60 (0.54)		0.064
DM	27 (0.46)		32 (0.54)		0.722
CAD	23 (0.43)		31 (0.57)		0.333
COPD	4 (0.29)		10 (0.71)		0.133
Laboratory parameters	Mean ± SD	Median [Min- Max]	Mean ± SD	Median [Min-Max]	p-value
BUN	29.019 ± 10.865	28 [10-75]	32.209 ± 14.241	27 [14 - 78]	0.629*
UREA	62.759 ± 23.375	60 [23- 161]	69.35 ± 30.260	58.5 [30 - 166]	0.668*
CRE	1.513 ± 0.522	1.345 [0.96- 3.47]	1.472 ± 0.428	1.41 [0.96 - 3.42]	0.980*
GFR	43.889 ± 10.897	47 [18- 59]	43.35 ± 9.995	46 [17 - 61]	0.501*
WBC	8.371 ± 2.679	7.955 [2.08 - 14.98]	8.367 ± 2.183	8.12 [3.9 - 14.12]	0.993**
Neu	5.375 ± 2.263	4.87 [0.69 - 13.09]	5.240 ± 1.831	5.025 [1.96 - 10.49]	0.849*
Ly	2.084 ± 1.012	1.91 [0.43 - 5.71]	2.213 ± 0.805	1.97 [1.08 - 4.15]	0.452**
Plt	252.17 ± 72.201	262.5 [121 - 464]	246.933 ± 65.193	233.5 [140 - 433]	0.685**
NLR	3.236 ± 2.266	2.55 [0.68 - 11.33]	2.575 ± 1.154	2.19 [0.95 - 5.79]	0.213*
PLR	151.336 ± 107.467	122.265 [21.1 - 753.4]	123.9 ± 51.247	110.26 [52.04 - 326.05]	0.189*

COVID: Corona Virus Disease; HT: Hypertension; DM: Diabetes Mellitus; CAD: Coronary Artery Disease; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; BUN: Blood Urea Nitrogen; Cre: Creatinin; GFR: Glomerular Filtration Rate;WBC:White Blood Cell; Neu: Neutrophil; Ly: Lymphocyte; Plt:Platelet; NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio; PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio

*: Independent samples t –test

**: Mann-Whitney U Test

Table 2. Changes between basal and 6-month after COVID of laboratory parameters in COVID CKD group

Laboratory Parameters	Basal values before		At 6 th month after		p-value
	Mean ± SD	Median [Min-Max]	Mean ± SD	Median [Min- Max]	
BUN	29.019 ± 10.86	28 [10- 75]	33.074 ± 18.889	25 [12. 95]	0.212**
UREA	62.759 ± 23.375	60 [23-161]	71.37 ± 40.645	54 [20. 205]	0.228**
CRE	1.513 ± 0.522	1.345 [0.96 - 3.47]	1.68 ± 0.713	1.46 [1 . 4.22]	0.002**
GFR	43.889 ± 10.897	47 [18-59]	40.537 ± 13.255	43.5 [11. 72]	0.001**
WBC	8.371 ± 2.679	7.955 [2.08 - 14.98]	8.324 ± 3.126	8.165 [2.69 - 20.23]	0.53*
Neu	5.375 ± 2.263	4.87 [0.69 - 13.09]	5.577 ± 2.708	5.18 [1.45 - 15.37]	0.935*
Ly	2.084 ± 1.012	1.91 [0.43 - 5.71]	1.889 ± 0.850	1.76 [0.34 - 4.49]	0.037*
Plt	252.17 ± 72.201	262.5 [121 - 464]	269.19 ± 95.835	256.5 [95 - 484]	0.102*
NLR	3.236 ± 2.266	2.55 [0.68 - 11.33]	3.893 ± 4.960	2.7 [0.94 - 36.7]	0.221*
PLR	151.336 ± 107.467	122.265 [21.1 - 753.4]	183.82 ± 192.948	144.44 [25 - 1438]	0.02*

BUN:Blood Urea Nitrogen;Cre:Creatinin;GFR:Glomerular Filtration Rate;WBC:White Blood Cell;Neu:Neutrophil;Ly:Lymphocyte;Plt:Platelet;NLR:Neutrophil/Lymphocyte Ra-tio;PLR:Platelet/Lymphocyte Ratio

*: Wilcoxon Test

**: Paired- t Test

Table 3. Changes between basal and 6-month after COVID of laboratory parameters in NON-COVID CKD group

Laboratory Parameters	Basal values before		At 6 th month after		p-value
	Mean ± SD	Median [Min - Max]	Mean ± SD	Median [Min - Max]	
BUN	32.209 ± 14.240	27 [14 - 78]	30.691 ± 12.582	26 [15 - 68]	0.147*
UREA	69.35 ± 30.259	58.5 [30 - 166]	65.417 ± 27.066	55 [32 - 146]	0.085*
CRE	1.472 ± 0.438	1.41 [0.96 - 3.42]	1.485 ± 0.559	1.375 [0.98 - 4.24]	0.871*
GFR	43.35 ± 9.995	46 [17 - 61]	43.841 ± 10.979	44.315 [13 - 69]	0.586**
WBC	8.367 ± 2.183	8.12 [3.9 - 14.12]	8.507 ± 2.580	7.98 [4.08 - 16.07]	0.517**
Neu	5.240 ± 1.831	5.025 [1.96 - 10.49]	5.304 ± 1.909	5.2 [1.9 - 11.03]	0.392*
Ly	2.213 ± 0.805	1.97 [1.08 - 4.15]	2.273 ± 0.911	1.965 [0.95 - 4.18]	0.651*
Plt	246.933 ± 65.193	233.5 [140 - 433]	248.1 ± 61.225	234.5 [135 - 435]	0.255*
NLR	2.575 ± 1.154	2.19 [0.95 - 5.79]	2.593 ± 1.103	2.21 [0.45 - 5.03]	0.334*
PLR	123.900 ± 51.247	110.26 [52.04 - 326.05]	122.026 ± 47.316	115.415 [56.2 - 338.94]	0.842*

BUN:Blood Urea Nitrogen;Cre:Creatinin;GFR:Glomerular Filtration Rate;WBC:White Blood Cell;Neu:Neutrophil;Ly:Lymphocyte;Plt:Platelet;NLR:Neutrophil/Lymphocyte Ra-tio;PLR:Platelet/Lymphocyte Ratio

*: Wilcoxon Test

**: Paired- t Test

Table 4. Change analysis results across COVID and NON-COVID CKD groups (Change = Laboratory values at 6th month after COVID – Values before COVID)

Difference Laboratory Pa- rameters	NON-COVID		COVID		p-value
	Mean ± SD	Median [Min / Max]	Mean ± SD	Median [Min / Max]	
WBC	0.14 ± 1.664	-0.075 [-3.13 / 7.19]	-0.047 ± 3.047	-0.07 [-6.38 / 9.94]	0.403*
NEU	0.065 ± 1.687	0.145 [-4.7/ 6.36]	0.201 ± 3.000	0 [-6.36 / 10.5]	0.746*
LY	0.06 ± 0.594	0.025 [-1.08 / 2.14]	-0.195 ± 0.758	-0.175 [-1.94 / 2.19]	0.052*
PLT	1.167 ± 38.651	2 [-119 / 84]	17.019 ± 73.642	12 [-144 / 261]	0.254*
NLR	0.028 ± 0.936	0.05 [-4.33 / 1.8]	0.657 ± 5.290	0.145 [-8.42 / 33.84]	0.376*
PLR	-1.874 ± 35.388	2.32 [-135.02/ 64.17]	32.482 ± 188.869	12.815 [-265.25 / 1275.15]	0.023*
BUN	-1.642 ± 10.150	-1 [-31 / 25]	4.056 ± 13.730	0 [-20 / 49]	0.118*
URE	-3.933 ± 21.410	-3 [-67 / 52]	8.611 ± 29.416	-0.5 [-43 / 106]	0.077*
CRE	0.013 ± 0.249	0.025 [-0.44 / 0.96]	0.167 ± 0.388	0.07 [-0.64 / 1.95]	0.013*
GFR	0.491 ± 6.941	-0.5 [-12 / 18]	-3.352 ± 7.479	-4 [-22 / 15]	0.007*

BUN: Blood Urea Nitrogen; Cre:Creatinin; GFR:Glomerular Filtration Rate; WBC:White Blood Cell; Neu:Neutrophil; Ly:Lymphocyte; Plt:Platelet; NLR:Neutrophil/Lymphocyte Ra-tio; PLR:Platelet/Lymphocyte Ratio

*: Mann-Whitney U Test

In terms of the results of the correlation analysis of the 6th-month values of the groups, a positive correlation was found between NLR and BUN values in the NON-COVID group. As NLR values increase, BUN values also increase (p=0.049). Furthermore, a negative correlation was observed between Ly and BUN (p=0.001) and UREA (p=0.004) and a positive correlation with GFR (p=0.027) in the COVID group. As the lymphocyte levels of the patients increased, urea and urea values decreased and GFR values increased. There was a positive correlation between

NLR and BUN (p=0.003), UREA (p=0.003), and Cre (p=0.01) values in the mentioned group, and a negative correlation was found with GFR (p=0.014) values. As NLR values increased, BUN, UREA, and Cre values increased and GFR values decreased. Similarly, positive correlations between PLR and BUN (p=0.002), UREA (p=0.002) and Cre (p=0.046), and a negative correlation with GFR (p=0.024) values were found. As the PLR values of the individuals increased, BUN, UREA, and Cre values increased and GFR values decreased (Table 5).

Table 5. Correlation analysis results of the 6th month values of the groups

GROUPS	VARIABLE	BUN	UREA	CRE	GFR
NON-COVID GROUP	WBC	0.061 (0.642)	0.056 (0.671)	0.063 (0.63)	-0.049 (0.708)
	NEU	0.141 (0.283)	0.135 (0.305)	0.117 (0.372)	-0.112 (0.396)
	LY	-0.09 (0.494)	-0.091 (0.49)	-0.054 (0.683)	0.036 (0.788)
	PLT	-0.095 (0.468)	-0.113 (0.389)	-0.161 (0.218)	0.032 (0.808)
	NLR	0.258 (0.049)	0.254 (0.052)	0.187 (0.156)	-0.195 (0.138)
	PLR	0.103 (0.434)	0.093 (0.48)	0.033 (0.8)	-0.099 (0.451)
COVID GROUP	WBC	0.019 (0.894)	0.015 (0.915)	0.071 (0.611)	-0.077 (0.579)
	NEU	0.166 (0.23)	0.165 (0.232)	0.181 (0.192)	-0.187 (0.175)
	LY	-0.428 (0.001)	-0.438 (0.001)	-0.304 (0.025)	0.300 (0.027)
	PLT	0.056 (0.688)	0.053 (0.706)	-0.08 (0.568)	0.059 (0.671)
	NLR	0.393 (0.003)	0.392 (0.003)	0.347 (0.01)	-0.334 (0.014)
	PLR	0.414 (0.002)	0.413 (0.002)	0.272(0.046)	-0.307 (0.024)

BUN: Blood Urea Nitrogen; Cre:Creatinin; GFR:Glomerular Filtration Rate; WBC:White Blood Cell; Neu:Neutrophil; Ly:Lymphocyte; Plt:Platelet; NLR:Neutrophil/Lymphocyte Ratio; PLR:Platelet/Lymphocyte Ratio

DISCUSSION

Our study is the first to investigate the progression and severity of chronic inflammation in SARS-COV-2 infected-survivors, non-dialysis followed-up CKD patients. Chronic inflammation has an important role in the initiation and progression of various diseases such as diabetes

mellitus (DM), cardiovascular disease, and chronic kidney disease (CKD). As the severity of chronic inflammation increases in CKD patients, progression accelerates.¹⁶ The primary endpoint of our study is the progression in COVID patients. The most important findings are the increase in Creatinin (p=0.002) and the decrease in GFR (p=0.001)

(Table 2). The secondary endpoint was the increased severity of chronic inflammation. PLR indicates systemic and chronic inflammation. It is an important participant in thrombosis. It is a biomarker that can be detected very easily in practice.¹⁷ Studies have reported that platelet distribution, number, volume, and PLR are associated with poor prognosis in systemic inflammatory diseases.^{18,19} In a retrospective study conducted by Rong et al., it was shown that as the difference in PLR ratios during diagnosis and follow-up of 30 patients infected with SARS-COV-2 increased, the length of stay was prolonged, and the clinical severity increased, and the prognosis was adversely affected.²⁰ The increase in PLR is associated with increased aggregation. Studies have shown that SARS-COV-2 increases coagulation and aggregation.²¹ Ahbap et al., on the other hand, found a correlation between chronic inflammation and PLR and NLR in patients with end-stage renal disease who were non-dialysis followed-ups. As the ratios of PLR and NLR increased, the severity of chronic inflammation increased.²² Sarkar et al. pointed out in their meta-analysis study that PLR is an important prognostic indicator in COVID-19, and mortality increases as PLR increases during the first admission with acute infection.²³ In our study, PLR was found to be significantly higher in the follow-up (6th month) in patients infected with SARS-COV-2 (Table 2). However, as PLR increased, BUN, UREA, and Cre increased, while GFR decreased (Table 5). No change was detected in the NON-COVID group (Table 3). This indicates the increased severity and progression of chronic inflammation due to SARS-COV-2. Lymphopenia is a very common finding in COVID-19. It shows an inadequate immune response against the viral pathogen.²⁴ As the severity of the disease and the mortality rate increased, a lower number of lymphopenia was observed. From the onset of symptoms, less than 20% lymphocyte ratio was detected on days 10-12th and less than 5% on days 17-19th, demonstrating that it has a poor prognosis by Tan et al.^{25,26} However, low lymphocyte counts in patients with chronic kidney disease have been found to reflect a deterioration in nutritional status, and malnutrition was observed to cause negative kidney outcomes.^{27,28} Patients infected with SARS-COV-2 are at risk of malnutrition due to decreased food intake, increased catabolism due to increased inflammation, decreased mobility, advanced age, and comorbid-

ities.²⁹ In the cohort study of 450 COVID-19 cases conducted by Qin et al., it was found that as the severity of the disease increased, there was an increase in NLR and a decrease in the number of lymphocytes.²⁵ NLR is an independent risk factor for disease severity in COVID-19.³⁰ Although it was not statistically significant, NLR increased at the 6th month in SARS-COV-2 infected group ($p=0.221$) (Table 2). While a positive correlation was found between NLR and BUN in NON-COVID only, a positive correlation was found with BUN, UREA, and Cre, and a negative correlation with GFR in the COVID group (Table 5). Yoshitomi et al. suggested in their prospective study that GFR was negatively correlated with NLR, and it was an important marker in predicting the progression of the disease by increasing the severity of chronic inflammation.³¹ Patients in the NON-COVID group also had chronic inflammation. However, no significant change measured after 6 months may indicate that the inflammation is more controlled, or longer follow-up may be required. At this point, the role of SARS-COV-2 is important. In its pathogenesis, incomplete healing, the inability of anti-inflammatory systems to control pro-inflammation, and consequently increased chronic interstitial inflammation may have caused glomerulotubular damage due to chronic micro thrombotic angiopathies. Patients with chronic kidney disease are fragile. Patients infected with SARS-COV-2 are at increased risk of chronic inflammation severity and progression. We recommend careful evaluation by clinicians of CKD patients recovering from COVID-19 with the help of the findings of this current study. Understanding the natural history of the disease is essential for improving outcomes in this patient population. In this study, we propose close follow-up and the development of new treatment strategies. Moreover, better conservative care, being more careful against infections, good regulation of chronic diseases, and adequate and balanced nutrition are recommended. However, in the study, we only searched and focused on some leukocyte sub-markers as a marker of increased chronic inflammation. We recommend testing for sedimentation, C-reactive protein (CRP), MPV (mean platelet volume), MPV/Plt, and IL-6 levels. We also recommend investigating a complete urinalysis, hematuria, and proteinuria levels, which show the progression from another perspective.

Limitations

Unfortunately, due to the ongoing pandemic, the routine treatment of surviving patients' admissions to outpatient follow-ups has also decreased. Therefore, the small sample size and the single-center nature of the study appear to be important limitations. We recommend conducting multi-center studies with at least 1-year follow-up and a larger sample size.

To conclude up, SARS-COV-2 causes an increase in PLR and a decrease in Ly levels in CKD patients who are under dialysis follow-up, increasing the severity of chronic inflammation and thus accelerating its progression.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

We would like to thank the information processing team of Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hospital, who contributed to the collection of data, the medical secretaries who recorded the diagnosis, examination, and treatment of the patients in the service and intensive care units, and all the health workers who provided treatment services.

Ethics Committee Permission

This study was approved by the Kırşehir Ahi Evran University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with the Approval Date of 22-06-2021 and Approval Number: 2021-11/125.

Authors' Contributions

Concept/Design: HEY. Data Collection and/or Processing: HEY. Data analysis and interpretation: NMK. Literature Search: HEY. Drafting manuscript: HEY, NMK. Critical revision of manuscript: HEY, NMK.

REFERENCES

1. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet*. 2016;388(10041):276-284.

2. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *The Lancet*. 2017;390(10105):1888-1917.
3. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl_1):4-9.
4. Liu WC, Zheng CM, Lu CL, et al. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;450:135-144.
5. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Inflammation in chronic kidney disease. In: Sayegh MH (ed), *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders, 2010;183-197.
6. Pahl MV, Vaziri ND. Immune function in chronic kidney disease. Kimmel PL, Rosenberg ME. *Chronic Renal Disease*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2015:285-297.
7. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N et al. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012. Ankara, Türk Nefroloji Derneği Yayınları;2013:743-800.
8. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes care*. 1998;21(4):518-524.
9. Li P, Xia C, Liu P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in non-dialysis patients with end-stage renal disease (ESRD). *BMC Nephrol*. 2020;21(1):1-8.
10. Tonyali S, Ceylan C, Yahsi S, Karakan MS. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? *Ren Fail*. 2018;40(1):209-212.
11. Zhou F, Yu T, Du R, 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(10229):1054-1062.
12. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
13. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1193-1194.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
16. Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases. *Circ J*. 2011;75(12):2739-2748.
17. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets*. 2016;27(2):178-183.
18. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions. *Thromb Haemost*. 2007;98(10):852-857.
19. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009;197(4):466-472.
20. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533-1541.
21. Kuppalli K, Rasmussen AL. A glimpse into the eye of the COVID-19 cytokine storm. *EBio Medicine*. 2020;55(102789).

22. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2016;85(4):199-208.
23. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):211-221.
24. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1063-1069.
25. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768.
26. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):33.
27. Dzieniszewski J, Jarosz M, Szczygieł B, et al. Nutritional status of patients hospitalised in Poland. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(4):552-560.
28. Kuo IC, Huang JC, Wu PY, Chen SC, Chang JM, Chen HC. A low geriatric nutrition risk index is associated with progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2017;9(11):1228.
29. Carretero Gómez J, Mafé Nogueroles MC, Garrachón Vallo F, Escudero Álvarez E, Maciá Botejara E, Miramontes González JP; en representación del grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Inflammation, malnutrition, and SARS-CoV-2 infection: a disastrous combination. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(8):511-517.
30. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-e12.
31. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2019;41(1):238-243.

Periferik Sinir Yaralanmaları ve Rejenerasyonu

Peripheral Nerve Injuries and Regeneration

Işın ALKAN¹  *Esra* BEKAR²  *Berrin Zuh*al ALTUNKAYNAK³ 

ÖZ

Periferik sinirler merkezi sinir sistemi ve periferik organlar arasındaki motor ve duyu uyarımını sağlayan hedef organda yarıdıkları fonksiyonlara göre isimlendirilen çeşitli sinir liflerinden oluşan sistemdir. Travmalara oldukça açık bulunan periferik sinirlerde farklı sebepler ile yaralanmalar gözlemlenir. Bu şekilde periferik sinirlerde oluşabilecek hasar kişinin motor ve duyu uyarımını olumsuz etkilemektedir. Periferik yaralanmaların ardından periferik sinirde hasara bağlı olarak dejeneratif süreçler başlatılır. Aksonal devamlılığı kesintiye uğratabilecek derecedeki yaralanmalarda aksonda sinir fonksiyonunun devamlılığı için gereken metabolik olaylar gerçekleşemediği için distal kısımlar dejenerasyona uğrar. Periferik sinir rejenerasyonunda Schwann hücre dediferansiyasyonu, proliferasyonu ve remiyelinizasyon önemli rol oynar. Rejeneratif süreç ise oldukça fazla faktörün bir arada çalıştığı bir süreçtir. Bu derlemede, periferik sinirde meydana gelen yaralanmaların ardından gerçekleşen rejenerasyon süreci, ayrıca rejenerasyona etki eden nörotrofik faktörler ve tedavi sürecinde kullanılan farklı metotların etki mekanizmalarına değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: nörotrofik faktör; periferik sinir dejenerasyonu; periferik sinir rejenerasyonu; schwann hücresi

ABSTRACT

Peripheral nerves are a system consisting of various nerve fibers named according to the functions they stimulate in the target organ that provides motor and sensory stimulation between the central nervous system and peripheral organs. Peripheral nerves, which are quite open to trauma, are injured for different reasons. Damage to the peripheral nerves negatively affects the motor and sensory stimulation of the person. After peripheral injuries, degenerative processes are initiated due to damage to the peripheral nerve. In injuries that interrupt the axonal continuity, the distal parts of the axon degenerate because the metabolic events required for the continuity of the nerve function cannot occur in the axon. Schwann cell dedifferentiation, proliferation and remyelination play an important role in peripheral nerve regeneration. The regenerative process is a process where many factors work together. In this review, the regeneration process after peripheral nerve injuries, neurotrophic factors affecting regeneration and the mechanisms of action of different methods used in the treatment process are discussed.

Keywords: neurotrophic factor; peripheral nerve degeneration; peripheral nerve regeneration; schwann cell

Gönderilme tarihi: 28.07.2021; Kabul edilme tarihi: 24.03.2022

¹ Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Nevşehir, Türkiye.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

³ Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Işın Alkan, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Nevşehir, Türkiye. e-posta: isinsuaydin@gmail.com

Makaleye atf için: Alkan I, Bekar E, Altunkaynak BZ. Periferik sinir yaralanmaları ve rejenerasyonu. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):211-219. DOI:10.46332/aemj.975395

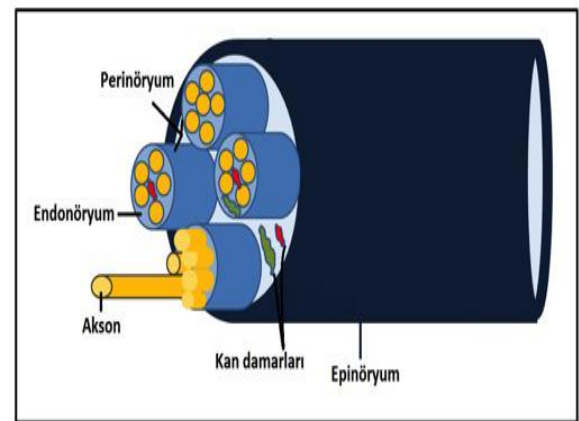
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ

Periferik sinir sistemi organlar ve merkezi sinir sistemi arasında iletimden sorumlu motor, duyu ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde görevli viseral, kranial ve spinal sinirler ile nöronların bir araya gelerek oluşturdukları ganglionlardan oluşan sinir sistemidir.¹

Sinir hücreleri hücre gövdesi olan perikaryonlar, perikaryondan çıkan ve mikrotübüller ile desteklenen uzantılar olan dendrit ve aksonlardan meydana gelmektedir. Bu sistem içerisinde sinir hücrelerinin yanı sıra sinir hücrelerini destekleyen uydu hücreleri yer alır. Schwann hücresi sinirin miyelinli hale gelerek, uyarının daha hızlı iletilmesine olanak sağlar. Bir μm 'den büyük çaplı somatik sinir liflerinin hemen hepsi miyelinli iken, 1 μm 'den kısa aksonlar genellikle miyelinsizdir. Sinir lifleri miyelinli ya da miyelinsiz olabilmesine rağmen, periferik sinir sisteminde her sinir lifinde aksonlar mutlaka uç uca dizilmiş Schwann hücreleri ile sarılmışlardır.² Miyelinli sinir liflerinde tek bir akson tek bir Schwann hücresi tarafından çevrelendiğinde ortalama 80 katlı bir miyelin kılıf oluşturmaktadır, miyelinsiz sinirlerde ise tek bir Schwann hücresi akson çapı ortalama 0.15-2 μm olan bir grup aksonu sarmaktadır.¹

Miyelin kılıfın gelişimi gebeliğin 12-18. haftalarında başlamaktadır ve doğum sonrası değişken hızlarda devam etmektedir. Miyelin esas olarak merkezi sinir sisteminde oligodentrositlerin, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücrelerinin plazma membranlarından oluşmaktadır. Miyelinin yapısı diğer plazma membranlarına benzemekle birlikte, %75 lipid ve %25 proteinden meydana gelmesi nedeniyle içerik açısından farklıdır.³ Miyelin tabaka içerisinde kolesterol, galaktoserebrosid, sülfatid ve gangliosid bulunur.⁴ Miyelin tabaka içerisinde bulunan lipidlerin %20-30'unu oluşturan kolesterol bu çok tabakalı yapının durağan şekilde kalmasını sağlamaktadır. Periferik sinir sistemi miyelininin %20-30'unu oluşturan proteinler, çoğunlukla glikoprotein yapısındadır. P-glikoprotein (Po), periferik miyelin protein 22 (PMP22), miyelin-asosiyasyon glikoprotein (MAG), epitelyal kadherin ve periaksin baskın olarak bulunan glikoproteinlerdir.⁴

Periferik sinirler ve Schwann hücreleri etraflarını saran bağ dokusu sayesinde bir arada, sabit tutulurlar.⁵ Bağ dokusu, enine kesilmiş bir sinirin kesit alanının %25-85 kadarını oluşturmaktadır ve bu oran sinir ile yer aldığı bölgeye göre değişmektedir. Eklem bölgelerinde bu oranın arttığı bilinmektedir. Periferik sinirler morfolojik ve anatomik yapılarına göre üç ayrı destek bağ dokusu tabakası ile kuşatılmıştır (Şekil 1). Endonöryum tabakası mezoderm kaynaklı gevşek bağ dokusu olup her bir sinir lifini çevrelemektedir. Endonöryum içerisinde mukopolisakkarit temel madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemini barındırmaktadır. Çevrelediği alan içerisindeki bölgede sinir işlevleri için uygun bir ortam sağlar.⁶ Perinöryum ise özelleşmiş bağ dokusudur ve yassı perinöral hücreler tarafından oluşturulmuş olan çok katlı bir tabakadır. Perinöryum sinir liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu fasikülün etrafını sarar. Perinöryum travmalara karşı bir bariyer görevi görürken; aynı zamanda kan-sinir bariyerinden sorumlu olan yapıdır.⁷ Periferik siniri en dıştan kuşatan bağ dokusu tabakası ise epinöryum adını almaktadır. Epinöryum kollajen tip I-III, elastik lifler, fibroblastlar ve değişen oranlarda yağ dokusundan meydana gelmiştir. Epinöryumun görevi, fasikülleri ekstremitte hareketleri sırasındaki travmalardan korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde daha kalın bir yapıya sahiptir.⁶ Fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşan epinöryumun derin tabakaları "internal (interfasiküler) epinöryum" olarak adlandırılır ve bu tabaka fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri bir arada tutar. "Eksternal (epifasiküler) epinöryum" ise daha dışta yer alan ve paranöryum olarak da bilinen bağ dokusu yapısında bir kılıftır.⁸



Şekil 1. Periferik sinirin üç boyutlu yapısı izlenmektedir.

1.1. PERİFERİK SINİR SİSTEMİ GELİŞİMİ

Periferik sinir sisteminin gelişimi, transkripsiyon faktörlerinin, nörotrofik faktörlerin rol oynadığı oldukça karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Embriyonun 3. Haftasında nöronal indüksiyon ile başlayan süreçte primitif ektoderm ikiye ayrılır ve orta kısım gelecekteki sinir sistemini oluşturacak bir nöroektodermi oluşturur.⁹ Embriyonun 13. gününde primitif çizginin kranialinde nöral plak oluşur. Nöral plağın oluşması ile nörolasyon başlar ve nöral plak yükselmeye ve nöral katlantıları oluşturmaya başlar.^{5,9} Nöral katlantılar birleşerek nöral tüpü oluştururlar. Nöral tüp oluşumuna katılmayan hücreler, tüpün her iki yanında yeni bir hücre grubu olan nöral krest hücrelerini oluşturur. Nöral krest hücreleri farklı olarak periferik sinir sisteminin duyu-sal nöronlarını, postganglionik nöronları, dorsal kök ganglionunun uydu hücrelerini ve otonomik ganglion ile Schwann ve pigment hücrelerini oluştururlar.² Ektodermden kökenli nöral krest hücreleri dorsal, intra-somatik ve ventromedial yönlere doğru göç ederler ve farklı hücreler ile yapıları oluştururlar. Dorsal göç, melanosit oluşumunda, intrasomatik göç, duyu hücrelerinin hücre gövdeleri ve uydu hücrelerinden oluşan dorsal kök ganglionlarının oluşumunda, ventromedial göç ise otonom ganglionların oluşumunda rol oynar.⁹

Erken embriyonik gelişim sürecinde periferik sinirler miyelinsizdir. Nöral krestten köken alan Schwann hücreleri çevreye göç ederek aksonları sarmaya başlarlar. Miyelinizasyon, aksonun genişlemesi ve miyelin proteinlerini kodlayan genlerin ifadesi ile başlar. Miyelinli lifler, gelişimin 21. haftasından itibaren görülebilir. Aksonlar Schwann hücrelerinin -miyelinizasyonu gerçekleştiren fenotipe mi yoksa miyelinizasyon yapmayan tipe mi dönüşeceğine dair sinyalleri barındırırlar.¹ Fetal yaşamın 4. ayında aksonlar birçok kez Schwann hücreleri ile çevrelenirler.⁵

2. PERİFERİK SINİR YARALANMALARI

Periferik sinirler bir bağ doku tarafından desteklenelerde mikroanatomi sebebi ile hasarlara karşı oldukça hassas olabilmektedirler. Periferik sinir yaralanmaları çeşitli nedenlerle (gerilme, yırtılma, ezilme vb.) oluşabilmektedir. Burada önemli olan travmanın sinirin iç yapısında oluşturduğu hasarın derecesidir. Yaralanmayla beraber sinirin

distal ve proksimalinde önemli histolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Periferik bir sinirde meydana gelebilecek herhangi bir yaralanma sinir hücresi (sinir lifi) ölümüne yol açmazsa, etkili fonksiyonel bir restorasyonla ya da başarısızlıkla sonuçlanabilecek rejenerasyon süreci başlatılır. Aksonal devamlılığı kesintiye uğratabilecek derecedeki yaralanmalarda aksonda sinir fonksiyonunun devamlılığı için gereken metabolik olaylar gerçekleşemediği için distal kısımlar dejenerasyona uğrar.¹⁰

Periferik sinir yaralanmaları oluş mekanizmasına göre üç tipte incelenebilmektedir;

a) Gerilme tipi yaralanma;

En yaygın görülen yaralanma tipidir.¹¹ Periferik sinirler, endonöryumlarından dolayı elastiktir, fakat sinire uygulanan çekme, sinirin gerilme kapasitesinin üzerine çıkarsa, yaralanma meydana gelebilir ve devamlılık tamamen kaybolabilir. Bununla beraber, çoğu yaralanmalarda devamlılığın genellikle korunduğu görülmüştür.

b) Yırtılma tipi yaralanma;

Ciddi yaralanmaların %30'unu oluşturan ve sinirde kesilme ile karakterize yaralanmalardır. Bu tip yaralanmalarda tam bir kesi olabilmesine rağmen, sıklıkla bazı sinir elemanlarının devamlılığı korunabilir.¹¹ Yırtılma tipi yaralanmalar, kolay bir şekilde oluşturulabildiğinden, araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir modeldir.

c) Ezilme tipi yaralanma;

Yaygın olarak görülen diğer yaralanma türü, ezilme tipi yaralanmalardır. Bu yaralanmada sinirsel elemanların ayrılması veya kopması söz konusu değildir. Ezilme tipi yaralanmalarda, motor ve duyu fonksiyonlarının total kaybı meydana gelebilmektedir ve yapılan çalışmalarda kan sinir bariyerinin bozulduğu, yaklaşık 7. günde aşamalı olarak tekrar düzeldiği gözlenmiştir.¹²

Ezilme tipi yaralanmalarda, mekanik ezilme ve iskemi olmak üzere iki mekanizmanın primer etken olabileceği kabul edilmektedir. Bununla birlikte sinir hasarının oluşumunda hangi mekanizmanın daha önemli olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kısa süreli iskeminin sinir ile-

tim bloğunu nasıl oluşturduğu açık olmamakla birlikte, büyük çaplı miyelinli liflerin, küçük çaplılara oranla daha fazla iskemik etkiye uğradığı gösterilmiştir. Kısa süreli iskemide, değişiklikler genellikle geri dönüşümlüdür. Yapılan çalışmalarda, ezilme tipi yaralanmalarda mekanik deformasyonun etkilerinin daha ön planda olduğunu görüşü ön plana çıkmıştır.^{11,12}

2.1. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI SONUCU OLUŞAN SİNİR DEJENERASYONU

Periferik sinir hasarının derecesi ve meydana geliş mekanizmasına bağlı olarak sinirlerde dejenerasyona kadar ilerleyen mekanizmalar gelişmeye başlar. İletimin bozulmasına sebep olan hafif şiddetli birinci derece yaralanmalarda patolojik değişiklikler sık görülmezken, daha ileri boyutlarda olduğu aksonotomezise eş değer olan ikinci ve daha fazla derecedeki yaralanmalarda yaralanma bölgesinin yanı sıra, bu bölgenin proksimalinde, distalinde ve perikaryonda hem patolojik hem de işlevsel değişiklikler meydana gelir.¹³ Hasar distalindeki tüm miyelinli veya miyelinli liflerde seviyesi ne olursa olsun Wallerian dejenerasyon meydana gelir.

Hasarlanmış sinirde perikaryonda çekirdek perifere itilir. Hasarın hemen yanındaki proksimal ve distal segmentler büzülür, aksoplazmada sızma olur, hasarlanmış membran kollabe olur. Hasarlı alana makrofaj infiltrasyonu görülür ve miyelin lizisi gerçekleşerek fagositoz gözlemlenir.¹⁴ Oluşan tüm değişiklikler rejenerasyonun başlamasını tetikleyen yolakları indükler.

3. PERİFERİK SİNİR REJENERASYONU

Rejenerasyonun başlaması için dejeneratif atıkların ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Aksonun proksimal parçasının yaraya yakın bölümü kısa sürede bozunur; atıklar makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından hızlıca fagosite edilirler ve bu yönde rejenerasyonu başlatacak sinyaller ile rejenartif yolak başlatılır. Distal kısımda ise makrofaj infiltrasyonu daha geç olsada atıkların kaldırılmasının ardından rejeneratif süreç başlar. Makrofajlar, Schwann hücrelerini sinir büyümesini kolaylaştırıcı maddeler salgılamaya iten İnterlökin-1'i üretirler, ayrıca de-

nerasyon sırasında meydana gelen perikaryondaki değişiklikler rejeneratif sürecin başlatılmasında önemli rol oynar. Sinir rejenerasyonu proksimaldan distale doğru ilerler.

Hasarlanmayı takiben 24 saat sonra proksimalde yer alan akson ucu aksoplazmik büyüme alanı olan büyüme konisi çıkıntısı oluşturur. Bu koni internal aktin filamentler ile miyozin içerir ve membranında dışa çıkıntı yapan ameboid tarzda kasılan, ileri doğru hareketi sağlayan pekçok filopod bulunur.^{15,16} İleri doğru büyüme akson ucundan proksimale doğru birkaç segmentlik Ranvier boğumundan ve büyüme konisinden dalların filizlenmesiyle birlikte uç kısmın ilerlemesiyle gerçekleşir.^{10,16} 24 saat sonra birkaç sinir filizi yaralanma alanına ulaşır ve gelişen skarın yaralanma alanına penetrasyonu 2. ve 3. günde gerçekleşir. Aksonal filizlenmeye Schwann hücreleri eşlik eder.¹⁷ Membranlar arası geçiş ile internal aktin filamentler kararlı hale gelir ve retraksiyon oluştuğunda büyüme konisi ileri doğru uzar, akson ve içerikleri tutunmuş filopoda doğru itilir ve akson aynı doğrultuda uzar.¹⁸ Bir aksondan birçok filopod sinir fibrilinden aşağı doğru bu şekilde gelişebilir ve gelişigüzel dallanabilir veya geriye kendine doğru büyüyebilir. Hedef organla bir filiz bağlantı kurduğunda diğer filizler dejenere olur ve tek bir akson olgunlaşır.¹⁹ Bu tek akson proksimalden distale Schwann hücreleriyle sarılır ve sadece birkaç aksonun eski endonöral tabakaya girdiği görülür. Periferik sinirlerde yer alan endonöral tüplerin yenilenen aksonlara yol göstermesi ve Schwann hücrelerinin de yardımı ile aksonal rejenerasyon meydana gelir. Rejenere filizler yeni Schwann hücre ara yüzeyi boyunca ilerlerler. Miyelinizasyon ana akson tarafından belirlenir.²⁰ Büyüme yönü ve büyüme konisinin şekli, mekanik faktörlerden etkilenir. İlerlemeyi engelleyen bir skar ilerleyen aksonun büyüme yönünde değişikliklere veya dallanmasına sebep olur.²¹ Ayrıca büyüme konisinin dokuları delerek geçme yeteneğini arttıran proteaz salgıladığı yönünde bilgiler bulunmaktadır.²²

Wallerian Dejenerasyonu sırasında Schwann hücreleri hasarlı alanların yıkımında başrolü oynarken endonöral bağ dokusu tabakasının bazal laminası içerisinde polifere olarak Büngner bantlarını oluştururlar.²³ Bu Schwann hücre sıraları rejenerasyon tomurcukları için rehberlik yaparlar.¹⁵ Sinir lezyonundan sonra 28-35. günler arasında, aksonal büyüme için uygun potansiyel boşluğu daraltan, ek

bir endonöral kollajen tabakası birikimi olur. Tüm bu işlemlerle eş zamanlı olarak aksonun çapı azalır, birim uzunluk başına düşen Schwann hücre sayısı artar. Rejenere aksonun yeniden miyelinizasyonu sonrasında ise bu boşluk azalmış internodal uzunluk olarak yansır.¹⁸

3.1. REJENERASYONDA NÖROTROFİK FAKTÖRLER

Nörotrofik faktörler, nöronların yaşamını devam ettirmesi için ihtiyaç duyduğu bir polipeptid ailesidir.^{24,25} Nörotrofik faktörler akson büyümesinin en önemli uyarıcılarıdır ve yeterli düzeyde salınmazlarsa rejenerasyonda sorunlar izlenmektedir.²⁶ Nörotrofik faktörler üç ana grupta incelenir;

İlk grup; sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (BDNF) ve nörotropin-3,4,5 içeren nörotropinlerden (NT-3, NT4/5) oluşur. NGF ilk ve en iyi bilinen sinir büyüme faktörüdür. NGF, nöronların yaşamını ve gelişmelerini desteklemesinin yanında, sinir yaralanmalarında Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve aksonal rejenerasyonda rolü bulunmaktadır.²⁴ NGF nöronlar tarafından retrograd taşıma ile hedef hücrelerden perikaryona taşınır.²⁷ Taşınan NGF embriyonik dorsal gangliyon nöronları, sempatik ve duyu nöronları gibi sinir hücrelerinin gelişim ve yaşamını destekler.^{24,28} NGF'nin in vitro yada in vivo ortamlarda sempatik ve duyu nöronlarında rejenerasyonu arttırdığı tespit edilmiştir.²⁹ Hasarı takiben dejenerasyon sırasında ortama gelen makrofajların salgıladığı interlökinler NGF miktarının artırılmasında indükleyici görev üstlenirler.²⁷ Rejenerasyon sırasında nöronlarda NFG reseptör mRNA seviyesinin arttığı görülmüştür. Ayrıca yapılan birçok çalışma NGF'nin Schwann hücrelerinin fagositoz yeteneklerini indüklediklerini göstermiştir. Böylelikle hasarlı miyelin kılıfların oradan kaldırması hızlandırılır ve rejenerasyon hızı artırılır.³⁰

BDNF nöral hayatta kalmanın düzenlenmesinde ve büyümeyi desteleyen gelişimde oldukça önemlidir.³¹ Özellikle hipokampal nörogenezde ve rejenerasyonda rol oynayan BDNF'nin embriyonik dönemde seviyesinin azalması ya da sentezinin yapılmaması ölümlere yol açmaktadır.^{32,33} Siyatik sinir gibi periferik sinirlerde BDNF mRNA'sı düşük seviyelerde bulunurken hasarın hemen sonrasında bu

seviye artmaya başlar ve artan BDNF seviyesi fonksiyonun geri kazanılmasında oldukça önemli bir rol oynar.³² Bu süreçte BDNF nöronal kaynaklardan salgılanabileceği gibi nöronal olmayan yolaklar üzerinde de sentezlenebilmektedir. Schwann hücrelerinin aksolemma ile temasının kesilmesinin ardından bu hücrelerde BDNF'nin seviyesinin artması ile miyelinizasyon artar, BDNF'nin p75-TrkB reseptörleri ile etkileşimi nöronal hayatta kalma ve nörit büyümesini destekler.³³ Yapılan birçok çalışmada BDNF'nin periferik hasar sonrasında iyileşme sürecini olumlu etkilediği gösterilmiştir.^{34,35} Nörotrofin 3 (NT3), nöral krest hücre göçü ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde rol oynayan birkaç molekülden biridir. NGF ve BDNF'nin aksine miyelinizasyon için NT3 miktarının azalması gerekmektedir. Schmitt ve Seidman'ın yaptığı çalışmada hasar sonrasında ekzojen olarak verilen NT3'ün miyelinizasyonu olumsuz etkilediği gösterilmiştir.³⁶

Rejenerasyonda önemli nörotrofik faktörlerin oluşturduğu ikinci grupta ise silyar kökenli sinir büyüme faktörü (CNTF) ve lösemi inhibitör faktör (LIF) bulunur. CNTF interlökin-6 sitokin ailesinin bir üyesidir.³⁷ Duyusal ve motor nöronların hayatta kalmasını artırdığı bilinen CNTF özellikle astrositler ve Schwann hücreleri tarafından eksprese edilmektedir.³⁷ CNTF sağlıklı bir siyatik sinirde yer alan Schwann hücrelerinde hücre sitoplazmasında yüksek yoğunlukta bulunur.^{24,38} CNTF'nin invitro koşullarda, motor nöronların yaşamını desteklediği ve motor nöronların apoptozunu engellediği görülürken; sıçanlarda yapılan çalışmalarda, CNTF'nin aksotomi sonrası motor nöron ölümünü azalttığı, aksotomiden sonra mRNA düzeylerinin belirgin olarak azaldığı, aksonların rejenere olmasından sonra tekrar yükseldiği, periferik sinir sisteminin akson rejenerasyonuna yardım ettiği belirlenmiştir.³⁹ CNTF'nin aksotomiden sonra siyatik sinirde motor fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı düşünülmektedir.

LIF aksonal rejenerasyonda önemli rol oynayan interlökin-6 sınıfında olan bir sitokindir. Literatürde yer alan birçok çalışmada farklı periferik sinirlerde rejenerasyonda olumlu etkileri gösterilmiştir.⁴⁰ LIF nöronlarda erken hasar fenotipini tetiklediği ve rejenerasyon potansiyelini arttırdığı düşünülen bir yaralanma faktörü olarak tanımlanır.⁴¹

Rejenerasyonda rol oynayan bir diğer nörotrofik faktör grubunu ise transforming büyüme faktörü olarak adlandırılan TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 ve glia kökenli sinir büyüme faktörü (GDNF) oluşturur. TGF- β hücre proliferasyonundan, farklılaşmadan ve apoptosisten sorumlu sitokindir.⁴² Sinir sistemi hasarını takiben, TGF-nöronların ve glial hücrelerin davranışını düzenler ve böylece rejeneratif sürece aracılık eder.³⁰ TGF- β 'nın doğrudan kronik olarak zarar görmüş sinirlere in vivo uygulanmasının, uyarılmayan Schwann hücrelerini yeniden aktive ettiği, çoğalmalarını indüklediği ve rejenerasyonla ilişkili proteinlerin ekspresyonunu indüklediği görülmüştür.³⁵ TGF'in artan ekspresyonu bağışıklık tepkisini baskılayarak, hücresel davranışı etkileyerek, nörit büyümesini düzenleyerek ve glial yara oluşumunu teşvik ederek sinir rejenerasyonunu modüle eder.³⁰

Embriyonik sıçan spinal kord motor nöronlarından elde edilen, nörotropin ailesinin diğer bir üyesi olan GDNF'nin aksotomi sonrası motor ve duyu nöronlarında hücre ölümünü azalttığı, ayrıca Schwann hücrelerinde güçlü bir tropik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.²⁴ Schwann hücrelerinde GDNF aracılı sinyal kaskadları miyelinasyon, proliferasyon ve göçte önemli bir rol oynar.⁴³

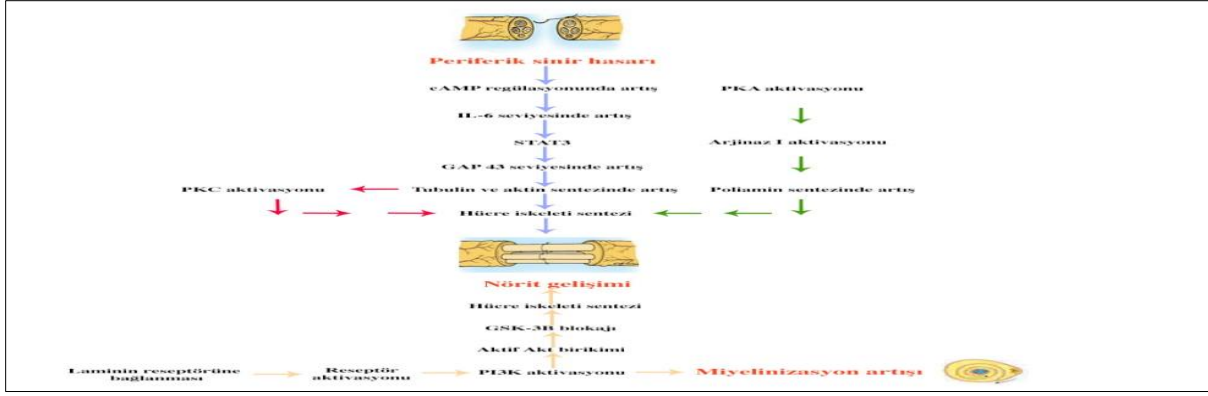
3.2. PERİFERİK SİNİR REJENERASYONUNDA ROL ALAN MOLEKÜLLER VE POTANSİYEL ETKİ MEKANİZMALARI

Aksotomi sonrası çekirdeğin yeni bir mRNA ve üretilen mRNA ile aktin, tubulin gibi sitoskeleton proteinleri üretmesi gerekir. Bu durumda büyüme ile ilişkili proteinler (GAPs) grubunun üretimi artar.⁴⁴ Rejenerasyonda akson gelişirken büyüme konisi yakınında, membranda büyüme ile ilişkili protein GAP 43 fosfoproteini bulunur ve aksotomi sonrasında miktarı 100 kat artar. Büyüyen ve reje-

nere olan nöral membranın iç yüzeyinde bulunan ve aksonal transportu sağlayan bu fosfoproteinler protein kinaz C'nin substratını oluştururlar ve büyüme bölgesinin ilerlemede rol alırlar.⁴⁵

Laminin, fibronektin gibi glikoproteinler rejenerasyon bölgesinin büyümesinde pozitif etkilidir. Bu nedenle bunlara "nörit promoting faktör" (NPF) denir.⁴⁶ Schwann hücresi bazal membranı, laminin gibi NPF içerir ve büyüme konisinde laminin için spesifik reseptörler mevcuttur.⁴⁷ Sinir hücresi adhezyon molekülü (L1), N-cadherin, nöron adhezyon molekülü (NCAM) gibi adhezyon molekülleri gibi Schwann hücre membranında bulunan moleküller rejenerasyona olumlu katkı sağlarlar.⁴⁸ Periferik sinir hasarında intrensek büyüme kapasitesinin aktivasyonu ile (Şekil 2) siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyi artar ve protein kinaz A (PKA) aktive edilir.⁴⁷ PKA ise Arjinaz I gibi, rejenerasyonla ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırır. Arjinaz I periferik hasardan sonra cAMP ve PKA tarafından yüksek düzeyde düzenlenen poliamin sentezini içeren bir enzimdir. Arjinaz I, rejenerasyon için gerekli olan daha ileri gen ekspresyonu veya hücre iskeleti bağlantılarını doğrudan düzenleyebilen poliaminlerin sentezini uyarır.⁴⁷ Yükselen cAMP seviyesi ayrıca IL-6'yı artırır bu da sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT3) aracılığı ile rejenerasyon ile ilişkili genleri uyarır (Şekil 2).⁴⁷ Periferik sinir hasarı ayrıca integrin α 7 β 1, CD44 ve galanin gibi c-Jun transkripsiyon faktörü bağımlı rejenerasyon ile ilişkili gen ekspresyonunu uyarır.⁴⁷

İntraselüler düzenleyicilerden olan PI3K (Fosfatidil inozitol 3 kinaz)'ın sinyal ileti yolağının uyarılması ve güçlendirilmesi miyelin oluşumunu artırır.⁴⁹ Schwann hücrelerindeki hücre siklusunda "siklin D1" anahtar düzenleyici rol oynar ve Schwann hücre proliferasyonu için spesifiktir (Şekil 2).⁵⁰



Şekil 2. Periferik sinir hasarı sonrası rejenerasyonda etkili yolların şeması

Periferik sinir akson rejenerasyonunda, hasar sonrası miyelin debris Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından hızlıca ortamdaki uzaklaştırılır. Schwann hücreleri dedifferansiyasyon olur ve bütün miyelin proteinlerini azaltır. Laminin gibi ECM (ekstraselüler matris proteinleri) proteinleri, büyüme konisindeki integrin reseptörlerine bağlanır ve PI3K'yı aktive eder ve bu lokal olarak aktin-laminin temas bölgesinde "aktive protein kinaz B (AKT)" birikmesine neden olur. Aktive olan AKT fosforile olur ve Glikojen Sentaz Kinaz-3 β (GSK-3 β)'yi inhibe eder. Bunun inhibe olması hücre iskeleti bağlayıcı proteinleri düzenler, hücre iskeleti montajı hızlanır (Şekil 2). Periferik sinir hasarı aynı zamanda nöronal içsel büyüme kapasitesini artırır.⁴⁷

MAG (miyelin ile ilişkili glikoprotein) hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sisteminde bulunan iyi tanımlanmış bir transmembran proteinidir.²⁶ MAG'ın miyelinizasyonda erken ekspresyonu, gelişim sırasında miyelinizasyonun başlamasında bir rol oynayabileceği düşüncesine yol açmıştır.²⁶ Oligodendrositler ve Schwann hücreleri, aksonları sarmalamaya başladıklarında MAG ekspresyon ederler.⁵¹ Yapılan çalışmalar MAG'ın nörit büyümesinin major miyelin türevli inhibitörü olduğunu ileri sürmektedir.⁵²

ECM proteinleri ve düzenleyici moleküllerin Schwann hücrelerine etkilerinde; laminin aksonları remiyelinizasyon esnasında ışınal olarak ayırır.⁵¹ Destroglukan ve L-periaksin miyelin kılıf kalınlığını düzenler ve miyelin kılıfı devam ettirir.⁵¹ Doku plazminojen aktivatörü (tPA) /Plazminojen remiyelinizasyonun ilerlemesi için fibrini temizler. Fibrin remiyelinizasyonu engeller.⁵³

Periferik sinir sisteminin steroid reseptörlerine sahip olduğu ve dolayısıyla bu dokuların nöroaktif steroidler için

hedef oldukları bilinmektedir. Yapılan son çalışmalarda, nöroaktif steroidlerin Schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve hücre gelişimlerini düzenledikleri açığa çıkarılmıştır. Pregnanolonu, progesterona çeviren P450_{scc} (sitokrom) ve 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz (3 β -HSD)'in Schwann hücrelerinden salındığı gösterilmiştir.⁵⁴

Yapılan bazı çalışmalarda belli hormonların rejenerasyonda farklı etkilere neden olduğu görülmüştür.⁵⁵ Testesteronun rejenerasyon üzerine etki ettiğini gösteren ve siyatik motor nöronlar kullanılan çalışmada, testosteronun rejenerasyonun geç fazında önemli artışa sebep olurken, erken fazında rejenerasyonda azalışa yol açtığı görülmüştür. Ayrıca progesteron ve tiroid hormonun ortamda bulunması remiyelinizasyonu arttırmaktadır.⁵⁵ Eritropoetin Schwann hücre proliferasyonunu uyarmakta ve Schwann hücrelerinde TNF- α ekspresyonunu azaltmaktadır.⁵⁵

4.TARTIŞMA

Periferik sinir yapısı itibari ile oldukça fazla hasara uğrayan bir yapıdır. Bir periferik sinirin yaralanması sonrası sinirin distal ve proksimalinde önemli değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler yaralanmanın derecesine göre farklılık gösterir. Periferik bir sinirde meydana gelebilecek herhangi bir yaralanma sinir hücresi (sinir lifi) ölümüne yol açmazsa, etkili fonksiyonel bir restorasyonla sonuçlanabilecek rejenerasyon süreci başlatılır. Periferik sinir rejenerasyonunda Schwann hücre dediferansiyasyonu, proliferasyonu ve remiyelinizasyon önemli rol oynar.

Rejenerasyon işleminde BDNF, NGF, TGF, GDNF, CDFN ve NT3 rejenerasyonun oluş mekanizmasında işle-yişinde önemli role sahiptirler. NGF ve TGF; nöronların yaşamını ve gelişmelerini desteklemesinin yanında, sinir yaralanmalarında Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve aksonal rejenerasyonda rolü bulunmaktadır. BDNF ise nöral hayatta kalma ve büyümeyi desteleyen gelişimde oldukça önemlidir. Aynı şekilde CNTF ile GDNF duysal ve motor nöronların hayatta kalmasını desteklemektedir. Bu iki nörotrofik faktörün tersine ise NT3 miyelizasyonu olumsuz etkilemektedir. Aynı şekilde NPF, NCAM gibi çeşitli nörotrofik maddelerde rejenerasyon işlemi üzerinde etkilidirler.

Çıkar Beyannameesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EB, BZA. Veri toplama/İşleme: IA, EB. Veri analizi ve yorumlama: IA, EB, BZA. Literatür taraması: IA, EB. Yazım: IA, EB. Gözden geçirme ve düzeltme: IA, BZA. Danışmanlık: BZA

KAYNAKÇA

- Önger ME, Altun G, Aydın I, ve ark. Periferik sinir için stereolojik inceleme yöntemi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2014;7(2):56-60.
- Kayhan Kustepe E, Zuhul Altunkaynak B, Alkan I, Kivrak EG, Yıldiran A, Geuna S. Potential Effects of Stem Cells Derived from the Peripheral Nerve and Adipose Tissue after the Nerve Crush Injury in Control and Obese Rats. *J Invest Surg*. 2022;35(5): 1021-1033.
- Atalay FÖ, Üstün H. Periferik sinir sisteminde nöronal dejenerasyon, rejenerasyon ve nörodejeneratif hastalıklarda yeni tedavi modaliteleri. *Fiziksel Tıp*. 2004;7(3):157-162.
- Garbay B, Heape AM, Sargueil F, et al. Myelin synthesis in peripheral nervous system. *Prog Neurobiol*. 2000;61(3):267-304.
- Kaplan AA, Yurt KK, Deniz ÖG, ve ark. Peripheral nerve and diclofenac sodium: molecular and clinical approaches. *J Chem Neuroanat*. 2018;87:2-11.
- Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*. 2003;30(2):109-126.
- Özmen S. Uç yan sinir anastomozunda alıcı sinir distal ucunda epinörium rezeksiyonunun rejenerasyona etkisi. *Uzmanlık Tezi*. Ankara:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi;2002.
- Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system In: Dyck P. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1993:28-80.
- Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:29-41.
- Lundborg, G. Nerve injury and repair: Regeneration, reconstruction and cortical remodelling. 2nd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004:114-155.
- Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004;16(5):1-7.
- Hirakawa H, Okajima S, Nagaoka T, et al. Loss and recovery of the blood-nerve barrier in the rat sciatic nerve after crush injury are associated with expression of intercellular junctional proteins. *Exp Cell Res*. 2003;284(2):196-210.
- Sütçü M. Periferik sinir kesisinde farklı onarım zamanlarında melatoninin sinir iyileşmesine olan etkisinin incelenmesi. *Uzmanlık tezi*. Konya:Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı;2010.
- Demiryürek Ş, Demiryürek AT, Babül A. Periferik sinir hasarı ve dejenerasyonu. *FABAD J Pham Sci*. 2002;27:43-53.
- Selzer ME, Regeneration of peripheral nevre In: Sumner AJ. *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1980:358-431.
- Letourneau, P.C. Immunocytochemical evidence for colocalization in neurite growth cones, of actin and myosin and their relationship to cell-substratum adhesions. *Dev Biol*. 1981;85(1):113.
- Son YJ, Thompson WJ. Schwann cell processes guide regeneration of peripheral axons. *Neuron*. 1995;14(1):125-132.
- Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, et al., Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2009;87:27-46.
- Spencer PS. Morphology of the injured peripheral nerve. In: Daniel RK, Terzis JK. *Reconstructive microsurgery*. Boston: Little Brown and Company; 1977:342:349.
- Cattin AL, Lloyd AC. The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Curr Opin Neurobiol*. 2016;39:38-46.
- Weiss P. The technology of nerve regeneration; a review. Sutureless tubulation and related methods of nerve repair. *Neurosurg*. 1944;1(6):400.
- Krystosek A, Seeds NW. Plasminogen activator release at the neural growth cone. *Science*. 1982;213(4515):1532.
- Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *The Royal Society Philos. Trans. R. Soc*. 1850;140:423-429.
- Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*. 1999;194(1):1-14.
- Dai J, Niyazi M, Xie J. Tissue engineering scaffold slowly releasing neurotrophic factors to bridge long peripheral nerve defect. *J Biomater Tissue Eng*. 2022;12(2):329-334.
- Kaptanoğlu E. Omurilik rejenerasyonu ve kök hücre uygulamaları. *Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg*. 2008;54(2):38-45.
- Duru S, Kuzeyli K, Ceylanı S, et al. Effect of nerve growth factor on sciatic nerve regeneration following experimental repair. *Türkiye Klinikleri J Med Res*. 1997;15(1):1-5.
- Lee AC, Yu VM, Lowe YB, et al. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp. Neurol*. 2003;184(1):295-303.
- Midha R, Munro CA., Dalton PD, et al. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *J Neurosurg*. 2003;99(3):555-565.
- Li R, Li D, Wu C, et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics*. 2020;10(4):1649-1677.

31. Gordon T. The role of neurotrophic factors in nerve regeneration. *Neurosurg Focus*. 2009;26(2):3.
32. McGregor CE, English AW. The Role of BDNF in peripheral nerve regeneration: activity-dependent treatments and Val66Met. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:522.
33. Lin G, Zhang H, Sun F, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes nerve regeneration by activating the JAK/STAT pathway in Schwann cells. *Transl Androl Urol*. 2016;5(2):167-175.
34. Vögelin E, Baker JM, Gates J, et al. Effects of local continuous release of brain derived neurotrophic factor (BDNF) on peripheral nerve regeneration in a rat model. *Exp Neurol*. 2006;199(2):348-353.
35. Jiao Y, Palmgren B, Novozhilova E, et al. BDNF increases survival and neuronal differentiation of human neural precursor cells cotransplanted with a nanofiber gel to the auditory nerve in a rat model of neuronal damage. *Biomed Res Int*. 2014;2014:356415.
36. Schmitt JP, Seidman CE. Monogenic Causes of congenital heart disease. In: Kenneth RC ed. *Molecular basis of cardiovascular disease*. 2nd ed. Philadelphia; Elsevier 2004;261-271.
37. Dubový P, Raška O, Klusáková I, et al. Ciliary neurotrophic factor promotes motor reinnervation of the musculocutaneous nerve in an experimental model of end-to-side neurorrhaphy. *BMC Neurosci*. 2011;12(1):58.
38. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS Journal*. 2005;272(11):2628-2638.
39. Newman JP. Ciliary neurotrophic factors enhances peripheral nerve regeneration. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(4):399-403.
40. Ogai K, Kuwana A, Hisano S, et al. Upregulation of Leukemia Inhibitory Factor (LIF) during the early stage of optic nerve regeneration in Zebrafish. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e106010.
41. Hart MA, Wiberg M, Terenghi G. Exogenous leukemia inhibitory factor enhances nerve regeneration after late secondary repair using a bioartificial nerve conduit *Br J Plast Surg*. 2003;56(5):444-450.
42. Kubiczkova L, Sedlarikova L, Hajek R, et al. TGF- β – an excellent servant but a bad master. *J Transl Med*. 2012;10:183.
43. Eggers R, de Winter F, Tannemaat MR, et al. GDNF Gene therapy to repair the injured peripheral nerve. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:583184.
44. Shen Y, Mani S, Donovan SL, et al. Growth-Associated Protein-43 Is Required for Commissural Axon Guidance in the Developing Vertebrate Nervous System. *J Neurosci. Res*. 2002;22(1):239-247.
45. Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:43-60.
46. Davis GE, Manthope M, Williams LR, et al. Characterization of a laminin-containing neurite-promoting factor and a neurotrophic factor from peripheral nerve related sources. *Ann NY Acad Sci*. 1986;486:194-205.
47. Chen ZL, Yu W, Strickland S. Peripheral nerve regeneration; a review. *Annual Reviews Inc*. 2007;30:209-233.
48. Widerberg A, Kanje M, Dahlin LB. Tourniquet compression: a non-invasive method to enhance nerve regeneration in nerve grafts. *Neuroreport*. 2002;13(4):371-375.
49. Ogata T, Iijima S, Hoshikawa S, et al. Opposing extracellular signal-regulated kinase and Akt pathways control Schwann cell myelination. *J Neurosci*. 2004;24(30):6724-6778.
50. Kim HA, Pomeroy SL, Whoriskey W, et al. A developmentally regulated switch directs regenerative growth of Schwann cells through cyclin D1. *Neuron*. 2000;26(2):405-478.
51. Masaki T, Matsumura K, Saito F, et al. Expression of dystroglycan and laminin-2 in peripheral nerve under axonal degeneration and regeneration. *Acta Neuropathol. (Berlin)* 2000;99(3):289-278.
52. Bracken MB, Shepard M, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesilate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury Randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 1998;89(5):699-706.
53. Akassoglou K, Yu WM, Akpınar P, et al. Fibrin inhibits peripheral nerve remyelination by regulating Schwann cell differentiation. *Neuron*. 2002;33(6):861-878.
54. Melcangi RC, Cavarretta IT, Ballabio M, et al. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Res. Rev*. 2005;48(2):328-338.
55. Li X, Gonias SL, Campana WM. Schwann cells express erythropoietin receptor and represent a major target for Epo in peripheral nerve injury. *Glia*. 2005;51(4):254-278.

Büyük Akciğer Kistlerinin Romatizmal Bir Nedeni: Sjögren Sendromu

A Rheumatic Cause of Large Lung Cysts: Sjögren's Syndrome

Hüseyin KAPLAN¹  Senem ŞAŞ¹  Emre ŞENKÖY¹  Gizem CENGİZ¹ 

ÖZ

Sjögren sendromu (SjS) glandüler ve ekstraplandüler manifestasyonlara sahip kronik otoimmün bir hastalıktır. Sistemik tutulumlardan etkilenen organlardan bir tanesi de akciğerdir. Pulmoner yapılardaki tutulum hava yolu anormallikleri veya intersitisyel akciğer hastalığı şeklinde görülebilir. Ayrıca, primer SjS'li hastaların bilgisayarlı toraks tomografisinde oldukça değişik paternlerde kistik değişiklikler saptanabilir. Kistik akciğer hastalığı SjS'li hastaların %20 kadarında görülür ve boyutları genellikle 3 cm den daha azdır. Bu yazıda SjS tanılı bir hastanın intersitisyel akciğer hastalığına eşlik eden kistik tutulum örneği güncel literatür eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: akciğer hastalıkları; kist; sjögren sendromu

ABSTRACT

Sjögren's syndrome (SjS) is a chronic autoimmune disease with glandular and extra glandular manifestations. One of the organs affected by systemic involvement is the lung. Involvement of pulmonary structures can be seen as airway abnormalities or interstitial lung disease. In addition, cystic changes in quite different patterns can be detected on thorax computed tomography in patients with primary SjS. Cystic lung disease occurs in up to 20% of patients with SjS and is usually less than 3 cm in size. In this article, an example of cystic involvement accompanying interstitial lung disease in a patient with SjS is presented in the light of current literature.

Keywords: cyst; lung diseases; sjögren's syndrome

Gönderilme Tarihi: 22.11.2021; Kabul Tarihi: 07.03.2022

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Hüseyin Kaplan, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye. e-posta: hkapan_87@hotmail.com

Makaleye atf için: Kaplan H, Şaş S, Şenköy E, Cengiz G. Büyük akciğer kistlerinin romatizmal bir nedeni: sjögren sendromu. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):220-223. DOI:10.46332/aemj.1027156

GİRİŞ

Sjögren sendromu (SjS) ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Temel olarak tükürük ve gözyaşı bezleri etkilenir, buna bağlı olarak da hastalarda ağız kuruluğu ve göz kuruluğu gelişir. Glandüler bulguların yanı sıra cilt, kas-iskelet, renal, gastrointestinal, solunum, santral/periferik sinir sistemi ve hematolojik sistemlere ait ekstra-glandüler manifestasyonlar da görülebilmektedir. SjS primer (pSjS) ve sekonder (sSjS) olmak üzere 2 alt grupta incelenir. Sekonder SjS genellikle romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve skleroderma gibi sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte ortaya çıkar.^{1,2}

Primer SjS'nin akciğer tutulumunda çeşitli hava yolu anormallikleri, intersitisyel akciğer hastalığı ve değişik paternlerde kistik değişiklikler saptanabilir.³ Kistik akciğer hastalığı orta akciğer bölgesinde, sıklıkla bilateral ve çoğunlukla benign olma eğilimindedir. SjS'de peribronkovasküler dağılıma uygun ve genellikle alt loblarda yerleşim gösteren ve sayıları 1-100 arasında olabilen ince duvarlı kistler de görülebilir.³⁻⁵ pSjS'de kistik akciğer hastalığını ileri yaş, anti Ro (SSA) antikoru, sekonder SjS tanısı ile bağlantılı bulan çalışmalar mevcuttur.⁶

Bu olgu sunumunda SjS tanısı olan ve akciğer bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde multipl kistler saptanan bir hasta rapor edilmektedir.

VAKA SUNUMU

Yaklaşık 20 yıldır SjS tanısı olan 64 yaşında kadın hasta polikliniğimize eklem ağrısı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde SjS dışında bilinen kronik bir hastalığı bulunmaktaydı. Sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Sistemik sorgulamasında nefes darlığı, çarpıntı ve Reynaud fenomeni tespit edildi. Ateş, kilo kaybı, yutma güçlüğü ve gece terlemesi mevcut değildi. Fizik muayenede aktif artrit, eklem deformitesi ve lenfadenopati saptanmadı. Ciltte fibrozis, kalsinozis, döküntü, renk değişikliği, sklerodaktili, dijital ülser/skar ve telenjiektazi lehine bulgu yoktu. Oskültasyonla, her iki akciğerde bibaziller ince raller saptandı. Arteriyel tansiyon 110/70 mm Hg, nabız 84/dk, ritmik tespit edildi. Oksijen saturasyonu %95 bulundu. Laboratuvar incelemesinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

38 mm/sa (0-20), C-reaktif protein 2.46 mg/L (0-5), beyaz küre sayısı $5.720 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4.8-10.7), hemoglobin 12.9 gr/dL (12-16), platelet sayısı $97 \times 10^3/\mu\text{L}$ (130-400), romatoid faktör (RF) 16.8 IU/mL (0-14), anti CCP negatif, anti-nükleer antikor (ANA) 1/1000 granüler ve sentromer patern, anti SSA (Ro-52) +++, anti SSA (Ro-60) +++, anti-sentromer +++, anti-SSB ++ idi. Solunum fonksiyon testlerinde DLCO %46, FEV1/FVC %74, transtorasik ekokardiyografi (EKO)'da pulmoner arteriyel basınç 30 mm Hg olarak değerlendirildi. Schirmer testi 3 mm/2 mm tespit edildi. Hasta mevcut fizik muayene, klinik ve laboratuvar bulgularıyla SjS sınıflandırma kriterlerini⁷ karşılamaktaydı. Anti-sentromer antikor pozitifliği, Reynaud fenomeni ve pulmoner hipertansiyon varlığı SjS-sistemik skleroz (SSc) overlap sendromunu akla getirirse de cilt bulgularının olmaması nedeniyle SSc sınıflandırma kriterleri⁸ için yeterli puan alamamaktaydı. Mevcut medikal tedavisinde hidrosiklorakin, metilprednizolon, nifedipin, asetilsalisilik asit ve pulmoner hipertansiyon için ambrisentan kullanılmaktaydı. Toraks BT'sinde her iki akciğerde buzlu cam alanları ve kistler mevcuttu (Resim 1).



Resim 1. Bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğerde buzlu cam alanları ve multipl kistler mevcuttu.

Hastaya bu bulgularla SjS'ye bağlı akciğer tutulumu tanısı konularak mikofenolat mofetil 2gr/gün tedavisi başlandı. Hasta halen kliniğimizde takip edilmektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

SjS ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile özellikle tükürük ve gözyaşı bezlerinde fonksiyon kaybının yanı sıra birçok sistemik manifestasyonlara da sahip otoimmün romatizmal hastalıktır. Büyük ve küçük hava yolları ile in-

tersitisyel akciğer hastalığı bulgularının gözlendiği solunum sistemi tutulumları da Sjs'li hastalarda ekstrapulmoner etkilenmelerden birisidir.¹ Literatürde, primer Sjs'li 5 hastadan birinde pulmoner tutulum olduğu rapor edilmiştir. Henüz tam olarak anlaşılmayan bu tutulum şekli, yaşam kalitesi ve mortaliteyi kötü etkileyen önemli bir komplikasyondur.³ Burada sunulan olguda da pulmoner tutulumu bağlı olarak büyük boyutlu kistler ve beraberinde intersitisyel akciğer hastalığı mevcuttu.

Bir çalışmada, Sjs'nin pulmoner manifestasyonları arasında en sık hava yolu anormallikleri (%48-68) görülürken, bunu takiben %7-54 bronşiektazi, %8-27 intersitisyel akciğer hastalığı, %2-9 lenfoid intersitisyel pnömoni rapor edilmiştir.⁴ Primer Sjs hastalarında tanıdan 1 yıl sonra %10, tanıdan 5 yıl sonra ise %20 intersitisyel akciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır. Histolojik olarak en sık non spesifik intersitisyel pnömoni (NSIP), ikinci sıklıkta da usual intersitisyel pnömoni (UIP) görülür.³⁻⁵ Olgumuzun bilgisayarlı toraks tomografisinde Sjs'ye bağlı olduğu düşünülen NSIP ve kistler mevcuttu.

Sjs sendromunda görülen çok farklı spektrumlardaki pulmoner tutulum şekillerinden bir tanesi de kistik akciğer hastalığıdır.⁹ Kistlerin oluşumunda temel etken vasküler obstrüksiyon, peribronşiyolar lenfositik infiltrasyon, postobstrüktif bronşiyolar ektazi ve buna bağlı olarak bronşiyolar kompresyon sonucu iskemi ve subsegmental aşırı şişmenin olduğu check-valve sistemidir.¹⁰ Kistler genellikle boyutları 3 cm den daha az, bilateral ve orta zonlarda yerleşimlidir. Sjs'li hastaların %20 kadarında görülür.^{3,10} Sjs'de kistik akciğer hastalığı lenfositik intersitisyel pnömoni (LIP), amiloidoz ve lenfoma ile ilişkili olabilir. Genellikle peribronkovasküler dağılım gösteren ince duvarlı kistler parankimal tutulum olmasa dahi görülebilir.⁴ Subplevral yerleşim gösterenler ise hasta için pnömotoraks riski de barındırmaktadır.¹¹ Burada sunulan olgudaki kistler en büyüğü 7 cm ye kadar ulaşan boyutlardaydı. Bazıları ise subplevral yerleşimliydi. Hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmesi, ayrıca radyoloji ve göğüs hastalıkları görüşü LIP lehineydi. Mevcut bulgularla amiloidoz ve lenfoma düşünülmedi.

Sjs 2017 ACR/EULAR klasifikasyon kriterleri tükürük bezi biyopsisi, anti-SSA antikoru, oküler boyanma skoru, Schirmer testi, uyarılmamış tüm tükürük akış hızı

gibi alt başlıklar bulunmaktadır. Her parametre için puanlama yapılır, total skor 9 dur ve ≥ 4 puan alan hastalar Sjs olarak sınıflandırılır. Burada anti-SSA antikoru negatif ise anti-SSB'nin pozitifliğinin spesifik olmadığı bildirilmiştir. Anti-SSA antikoru negatif olan hastalarda tanıyı netleştirmek için minör tükürük bezi biyopsisi önerilmektedir.^{7,12} Sjs'de %70 oranında anti-SSA saptanır. Bunun yanı sıra anti-SSB (%50), RF (%50), ANA ($> \%80$) gibi otoantikorlar; hipokomplementemi, kriyoglobulinemi gibi immunolojik anormallikler; anemi, lökopeni, trombositopeni ve biyokimyasal parametrelerde bozukluklar tespit edilebilir.¹³ Limitli kutanöz sklerodermaya spesifik bir otoantikör olan anti-centromer antikoru Sjs ile ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur. Anti sentromer antikörünün Sjs'deki sıklığı %3.7-27 arasında bildirilmektedir. Bu antikörle en sık Reynaud fenomeni bağlantılı bulunmuştur.¹⁴ Olgumuzda anti-SSA, anti-SSB, ANA ve düşük titrede RF pozitifliği mevcuttu. Ayrıca anti-sentromer antikörünün da pozitifliği bu hastadaki Reynaud fenomeninin ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastada intersitisyel akciğer hastalığının kistik hastalığa eşlik etmesi, pulmoner hipertansiyon varlığı ve anti-sentromer antikör pozitifliği ile Sjs-SSc çakışma (overlap) sendromu akla gelse de cilt bulgularının olmaması nedeniyle SSc sınıflandırma kriterleri açısından yeterli puana ulaşamamaktadır. Ancak, mevcut bulgularla sistemik skleroz sine sklerodermanın dışlanamaması olgunun Sjs-SSc çakışma sendromu açısından yakın takibi gerektirmektedir.

Duktal yapıların değerlendirildiği siyalografi, tükürük bezlerinin fonksiyonlarını değerlendiren nükleer tıp teknikleri (sintigrafi), hem glandüler yapıların hem de baş boyun bölgesinde eşlik edebilecek lenfoma varlığının tespiti için imkan sağlayan magnetik rezonans görüntüleme, son dönemde kullanımı giderek yaygınlaşan tükürük bezi ultrasonografisi, sistemik hastalık aktivitesini değerlendirme fırsatı tanyan Positron Emission Tomography/Computed Tomography Sjs'de kullanılan görüntüleme teknikleridir.¹⁵ Sjs hastalarında pulmoner yapıların görüntülemesinde direk grafi ve BT kullanılmaktadır. Direk grafide retiküler anormallikler, BT'de ise buzlu cam opasiteleri, interlobuler septal kalınlaşma ve intralobuler kalınlaşma sıklıkla karşılaşılan bulgulardır.¹⁶ Ek olarak, Sjs'li hastalarda sessiz kardiyak tutulumlar veya pulmoner hipertansiyon

görülebileceğinden EKO takipleri de önemlidir.¹⁷ Bu olguda da pulmoner hipertansiyon, kistik ve intersitisyel akciğer hastalığı tabloları mevcut hastalığına eşlik etmekteydi. Spesifik otoantikörlerin varlığı ve Schirmer testi pozitifliği nedeniyle SjS tanısı için ek tetkike gerek duyulmadı. Ayrıca anti-sentromer pozitifliği, Reynaud fenomeni, pulmoner hipertansiyon ve intersitisyel akciğer hastalığı gibi manifestasyonlar SjS yanı sıra SSc'li hastalarda da görülebileceğinden overlap sendrom tanısına da yakın bir hasta olduğunu düşündük.

Sonuç olarak, SjS'de pulmoner tutulum önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların glandüler semptomlarının yanı sıra ekstraglandüler sistemik tutulumlarında farkında olunması ve buna yönelik tedavi yöntemlerinin kullanılması önemlidir.

Çıkar Beyanname

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul İzni

Hastadan bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: SŞ, HK, GC. Veri toplama/İşleme: SŞ, HK, EŞ. Veri analizi ve yorumlama: GC, EŞ, HK. Literatür taraması: SŞ, GC, EŞ, HK. Yazım: .SŞ, HK. Gözden geçirme ve düzeltme: SŞ, HK. Danışmanlık: GC, EŞ.

KAYNAKÇA

1. Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's syndrome. Br J Hosp Med. 2017;78(8):438-442.

2. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. Clin Exp Rheumatol. 2020;38(4):291-300.
3. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. Front Immunol. 2019;10:1327.
4. Chung A, Wilgus ML, Fishbein G, Lynch III JP. Pulmonary and bronchiolar involvement in Sjogren's syndrome. Semin Respir Crit Care Medicine. 2019;40(2):235-254.
5. Hatron P-Y, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Presse Méd. 2011;40(1):e71-e86.
6. Martínez-Balzano CD, Touray S, Kopec S. Cystic lung disease among patients with Sjögren syndrome: frequency, natural history, and associated risk factors. Chest. 2016;150(3):631-639.
7. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):35-45.
8. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR-EULAR collaborative initiative. Arthritis Rheumatism. 2013;65(11):2737-2747.
9. Lechtman S, Debray M-P, Crestani B, et al. Cystic lung disease in Sjögren's syndrome: an observational study. Joint Bone Spine. 2017;84(3):317-321.
10. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic interstitial pneumonia. Clin Chest Med. 2016;37(3):463-474.
11. Fabre A. Cystic lung disease. Diagn. Histopathol. 2019;25(8):291-303.
12. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. N Engl J Med. 2018;378(10):931-939.
13. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, Theander E, Tzioufas A, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2(1):1-20.
14. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(3):419-434.
15. Van Ginkel MS, Glaudemans AW, van der Veegt B, et al. Imaging in primary Sjögren's syndrome. J Clin Med. 2020;9(8):2492.
16. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjogren's syndrome: radiographic and CT findings. Br J Radiol. 2003;76(912):880-884.
17. Vassiliou V, Moyssakis I, Boki K, Moutsopoulos H. Is the heart affected in primary Sjogren's syndrome? An echocardiographic study. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(1):109-112.