



**BANDIRMA
ONYEDİ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ**

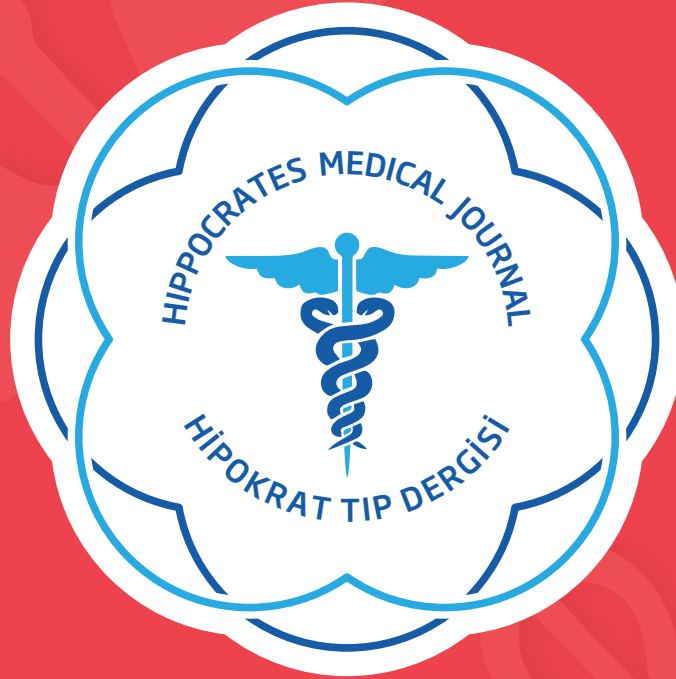
HMJ
HTD

HIPPOCRATES MEDICAL JOURNAL
HİPOKRAT TIP DERGİSİ

Volume/Cilt: 2

Issue/Sayı: 2

Year/Yıl: 2022



e-ISSN 2791-9935

CONTENTS/ İÇİNDEKİLER

RESEARCH ARTICLES / ARAŞTIRMA MAKALESİ

- 1** **Association of Cord Blood Neutrophil Levels with Early Onset Sepsis in Very and Moderate Preterm Infants**
Ciddi ve Orta Derece Preterm Bebeklerde Kordon Kanı Nötrofil Düzeylerinin Erken Sepsis ile İlişkisi
Aşlı OKBAY GÜNEŞ, Sevilay TOPÇUOĞLU, Nilgün KARADAĞ, Elif ÖZALKAYA, Güner KARATEKİN
- 8** **Evaluation of Bilateral Foot Deformity in Patients with Hemiplegic Type Cerebral Palsy**
Hemiplejik Tıp Cerebral Palsyli Hastalarda Bilateral Ayak Deformite Değerlendirmesi
Sevda CANBAY DURMAZ, Ali CANBAY, Davut ÖZBAĞ, Selma SOLGUN
- 14** **Psychosocial Factors in The Development of Postpartum Depression; A Case Control Study**
Postpartum Depresyon Gelişiminde Psikososyal Faktörler; Bir Vaka Kontrol Çalışması
Sezanur Nazlı TÜRKÖĞLU, Ayşe Nur BALCI YAPALAK, Ceyda ACAR, Bedia ÖZYILDIRIM
- 24** **The Frequency of Neuropathic Pain In Stroke Patients and Medical Treatment Approaches**
İnmeli Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı ve Medikal Tedavi Yaklaşımları
Nurten NAS KIRDAR, Hande ŞENOL
- 29** **Investigation of Acute Effects of Eight-Week Core Exercise on Inflammatory Biomarkers: A Study on Amputee Football Players**
Sekiz Haftalık Core Egzersizin İnflamatuar Biyobelirteçlere Akut Etkisinin İncelenmesi: Ampute Futbolcular Üzerine Bir Çalışma
Ahmet KURTOĞLU, Nurettin KONAR, Faruk AKÇINAR, Bekir ÇAR, Nuray ÜREMİŞ, Yusuf TÜRKÖZ

REVIEW / DERLEME

- 38** **PROMISING NEW TARGET IN THE TREATMENT OF DISEASES: FOXO TRANSCRIPTION FACTORS**
Hastalıkların Tedavisinde Umut Vadeden Yeni Hedef: FOXO Transkripsiyon Faktörleri
Nihal VURANOK

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 47** **The Association of Acute Aortic Dissection and COVID-19 Infection: A Case Report**
Akut Aort Diseksiyonu ve COVID-19 Enfeksiyonu Birlikteliği: Olgu Sunumu
Erkut ETÇİOĞLU, Yasın CANBOLAT, Fatih MERGEN, Muhammet Raşit AYDIN
- 52** **Non-Traumatic Acute Pseudomonas Aeruginosa Osteomyelitis Pseudomonas Aeruginosa Osteomyelitis**
Non-Travmatik Akut Pseudomonas Aeruginosa Osteomyeliti
Melih GÖNEN, Nevin HATİPOĞLU

*Hippocrates Medical
Journal 2022
Augustos*

*Hipokrat Tıp
Dergisi 2022
Ağustos*



Değerli araştırmacılar ve bilim insanları,

Hippocrates Medical Journal bizi üçüncü sayımız ile siz değerli araştırmacılarla tekrar buluşturdu. Dergimiz yayın hayatında ilerlerken çalışmalarımızdan aldığı güç ile emin adımlarla yoluna devam etmektedir. Bu sayımızda da sizlerle bir araya gelirken dergimizin artık Türkiye Atıf Dizinine girmiş olduğu haberini sizlerle paylaşmak çok büyük bir mutluluk. Dergimize olan ilgi gün geçtikçe artarken bu bizim için de memnuniyet verici ve teşvik edici bir unsur haline gelmektedir. Atıf dizininde yer almanın yanı sıra uluslararası yeni indeksler içerisinde de yer almaktayız ve destekleriniz ile bu indekslerin sayısını arttırmayı kendimize görev addetmiş bulunuyoruz.

Dergimizin yayın ve indeks çeşitliliği artarken gönderdikleri çalışmaları, atıfları ile destek olan araştırmacılara bir kez daha canı gönülden teşekkür ediyorum.

Gelecek sayımızda görüşmek üzere bilim dünyasının tüm araştırmacılarına çalışmalarında başarılar, keyifli okumalar diliyorum.

Selam ve saygılarımla.

Prof. Dr. Nureddin CENGİZ
Baş Editör

Journal Owner

Dergi Sahibi

Prof. Dr. Süleyman ÖZDEMİR

Editor in Chief

Baş Editör

Prof. Dr. Nureddin CENGİZ

Editor

Editör

Assoc. Prof. Aykut BAŞER

Editor

Editör

Ass. Prof. Engin AYDIN

Bölüm Editörleri

Section Editors

Prof.Dr. Hayrettin TEKÜMİT

Prof. Dr. Serhat OĞUZ

Prof. Dr. Oktay ERAY

Assoc. Prof. Yasemin ÜNAL

Assoc. Prof. Aykut BAŞER

Ass.Prof. Ayşen TİL

Ass. Prof. Şirin Akın SARI

Ass. Prof. Hülya YIMAZ BAŞER

Ass. Prof. Alkame AKGÜMÜŞ

Ass. Prof. Erdem SARI

Ass. Prof. Gülden TAŞOVA YILMAZ

Ass. Prof. Engin AYDIN

Language Editors

Dil Editörleri

Ayşenur AYDINLI

Sara SPINA

Contact

Bandırma Onyedi Eylül University, Medical Faculty

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Merkez Yerleşkesi 10200 Bandırma / Balıkesir

Tel : +90 266 606 4755

Faks : +90 266 606 0831

e-posta : hmj@bandirma.edu.tr

YAYINCI

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Merkez Yerleşkesi 10200 Bandırma / Balıkesir

Tel: +90 266 606 4755

Yayın Türü: Süreli / Yılda Üç Kez

Periodical Journal

EDITORIAL ADVISORY BOARD BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Anil KUMAR	Amerika	Hayrettin TEKÜMİT	Bandırma
Ahmet BALUN	Bandırma	Hülya YILMAZ BAŞER	Bandırma
Ahmet GÜZEL	Aydın	Iliya Saltirov	Romanya
Ali DOĞAN	Bandırma	İlker ÇELEN	Manisa
Alkame AKGÜMÜŞ	Bandırma	Kemal SARICA	İstanbul
Alperen BAHAR	Ankara	Kerem TEKE	Kocaeli
Alpaslan Fedayi ÇALTA	Bandırma	Kürşat KÜÇÜKER	Burdur
Arzu Sevcan ARINKAN	İsveç	Levent ELMAS	İzmir
Asaad AL-SHOUK	Irak	Mehmet GÜLTEKİN	İzmir
Aslı Mete MAHMUTOĞLU	Yozgat	M. Bora UZUNER	Bandırma
Aykut BAŞER	Bandırma	Mümtaz Taner TORUN	Bandırma
Aykut KEMANCI	Kütahya	Muzaffer ŞENVELİ	Bandırma
Aysel KÜKNER	KKTC	Nart GÖRGÜ	Ordu
Ayşen TİL	Burdur	Mevlüt KELEŞ	Antalya
Berkan ACAR	Konya	Murat UÇAR	Bandırma
Barış ESER	Çorum	Nureddin CENGİZ	Bandırma
Başak GÜNER	Ankara	Nurilla	Kazakistan
Burak TANRIVERDİ	İsveç	ALDABERGENOVA	
Burcu ÇELEN	Manisa	Okan BİLGE	İzmir
Cevriye Ceyda KOLAYLI	Giresun	Okan ALKIŞ	Kütahya
Dalip KUMAR	Birleşik Krallık	Özgür KAN	Ankara
Dilek BİNGÖL AYDIN	İstanbul	Rulin DENİZ	Bandırma
Dilber DURMAZ	Bandırma	Salih POLAT	Amasya
Derya YILMAZ	Isparta	Seda BAŞTÜRK	Isparta
Duygu DURMAZ	Bandırma	Sefer ÜSTEBAY	Bandırma
Elmira DJALALİVOVA	Rusya	Selçuk HATİPOĞLU	Bilecik
Efe ARAS	Danimarka	Serhat OĞUZ	Bandırma
Emre AYDIN	Bandırma	Sevcan Arzu Arınkan	Sweden
Emre TAŞKIN	Bandırma	Sinan ÇELEN	Denizli
Engin AYDIN	Bandırma	Sümevra SAVAŞ	Bandırma
Eray TUNCE	İstanbul	Şirin AKIN SARI	Bandırma
Erdal SARI	İstanbul	Tamer AKAY	Bandırma
Erdem SARI	Bandırma	Tuna ÖNAL	Isparta
Fevzi BARLAY	Uşak	Tuğberk BAŞTÜRK	USA
Filiz BAYAR	Bandırma	Türkan TÜZÜN	Denizli
Filiz ÖZYİĞİT	Bandırma	Yakup BAYKUŞ	Bandırma
Furkan UFUK	Denizli	Yağın KIZILKAN	Ankara
Gizem Korkmaz	Antalya	Yasemin ÜNAL	Bandırma
Gökçe DÜNDAR	Bursa	Yusuf ÖZLÜLERDEN	Denizli
Gülten TAŞOVA YILMAZ	Bandırma	Zamin HAŞİMOV	Azerbaycan
Güngör BİNGÖL	Konya		
Hale Nur CAN	Van		

GENEL BİLGİLER

Hipokrat Tıp Dergisi;

Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Aneztezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzay Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyo- loji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualti Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dalları ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yan dallarıyla birlikte geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ile biyoteknolojik konular da dahil olmak üzere retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayırıcı tanı, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru- cevaplar ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ayrıca Diş Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Hizmetleri Yönetimi disiplinleri ile ilgili çalışmalar ancak Koruyucu Hekimlik konularıyla ilgili olduğu takdirde kabul ederek yayınlayan Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

Dergi yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercih sebebidir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <https://ojs.bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip> veya <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayı-

larda yayınlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

Bilimsel Politikalar ve Etik Sorumluluğu: Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayın organında yayınlanmamış olması gerekir. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokollü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. (Etik kurul tarih ve protokol numarası) Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

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

Değerlendirme Süreci:

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

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları ya-

nıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerekli ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı:

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

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilkisim oldukları yalnızca bir çalışmaları yayınlanacaktır.
- SCI, SSCI, SCIE, ESCI veya A&HCI'de indekslenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Hipokrat Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hmj@bandirma.edu.tr adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya

yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzenleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alınmasının belgelenmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazının Hazırlanması

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

çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almazdır. Bu sayfaya ayrıca “yazışmadan sorumlu” yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriye erişebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yönetime dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yönetime dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalama ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112,2 yerine; 112,20 veya 112,21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir ($p < 0,05$ yerine tam değer $p = 0,001$). Tam sayı dışındaki gösterimlerde virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda $p < 0,05$ veya $p > 0,05$ yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda $p < 0,001$ biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

Yazının Bölümleri

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

Araştırma Makalesi:

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

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

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

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

Bulgular (Results)

Tartışma (Discussion)

Kaynaklar (References)

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

Olgu Sunumu/Serisi:

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

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

Giriş (Introduction)

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

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

Derleme:

Öz (Abstract): Derleme özetleri kısa ve tek paragraflık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz, Türkçe ve İngilizce) **Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

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

Editöre Mektup:

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

Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MESH)”e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri’ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra “Üst Simge” olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 20 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine

lütfen dikkat ediniz): Vancouver kaynak sitiline göre kaynaklar yazılmalıdır.

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

Örnek: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int Neurolog J*. 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

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

Örnek:

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

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.
 - Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
 - Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
 - Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- tten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

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

Editöre Mektup:

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

Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MESH)”e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri’ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Anahtar kelimelerde standart bir terminoloji oluşturulması ve araştırmacıların makalelere kolay bir şekilde ulaşabilmeleri için, bilimsel makalelerde uygun sayıda, uygun nitelikte ve standart terminolojide anahtar kelimeler bulunması gereklidir.

Türkiye Bilim Terimleri, MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarının bulunduğu bir anahtar kelimeler dizinidir.

Anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri’nden seçildiğinde, anahtar kelimenin hem MeSH terimlerine uygunluğu, hem de Türkçe karşılıklarının standart hale gelmesi sağlanmış olur.

Bilimsel makalelerdeki anahtar kelimelerin, <http://www.bilimterimleri.com> adresinden, edilmelidir.

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra “Üst Simge” olarak belirtilmelidir.

- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 20 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz): Vancouver kaynak sitiline göre kaynaklar yazılmalıdır.

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

Örnek: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int Neurourol J.* 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

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

Örnek:

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

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

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

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

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak ismi geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır.

Yayımlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Tüm yazarlarca imzalanmış “Telif Hakkı Formu” (mavi kalemle ve ıslak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü (Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir.)
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazının Bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Öz (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az 3 ve en fazla 6 Türkçe ve İngilizce)

- Uygun bölümlere ayrılmış ana metin (Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma, Sonuç)
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce “()” parantez içinde belirtilmelidir.
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde Der-gipark sistemine yüklenmelidir.

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.

General Information:

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

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology, Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. It also publishes articles on traditional and complementary medicine practices and scientific fields that include multidisciplinary approaches, including biotechnological issues. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published three times a year in April, August and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but english manuscripts are

preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: [https://ojs.](https://ojs.bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip)

[bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip](https://ojs.bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip) or <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hmj> Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

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

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

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

Review Process:

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and

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

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the “Copyright Transfer and Author Declaration Statement form” (with a blue pen and wet signature by all authors) that is available in <https://ojs.bandirma.edu.tr/index.php/hipokrat-tip> and send it through the ojs website.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study.
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Hippocrates Med-

ical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCI, (information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to hmj@bandirma.edu.tr).

- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies.
- Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentation should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

Statistical Note:

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112,2, such as 112,20 or 112,21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of $p < 0.05$, exact value like $p = 0.001$).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of $p < 0.05$ or $p > 0.05$ (if this value is less than one thousandth, like $p < 0.001$ format).

Article Sections:

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

Original Research Articles:

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

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

Keywords: Turkish keywords should be indicated after

the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

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

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

Results Discussion References

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

Case Report/Series Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts

should be single-paragraph and must be 100- 150 words.

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

Introduction Case report Discussion References

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

Review Articles:

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

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

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts.

The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the edi-

tor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

Keywords:

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

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered in parentheses () at the end of the sentence and should be listed on a separate page, double-spaced, sequentially in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icm-je.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 20 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): References should be written according to the Vancouver reference style.

Example: Baser A, Eliaçık S, Baykam MM, Tan FU. Clinical Manifestations of Overactive Bladder With Migraine as a Comorbidity: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int Neurourol J.* 2020;24(4):375-381. <https://doi.org/10.5213/inj.2040186.093>.

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

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

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

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

Conflict of Interest:

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

Acknowledgment:

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

Checklist for Submitted Articles:

- Articles must be complete.

- They must include the following:
- Cover Letter
- Title Page
- Article sections
- Turkish and English titles
- Abstract (250 words) (Turkish and English)
- Keywords (minimum 3; maximum 6)
- Article divided into sections appropriate (Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion)
- Complete and accurate references and citations
- List of references styled according to “journal requirements”
- All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
- “Copyright Form” signed by the responsible author (with a blue pen and wet signature)

Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.

Association of Cord Blood Neutrophil Levels with Early Onset Sepsis in Very and Moderate Preterm Infants

Ciddi ve Orta Derece Preterm Bebeklerde Kordon Kanı Nötrofil Düzeylerinin Erken Sepsis ile İlişkisi

Aslı OKBAY GÜNEŞ¹, Sevilay TOPÇUOĞLU¹, Nilgün KARADAĞ¹, Elif ÖZALKAYA¹, Güner KARATEKİN¹

1 SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul



Yazışma Adresi / Correspondence:

Aslı OKBAY GÜNEŞ

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği, Şanlıurfa Neonatoloji Uzmanı

E-mail : asliokbay@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.02.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 16.03.2022

 Aslı OKBAY GÜNEŞ <https://orcid.org/0000-0003-4041-0648>

 Sevilay TOPÇUOĞLU <https://orcid.org/0000-0002-1117-196X>

 Nilgün KARADAĞ <https://orcid.org/0000-0001-7578-328X>

 Elif ÖZALKAYA <https://orcid.org/0000-0002-0992-1493>

 Güner KARATEKİN <https://orcid.org/0000-0001-7112-0323>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2):1-6 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.13>

Abstract

Introduction It was aimed to determine the relationship between cord blood neutrophil values and early onset neonatal sepsis (ENS) and ENS risk factors in very and moderate preterm infants.

Methods In our retrospective study, the cases who were born between 28-34 weeks of gestation and hospitalized for at least seven days were evaluated. Blood counts obtained from umbilical cord or in the first two hours of life, blood culture results, CRP values, risk factors for ENS, and clinical features were recorded.

Results The mean birth weight and gestational age of patients (n=100) were 1617±408 grams, and 32.19±1.6 weeks, respectively. In the 33 of the cases the cord blood, and in the 67 of the cases venous neutrophil counts taken within the first two hours after delivery were evaluated. There was no difference between cord and venous blood neutrophil values (p= 0.936). There was no difference in terms of neutrophil values between those with/without ENS and with/without ENS risk factors (p = 0.076, 0.95, respectively). Neutrophil levels were positively correlated with gestational week and birth weight, and negatively correlated with CRP values (r, p = 0.282, 0.004; 0.437, 0.0001; -0.209, 0.037, respectively).

Conclusion No relationship was found between cord blood/ venous blood neutrophil levels and ENS/ ENS risk factors. Our findings suggest that neutrophil values should be evaluated by considering gestational age and birth weight in preterm infants.

Keywords Early onset sepsis, cord blood, neutrophil count, prematurity

Özet

Amaç Ciddi ve orta derece preterm bebeklerde kordon kanı nötrofil değerlerinin erken yenidoğan sepsisi (EYS) ve EYS risk etmenleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışma planı Geriye dönük çalışmamızda ünitemizde en az yedi gün yatırılan, 28-34 gebelik haftaları arasında doğan olgular değerlendirildi. Göbek kordonundan ya da yaşamın ilk iki saatinde venöz alınan kan sayımları ile kan kültürü sonuçları, CRP değerleri, EYS için risk etmenleri ve klinik özellikler kaydedildi.

Bulgular Hastaların (n=100) ortalama doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları sırasıyla 1617±408 gram ve 32,19±1,6 hafta idi. Olguların 33'ünün kordon, 67'sinin doğum sonrası ilk iki saat içinde alınan venöz nötrofil sayıları değerlendirildi. Kordon kanı ve venöz nötrofil değerleri arasında fark saptanmadı (p=0,936). Erken yenidoğan sepsisi ve EYS risk etmeni olanlarla olmayanlar arasında nötrofil değerleri açısından fark saptanmadı (sırasıyla p=0,076, 0,95). Nötrofil düzeyleri gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile aynı, CRP değerleri ile zıt yönlü ilişkili saptandı (sırasıyla r, p= 0,282, 0,004; 0,437, 0,0001; -0,209, 0,037).

Sonuç Kordon kanı ve venöz kan nötrofil düzeyleri ile EYS ve EYS risk etmenleri arasında ilişki saptanmadı. Bulgularımız preterm bebeklerde nötrofil değerlerinin gebelik haftası ve doğum ağırlığı göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler Erken sepsis, kordon kanı, nötrofil sayısı, prematürite

GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur (1). Yenidoğan döneminde sepsis önemli bir hastalık ve ölüm sebebidir ve bu dönemde sepsise özgü bir klinik bulgu ve laboratuvar belirtecinin bulunmaması sepsis için risk altında olan yenidoğanların saptanmasını güçleştirmektedir (1-3). Yaşamın ilk 3 gününde (<72 saat) saptanan sepsis erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi (EYS) olarak tanımlanmaktadır (1). Koryoamniyonit varlığı, zarların erken yırtılması, grup B streptokokların yetersiz tedavisi ya da yetersiz profilaksisi gibi EYS risk etmenlerinin olup olmamasına ve gestasyon haftasına bağlı olarak yenidoğanlara antibiyotik tedavisi başlanabilmekte ya da kültürler alındıktan sonra bebeğin antibiyotik tedavisi verilmeden izlemine karar verilebilmektedir (1,2). Lökosit sayısı EYS değerlendirmesinde kullanılabilir, ancak lökosit sayısının doğumdan sonra hızla değişmesi nedeniyle tanısal değeri sınırlıdır (3-5). Çalışmalarda enfeksiyon riski olan geç preterm ve term bebeklerde kordon kanı nötrofil değerlerinin sepsis değerlendirmesinde ilk gün alınan venöz kan nötrofil değerleri yerine kullanılabilirliği bildirilmiş olmakla birlikte bu konuda preterm bebeklerde yeterince veriye rastlanmamıştır (2,6).

Preterm bebeklerde dolaşımdaki kan hacminin 90-105 mL/kg olduğu tahmin edilmektedir (7). Bir bebekten yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı sırasında tetkikleri için 1,5-4 ml kan alınması gerekmektedir ve preterm bebekler için bu miktar yaklaşık %10 iyatrojenik kan kaybı anlamına gelmektedir (8). Preterm bebeklerde, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (doğum ağırlığı <1500gram), kan alımını en aza indirmek önemlidir. Tam kanı sayımı (TKS) için gerekli olan kanın kordon kanından alınması başlangıçtaki kan kaybını en az 0,5-1 ml azaltmaktadır. Preterm bebeklerin göbek kordonundan alınan TKS sonuçları ile üniteye yatışta alınan venöz TKS sonuçları karşılaştırılmış; hemoglobin, trombosit, lökosit değerleri açısından klinik olarak anlamlı fark saptanma-

mış ve bu bebeklerde kordon kanının TKS değerlendirilmesi için kullanılabilirliği gösterilmiştir (8-11). Çalışmamızda birincil olarak preterm bebeklerde kordon kanı ile doğumdan sonra ilk iki saat içinde alınan venöz kanın nötrofil değerlerinin EYS ve EYS risk etmenleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. İkincil olarak ise kordon kanı ile doğumdan sonra ilk iki saat içinde alınan venöz kanın hemoglobin, trombosit, lökosit, lenfosit ve nötrofil değerlerinin karşılaştırılması ve bu değerlere etki eden etmenlerin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmamız geriye dönük, kesitsel ve dosya taraması şeklinde planlandı ve çalışmaya etik kurul onayını takiben başlandı (Yerel Etik Kurul; Tarih: 07.02.2018, sayı: 17). Mayıs- Aralık 2017 tarihleri arasında 28-34 gebelik haftaları arasında doğan ve ünitemizde en az yedi gün süre ile yatırılan olgular değerlendirildi. Doğumsal anomalisi ve/ya da polisitemisi olan, çoğul gebelikten etkilenen ve doğum sonrası ilk iki saat içinde TKS için kan alınmamış olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların göbek kordonundan ya da doğum sonrası ilk iki saat içinde venöz olarak alınan TKS değerleri, kan kültürü sonuçları, postnatal birinci günde bakılan C-reaktif protein (CRP) değerleri, EYS risk etmenleri, annede preeklampsi ve/ya da gestasyonel diyabet varlığı dosyalarından kaydedildi. Koryoamniyonit ve 18 saatten uzun süreli zarların erken yırtılması varlığı EYS risk etmenleri olarak kabul edildi. Gebelikte grup B streptokok taraması kliniğimizde rutin olarak uygulanmadığından annelerde grup B streptokok varlığı bir EYS risk etmeni olarak değerlendirilemedi. Hastalar EYS açısından "Töllner'in sepsis skorlama sistemi" ile değerlendirildi (12). Sepsis skoru beşin üzerinde saptanan hastalara şüpheli EYS, sepsis skoru yüksekliğine kan kültüründe üreme eşlik eden hastalara kanıtlanmış EYS tanısı koyuldu. Yenidoğanların antibiyotik kullanım süreleri, ventilatör ihtiyaçları, respiratuvar distres sendromu, surfaktan ihtiyacı, hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosusu (PDA) ve nörolojik bozukluğu olup olmadığı kaydedildi. Kafa içi kanama ve/ya da nöbet varlığı nörolojik bozukluk olarak değerlendirildi. Olguların klinik özellikleri ile laboratuvar sonuçlarının ilişkisi araştırıldı.

İstatistiksel çözümlenmeler

“Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normallik değerlendirmeleri görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Sürekli değişkenler “ortalama±SS” olarak, kategorik değişkenler “%” olarak tanımlandı. Sürekli değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma döneminde değerlendirilen 100 olgunun doğum ağırlıkları ortalama 1617 ± 408 gram, gebelik haftaları ortalama $32,2 \pm 1,6$ hafta idi. Olguların 33’ünün kordon, 67’sinin venöz TKS sonuçları değerlendirmeye alındı. On yedi olguda zarların erken yırtılması, 3 olguda hem koryoamniyonit hem de zarların erken yırtılması saptandı. Üç olgunun üniteye yatışında alınan kan kültüründe üreme oldu, bu üç olgunun ikisinde bir EYS risk etmeni olan zarların erken yırtılması mevcuttu. Zarların erken yırtılması risk etmeni olan iki olgunun kan kültürlerinde sırasıyla *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*, diğer olgunun kan kültüründe ise *Bacillus cereus* üremesi oldu. Yirmi bir olguya şüpheli EYS, 3 olguya kanıtlanmış EYS olmak üzere toplam 22 olguya EYS tanısı koyuldu. Yirmi iki olgu EYS tanısı ile ve 48 olgu ise doğumsal pnömoni şüphesi ile olmak üzere, toplamda hastaların 70’i antibiyotik tedavisi aldı. Erken yenidoğan sepsisi tanısı alan olguların gebelik haftaları ve yatış süreleri sırasıyla $30,36 \pm 1,78$ hafta ve $28,81 \pm 15,76$ gündü. Tüm olguların hastanede yatış süreleri $21,85 \pm 15,85$ gündü ve tamamı şifa ile taburcu edildi. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Çalışmamızda kordon kanı hemoglobin, lökosit, lenfosit ve nötrofil değerleri ile venöz kan hemoglobin, lökosit, lenfosit ve nötrofil değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Kordon kanı trombosit değerleri, venöz kan trombosit değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,003$)(Tablo 2). ,

Tablo 1: Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Tüm olgular (n=100)
Koryoamniyonit, n	3
Zarların erken yırtılması, n	20
Preeklampsisi, n	12
Gestasyonel diyabet, n	5
Sezaryen, n	74
Kız, n	45
Gebelik haftası (hafta), ±SD	$32,2 \pm 1,6$
Doğum ağırlığı (gram), ±SD	1617 ± 408
Kan kültründe üreme, n	3
Respiratuvar distres sendromu, n	35
C-reaktif protein (mg/dl), ±SD	$0,53 \pm 1,13$
C-reaktif protein yüksekliği, n	21
Antibiyotik kullanımı (gün), ±SD	$8,3 \pm 8,7$
Solunum sıkıntısı, n	18
Mekanik ventilatörde izlem (gün) ±SD	$7,4 \pm 11,32$
Kafa içi kanama, n	7
Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus, n	6

SS: standart sapma

Tablo 2: Kordon kanı ile venöz tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması

	Kordon kanı (n=33) (ortalama±SS)	Venöz kan (n=67) (ortalama±SS)	p*
Hemoglobin(g/dl)	$16,43 \pm 2,79$	$17,12 \pm 2,73$	0,401
Trombosit(/mm3)	220000 ± 61982	178755 ± 67746	0,003
Lökosit(/mm3)	12175 ± 18627	10849 ± 8133	0,125
Lenfosit(/mm3)	4969 ± 3233	6686 ± 6874	0,118
Nötrofil(/mm3)	3066 ± 2434	2911 ± 1927	0,936

*Mann-Whitney U . SS: standart sapma

Erken yenidoğan sepsisi tanısı koyulan olgularla, EYS tanısı almayan olguların nötrofil değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0,076$). Tüm olguların nötrofil düzeyleri ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında aynı yönlü, CRP değeri arasında zıt yönlü anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r, p= 0,282, 0,004; 0,437, 0,0001; -0,209, 0,037$). Venöz nötrofil değerleri ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptanırken (sırasıyla $r, p= 0,307, 0,011; 0,540, 0,0001$), kordon kanı nötrofil düzeyleri ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmadı. Kordon kanı ya da venöz nötrofil değerleri ile CRP düzeyi ve antibiyotik kullanma süresi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Kordon ve/ya da venöz nötrofil değerleri ile ikili karşılaştırmalar

Değişkenler		Kordon ve venöz kan nötrofil değerleri (/mm ³)	Kordon kanı nötrofil değerleri (/mm ³)	Venöz kan nötrofil değerleri (/mm ³)
Gebelik haftası	r değeri	0,282	0,256	0,307
	p değeri	0,004	0,151	0,011
Doğum ağırlığı (gram)	r değeri	0,437	0,235	0,540
	p değeri	0,0001	0,188	0,0001
C- reaktif protein düzeyi (mg/dl)	r değeri	-0,209	-0,228	-0,182
	p değeri	0,037	0,201	0,141
Antibiyotik kullanım günü	r değeri	-0,179	-0,130	-0,170
	p değeri	0,075	0,472	0,169

Hemoglobin, lökosit, lenfosit ve trombosit değerleri ile doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasında ilişki saptanmadı. Koryoamniyonit tanılı yalnızca üç anne olması nedeni ile annesinde koryoamniyonit olan ve olmayan olguların nötrofil değerleri karşılaştırılmadı. Zarların erken yırtılması olanlarla olmayanlar arasında nötrofil değerleri açısından fark saptanmadı (p=0,95). Annede preeklampsi ve gestasyonel diyabet varlığı ile yenidoğanda klinik bozukluk, nörolojik bozukluk ve hemodinamik bozukluğa yol açan PDA varlığı ile kordon kanı ya da venöz lökosit, lenfosit, nötrofil ve trombosit değerlerinin dağılımı değişmiyordu. Yalnızca hemodinamik bozukluğa yol açan PDA'sı olan olguların hemoglobin düzeyleri (hemoglobin=14,48±1,38 gr/dl), hemodinamik bozukluğa yol açan PDA'sı olmayan olgulara (hemoglobin=17,05±2,75 gr/dl) göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,007). Kızlarla erkekler arasında hemoglobin, lökosit, lenfosit ve trombosit değerleri açısından fark saptanmazken, kızlarda nötrofil değerleri erkeklere göre daha yüksek saptandı (kızların nötrofil değerleri= 3395±2080/mm³, erkeklerin nötrofil değerleri= 2608± 2062/mm³)(p=0,023). Normal vajinal yol ile doğanlarda lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri sezaryen ile doğanlara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla p= 0,012, 0,01 ve 0,015) (Tablo 4).

Tablo 4. Doğum şekline göre tam kan sayımı değerleri

	Normal vajinal doğum (n=26)	Venöz kan (n=67) (ortalama±SS)	p*
Hemoglobin(g/dl)	17,66±2,38	16,62±2,84	0,096
Trombosit(/mm ³)	204411±77337	188416±65184	0,183
Lökosit(/mm ³)	13536±11499	10496±12834	0,012
Lenfosit(/mm ³)	8100±9551	5423±3882	0,01
Nötrofil(/mm ³)	3899±2394	2633±1891	0,015

*Mann-Whitney U . SS: standart sapma

TARTIŞMA

Çalışmamızda ciddi ve orta derece preterm bebeklerde nötrofil değerleri ile EYS ve bir EYS risk etmeni olan zarların erken yırtılması arasında ilişki saptanmadı. Kordon kanı ile yaşamın ilk iki saati içinde alınan venöz kandaki nötrofil değerleri arasında fark olmadığı görüldü. Nötrofil düzeylerinin gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet ve doğum şekli ile ilişkili olduğu saptandı. Beaulieu ve ark. (2) çalışmalarında geç preterm ve term bebeklerde kordon kanında saptanan nötropeninin EYS için bağımsız bir risk etmeni olduğunu saptamışlar, ancak EYS tanısı alan bebeklerin büyük kısmının kordon kanında nötropeni saptanmaması nedeni ile kordon kanı nötrofil değerinin normal olmasının EYS tanısını dışlatamayacağını vurgulamışlardır. Ayrıca kordon kanında bakılan CRP, prokalsitonin, interlökin-6, interlökin-8, interlökin-1β gibi inflamasyon belirteçlerinin EYS'yi öngörmekte kullanılıp kullanılmayacağını ve bu belirteçlerin birbirine üstünlüğünü araştıran çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir (11,14,15).

Çalışmamızda nötrofil düzeyleri ile gebelik haftası ve doğum

ağırlığı arasında aynı yönlü, CRP değeri arasında zıt yönlü anlamlı ilişki bulundu. Bulgularımıza benzer şekilde Christensen ve ark. (15) doğum haftasına göre küçük olan bebeklerde saptanan nötropheninin annedeki hipertansiyondan çok doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda preterm bebeklerde kordon ve venöz kan hemoglobin, lökosit, lenfosit ve nötrofil değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, kordon kanı trombosit değerleri venöz kan trombosit değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Carroll ve ark. (8) çalışmalarında 34. gebelik haftasından küçük preterm bebeklerin kordon kanı TKS değerleri ile venöz kan TKS değerlerini karşılaştırmışlar ve bulgularımıza benzer şekilde lökosit ve hemoglobin değerleri arasında fark saptamamışlardır. Ancak bulgularımızdan farklı olarak kordon kanı ile venöz kan trombosit değerleri arasında fark saptamamış, aksine kordon kanı ile yanlış pozitif trombositopeni saptanabileceğini ve bu nedenle kordon kanında trombositopeni saptanırsa bunun bebekten kan alarak doğrulanması gerektiği bildirilmişlerdir. Benzer şekilde Sanghavi ve ark. (11) çalışmalarında kordon kanı trombosit değerlerinin üniteye yatışta alınan kandaki trombosit değerleri ile zayıf ilişkili ve yatış kanındaki trombosit değerlerinden daha düşük olduğunu saptamışlardır. Newberry (9) ise çalışmasında kordon kanı ve üniteye yatış sırasında alınan venöz/arteryal/kapiller trombosit düzeyleri arasında fark saptamamıştır. Greer ve ark. (10) çalışmalarında kordon kanı hemoglobin, trombosit ve lökosit düzeylerini üniteye yatış sırasında alınan kandaki değerlere göre daha düşük saptamışlar, ancak bu düşüklüğün klinik bir öneminin olmadığını ve kordon kanı TKS'nin yatış kanı yerine kullanılabilmesini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda kızlar ile erkekler arasında hemoglobin, lökosit, lenfosit ve trombosit değerleri açısından fark saptanmadı, ancak kızlarda nötrofil değerleri erkeklere göre daha yüksek saptandı. Normal vajinal yol ile doğanlarda lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri sezaryen ile doğanlara göre daha yüksek saptandı. Bulgularımıza benzer olarak Chang ve ark. (16) kordon kanı nötrofil değerlerini kızlarda erkeklere göre, normal vajinal yolla doğanlarda sezaryen ile doğanlara göre daha yüksek saptamışlardır. Kızlarla erkekler arasındaki TKS değerlerinin farklı bulunmasının cinsiyete özgü genetik be-

lirleyicilerle açıklanabileceğini varsaymışlardır (16). Glasser ve ark. (17) kordon kanı nötrofil değerlerini gebelik haftası ve doğum şekli ile ilişkili bulmuşlardır. Vajinal yolla doğan bebeklerde sezaryenle doğanlara göre lökosit ve nötrofil düzeylerinin daha yüksek bulunması vajinal yolla doğan bebeklerdeki katekolamin düzeylerinin daha yüksek olması nedeni ile lökosit ve nötrofillerin damar endotelinden ayrılması ile açıklanmıştır. Ayrıca doğum süreci uzadıkça, artan kortizol düzeylerinin nötrofillerin kemik iliğinden kana salınmasına yol açabileceğini düşünmüşlerdir (17).

Çalışmamızın geriye dönük ve kesitsel olması nedeniyle nötrofil değerleri ile EYS arasında nedensellik ilişkisi kurulamamıştır. Kordon ya da venöz TKS sonuçları değerlendirilen olguların iki farklı grup olması ve olguların yalnızca kordon ya da yalnızca venöz kan TKS değerlerinin biliniyor olması nedeni ile TKS sonuçlarının seyri değerlendirilememiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak kordon kanı TKS değerlendirmesi ucuz, daha az girişimsel bir değerlendirmedir, iyatrojenik kan kaybını azaltmaktadır ve venöz TKS yerine kullanılabilir. Ancak preterm bebeklerde nötrofil değerleri cinsiyet, doğum şekli, gebelik haftası ve doğum ağırlığı göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Yenidoğanlarda kordon kanı nötrofil değerlerinin fizyolojik farklılıklarının anlaşılması EYS saptanmasındaki tanısal değeri için gereklidir. Erken sepsis risk etmenlerine kordon kanı TKS değerlerinin eklenmesi ile saptanan EYS oranının artıp artmadığının değerlendirilmesi için ileriye dönük ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

References

1. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. Şu adresten edinilebilir: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=neonatal%20sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~102&usage_type=default&display_rank=1.
2. Beaulieu E, Massé E, Dallaire F. Cord blood neutropenia is an independent predictor of early sepsis. *J Perinatol*. 2017;37:1204-9.
3. Hansen A, Forbes P, Buck R. Potential substitution of cord blood for infant blood in the neonatal sepsis evaluation. *Biol Neonate*. 2005;88:12-8.
4. Henry E, Christensen RD. Reference intervals in neonatal hematology. *Clin Perinatol*. 2015;42:483-97.
5. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126:903-9.
6. Mikhael M, Brown LS, Rosenfeld CR. Serial neutrophil values facilitate predicting the absence of neonatal early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2014;164:522-8.
7. Jacquot C, Mo YD, Luban NLC. Blood Component Therapy for the Neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh AC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 11th Ed. Philadelphia; 2020. p 1476-503.
8. Carroll PD, Nankervis CA, Iams J, Kelleher K. Umbilical cord blood as a replacement source for admission complete blood count in premature infants. *J Perinatol*. 2012;32:97-102.
9. Newberry DM. Comparison of Placental and Neonatal Admission Complete Blood Cell Count and Blood Cultures. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(3):215-22.
10. Greer R, Safarulla A, Koeppl R, Aslam M, Bany-Mohammed FM. Can Fetal Umbilical Venous Blood Be a Reliable Source for Admission Complete Blood Count and Culture in NICU Patients? *Neonatology*. 2019;115(1):49-58.
11. Sanghavi A, Desai S, Nanavati R, Prabhat D. Correlation of haematological parameters and C-reactive protein between cord blood and first post-natal blood sample in preterm neonates: A prospective observational study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(6):922-7.
12. Tollner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score*. *Eur J Pediatr*. 1982;138:331-7.
13. Fan Y, Yu JL. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis. *World J Pediatr*. 2012;8:101-8.
14. Su H, Chang SS, Han CM, Wu KY, Li MC, Huang CY, et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2014;34:268-74.
15. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol*. 2009;33:3-11.
16. Chang YH, Yang SH, Wang TF, Lin TY, Yang KL, Chen SH. Complete blood count reference values of cord blood in Taiwan and the influence of gender and delivery route on them. *Pediatr Neonatol*. 2011;52:155-60.
17. Glasser L, Sutton N, Schmeling M, Machan JT. A comprehensive study of umbilical cord blood cell developmental changes and reference ranges by gestation, gender and mode of delivery. *J Perinatol*. 2015;35:469-75.

Evaluation of Bilateral Foot Deformity in Patients with Hemiplegic Type Cerebral Palsy

Hemiplejik Tip Cerebral Palsyli Hastalarda Bilateral Ayak Deformite Değerlendirmesi

Sevda CANBAY DURMAZ¹, Ali CANBAY², Davut ÖZBAĞ³, Selma SOLGUN¹

¹ İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

² Elbistan Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı



Yazışma Adresi / Correspondence:

Sevda CANBAY DURMAZ

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı


E-mail : sevdacnbay@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 28.06.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 05.07.2022

 Sevda CANBAY DURMAZ <https://orcid.org/0000-0002-7792-5306>

 Ali CANBAY <https://orcid.org/0000-0001-6695-4235>

 Davut ÖZBAĞ <https://orcid.org/0000-0001-7721-9471>

 Selma SOLGUN <https://orcid.org/0000-0003-2827-2158>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2):7- 13 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.14>

Abstract

Aim	The aim of our study is to determine the potential degree of the deformity that may occur on the healthy foot, which is often neglected during treatment, in the case that the patient can walk independently, by evaluating the feet, the affected and healthy side of patients with hemiplegic type CP.
Methods	13 females and 15 males, aged between 3 and 19, diagnosed with hemiplegic type CP were included in the study. A foot examination was done with a feiss line to determine the patient's foot deformity. The midpoint of the patient's malleolus medialis and the midpoint of their first metatarsophalangeal joint were connected with a straight line. Tuberositas ossis navicularis in the os naviculare was also marked and detected, and its perpendicular distance to the straight line was approximately measured in centimeters with a soft tape measure. These measurements were repeated on both feet.
Results	13 of the participants in the study were females and 15 of them were males. 12 of the patients had right side hemiplegic type CP, while 16 of them had left side hemiplegic type CP. 17 of the patients could walk independently, 11 could walk with support or an assisting device or could only stand but not actively walk. The age average of the patients was 14.5; 42.9% of them were under the age of 10 and 57.1% of them were 10 years old and above. While a significant difference was not encountered between the left foot measurements when the patients' walking status and foot measurements were compared, there was a significant difference between the average measurements of the right foot. It was seen that as age increased, the measurement values of the right and left feet linearly increased as well.
Conclusion	It could be concluded that the existing deformities on the affected side can worsen over time, and a new deformity may ensue on the healthy side over time as well. We think that deformities can advance quicker especially in cases who can walk, due to the effectiveness of their muscle weaknesses, and that these situations must definitely be evaluated in the treatment program.
Keywords	Cerebral palsy, foot, deformity, rehabilitation, hemiplegia.

Özet

Amaç	Çalışmamızda hemiplejik tip CP'li hastaların tutulmuş ve sağlam taraftaki ayaklarını feiss çizgisi ile değerlendirilerek hastanın bağımsız yürüyör olma durumunda tedavide çoğunlukla ihmal edilen sağlam tarafta oluşabilecek deformitenin derecesini belirlemeyi amaçladık.
Çalışma planı	Çalışmaya hemiplejik tip CP tanısı almış 3 ile 19 yaş aralığında, 13 kız ve 15 erkek hasta dahil edildi. Hastanın ayak deformitesini belirlemek amacıyla feiss çizgisi ile ayak değerlendirildi. Bunun için hastanın malleolus medialis'inin orta noktası ile birinci metatarsophalangeal eklemi orta noktası düz bir çizgi ile birleştirildi. Os navicularede tuberositas ossis navicularis de işaretlenerek belirlendi ve düz çizgiye olan dik uzaklığı yaklaşık olarak santimetre cinsinden yumuşak mezura ile ölçüldü. Bu ölçümler her iki ayakta tekrarlandı.
Bulgular	Çalışmaya katılanların 13'i kız, 15'i erkekti. Hastaların 12'si sağ taraf hemiplejik tip CP iken 16'sı sol taraf hemiplejik tip CP idi. Hastaların 17'si bağımsız olarak yürüyebiliyordu, 11'i ise destekli veya yardımcı cihaz ile yürüyebiliyordu ya da sadece ayakta durabiliyor aktif olarak yürüyemiyordu. Hastaların yaş ortalaması 14,5 iken; %42,9'u 10 yaş altında iken %57,1'i 10 yaş ve üstündeydi. Hastaların yürüme durumu ile ayak ölçümleri kıyaslandığında sol ayak ölçümleri arasında anlamlı farka rastlanmazken, sağ ayaktaki ölçümlerinin ortalaması arasında anlamlı fark vardı. Yaş arttıkça sağ ve sol ayak ölçüm değerlerinin de doğrusal olarak arttığı görülmekteydi.
Sonuç	Tutulmuş tarafta var olan deformitelerin zamanla kötüleşebileceği, sağlam tarafta da zamanla yeni deformite oluşabileceği kanısına vardık. Özellikle yürüyebilen vakalarda kas zayıflıklarının etkili olmasından dolayı deformitelerin daha hızlı ilerleyebileceği ve tedavi programında bu durumların mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
Anahtar Kelimeler	Hemipleji, cerebral palsy, ayak deformitesi, feiss çizgisi

INTRODUCTION

Cerebral Palsy (CP) is a non-progressive, permanent central nervous system disorder that occurs as a result of the undeveloped brain being affected from different reasons during the prenatal, perinatal and postnatal periods (1). It is a static encephalopathy that can develop due to various etiological reasons and may also vary in clinical findings. Simultaneously, it is one of the most common disability reasons seen in childhood (2,3)

CP does not have special diagnosis tests and unfortunately it is quite difficult to detect in the motor development of babies younger than 6 months (4). In the early stages, symptoms such as the absence or weakness of head control, constant crying, convulsions, seriously high or low tonicity, exaggerated primitive reflexes, early hand preference, inability to crawl, delay in walking, developmental delay can be seen (5).

CP is a broad picture that affects the patient in motor, cognitive, sensory, social and emotional aspects in various degrees. In this disease, additional problems that negatively affect the patient's life, usually such as mental retardation and epilepsy, can also be seen (6).

The classification of the disease is mostly made according to the anatomical localization of the damage, movement type and the condition of the affected limb. The most commonly used is the classification defined by Phelps and Perlstain that is made according to tonicity dysfunction and affected limb (7).

In lesions of the pyramidal tract, spastic type cerebral palsy occurs. It is classified as monoplegia, diplegia, hemiplegia, triplegia, tetraplegia according to the places of damage in the body (8).

In extrapyramidal tract lesions, dyskinetic type cerebral palsy occurs. It is classified athetoid, choreic, choreoathetoid, dystonic according to the severity of the involuntary movement. Apart from these types, there are different types of cerebral palsy, including ataxic type, hypotonic type and mixed type (8).

As for the classification made according to the muscle tonicity and the dominant movement abnormality type

suggested by the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SECP) in 2000, it is classified by; spastic (unilateral or bilateral), ataxic, dyskinetic (dystonic or choreoathetoid), mixed type (8).

In hemiplegic type CP, distinct plegia or paresis is dominant in the right or left half of the torso (9). The functions of the unaffected side of the body can also be affected in various levels or it may not have complete sufficiency if its existing mechanism dysfunctions over time (10). Although the upper limb is affected more compared to the lower limb in the affected side in hemiplegic type CP, the lower limb, which has an important role in weight and load bearing, is more prone to the deformities that can occur. The damage to the healthy side is inevitable due to the child being unable to use the affected side or using it less, preferring the healthy side in activities and weight bearing, wrong movement patterns and unsuitable positionings (11,12).

Hip, knee, foot and ankle problems are very commonly encountered issues in the lower limb (13). One of the commonly observed deformities in hemiplegic type CP is the talipes equinovarus deformity. This deformity is generally related to the spasticity of the m. tibialis posterior and the weakness of the m. peroneus longus and m. peroneus brevis (14). Although foot deformities start as a dynamic deformity, it can become a contracture during the process. Thus, foot deformities can cause permanent and more serious damages alongside having a very negative effect on walking and wearing shoes (15).

The foot deformities developed on the healthy side in hemiplegic type CP may increase due to wrong positioning and unbalanced weight transfer, especially when the child starts walking, and can be ignored most of the time. The healthy side is mostly neglected both in physiotherapy and in evaluations due to the focus being on the affected side foot deformity.

Hence, in our study we aimed to determine the degree of the deformity that can occur later, especially in the healthy side that is often neglected, particularly in patients that can walk, by conducting the bilateral foot evaluations of

patients with hemiplegic type CP with females a feiss line. Accordingly, we consider the treatment method that fits the patient may differ and the suggested medical orthosis and shoes should include these criteria

PATIENTS AND METHODS

Our study, after receiving the ethics committee that decision number 2020/936, started with the patient guardians signing the informed consent form.

13 females and 15 males between the ages 3 and 19, who were diagnosed with hemiplegic type CP, right or left dominant, who did not have a different neurological disorder were included in the study.

Patients who have rigid pes planus, who have had any type of surgical procedure related to the lower limbs, who had any orthopedic problem that could affect walking, who had a systemic disease related to the foot or neurological problem were not included in the study.

The age, gender, information on the affected side and walking status of the patients were recorded. Afterwards, the patients who could walk waited while standing up on a hard floor, in a comfortable standing position; the patients who could not walk stood up with support by transferring weight as much as possible and their measurements were taken. The patients were asked to be in the most comfortable position to understand the weight distribution in daily life activities better. No corrections were made for wrong postures.



Figure 1: Feiss line ⁽¹⁶⁾

The foot examination was performed with a feiss line to determine the foot deformity of the patient. For this, the midpoint

of the patient's malleolus medialis and the midpoint of the first metatarsophalangeal joint were connected with a straight line. The tuberositas ossis navicularis in the os naviculare was also marked and specified, and its perpendicular distance to the straight line was approximately measured in centimeters with a soft tape measure (Figure 1). These measurements were repeated on the affected and healthy side. The drawings were made with a hypoallergenic eye pencil to not hurt the patients (Figure 2, 3).



Figure 2a, 2b. Feiss line in the healthy side foot (patients who can walk)



Figure 3a,3b: Feiss line in the affected side foot (patient who can walk)

Table 1: Affected side distribution of patients by gender

Gender	Right Hemiplegic Type CP	Left Hemiplegic Type CP
Male	2	13
Females	10	3

The analysis of the data was done in the SPSS 22.0 package program. Statistically, the Shapiro-Wilk test, Mann-Whitney test and Spearman's Rho test were used. The Eta coefficient was used to investigate the relationship between the groups that consist of one numerical and one categorical variable.

RESULTS: 13 of the participants in the study were females and 15 of them were males. 12 of the patients had right side hemiplegic type CP, while 16 of them had left side hemiplegic type CP (Table 1). 17 of the patients could walk independently, 11 could walk with support or with an assisting device or could only stand but not actively walk. The age average of the patients was 14.5; 42.9% of them were under the age of 10 and 57.1% of them were 10 years old and above.

The average of the difference variable comprised of the measurement differences between the right foot and left foot is 0.6464, and its standard deviation is 0.4333 (Table 2).

A significant difference between the measurement averages in the right foot was not found when the patients' right and left foot measurements were statistically compared. The average measurements in the right foot of patients with right side hemiplegic was 0.9571 with a standard deviation 1.1167, while the average measurements in the right foot of patients with left side hemiplegic was 1.4394 with a standard deviation 1.9563.

A significant difference was not found between the average measurements in the left foot either. The average measurements in the left foot of patients with right side hemiplegic was 1.2490 with a standard deviation 1.7250, while the average measurements in the left foot of patients with left side hemiplegic was 1.1084 with a standard deviation 1.5063.

When the walking status of the patients and their foot me-

Table 2: Patients' right and left foot measurements

	N	Average (cm)	Standard Deviation (cm)	Maximum (cm)
Right Foot Measurement	28	1.5964	1.30511	4.80
Left Foot Measurement	28	1.6000	1.15342	4.20
Difference between Right Foot and Left Foot	28	0.6464	0.43332	2.00

asurements were compared, a significant difference between left foot measurements was not encountered, while there was a significant difference between the average of the measurements in the right foot. The average of the measurements in the right foot of patients who could walk was 0.6344 with a standard deviation 1.0588, while the average of measurements in the right foot of patients who could not walk was 1.6444 with a standard deviation 2.4273.

Although there was a difference in the average of the measurements in the right foot between male and females patients, there was not a significant difference between left foot measurements (Table 3).

A scatter plot for the right foot measurement value variable and the left foot measurement value variable can be found below. It can be seen that as the left foot measurement values increased, the right foot measurement values also linearly increased.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Alongside frequently encountering foot and ankle issues in hemiplegic type CP, affectedening and worsening deformities can ensue over time (17). In almost all neurological types of CP, equinovarus-valgus deformities are observed, especially the hemiplegic type (18,19).

The correct evaluation and careful examination of foot and ankle issues in children with CP has serious significance in the early diagnosis of many problems, ensuring walking early and in the correct pattern and successful treatment (20,21).

In our study, we considered that the deformities might increase rapidly on the healthy side of walking patients

Table 3: Patients' right and left foot measurements by gender

	Right Foot		
	Mean ± Standard Deviation (cm)	MannWhitney U	p-value
Males	2.1533±1.38660	36.500	.005
Females	0.9538±0.86854		
	Left Foot		
	Mean ± Standard Deviation (cm)	MannWhitney U	p-value
Males	1.8600±1.26480	76.500	.333
Females	1.3000±0.97211		

by evaluating both sides of patients' feet. Previous studies were conducted by taking anthropometric measurements on both sides and comparing them to healthy children (22). In other studies, a comparison was made between the healthy side and affected side and it was reported that the affected side showed deficiencies in terms of musculoskeletal development (23). In another study, it was stated that the affected side skeleton age was less than the healthy side (24). In our study, parallel to these studies, we encountered musculoskeletal weaknesses and deformities on the affected side.

In a study conducted by Bennet et. al., it was indicated that as age increased, the deformity degree would increase (25). Similarly, it was observed that age negatively affected deformity development in our study. In this sense, although there are schools of thought that suggest peroneal extension to prevent foot deformity in CP in small ages, it is not a frequently used method due to insufficient studies. In cases such as this, it could be thought that the appropriate orthosis suggested to the patient can prevent deformities in early periods and maintain the existing situation despite increasing age (26).

In choosing orthosis, the healthy side foot must certainly be evaluated, even if there are no deformities, the possibility that it could increase with walking should not be overlooked.

In a study, it was stated that gender is negligibly low in terms of deformity in hemiplegic type CP (27). In our study, 13 females and 15 male patients were evaluated and a significant difference was not observed between their foot

deformities.

Foot deformity etiology can develop due to many reasons. Insufficient muscle strength, excessive and unbalanced loads in the stepping phase of walking, bone structure disorders, genetic proneness can be some of these reasons (28).

Art. subtalaris takes most of the load on the lower limb instead of the knee or ankle while walking or standing. Especially in children diagnosed with CP, the spasticity in m. gastrocnemius or contractures in the knee and m. soleus also cause art. subtalaris to be affected (29).

In children with CP, the tarsal bones, which are highly cartilaginous due to musculoskeletal problems, are quite prone to deformity due to abnormal loads (30).

In cases where the anatomic structure of the foot is impaired, as the load on it increases, the deformity will also increase, causing rigid deformities to occur over time (31). In our study, we evaluated the foot deformities of the patients who were diagnosed with hemiplegic type CP and continue physical therapy and rehabilitation programs actively, patients who could walk and could not walk, with the feiss line, which every physiotherapist can easily apply.

We came to the conclusion that the deformities that exist on the affected side could worsen over time, and new deformities could ensue on the healthy side over time. Especially in cases who could walk, we consider that deformities can progress more rapidly due to the effectiveness of muscle weaknesses and that these situations must be evaluated in the treatment program. In later times, not ignoring these possibilities for the orthosis and shoe choices

that can be recommended to the patient may be of serious In children with CP, the tarsal bones, which are highly cartilaginous due to musculoskeletal problems, are quite prone to deformity due to abnormal loads (30).

In cases where the anatomic structure of the foot is impaired, as the load on it increases, the deformity will also increase, causing rigid deformities to occur over time (31). In our study, we evaluated the foot deformities of the patients who were diagnosed with hemiplegic type CP and continue physical therapy and rehabilitation programs actively, patients who could walk and could not walk, with the feiss line, which every physiotherapist can easily apply. We came to the conclusion that the deformities that exist on the affected side could worsen over time, and new deformities could ensue on the healthy side over time. Especially in cases who could walk, we consider that deformities can progress more rapidly due to the effectiveness of muscle weaknesses and that these situations must be evaluated in the treatment program. In later times, not ignoring these possibilities for the orthosis and shoe choices that can be recommended to the patient may be of serious importance for the patient walking correctly and painlessly.

DISCLOSURES

There is no conflict of interest for all authors.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank all participants for engaging in this study.

FUNDING

No financial support was received by any of the authors for the research of this article.

Ethical Approval : 29-09-2020 Oturum Sayısı : 15 Karar Sayısı : 2020/936 İNÖNÜ UNIVERSITY

SCIENTIFIC RESEARCH AND PUBLICATION ETHICS COMMITTEE

Health Sciences Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee

References

1. Livanelioğlu A., Kerem G M. SEREBRAL PALSİDE FİZYO-TERAPİ. Ankara: Yeni Özbek Matbaası, 2009. s. 19-41.
2. Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol*.2011;10(9):844-852.2. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70176-4
3. Canbay Sevdâ. Serebral Palsili Çocuklarda Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Klinik Değerlendirmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, 2013.
4. MacLenman AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2015 Dec;213(6):779-88. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.034
5. Nahm NJ, Graham HK, Gormley ME, Georgiadis AG. Management of hypertonia in cerebral palsy. *Curr. Opin. Pediatr*. 2018 Feb;30(1):57-64. doi: 10.1097/MOP.0000000000000567.
6. Jamika L. H.-C, William G. Cerebral palsy. *StatPearls. Treasure Island: July 18, 2019; 45-47*
7. Yalçın S., Özaras N. Dormans J.; Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon, *Mas Matbaacılık; 2000; 13-31, 51-56.*
8. Cans C; Surveillance Of Cerebral Palsy in Europe (SCEP): A Collaboration Of Cerebral Palsy Surveys And Registers. *Dev Med Child Neurol*, 2000; 42: 816-24
9. Dormans J, Susman M, Özaras N, Yalçın S. Serebral palsi tedavî ve rehabilitasyon, 1. baskı. İstanbul: Mas Matbaacılık, 2000;13-93.
10. Özel S. Serebral palsi. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, eds. *Fiziksel tıp ve reabilitasyon Cilt-2. 2. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011;2681-724.*
11. İrdesal J. Serebral palsi rehabilitasyonu. In: Özcan O, Arpacioğlu O, Turan B, eds. *Nörorehabilitasyon. 1.baskı. Bursa: Motif Matbaa, 2000;137-58.*
12. Elbasan B, Akaya KU, Akyuz M, Oskay D. Effects of neuromuscular electrical stimulation and Kinesio Taping applications in children with cerebral palsy on postural control and sitting balance. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018;31(1):49-55. DOI: 10.3233/BMR-169656
13. Limpaphayom N, Chantarasongsuk B, Osateerakun P, Prasongchinn P. The split anterior tibialis tendon transfer procedure for spastic equinovarus foot in children with cerebral palsy: results and factors associated with a failed outcome. *Int Orthop* 2015; 39: 1593-8. doi: 10.1007/s00264-015-2793-8.
14. Berry J. Morphine Patient Controlled Analgesia (PCA), *Paediatric Analgesia Guidelines V5.2 2017 sept. pp 9-10.*
15. Thomas Dreher, MD and Wolfram Wenz, MD *Tendon Transfers for the Balancing of Hind and Mid-foot Deformities in Adults and Children Techniques in Foot & Ankle Surgery 2009 Dec; Vol 8,(4) DOI:10.1097/BTF.0b013e3181c264d5*
16. <https://doktordanhaberler.com/topuk-dikeni/>
17. Williams SA, Elliott C, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, Reid S. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disabil Rehabil* 2013;35(7):596-605. doi: 10.3109/09638288.2012.711898.
18. Erken H, Yasmin D, Burç H. Serebral palsi'ye bağlı ayak varus deformitelerinde kombine tibialis anterior tendonu split transferi ve tibialis posterior tendonu'nun intramusküler uzatılması sonuçları S.D.Ü.Tıp Fak. Derg. 2014;21(1) /1-6
19. Carpenter DL, Batley RJ, Johnson EW. Developmental evaluation of infants and children. *Phys Med Rehab Clin North Am* 1996; 7: 361-82.
20. Dinçer Ü, Çakar E, Kırallı MZ, Dursun H. Diplejik serebral palsili hastalarda botulinum toksin uygulaması sonrasında fizyoterapi ve alt ekstremite ortezinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54: 41-5.
21. Sade A, Otman AS. Serebral paralizide değerlendirme ve tedavi yöntemleri. 2. Baskı, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları, 1997: 1-18.
22. Zonta MB, Agert F, Muzzolon SRB, et al. Growth and anthropometry in hemiplegic cerebral palsy patients. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27: 416-23. doi: 10.1111/j.1469-8749.1984.tb04411.x.
23. Roberts CD, Vogtle L, Stevenson RD. Effect of hemiplegia on skeletal maturation. *J Pediatr* 1994; 125:824-8. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70086-9
24. Uvebrant P. Hemiplegic cerebral palsy. Aetiology and outcome. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1988; 345:1-100. doi: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb14939.x.
25. Bennet GC, Rang M, Jones D. Varus and valgus deformities of the foot in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1982;24(5):499-503. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1982.tb13656.x
26. Şenaran H. Serebral palsi hastalarında ayak sorunları. *TO-TBİD Dergisi* 2018; 17 :516-522. <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2018.65>
27. Özer MK, Özer DS. Çocuklarda motor gelişim. 6. baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2012: 76-7.
28. Sees JP, Miller F. Overview of foot deformity management in children with cerebral palsy. *J Child Orthop* 2013;7(5):373-7. doi: 10.1007/s11832-013-0509-4.
29. Ettl V, Wollmerstedt N, Kirschner S, Morrison R, Pasold E, Raab P. Calcaneal lengthening for planovalgus deformity in children with cerebral palsy. *Foot Ankle Int* 2009;30(5):398-404. doi: 10.1007/s11999-012-2709-5
30. Lee SJ, Sung IY, Jang DH, Yi JH, Lee JH, Ryu JS. The effect and complication of botulinum toxin type a injection with serial casting for the treatment of spastic equinus foot. *Ann Rehabil Med* 2011;35(3):344-53. doi: 10.5535/arm.2011.35.3.344.
31. Pin T, Dyke P, Chan M. The effectiveness of passive stretching in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 48(10):855-62. doi: 10.1017/S0012162206001836.

Psychosocial Factors in The Development of Postpartum Depression; A Case Control Study

Postpartum Depresyon Gelişiminde Psikososyal Faktörler; Bir Vaka Kontrol Çalışması

Sezanur Nazlı TÜRKÖĞLU¹, Ayşe Nur BALCI YAPALAK¹, Ceyda ACAR¹, Bedia ÖZYILDIRIM¹

¹Department of Public Health, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:
Sezanur Nazlı TÜRKÖĞLU

Department of Public Health, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Kayseri
E-mail : sturkoglu@bezmialem.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 04.07.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 18.08.2022

Orcid :

 Sezanur Nazlı TÜRKÖĞLU <https://orcid.org/0000-0003-4638-2596>

 Ayşe Nur BALCI YAPALAK <https://orcid.org/0000-0003-1323-4511>

 Ceyda ACAR <https://orcid.org/0000-0001-5848-3787>

 Bedia ÖZYILDIRIM <https://orcid.org/0000-0001-9136-3891>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2): 14-23 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.15>



Abstract

Objective In this study, it was aimed to enable early detection of women at risk by investigating the factors affecting postpartum depression (PPD), which is not a health problem experienced by the mother alone, but which is of interest to the community.

Materials and Methods All women (18,865 people) who applied to the psychiatry clinic of a foundation university hospital between January 2015 and January 2020 formed the universe of this study, which was planned as a case-control type analytical study. Women with a diagnosis of "Postpartum Depression" made by the Psychiatry Clinic were determined as the case group. Women who were not diagnosed with PPD according to hospital medical records and declaration were determined as the control group. 54 women were included in the case group and 108 women were included in the control group. The case and control groups were matched in order of age and child. The questionnaire form prepared by the study team was filled in via telephone. Permission was obtained from the Bezmialem Vakif University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee.

Results All women (18,865 people) who applied to the psychiatry clinic of a foundation university hospital between January 2015 and January 2020 formed the universe of this study, which was planned as a case-control type analytical study. Women with a diagnosis of "Postpartum Depression" made by the Psychiatry Clinic were determined as the case group. Women who were not diagnosed with PPD according to hospital medical records and declaration were determined as the control group. 54 women were included in the case group and 108 women were included in the control group. The case and control groups were matched in order of age and child. The questionnaire form prepared by the study team was filled in via telephone. Permission was obtained from the Bezmialem Vakif University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee.

Conclusion Women with risk factors can be prevented from experiencing PPD by detecting their application to health institutions during pregnancy and puerperium.

Keywords Depression; postpartum depression; risk factors

Özet

Amaç Bu çalışmada, annenin tek başına yaşadığı bir sağlık sorunu olmayıp toplumu ilgilendiren postpartum depresyona (PPD) etki eden faktörleri araştırarak risk altındaki kadınların erken tespitine olanak sağlamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler Ocak 2015- Ocak 2020 tarihleri arasında bir vakif üniversitesi hastanesinin psikiyatri kliniğine başvurmuş tüm kadınlar (18.865 kişi) vaka-kontrol tipinde analitik bir çalışma olarak planlanan bu çalışmanın evrenini oluşturdu. Psikiyatri Kliniği tarafından konulmuş "postpartum depresyon" tanısı olan kadınlar vaka grubu olarak belirlendi. Hastane tıbbi kayıtlarına ve beyana göre PPD tanısı olmayan kadınlar kontrol grubu olarak belirlendi. Vaka grubuna 54 kadın, kontrol grubuna 108 kadın dahil edildi. Vaka ve kontrol grubu yaş ve çocuk sırasına göre eşleştirilmiştir. Çalışma ekibi tarafından hazırlanan anket formu telefon yoluyla dolduruldu. Bezmialem Vakif Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Bulgular Çalışmamızda ailesinde ruhsal destek alanların olduğu, bebeği preterm doğan, sezaryen doğum yapan, gebeliğinde ve doğumda sağlık sorunu yaşayan, doğum sonrası bebeği sağlık sorunu yaşamış olan, emzirmemiş olan, bebeğine bakım verirken birinden destek alan, gebeliğinde evlilik memnuniyeti düşük olan, bebeğinin cinsiyeti sebebiyle üzüntü yaşayan annede PPD görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi ile PPD'a etki eden faktörler değerlendirildiğinde PPD yaşama ihtimalini, ailede depresyon yüküsü başta olmak üzere ruhsal destek alan kişilerin bulunmasının 2,9 kat, bebeğinin cinsiyeti sebebiyle üzüntü duymanın 18,2 kat artırdığı ve emzirmenin 10,0 kat, bebek bakımında destek görmenin 5,0 kat bu ihtimali azalttığı görüldü.

Sonuç Risk faktörlerine sahip kadınlar, gebelik ve lohusalık dönemlerinde sağlık kuruluşlarına başvurularında tespit edilerek PPD yaşamaları önlenebilir.

Anahtar Kelimeler Depresyon; postpartum depresyon; risk faktörleri

GİRİŞ

Kadınların çoğu gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemdeki değişimlere kolay uyum sağlamaktadır. Bir bölümünde ise hafif psikiyatrik belirtilerden, hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağır psikiyatrik sorunlar ortaya çıkmaktadır (1).

Gebelikte psikiyatrik ciddi psikiyatrik hastalık görülme riski düşmekle beraber postpartum dönemde ciddi psikiyatrik hastalık sıklığında artış olmakta ve bu dönem yıllarca sürebilmektedir (2).

Doğum sonrası annelerin stres, üzüntü, endişe, yalnızlık ve yorgunluk gibi duygulardan oluşan “bebek hüznü” yaşaması yaygındır (3). Bu durum genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden geçmektedir (4). Ortaya çıkma zamanı ve süresi konusunda literatürde fikir birliği bulunmayan postpartum depresyonda ise doğum hüznünden daha yoğun duygular yaşanmaktadır (4, 5). Postpartum depresyonun doğumun en sık komplikasyonu olduğu bildirilmektedir (2).

Kendiliğinden geçmeyen bu depresyon tedavi edilmezse haftalarca, aylarca hatta yıllarca sürerek psikoza dönüşebilmektedir (3, 6). Fakat semptomlar hem annenin çevresi hem de sağlık çalışanı tarafından doğum sonrası dönemdeki normal duygular olarak değerlendirilebilmekte, anneler de damgalanma korkusu ile sağlık kuruluşlarına başvuru yapamamaktadır (7).

Depresyondaki annelerin psikoterapi randevularına gitme konusundaki isteksizlikleri ve emziriyorlarsa kullanacakları ilaçların bebeklerine zarar vermesi konusundaki endişeleri tedaviyi engelleyebilmektedir (8). Depresif ruh hali, değersizlik duygusu, hayata ilgisizlik gibi semptomların ilerlemesiyle kadınlar intihar edebilmektedir (9).

Diğer taraftan postpartum depresyon çocuk gelişimini de olumsuz yönde etkilemektedir. Annenin çocuğuna daha az ilgi gösterme, emzirmeyi daha erken bırakma, araba koltuğu kullanımı gibi önerilen güvenlik uygulamalarına uymama olasılığı ve uzun vadeli bilişsel bozukluk ve davranış sorunları görülme riski daha yüksektir. Çocuklarının koruyucu sağlık hizmetlerinden yararlanma ve aşılama oranları daha düşüktür (10).

Anneler ve çocukları üzerindeki bu ciddi sağlık sonuçları nedeniyle, kadınları PPD açısından taramak ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde psikolojik hizmetler sunmak önemlidir (8).

Psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, PPD hala yeterince teşhis edilememektedir (11). Öncesinde kadınların sağlık sistemi ile düzenli temas halinde olunan gebeliği ve sonrasında yine sağlık sistemi ile teması gerektiren doğumu takiben ortaya çıkan doğum sonrası depresyonun olduğu bu bağlam önleyici müdahaleler için benzersiz fırsatlar sunmaktadır (8, 10).

Bu dönem kadınların sağlık hizmet kullanımının arttığı bir zaman olduğundan sağlık çalışanlarının gebe kadının fiziksel ve psikolojik sağlığını kontrol ederek depresyonla ilişkili risk faktörlerinin tespit edilebileceği bir fırsat çerçevesidir (10, 12).

Yaş, eğitim durumu, ekonomik durum, geniş ailede yaşama, plansız gebelik, gebelikte sağlık sorunu yaşama, özellikle erkek çocuk isteği, bebek bakımında desteği olmama, bebeğinde sağlık sorunu yaşama gibi literatürde PPD için risk faktörleri olarak bulunan durumlar bulunmaktadır.

Kadınların doğum sonrası döneme hangi PPD risk faktörleriyle girdiği tespit edildikten sonra bu kadınlar daha yakından izlenerek PPD gelişimi önlenabilir veya erken dönemde müdahale edilebilir (8). PPD için risk faktörlerinin iyi bir şekilde anlaşılması, önleme ve taramayı kolaylaştıracaktır. Bu şekilde yüksek riskli kadınlarda teşhis artırılabilir ve tedavi oranları iyileştirilebilir (13). Hastalık başlangıcından sonra tedavi etmek yerine başlamadan önlenmesi insani ve ekonomik maliyetleri daha fazla azaltacaktır (10).

2010-2017 yılları arasında kapsayan bir çalışmada ülkemizde postpartum depresyon prevalansının %6 ile %58 arasında olduğu, dünyada bu oranın %3,5 ile %63,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (14). Bir diğer çalışmada, kullanılan tanı yöntemlerinin farklılığından dolayı değişik oranlar verilse de yeni doğum yapan kadınların yaklaşık %10-15’inde postpartum depresyon geliştiği belirtilmektedir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anne ruh sağlığı sorunlarının küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu

bildirmektedir. Ayrıca, anne sağlığı göstergelerinin merkezinde anne ölümü yer alsada Evrensel Sağlık Kapsamı ve Sağlıklı Yaşam Beklentisi göstergelerine de önem verilerek Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri doğrultusunda anne ve çocuk sağlığı için ruh sağlığına odaklanması gerektiğini belirtmektedir (15).

Araştırmanın amacı, annenin tek başına yaşadığı bir sağlık sorunu olmayıp toplumu ilgilendiren bu soruna etki eden faktörleri bu kez ülkemizde ve vaka-kontrol çalışması yöntemiyle araştırarak risk altındaki kadınların erken tespiti-ne olanak sağlamaktır (9, 14).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015- Ocak 2020 tarihleri arasında bir vakıf üniversitesi hastanesinin psikiyatri kliniğine başvurmuş tüm kadınlar (18.865 kişi) vaka-kontrol tipinde analitik bir çalışma olarak planlanan bu çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Psikiyatri Kliniği tarafından konulmuş "Postpartum Depresyon (PPD)" tanısı olan kadınlar vaka grubu olarak belirlenmiştir. 18 yaşında veya daha büyük, canlı doğum yapmış, deliryum ve psikoz gibi psikiyatrik hastalıkları veya başka ciddi tıbbi durumu olmayan 98 kadın çalışmaya alınmıştır. Telefonunu açmayan, telefon numarası kullanılmamakta veya yanlış olan, çalışmaya katılmak istemeyen kişiler elenerek 54 kişi vaka grubuna dahil edilmiştir. Hastane tıbbi kayıtlarına ve beyana göre PPD tanısı olmayan kadınlar kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu 108 kişi ve vaka grubundaki kadınların yaşı ile vaka grubundaki kadınların PPD tanısı aldıkları çocuk sırasına benzer olacak şekilde evrenden seçilmiştir.

Postpartum depresyona etki eden faktörleri saptayabilmek için literatür taranarak bir anket formu hazırlanmıştır. Vaka grubunda olan katılımcılar arasında hayatında bir defadan çok PPD yaşamış olanların ilk yaşadıkları PPD'ya yönelik anket uygulanmıştır. Vaka ve kontrol grubu yaş ve çocuk sırasına göre eşleştirilmiştir.

Kişilere telefon görüşmesi ile çalışmanın hedefleri hakkında sözlü bilgi verilir katılma istekleri sorulmuştur ve bu görüşme sözlü onam sayılmıştır. Hastane sisteminde kayıtlı numaralar arandığında kullanılmayan numaralar,

telefonu açmayanlar, katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakılmıştır. Kabul edenlere telefon görüşmesi için müsait oldukları tarih ve saat sorularak katılımcıların en uygun olduğu ve kendisini rahat hissedeceği zaman soruları cevaplaması sağlanmıştır. Tüm araştırmacılarla aynı kişi görüşmüştür.

Katılımcılara literatür taranarak hazırlanan anket soruları yöneltilmiştir. Anket sorularında sosyodemografik bilgiler, sağlık durumları, yaptıkları doğumlar hakkında bilgiler ve ruh sağlığı desteği alma/almama durumları yer almıştır. Ruh sağlığı desteği alanlara uygulanacak ankette aldıkları destek ile ilgili sorular da sorulmuştur.

Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2020 tarihli 374 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenler frekans ve ortalama \pm standart sapma ile tanımlanmıştır. Nicel verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edilmiştir. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında uygun olan ki-kare yöntemi, nicel verilerin nitel veriler ile karşılaştırılmasında nicel verilerin dağılımlarına ve nitel değişkenin grup sayılarına göre Mann Whitney U testi kullanılmıştır. PPD'ye etki eden etmenlerin belirlenmesinde binary lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Classificasyon tablosuna göre regresyon modeli vakaların %81,4'ünü açıklamıştır. Nagelkerke R2 değeri 0,517 ve Omnibus test için $p < 0,001$ bulunmuştur. İstatistikler için IBM SPSS 26 analiz programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda vaka grubundaki kadınların yaş ortalaması $41,9 \pm 9,8$ yıl, kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması $41,9 \pm 9,7$ yıl idi. Vaka ve kontrol grubundaki kadınların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Kadınların eğitim durumu, mesleği, geliri, sigara kullanma alışkanlığı, gebelikten önce depresyon öyküsü ve eşlerin eğitim durumuna bağlı olarak vaka-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ailede ruhsal destek alanların varlığı ile PPD arasında ise

Sosyodemografik Özellikler	Vaka Grubu (n=54) n (%)	Kontrol Grubu (n=108) n (%)	P
Eğitim Durumu			
İlköğretim ve altı	17(%31,5)	42(%38,9)	0,563
Lise	16(%29,6)	25(%23,1)	
Üniversite ve üstü	21(%38,9)	41(%38,0)	
Eş Eğitim Durumu			
İlköğretim ve altı	20(%37,0)	35(%32,4)	0,835
Lise	14(%25,9)	31(%28,7)	
Üniversite ve üstü	20(%37,0)	42(%38,9)	
Meslek			
Ev kadını	25(%46,3)	62(%57,4)	0,225
Diğer	29(%53,7)	48(%42,6)	
Hane Halkı Toplam Gelir (TL)			
Asgari ücretten az	3(%5,6)	7(%6,5)	0,568
Asgari ücret-4999	31(%57,4)	51(%47,2)	
5000-9999	13(%24,1)	37(%34,3)	
10000 ve fazlası	7(%13,0)	13(%12,0)	
Sigara			
Kullanmıyor	39(%72,2)	62(%57,4)	0,960
Kullanıyor	15(%27,8)	46(%42,6)	
Depresyon Öyküsü			
Yok	16(%29,6)	32(%29,6)	1,000
Var	38(%70,4)	76(%70,4)	
Ailede Ruhsal Destek Alan			
Yok	22(%40,7)	63(%58,3)	0,035
Var	32(%59,3)	45(%41,7)	

Tablo 1. Vaka ve kontrol grubundaki kadınların sosyodemografik özellikleri

anlamli bir fark bulunmuştur (p=0,035).

Vaka grubundaki 54 kadından 37 (%68,5) 'si birinci, 12 (%22,2) 'si ikinci, 3 (%5,6) 'ü üçüncü, 2 (%3,7) 'si dördüncü çocuğunun doğumundan sonra PPD yaşadığını söylemiştir.

Vaka grubundaki kadınların postpartum depresyon yaşadığı gebelik ve kontrol grubundaki kadınların bu gebelik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Bebeği preterm doğan, sezaryen doğum yapan, gebeliğinde ve doğumda sağlık sorunu yaşayan, doğum sonrası bebeği sağlık sorunu yaşamış olan, emzirmemiş olan, bebeğine bakım verirken birinden destek alan, gebeliğinde evlilik memnuniyeti düşük olan, bebeğinin cinsiyeti sebebiyle üzüntü yaşayan annede PPD görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur

(Tablo 2).

Gebeliği planlı olmayan, normal yolla gebe kalmamış, gebelik eğitimi almayan, bebeğinin cinsiyeti erkek olan, gebelik eğitimi almayan, çevresinde bebeğinin cinsiyeti sebebiyle üzüntü yaşayan biri olmayan kadınlarda PPD görülme oranı daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

Lojistik regresyon analizi ile PPD'a etki eden faktörler değerlendirildiğinde doğum zamanı, doğum şekli, gebelik ve doğumda sorun yaşama, bebeğinin sağlık sorunu yaşaması ve gebelikte evlilik memnuniyetinin PPD yaşama ihtimalini etkilemediği bulunmuştur (Tablo 3). Ailede depresyon öyküsü başta olmak üzere ruhsal destek alan kişilerin bulunmasının 2,9 kat, bebeğinin cinsiyeti sebebiyle üzüntü duymanın 18,2 kat PPD yaşama ihtimalini arttırdığı ve

Özellikler	Vaka Grubu (n=54) n (%)	Kontrol Grubu (n=108)n (%)	P
Planlı Gebelik			
Hayır	19(%35,2)	26(%24,1)	0,137
Evet	35(%64,8)	82(%74,9)	
Gebelik Şekli			
Normal	49(%90,7)	105(%97,2)	0,118
Tüp bebek	5(%9,3)	3(%2,8)	
Gebelikte Sağlık Sorunu			
Olmadı	29(%53,7)	76(%70,4)	0,036
Oldu	25(%46,3)	32(%29,6)	
Gebelik Eğitimi Alma			
Almadım	53(%98,1)	101(%93,5)	0,200
Aldım	1(%1,9)	7(%6,5)	
Gebelikte Evlilik Memnuniyeti Puanı*			
1-5 puan	33(%61,1)	46(%42,6)	0,026
6-10 puan	21(%38,9)	62(%57,4)	
Doğum Zamanı			
Preterm	8(%14,8)	5(%4,6)	0,033
Term	46(%81,5)	103(%95,4)	
Doğum Şekli			
Normal doğum	24(%44,4)	66(%61,1)	0,044
Sezaryen	30(%55,6)	42(%38,9)	
Bebek cinsiyeti			
Erkek	26(%48,1)	46(%42,6)	0,502
Kadın	28(%51,9)	62(%57,4)	
Bebegin cinsiyeti sebebiyle üzüntü			
Yaşamadım	50(%92,6)	107(%99,1)	0,043
Yaşadım	4(%7,4)	1(%0,9)	
Çevrede bebeğin cinsiyeti sebebiyle üzüntü			
Yaşamadı	49(%90,7)	94(%87,0)	0,482
Yaşadı	5(%9,3)	14(%13,0)	
Doğumda sorun			
Olmadı	46(%85,2)	103(%95,4)	0,033
Oldu	8(%14,8)	5(%4,6)	
Doğum Sonrası Bebeğe Sağlık Sorunu			
Olmadı	45(%83,3)	104(%96,3)	0,011
Oldu	9(%16,7)	4(%3,7)	
Emzirme			
Hayır	12(%22,2)	8(%7,4)	0,015
Evet	42(%77,8)	100(%92,6)	
Bebeğe Bakımda destek olan			
Olmadı	13(%24,1)	46(%42,6)	0,033
Oldu	41(%75,9)	62(%57,4)	

Tablo 2. Vaka ve kontrol grubunun gebelik özellikleri *Gebelikte evlilik memnuniyeti puanı, kişilere gebelik dönemindeki evlilik memnuniyetlerine 1-10 arası puan vermeleri istenerek elde edilmiştir.

emzirmenin 10,0 kat, bebek bakımında destek görmenin 5,0 kat bu ihtimali azalttığı görülmüştür (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olan anne ruh sağlığı sorunlarından postpartum depresyona etki eden faktörleri araştırarak risk altındaki kadınların erken tespitine olanak sağlamak amaçlanmıştır. PPD görülme oranları ile ilişkili bulunan faktörler: Preterm doğum, sezaryen doğum, gebelikte ve doğumda sağlık sorunu yaşama, doğum sonrası bebeği sağlık sorunu yaşamış olma, emzirmemiş olma, bebeğine bakım verirken birinden destek alma, gebeliğinde evlilik memnuniyeti düşük olma, bebeğinin cinsiyeti sebebiyle üzüntü yaşamadır.

Ailede depresyon öyküsü, ailede ruhsal destek alan kişilerin varlığı, bebeğın cinsiyeti sebebiyle üzüntü duymanın PPD yaşama ihtimalini arttırmaktadır. PPD'ye karşı koruyucu uygulamalar ise; emzirme ve bebek bakımında destek görmedir.

PPD ile anne eğitim düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Oysa bazı çalışmalarda annenin eğitim düzeyinin yükselmesinin PPD oranını düşürdüğü ve PPD prevalansını etkileyen faktörlerden biri olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda da böyle bir sonuçta varılmamıştır (16-18). Şehir merkezinde yaşamının ve eğitim düzeyinin PPD'ye etkisini azaltmış olabileceğinin ifade edildiği bir çalışmaya benzer olarak çalışmamızda kadınların tamamına yakını şehir merkezinde yaşamaktadır. (16).

Eğitim düzeyi düşük erkeklerle evli kadınların PPD'ye karşı daha savunmasız olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi eğitim eşin mesleğinin ve gelirinin dolaylı olarak PPD'yi etkilediği de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (18, 19). Çalışmamızda eşin eğitim durumunun PPD prevalansını etkilemediği bulunmuştur ama meslek ve geliriyle ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Ev hanımı olan kadınlar ile herhangi bir işte çalışan kadınlar arasında PPD yaşama bakımından anlamlı bir fark bulamadık. Ancak ev hanımlarında PPD görülme sıklığı

yüksek bulan çalışmalar çoğunluktadır (18-20). Bu çalışmalarda, çalışan kadınların ev işlerindeki sorumluluklarının azalmış olması, daha fazla yardım talep etmeleri ve daha az ekonomik kaygı yaşamaları sebebiyle daha az sıkıntı yaşıyor olabilecekleri??? söylenmiştir. Örneklem sayımızın az olması nedeniyle anne mesleğinin PPD'ye etkisine dair sonuçlarımız literatürün aksine çıkmış olabilir. Gelir durumu yeterli olmayan ailelerde bir bebeğın beslenme vb. bakım masrafları ve sağlık hizmetlerinden faydalanma aile için önemli bir maddi yük olabilmektedir (16, 18, 20). Ekonomik durumu kötü olan kadınların PPD yaşama ihtimali daha fazla olduğu, yüksek sosyoekonomik düzeyin PPD'ye karşı koruyucu olduğu söylenmiştir (21). Çalışmamızda ise örneklem sayımızın az olması anlamlı bir fark bulunmasına engel olmuş olabilir.

Çalışmamızda sigara kullanımının zamanı (PPD öncesi mi sonrası mı dönemde olduğu) sorgulanmadığı için literatürdeki sigara kullanımının PPD riskini arttırdığına dair kanıtlar ile bizim bulgularımızın karşılaştırılması anlamlı olmayacaktır (22).

Gebelik öncesi depresyon öyküsünün PPD olma ihtimalini arttırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (16, 18). Çalışmamıza katılan kadınlar depresyon semptomları olsa da bir ruh sağlığı desteği almamış ve bu sebeple tanı konmamış olabileceğinden çalışmamızda depresyon öyküsü ile PPD arasında ilişki bulunmamış olabilir.

Ailede depresyon veya başka bir psikiyatrik hastalık öyküsünün PPD yaşama ihtimalini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (18, 23). Çalışmamızda da PPD yaşamış kadınların ailelerinde herhangi bir psikiyatrik hastalık görülme oranı PPD yaşamamış kadınlardan yüksek olup lojistik regresyon analizinde de bu bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Ayrı ayrı değerlendirildiğinde ölü doğum, düşük, kürtaj öyküsü ile PPD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulan ve bulmayan çalışmalar bulunmaktadır (16, 19, 20). Gebelik kayıpları kadın yaşamını olumsuz etkilediğinden bu olumsuz deneyime sahip kadınlar her gebelikte bu kaybı tekrar yaşayacaklarını düşünebilmektedir (16, 20). An-

Değişkenler	OR	%95 Güven Aralığı		P
		Alt	Üst	
Ailede ruhsal destek alanların varlığı	2,9	,138	,873	,025
Doğum zamanı				,839
Preterm	,000	,000	.	,999
Term	,000	,000	.	,999
Doğum şekli	1,5	,254	1,827	,446
Gebelikte sağlık sorunu yaşama	1,1	,364	2,477	,917
Doğumda sorun yaşama	3,7	,047	1,533	,139
Bebeğin sağlık sorunu yaşaması	2,8	,049	2,626	,313
Emzirme	0,1	1,583	28,348	,010
Bebek bakımında destek görme	0,2	,061	,569	,003
Gebelikte evlilik memnuniyeti*				,690
Gebelikte evlilik memnuniyeti (1)	0,4	,554	10,141	,244
Gebelikte evlilik memnuniyeti (2)	0,4	,354	17,772	,358
Gebelikte evlilik memnuniyeti (3)	1,3	,103	5,625	,789
Gebelikte evlilik memnuniyeti (4)	0,3	,565	23,455	,174
Gebelikte evlilik memnuniyeti (5)	0,2	1,144	30,836	,034
Gebelikte evlilik memnuniyeti (6)	0,8	,171	8,133	,868
Gebelikte evlilik memnuniyeti (7)	0,4	,337	21,079	,353
Gebelikte evlilik memnuniyeti (8)	1,1	,110	7,056	,904
Gebelikte evlilik memnuniyeti (9)	0,8	,121	12,338	,865
Bebeğin cinsiyeti sebebiyle üzüntü duyma	18,2	,003	,905	,042

Tablo 3. Postpartum depresyona etki eden faktörler (lojistik regresyon analizi) *Gebelikte evlilik memnuniyeti, kişilerin gebelik dönemindeki evlilik memnuniyetlerine 1-10 arası verdikleri puana göre değerlendirilmiştir. Kodlama da bu puanlarla aynı olacak şekilde yapılmıştır.

lamli bir ilişki olmasa da gebelik kaybı yaşayan kadınlarda PPD oranı daha yüksek bulunmaktadır (16). Çalışmamızda ölü doğum, düşük, kürtaj öyküsü olan az sayıda kadın olduğundan gebelik kaybı ile PPD arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda PPD yaşayan kadınların çoğu (%68,5) ilk çocuğunun doğumundan sonra PPD yaşadığını söylemiştir. Bu bulgu ilk çocukta PPD oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildiren çalışmayla uyumlu olmakla beraber çocuk sayısının PPD'ye etkileri çeşitlidir (16, 18, 19). Bazı çalışmalarda çocuk sayısının artması ekonomik yükü arttırdığından ailenin sıkıntı yaşayabilmesinin PPD olasılığını arttıracığı, bazı çalışmalarda çocuk sayısının artmasının tecrübeyi artırmasından dolayı PPD olasılığını azaltacağı, bazı çalışmalarda ise çocuk sayısının PPD ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (18, 19).

Planlı bir gebelik anneliğe ve bebeğe uyum sağlamayı kolaylaştırmakta, planlanmamış bir gebelikte ise bu uyum

zor olmaktadır (16-18). Çoğu çalışmada planlanmamış gebelik PPD için bir risk faktörü olarak bulunurken bizim çalışmada olduğu gibi bazı çalışmalarda da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (16-19, 23). Bunun sebebi örneklem sayımızın az olması olabilir.

Spontan yolla gebe kalamadığından tüp bebek gibi yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlar duygusal, fiziksel ve ekonomik olarak daha çok çaba harcamaktadır. Infertilite tedavisi sürecinde yaşadıkları stres, korku, kaygı gibi karışık duygular yaşayabilmektedirler. Bu kadınların prenatal bağlanma envanterindeki puan ortalaması spontan gebe kadınlardan daha düşük bulunmuştur. Prenatal bağlanma perinatal depresyonu önleyici olduğundan gebelik şekli ile PPD arasında ilişki olması beklenebilir fakat çalışmamızda çok az sayıda yardımcı üreme tekniği kullanan kadın olduğundan bu ilişki incelenememiştir (24).

Gebeliğin sağlık sorunlarıyla sıkıntılı geçmesi sebebiyle gebeliğin devamının ve anneliğinin tehlikeye girmesinin,

doğumun zor ve travmatik olması ile bebeğin yaşamının tehlikeye girmesinin postpartum depresyon riskini arttırdığı bilinmektedir (17, 19, 20, 23, 25). Çalışmamızda da gebelikte sağlık sorunu yaşayan, doğumda sorun yaşayan, doğum sonrası bebeğinin sağlık sorunu olan annelerin literatürle uyumlu şekilde postpartum depresyona yatkın olduğu bulunmuştur ama lojistik regresyon analizinde bu bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Gebelik eğitimlerinin kadınların gebelik, doğum ve doğum sonrası ile ilgili olumsuz duygu ve düşünceleri azalttığı, olumlu duygu ve düşünceleri arttırdığı sonuç olarak da postpartum depresyon riskini azalttığı gösterilmiştir (26). Çalışmamızda gebelik döneminde devlet hastanesi, özel hastane veya belediye tarafından düzenlenen gebelik eğitimi alan çok az sayıda kadın olmuştur. Eğitimler kadının fizyolojisi, gebe fizyolojisi, gebelikte hormon değişimi, gebelik ve lohusalık psikolojisi, gebe beslenmesi, doğum çantası, bebek bakımı, bebek beslenmesi, bebek ilkyardımları gibi konular içermiştir. Gebelik eğitimi almayan kadınlar ise böyle bir eğitimin çok faydası olacağını ve kendi gebeliklerinde böyle bir eğitimden mahrum kaldıklarından dolayı üzüntü duyduklarını ifade etmişlerdir. Gebelik eğitimlerinin daha bilinir olması ve gebelerin bu eğitimi alması hem gebelik sürecinin hem doğum sonrasında daha iyi geçmesi ve postpartum depresyon riskinin azalması için önemlidir (26). Çalışmamızda kontrol grubunda gebelik eğitimi alan kadın sayısı vaka grubundan fazla olsa da bu fark anlamlı değildir. Eğitim alan kadın sayısının çok az olması bu sonucu açıklayabilir.

Çok sayıda çalışmada karı-koca arasındaki kötü ilişkinin, kocanın ailesiyle kötü ilişkinin, kocadan ve kocanın ailesinden sosyal destek görememenin PPD riskini arttırdığı bulunmuşken evlilik sorunlarının PPD açısından dikkate değer bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (19, 21, 23). Çalışmamızın sonuçları literatürdeki çoğu çalışmayla uyumlu olarak kontrol grubunda gebelikte evlilik memnuniyeti vaka grubuna kıyasla yüksek olup lojistik regresyon analizinde bu bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Gebelerin ve eşlerinin ruh sağlığının bebeklerinin sağlık

durumundan çok etkilendiği ve PPD riskini etkilediği bilinmektedir (25). Erken doğum yoğun bakım ünitesine gidiş ihtimalini arttırarak PPD riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda da PPD yaşamış annelerde preterm doğum oranı daha yüksek bulunmuştur ama lojistik regresyon analizinde bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Bazı çalışmalarda sezaryen doğumun bir ameliyat olması ve buna bağlı komplikasyon gelişebilme ihtimali nedeniyle PPD riskinin arttığı, bazı çalışmalarda ise vajinal yolla doğum yapan kadınlarda sezaryen doğum yapanlara göre PPD riskinin arttığı gösterilmiştir (16, 19). Çalışmamızda vaka grubunda sezaryen doğum oranı daha yüksek bulunmuştur. Sezaryen doğum yapan bu kadınların çoğu bu doğum şeklinin kendi tercihleri değil tıbbi zorunluluk olduğunu ve doğum sonrası bebeklerinde sağlık sorunu olduğunu söylemiştir. Doğumda ve doğum sonrası dönemde sorun yaşama oranı vaka grubunda daha yüksektir. Bu sonuçlar doğum şekline göre PPD yaşama ihtimali değerlendirildiğinde doğum şeklinin doğrudan PPD riskini etkilemediğini ama doğumda ve doğum sonrasında yaşanan sorunlarla riskin arttığını belirtildiği literatürle uyumludur (16, 19). Çalışmamızda ise doğum şekli ve doğumda sorun yaşama lojistik regresyon analizinde bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Toplumdan topluma bebeğin cinsiyetinin PPD gelişimine etkisi değişmektedir. Bazı ülkelerde bebeğin cinsiyeti PPD ile ilişkisizken, erkek bebeklere verilen değer ekonomik, sosyal, kültürel vb. nedenlerle (yada açılardan) daha fazla olduğu ülkelerde kız bebek sahibi olmak veya erkek bebek sahibi olmak isterken kız bebek sahibi olmak PPD ile ilişkilendirilmiştir. Ülkemizde bazı bölgelerde bebeğin erkek olması kız olmasından daha çok istendiğinden bazı çalışmalarda kız cinsiyet ile PPD arasında ilişki bulunmuştur (18, 19). Çalışmamız ülkenin batı bölgesindeki bir hastaneye başvuran kadınlarla yapıldığından cinsiyet ile PPD arasında bir ilişki bulunmaması anlaşılabilir.

Bebeğin cinsiyetinden memnuniyetsizlik PPD için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (21). Vaka grubundaki memnuniyetsizlik oranının kontrol grubundan fazla olması literatürle uyumlu olduğu gibi lojistik regresyon ana-

lizinde bebeğin cinsiyetinden memnun olmama/üzüntü duyma bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Bebeğin cinsiyeti sebebiyle eş veya yakın çevrenin memnuniyetsizliğini dile getirmesi, tutumunda değişiklik olması ile PPD gelişimi arasında ilişki bulunmaktadır (19). Çalışmamızda, eş ve ailelerin cinsiyet memnuniyetsizliğinin kız bebelere yönelik olduğu görülmüştür. Ama bu kadınlar zaten kız bebek istediklerini ve çevrelerinden etkilenmediklerini, durumdan memnun olduklarını dile getirmişlerdir. Bu yüzden çevrede bebeğin cinsiyeti sebebiyle üzüntü duyanların olması ile PPD arasında ilişki bulunmaması anlaşılabilir.

Anne ve bebek arasındaki temasın artması PPD gelişimine karşı koruyucudur (25). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı gereken bebek ile anne arasındaki temasın kesintiye uğraması, bebeğin sağlığıyla ilgili endişe duyulması PPD riskini arttırmaktadır (17, 19, 20, 25). Doğumdan sonraki ilk birkaç dakika “büyülü zaman” olarak anılmaktadır. “Büyülü zaman” sırasında emzirmek, PPD gelişimine karşı koruyucu olan maternal oksitosin üretimini arttırdığı bilinmektedir (25). Çalışmamızda bu bilgileri doğrular nitelikte doğum sonrası bebekte sağlık sorunu olan kadınlarda PPD görülme ihtimali daha yüksek bulunmuştur ama lojistik regresyon analizinde bu bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Yenidoğanın beslenmesi, annenin temel bir fizyolojik işlevi olarak kabul edilmektedir (17). Emzirmenin hem anne hem de bebek sağlığı için çok sayıda yararı bulunmaktadır. Emziremeyen anneler suçluluk, yetersizlik duyguları yaşayabilmekte ve sosyal bir baskı görebilmektedir (16). Emzirmenin PPD riskini azalttığı ve herhangi bir nedenle emzirmemenin PPD riskini arttırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi riski etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (16, 17, 19, 27). Çalışmamız literatürle uyumlu olup vaka grubunda emzirmeme oranı daha yüksek bulunurken lojistik regresyon analizinde de emzirme PPD’den koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur.

Annelik karmaşık ve stresli bir deneyimdir. Bu deneyimi sağlıklı ve kolay bir şekilde geçirebilmek için aile, eş ve akraba gibi sosyal destek çok önemlidir (17). Hem gebe-

lik döneminde hem de doğum sonrası bebek bakımında anneye destek olan kişilerin eksikliği PPD riskini arttırmaktadır (16). Çalışmamızda da bebeğe bakımda sorun yaşama ve bebeğe bakımda destek eksikliği yaşama vaka grubunda daha yüksek olup literatür bu bulguyu desteklemektedir. Lojistik regresyon analizinde de bebek bakımında sorun yaşama ve bebek bakımında destek görmeme bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlıkları bulunmaktadır. Katılımcılara sorulan anket sorularından geçmişe yönelik olanlar hatırlamaya dayalı biasa yol açmış olabilir. PPD tanısı olduğu halde çeşitli sebeplerle görüşmenin gerçekleştirilememesi bulgularımızı etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda anne ve baba eğitim düzeyinin, anne mesleğinin, hane halkı toplam gelirinin, anne depresyon öyküsünün, planlı gebeliğin, gebelik şeklinin, bebeğin cinsiyetinin, çevrede bebeğin cinsiyeti sebebiyle üzüntü duyulmasının PPD’ye etkili olduğuna dair bir sonuç bulunmamıştır. Ailesinde ruhsal destek alan birileri olması, bebeğinin cinsiyetinden memnun olmaması, bebeğini emzirmede sorun yaşaması, bebek bakımında çevresinden destek almaması gibi PPD’ye etkili olduğuna dair bulgularımızın olduğu risk faktörlerine sahip kadınlar, gebelik ve lohusalık dönemlerinde sağlık kuruluşlarına başvurularında tespit edilerek PPD yaşamalarını önlemek için adımlar atılabilir. Bu adımlar sağlık çalışanlarının PPD’nin risk faktörleri hakkında bilgilendirilerek Aile Sağlığı Merkezlerinde gebelik eğitimlerinin yaygınlaştırılması ve gebelik izlemelerine PPD taramalarının eklenmesi olabilir.

Teşekkür ve çıkar çatışması : *Çalışmamız için herhangi bir hibe veya başka bir destek kaynağı almadık.*

Çalışmamızda çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Oma Numarası 2020/374

Ethical Comitee Number Approv : 2020/374

References

1. Marakoğlu K, Özdemir S, Çivi S. Postpartum depresyon. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2009;29(1):206-14.
2. Erdem Ö, Bucaktepe PGE. Postpartum depresyon görülme sıklığı ve tarama yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2012;39(3):458-61.
3. American Psychological Association. What is postpartum depression & anxiety? 2020 [cited 2020 September, 27]. Available from: <https://www.apa.org/pi/women/resources/reports/postpartum-depression>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Depression Among Women 2020 [cited 2020 September, 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/depression/index.htm>.
5. Silva RS, Junior RA, Sampaio VS, Rodrigues KO, Fronza M. Postpartum depression: a case-control study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;1-6.
6. Üstgörül S, Yamkkerem E. Psychosocial Health of Women During Postpartum Period and Affecting Risk Factors. 2017;3(0):61-8.
7. Yaman Ş, Lale T, Eroglu K. Postnatal depression and effecting factors in Turkey. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2009;10.
8. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:379-407.
9. Abadiga M. Magnitude and associated factors of postpartum depression among women in Nekemte town, East Wollega zone, west Ethiopia, 2019: A community-based study. *PLoS one*. 2019;14(11):e0224792-e.
10. Sockol LE, Epperson CN, Barber JP. Preventing postpartum depression: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(8):1205-17.
11. Falana SD, Carrington JM. Postpartum Depression: Are You Listening? *Nursing Clinics of North America*. 2019;54(4):561-7.
12. Çankaya S. The effect of psychosocial risk factors on postpartum depression in antenatal period: A prospective study. *Arch Psychiatr Nurs*. 2020;34(3):176-83.
13. Hutchens BF, Kearney J. Risk Factors for Postpartum Depression: An Umbrella Review. *J Midwifery Womens Health*. 2020;65(1):96-108.
14. Ay F, Tektaş E, Mak A, Aktay N. Postpartum depression and the factors affecting it: 2000-2017 study results. *J Psy Nurs*. 2018;9(3):147-52.
15. World Health Organization. Maternal mental health 2020 [cited 2020 September, 27]. Available from: https://www.who.int/mental_health/maternal-child/maternal_mental_health/en/.
16. GÜLnar D, Sunay D, ÇAylan A. Postpartum depresyon ile ilişkili risk faktörleri. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2010;20(3):141-8.
17. Alshikh Ahmad H, Alkhatib A, Luo J. Prevalence and risk factors of postpartum depression in the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):542.
18. Ahmed GK, Elbeh K, Shams RM, Malek MAA, Ibrahim AK. Prevalence and predictors of postpartum depression in Upper Egypt: A multicenter primary health care study. *Journal of Affective Disorders*. 2021;290:211-8.
19. Kahveci G, Kahveci B, Aslanhan H, Bucaktepe PGE. Evaluation of Prevalence and Risk Factors for Postpartum Depression Using the Edinburgh Postpartum Depression Scale: A Cross-Sectional Analytic Study. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2021;27(3):227-33.
20. Remziye CAN, Sayiner FD, ÜNsal A, Ayrancı Ü. Postpartum Dönemdeki Kadınların Depresyon ve Yorgunluk Düzeylerinin İncelenmesi. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*. 2(2):73-80.
21. Qi W, Zhao F, Liu Y, Li Q, Hu J. Psychosocial risk factors for postpartum depression in Chinese women: a meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):1-15.
22. Şahin Ö, Koç EM, Aksoy H. 6 hafta-1 yaş bebeği olan annelerde postpartum depresyon sıklığı ve ilişkili sosyodemografik risk faktörleri. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2021;25(2):123-31.
23. Nayak SB, Jaggernaut S, Jaggernaut A, Jadoo P, Jagmohansingh N, Jaggernaut V, et al. An Assessment of the Risk Factors and Concerns of Postpartum Depression among Mothers Seeking Health Care in North Central Trinidad. *Indian J Community Med*. 2021;46(2):263-7.
24. Kavlak O, Çetinkaya E, Kazankaya F, Misirli S, Aksakal Bİ. İnfertilite tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda prenatal bağlanma. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2021;30(1):25-31.
25. Shovers SM, Bachman SS, Popek L, Turchi RM. Maternal postpartum depression: risk factors, impacts, and interventions for the NICU and beyond. *Current Opinion in Pediatrics*. 2021;33(3).
26. Tuna GN, Karataş A, Bİlge Ç, ÇELİK D. Gebe Eğitim Sınıfının Doğum ve Doğum Sonrası Sürece Etkisi: Olgu Sunumu. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;10(1):85-90.
27. van der Zee-van den Berg AI, Boere-Boonekamp MM, Groothuis-Oudshoorn CGM, Reijneveld SA. Postpartum depression and anxiety: a community-based study on risk factors before, during and after pregnancy. *Journal of Affective Disorders*. 2021;286:158-65.

The Frequency of Neuropathic Pain In Stroke Patients and Medical Treatment Approaches

İnmeli Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı ve Medikal Tedavi Yaklaşımları

Nurten NAS KIRDAR¹, Hande ŞENOL¹

¹Denizli State Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Denizli

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nurten NAS KIRDAR

Denizli State Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Denizli

E-mail : nrttns@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.07.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 25.08.2022

Orcid :

 Nurten NAS KIRDAR <https://orcid.org/0000-0002-6507-7880>

 Hande ŞENOL <https://orcid.org/0000-0001-6395-7924>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2): 24-28 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.16>



Abstract

Objective Neuropathic pain is a condition that can be seen in the post-stroke period and affects the patient's quality of life, mood, and participation in the rehabilitation program. Our aim in this study is to investigate the frequency of neuropathic pain in stroke patients and to examine whether they receive appropriate treatment.

Materials and Methods This study was designed as a retrospective, single-center clinical trial. Patients with stroke who applied to our physical medicine and rehabilitation outpatient clinic between June 2021 and June 2022 were included in the study. Patients with history of aphasia, cognitive dysfunction, subarachnoid hemorrhage, arteriovenous malformation, tumor, traumatic brain injury, complex regional pain syndrome were excluded from the study. The plegic side, the severity of pain with the numerical pain scale (NPS) and neuropathic pain with the S-LANSS (Self - Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) questionnaire were questioned by making phone calls with the patients. The drug treatments they used were questioned.

Results A total of 41 patients (22 male, 19 female) were included in this study. The mean age of the patients was 63.54 ± 10.97 years. There were 22 right hemiplegic and 19 left hemiplegic patients. Neuropathic pain frequency was 41.5% (17 patients). NPS, S-LANSS (p = 0.0001) and gabapentinoid use (p = 0.014) were found to be significantly higher in people with neuropathic pain.

Conclusion The frequency of neuropathic pain was found to be significantly higher in stroke patients. Detecting neuropathic pain and treating it appropriately will improve the quality of life of stroke patients.

Keywords Stroke, gabapentinoid, neuropathic pain

Özet

Amaç Nöropatik ağrı, inme sonrası dönemde görülebilen ve hastanın yaşam kalitesini, ruh halini ve rehabilitasyon programına katılımını etkileyen bir durumdur. Bu çalışmadaki amacımız inmeli hastalarda nöropatik ağrı sıklığını araştırmak ve uygun tedavi alıp almadıklarını incelemektir.

Gereç ve Yöntem Çalışma retrospektif, tek merkezli bir klinik araştırma olarak tasarlandı. Haziran 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemizin Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine inme tanısıyla başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Afazi, kognitif disfonksiyon, subaraknoid kanama, arteriyovenöz malformasyon, tümör, travmatik beyin hasarı, kompleks bölgesel ağrı sendromu öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarla telefon görüşmesi yapılarak, plegik tarafı ve ağrısının şiddeti (numerik ağrı skalası ile) soruldu. Nöropatik ağrı açısından S-LANSS (Self - Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) anketi yapıldı. Hastanın bu ağrı için kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Bulgular Bu çalışmaya toplam 41 hasta (22 erkek, 19 kadın) dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63,54 ± 10,97 yıl idi. 22 sağ hemiplejik ve 19 sol hemiplejik hasta vardı. Nöropatik ağrı sıklığı %41,5 (17 hasta) idi. Nöropatik ağrısı olan kişilerde Numerik ağrı skalası, S-LANSS skoru (p=0,0001) ve gabapentinoid kullanımı (p=0,014) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç İnmeli hastalarda nöropatik ağrı sıklığı belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Nöropatik ağrının saptanması ve uygun şekilde tedavi edilmesinin inme hastalarının yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olacaktır

Anahtar Kelimeler İnme, gabapentinoidler, nöropatik ağrı

INTRODUCTION

Stroke is a disease caused by brain nerve injury. It is one of the diseases common among elderly and the second leading cause of death (1). Signs and symptoms of a stroke may include an inability to move or feel on one side of the body, understanding or speaking problems, dizziness, or loss of vision to one side (2).

Sensory impairment can be seen after stroke. Thalamus lesions can cause severe contralateral sensory loss and central pain. Especially in strokes affecting the spino-thalamo-cortical pathway, central pain may occur a few weeks after the onset of the stroke. Anticonvulsants such as gabapentin and pregabalin can be used in the treatment of these neuropathic pains that we encounter in stroke patients (3). In a review that evaluated many studies investigating the prevalence of central pain in stroke patients and comparing treatment options; it was stated that care should be taken in this regard, especially in the first 12 months after stroke, and pharmacological and non-pharmacological options can be used in treatment (4). In another study investigating the effect of post-stroke central pain on quality of life and depression, it was concluded that quality of life was affected, but mood was not (5).

Our aim in this study is to investigate the frequency of neuropathic pain in stroke patients who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic of our hospital, and to question whether they received an effective medical treatment for this pain. We think that the results of our study will draw attention to the presence of neuropathic pain in stroke patients, and it will be beneficial in treatment management.

METHODS

Our study was designed as a retrospective, single-center clinical trial.

Participants: patients with a diagnosis of cerebrovascular disease and hemiplegia (ICD-10 codes are: I67.8, I67.9, G81.0, G81.1, G81.9) who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic between June 2021- June 2022 were retrospectively screened. Local ethi-

cs committee approval was obtained (Pamukkale University non-interventional clinical research ethics committee, date: 28/06/2022, number: E-60116787-020-228512). Inclusion criteria; to be aged 18-80, ischemic cerebrovascular disease, hemorrhagic cerebrovascular disease. Exclusion criteria; aphasia, cognitive dysfunction, subarachnoid hemorrhage, arteriovenous malformation, tumor, traumatic brain injury, history of complex regional pain syndrome. Forty one patients who met these criteria were included in this study.

Methods: The musculoskeletal system pain that started after stroke was questioned by calling the patients by phone. Numerical Pain Scale was used for the severity of the pain, S-LANSS (Self – Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale was used for the character of the pain (6). Drugs which used by patients with neuropathic pain were noted as gabapentinoid or non-gabapentinoid.

Statistical analysis: All statistical analyses were performed using SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) software. Continuous variables were defined by the mean \pm standard deviation, median, interquartile range (25. - 75. percentiles), minimum - maximum values and categorical variables were defined by number and percent. Shapiro Wilk test was used for determination of normal distribution. For independent groups comparisons, independent samples t test (parametric test assumptions were met) and Mann Whitney U test (parametric test assumptions were not met) were used for continuous variables. Chi Square test was used for categorical variables. Statistical significance was determined as $p \leq 0.05$.

RESULTS

A total of 41 patients (22 male, 19 female) were included in this study. The mean age of the patients was 63.54 ± 10.97 years. There were 22 right hemiplegic and 19 left hemiplegic patients. Descriptive statistics are given in Table-1.

When we evaluated the S-LANSS questionnaire results of the patients, we found that 17 patients (41.5%) had neuropathic pain. The mean S-LANSS score of patients with neuropathic pain was 14 ± 1.87 (min 12- max 18).

	N	(%)
Gender		
Male	22	53.7
Female	19	46.3
Age		
Mean ± S.D	63.54 ± 10.97	
Med (IQR)	66 (55.5 - 72)	
Min - max	38 - 78	
Plegic side		
Left	19	46.3
Right	22	53.7
Neuropathic pain		
No (S-LANSS<12)	24	58.5
Yes (S-LANSS ≥ 12)	17	41.5
Treatment approach		
non-gabapentinoid	34	82.9
gabapentinoid	7	17.1
Numeric pain scale		
Mean ± S.D	3.49 ± 1.61	
Med (IQR)	4 (2 - 4)	
Min - max	0 - 7	
S-LANSS		
Mean ± S.D	6.71 ± 6.69	
Med (IQR)	5 (0 - 13)	
Min - max	0 - 18	

Table-1: Descriptive statistics
S.D: Standard Deviation; Med (IQR): Median (25. - 75. Percentiles)

When we examined the difference between the group with and without neuropathic pain, no significant difference was found in terms of gender, age and plegic side. NMS, S-LANSS ($p = 0.0001$) and gabapentinoid use ($p = 0.014$) were found to be significantly higher in people with neuropathic pain. The examination of the difference between the group with and without neuropathic pain is given in Table-2.

DISCUSSION

In our study, the frequency of neuropathic pain in stroke patients was found to be 41.5%. This is a rate that cannot be underestimated. Kiliç et al. (7) in a study in which they investigated the frequency of central pain after stroke, they found this rate to be 12%. The reason why the rates were so different was accepted as the design of the study. Because the study we mentioned was designed as cross-sectional

	Neuropathic pain- (S-LANSS <12)	Neuropathic pain+ (S-LANSS ≥ 12)	p
Gender			
Male	13 (%54.2)	9 (%52.9)	0.938
Female	11 (%45.8)	8 (%47.1)	
Age			
Mean ± S.D	64.71 ± 10.26	61.88 ± 12.02	0.427
Med (IQR)	66.5 (61.25 - 71.5)	62 (50 - 74.5)	
Min - max	38 - 78	41 - 77	
Plegic side			
Left	12 (%50)	7 (%41.2)	0.577
Right	12 (%50)	10 (%58.8)	
Neuropathic pain			
No (S-LANSS<12)	23 (%95.8)	11 (%64.7)	0.014*
Yes (S-LANSS ≥ 12)	1 (%4.2)	6 (%35.3)	
Numeric pain scale			
Mean ± S.D	2.67 ± 1.52	4.65 ± 0.86	0.0001*
Med (IQR)	2.5 (2 - 3.75)	4 (4 - 5.5)	
Min - max	0 - 7	4 - 6	
S-LANSS			
Mean ± S.D	1.54 ± 2.89	14 ± 1.87	0.0001*
Med (IQR)	0 (0 - 3.75)	13 (13 - 15)	
Min - max	0 - 10	12 - 18	

Table-2: The difference between the group with and without neuropathic pain
S.D: Standard Deviation; Med (IQR): Median (25. - 75. Percentiles)
*, * $p < 0.05$ statistically significant

and it was questioned whether the patients had neuropathic pain at the time of admission. Whereas our study was designed retrospectively and we questioned whether patients who applied to us for stroke within the last 1 year had neuropathic pain at any time after stroke. This explains why the frequency of neuropathic pain was higher in our study compared to other studies (7-10).

In our study, no significant relationship was found between the plegic side and the presence of neuropathic pain. In other studies conducted in this area, it has been determined that neuropathic pain is more related to the localization in the brain (thalamic-extrathalamic) rather than the plegic side (11,12).

Musculoskeletal pain is common in hemiplegic patients. This pain can be neuropathic pain or complex regional pain syndrome on the plegic side, as well as pain due to overuse on the non-plegic side. Traumas during transfers

can also cause pain. Therefore, differential diagnosis of the cause of pain in hemiplegic patients should be done well and treated accordingly. Sezgin Özcan D et al. (13), in a case report, drew attention to a case of knee osteonecrosis that can be confused with complex regional pain syndrome in hemiplegic patients. Although there are many treatment options from different pathways to reduce pain, there is no effective agent in the treatment of neuropathic pain yet. Since the role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of chronic pain has emerged, antidepressants and anticonvulsants have been used in treatment (14). There are other studies showing that gabapentinoid drugs are effective in treatment (15). In our study, gabapentinoid drug use was found to be statistically significantly higher in the group with neuropathic pain ($p = 0.014$). In other words, we can say that an effective treatment has been started for patients diagnosed with neuropathic pain.

It has been shown in many studies that neuropathic pain negatively affects quality of life, sleep patterns and mood in stroke patients (5,16,17). Koca TT et al. (18), investigated the relationship between neuropathic pain and kinesiophobia in post-stroke patients, but did not find a significant relationship.

In conclusion, with this study, we demonstrated how common neuropathic pain is seen in the post-stroke period. Unlike other studies, since we questioned the presence of neuropathic pain at any time after stroke rather than cross-sectionally, we showed how common it actually is. We have shown that the majority of patients diagnosed with neuropathic pain receive appropriate medical treatment. We recommend a detailed evaluation in terms of neuropathic pain in every patient who presents with pain in the post-stroke period. Thus, we think that with a more effective treatment, we will also improve the patient's quality of life.

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

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics Committee: This study was approved by Pamukkale University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (60116787-020/228512).

References

1. Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2017 Feb;23(1):238–53. Available from: <http://journals.lww.com/00132979-201702000-00017>
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* [Internet]. 2008 May;371(9624):1612–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608606947>
3. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2019 May 1;179(5):695. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2019.0086>
4. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, Vadalouca A, Varrassi G, Hadjigeorgiou GM, et al. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2020 Jul 23;37(7):3278–91. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-020-01388-w>
5. Şahin-Onat Ş, Ünsal-Delialioğlu S, Kulaklı F, Özel S. The effects of central post-stroke pain on quality of life and depression in patients with stroke. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2016;28(1):96–101. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/28/1/28_jpts-2015-790/_article
6. Koc, R., & Erdemoglu, A. K. (2010). Validity and reliability of the Turkish Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) questionnaire. *Pain Medicine*, 11(7) 1107-1114. s-lanss-agri-skala-si-toad.
7. Kilic Z, Erhan B, Gunduz B, Iska Elvan G. Central Post-Stroke Pain in Stroke Patients: Incidence and the Effect on Quality of Life. *Türkiye Fizik ve Rehabil Derg* [Internet]. 2015 Aug 4;6(2):142–7. Available from: <http://www.ftrdergisi.com/eng/makale/3836/293/Full-Text>
8. Bekircan-Kurt CE, Inan B, Bulut O, Sengun I, Karli N, Gunes HN, et al. Neuropathic Pain Frequency in Neurology Outpatients: A Multicenter Study. *Arch Neuropsychiatry* [Internet]. 2021; Available from: <http://submission.noropsikiyatriarsivi.com/default.aspx?s=public~kabule&mId=27549>
9. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: A population-based study. *Pain* [Internet]. 2011 Apr;152(4):818–24. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201104000-00019>
10. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: A prospective study. *Eur J Pain* [Internet]. 2012 Sep;16(8):1128–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1532-2149.2012.00123.x>
11. Misra UK, Kalita J, Kumar B. A Study of Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Somatosensory-Evoked Potential in Central Post-Stroke Pain. *J Pain* [Internet]. 2008 Dec;9(12):1116–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152659008006457>
12. Bowsher D. The management of central post-stroke pain. *Postgrad Med J* [Internet]. 1995 Oct 1;71(840):598–604. Available from: <https://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/pgmj.71.840.598>
13. Sezgin Özcan D, Köseoğlu BF, Taşkın MK, Tekin B, Hatipoğlu ŞC. A Condition Confused with Complex Regional Pain Syndrome in Hemiplegia: Simultaneous Occurrence of Knee Osteonecrosis and Monoarthritis. *Fizik ve Rehabil Bilim Derg* [Internet]. 2018;21(2):95–8. Available from: <http://www.jpmsr.org/current-issue/hemiplejide-kompleks-bolgesel-agri-sendromu-ile-karisabilen-bir-durum-es-zamanli-gorulen-diz-osteonekrozu-ve-monoartrit-654>
14. Gökçe Ş, Çigdem B. Efficacy of mirtazapine in neuropathic pain model. *Anatol J Psychiatry* [Internet]. 2020;21:1. Available from: <http://alpha-psychiatry.com/ent/efficacy-of-mirtazapine-in-neuropathic-pain-model-13987>
15. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* [Internet]. 2010 Sep 7;17(9):1113. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
16. Tarsuslu T, Yümin ET, Oztürk A, Yümin M. [The relation between health-related quality of life and pain, depression, anxiety, and functional independence in persons with chronic physical disability]. *Agri* [Internet]. 2010 Jan;22(1):30–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209412>
17. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. *Int J Rehabil Res* [Internet]. 2006 Dec;29(4):329–33. Available from: <https://journals.lww.com/00004356-200612000-00010>
18. Koca TT, Gülkesen A, Nacitarhan V, Koca Ö. Does Kinesiophobia Associated with Poststroke Neuropathic Pain and Stroke Severity? *Fizik ve Rehabil Bilim Derg* [Internet]. 2019;22(2):60–5. Available from: <http://www.jpmsr.org/current-issue/kinezyofobi-nme-sonrasi-noropa2k-agri-ve-nme-sidde2-ile-lis-kili-midir--686>

Investigation of Acute Effects of Eight-Week Core Exercise on Inflammatory Biomarkers: A Study on Amputee Football Players

Sekiz Haftalık Core Egzersizin İnflamatuar Biyobelirteçlere Akut Etkisinin İncelenmesi: Ampute Futbolcular Üzerine Bir Çalışma

Ahmet KURTOĞLU¹, Nurettin KONAR¹, Faruk AKÇINAR², Bekir ÇAR¹, Nuray ÜREMİŞ³, Yusuf TÜRKÖZ³

¹ Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye



Yazışma Adresi / Correspondence:

Ahmet KURTOĞLU

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

E-mail : akurtoglu@bandirma.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 25.08.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 26.08.2022

 Ahmet KURTOĞLU <https://orcid.org/0000-0002-9292-5419>

 Nurettin KONAR <https://orcid.org/0000-0002-2542-7524>

 Faruk AKÇINAR <https://orcid.org/0000-0003-2751-1743>

 Bekir ÇAR <https://orcid.org/0000-0001-7422-9543>

 Nuray ÜREMİŞ <https://orcid.org/0000-0002-3958-4352>

 Yusuf TÜRKÖZ <https://orcid.org/0000-0001-5401-0720>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2):29-37 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.17>

Abstract

Objective

It is known that exercise has positive effects on inflammatory biomarkers. However, the results on the effect of specific exercises such as core exercises on inflammatory markers are limited. Therefore, the aim of this study is to examine the acute effects of core exercise on inflammatory biomarkers interleukin 6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and albumin.

Materials and Methods

In this study, the experimental method, one of the quantitative data collection methods, was used. The research sample consists of 11 elite amputee football players aged between 19-36. Participants were randomly divided into two groups as core exercise group (EG) and control group (KG). At week 0 of the study, blood samples of the participants were taken before and after the aerobic exercise (AY). The same procedure was repeated after an 8-week (3 days a week) exercise program. Within the scope of blood measurements, IL-6, CRP and albumin values were checked. SPSS package program 25 was used for the statistical processes of the research. As a result of the normality analysis of the data, it was determined that the data were not normally distributed and the Wilcoxon Test, one of the non-parametric tests, was applied. The level of significance in the study was determined as $p=0.05$.

Results

According to the results of the study, a significant difference was found between the levels of $p=0.043$ and $p=0.028$ between acute IL-6 levels before and after the 0th and 8th weeks of EG, respectively. A significant difference was found between the levels of acute albumin before and after the 0th and 8th weeks of AR at the level of $p=0.041$ before the AR. Acute CRP levels did not change before and after 0th and 8th weeks ($p>0.05$). A significant difference was found between the levels of $p=0.043$ and $p=0.043$ between acute IL-6 levels before and after the 0th and 8th weeks of CG, respectively. No statistically significant difference was found between the albumin and CRP levels of KG.

Conclusion

Core exercise had a positive effect on IL-6 and albumin levels in amputee football players. For this reason, it is recommended to include core exercises in the routine football training program of amputee football players.

Keywords

Inflammatory Effect, Exercise, Amputee Football, IL-6, Albumin

Özet

Amaç

Egzersiz inﬂamatuar biyo-belirteçler üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Fakat core egzersiz gibi spesifik egzersizlerin inﬂamatuar belirteçler üzerindeki etkisine yönelik sonuçlar sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, core egzersizin inﬂamatuar biyo-belirteçler olan interleukin 6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) ve albümine akut etkisinin incelenmesidir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada nicel veri toplama metotlarından deneysel yöntem kullanılmıştır. Araştırma örneklemini, yaşları 19-36 arasında değişen 11 elit ampute futbolcu oluşturmaktadır. Katılımcılar core egzersiz grubu (EG) ve kontrol grubu (KG) olarak iki gruba rastgele yöntemle ayrıldı. Araştırmanın 0.haftasında, katılımcıların kan örnekleri aerobik yüklenme (AY) öncesinde ve sonrasında alındı. 8 haftalık (haftada 3 gün) egzersiz programı sonrasında aynı işlem tekrarlandı. Kan ölçümleri kapsamında IL-6, CRP ve albümin değerlerine bakılmıştır. Araştırmanın istatistiksel işlemleri için SPSS paket program 25 kullanılmıştır. Verilerin normallik analizi sonucunda verilerin normal dağılımadığı tespit edilmiş ve non-parametrik testlerden Wilcoxon Testi uygulanmıştır. Araştırmada anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Araştırma sonuçlarına göre EG'nun 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut IL-6 seviyeleri arasında sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.028$ düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir. 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut albümin seviyeleri arasında AY öncesi $p=0.041$ düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir. 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut CRP seviyeleri değişmemiştir ($p>0.05$). KG'nun 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut IL-6 seviyeleri arasında sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.043$ düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir. KG'nun albümin ve CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Sonuç

Core egzersiz ampute futbolcularda IL-6 ve albumin değerlerine olumlu etki etmiştir. Bu nedenle core egzersizlerin, ampute futbolcuların rutin futbol antrenman programına dahil edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler

: İnflamatuar Etki, Egzersiz, Ampute Futbol, IL-6, Albumin

GİRİŞ

Düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklar (1), kronik akciğer hastalığı (2), kanser (3) ve diyabet (4) gibi yaygın görülen rahatsızlıklar üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Bu tip kronik rahatsızlıklar ve inflamatuvar belirteçler arasında yüksek düzeyde ilişki olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (5, 6, 7). Egzersiz uygulamaları ve inflamatuvar belirteçleri arasında da yüksek oranlı ilişki bulunmaktadır (8). Bu ilişkinin etkisi ise egzersizin şiddetine, şekline, yoğunluğuna ve süresine göre değişmektedir (9).

Egzersiz ve fiziksel olarak aktif olmanın insan metabolizmasında olumlu etki oluşturduğu uzun zamandır bilinmektedir (10). CRP, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF-a) gibi inflamasyon belirteçlerinin kronik egzersizlerle birlikte azaldığı (11,12), egzersiz sonrası akut etkilerine bakıldığında ise bazı parametrelerin yüksek oranda arttığı tespit edilmiştir (13). İnflamatuar yanıt; vücudun, metabolik homeostaz bozukluklarına, özellikle yaralanma ve enfeksiyona karşı oluşan savunma mekanizmasıdır. Hücrese seviyede başlayan bu savunma mekanizması sonucunda, mevcut bölge monositler, fibroblastlar, lökositler, makrofajlar ve endotelial hücreleri aktive olur. Bu hücreler de sitokinlerin salgılanmasını sağlar ve sitokinler sayesinde inflamatuvar yanıtın, daha geniş bir etki alanına yayılması sağlanır (14).

CRP, stres altındaki hücrelerde meydana gelen değişiklikler sonucunda IL-6'ya yanıt olarak karaciğerden salgılanır (15). Karaciğerden sentezlenen bir diğer protein olan albüminin; kronik karaciğer hastalığı, nefron bozulmaları ve inflamatuvar durumlarda plazma konsantrasyonu azalır. Plazmadaki azalmalar inflamasyon lehine değerlendirilir (16). Bu bağlamda düşünülüğünde CRP, IL-6 ve albümin seviyeleri metabolizmadaki inflamatuvar seviyenin belirlenmesinde önemli parametrelerdir.

Literatür incelendiğinde, egzersizin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalar son yıllarda artmış durumdadır. Fakat core egzersiz gibi spesifik egzersizlerin, insan metabolizmasındaki etkilerine yönelik çalışmalar sı-

nırlıdır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı core egzersizin antiinflamatuvar biyobelirteçlere etkisinin incelenmesidir.

MATERYAL METOT

Araştırmanın Dizaynı

Bu araştırma nicel veri toplama tekniklerinden, katılımcıların rastgele belirlendiği deneysel yöntem kullanılmıştır (17). Araştırmanın etik ilkelere uygunluğu, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2020/142 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmanın örneklemini oluşturan Malatya Büyükşehir Belediyesi Ampute Futbol Takımı yönetiminden gerekli izinler alınmıştır. Bu araştırma Helsinki Deklarasyonunda belirtilen ilkelere uygun olarak yapılmıştır. Katılımcılara, araştırma kapsamında uygulanacak core antrenman programı ve program öncesinde ve sonrasında yapılacak testler hakkında gerekli bilgiler verilmiştir. Katılımcılara, bu çalışmanın gönüllülük esasına göre yapıldığı ve istenildiği zaman çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkabilecekleri konusunda bilgilendirme yapılmıştır.

Araştırmanın 0. haftasında ilk 1.Kan Testi için ilk kan numuneleri alındıktan sonra 60 dk'lık aerobik yükleme (10 dk ısınma, 5 dk stretching, 15 dk aerobik koşu (Kalp Atım Hızı (KAH)<168), 5 dk dinlenme, 15 dk aerobik koşu (KAH<168), 5 dk jogging, 5 dk stretching) yapıldı. Yüklemeden 30 dk sonra 2. Kan Testi için kan numuneleri alınmıştır. Katılımcıların KAH'nı belirlemek için Karvonen Formülünden faydalanılmıştır (18). Sekiz haftalık core egzersiz programı sonrasında kan alma işlemi tekrarlanmıştır (3.Kan Testi-60 dk Aerobik Antrenman-4.Kan Testi).

Evren ve Örneklem Araştırmanın örneklemini belirlemek için yapılan yapılan Güç Analizinde, Tip I hata (α) 0.05, güç ($1-\beta$) 0.80 etki büyüklüğü 0.9 olarak analiz edildiğinde, araştırmaya her grup (EG ve KG) için en az 5 ampute futbolcu katılması gerektiği tespit edilmiştir (19). Bu kapsamda araştırmaya 2020-2021 yılında ampute futbol süper ligi takımlarından Malatya Büyükşehir Belediyesi Ampute Futbol Takımı sporcuları dahil edilmiştir (n=14). Araştırmaya, a) kardiyovasküler bir rahatsızlığı olan, b) kronik solunum problemi olan, c) sigara ve alkol gibi zararlı maddeler kullanan, d) hipertansiyonu olan, e) koroner arter hastalığı bulunan, f)



Şekil 1. Araştırmanın Dizaynı

aritmisi tanıyan, g) aktif enfeksiyonu olan katılımcılar dahil edilmemiştir. Bu kapsamda a (n=1), c (n=1) ve g (n=1) tanıları olan katılımcılar 3 katılımcı araştırmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak araştırmaya yaşları 19-36 arasında değişen 11 katılımcı katılmış ve katılımcılar rastgele yöntemle EG (n=6) ve KG (n=5) olarak 2 gruba ayrılmıştır.

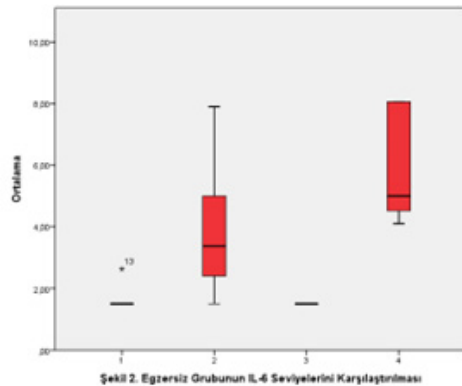
Verilerin Toplanması: Katılımcıların kan numuneleri özel bir hastane laboratuvarında uzman hemşireler tarafından alınmıştır. Kan numuneleri, kolun yüzeyel venöz damarlarından (median kübital, bazilik ve sefalik venler) steril enjektör yardımıyla girilerek, vakumlu tüp ve iğne sistemi aracılığıyla yapılan kan alma yöntemi ile alınmıştır (20). Alınan kan numuneleri sarı kapaklı 4 milimetrelilik EDTA'lı tüplere konmuş ve analiz zamanına kadar -20°C'de saklanmıştır. Tüplerde bulunan kanlar Hettich Rotofiz 32 A santifüj cihazı ile 2000 RPM'de +4°C'de 10 dakika santifüj edildi. Santifüj edildikten sonra plazma ve serum kısmı alınıp endorflara parsellendi ve eritrosit eldesi için kalan kısma yıkama işlemi uygulandı. 0. hafta kan numuneleri 8. hafta kan numuneleri alınana kadar -80 derecede İnönü Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında uygun koşullarda bekletildi. Albümin ölçümleri Beckman Coulter AU5800 marka cihazla, IL-6 ölçümleri Hitachi Cobas 6000 marka cihazla ve CRP ölçümleri Siemens BN2 marka cihazla İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır.

Core Egzersiz Programı: Katılımcılara uygulanan core egzersiz programı (Tablo 2), ampute futbolcuların rğtin sezon antrenmanları arasında uygulanmıştır. EG ve KG birlikte 10 dk'lık ısınma ve 5 dk'lık esnetme hareketleri sonrasında KG normal futbol antrenmanına devam ederken, EG'na 4-5 arasında değişen core egzersiz uygulanmış-

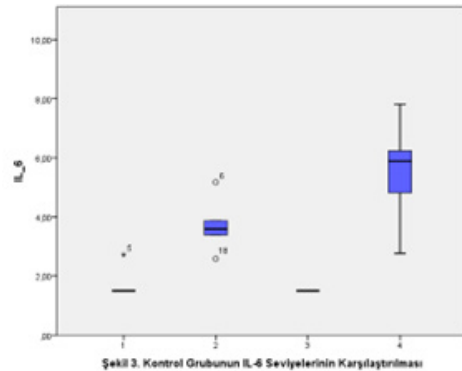
tır. Daha sonra her iki grup normal futbol antrenmanına devam etmiştir.

Araştırma verilerin analizi SPSS paket program 25 ile yapılmıştır. Verilerin normallik analizleri Skewnes-Kurtosis değerlerine (-1.5-+1.5) bakılarak yapılmıştır (21). Verilerin normal dağılmadığı tespit edilmiş ve non-parametrik testlerden Wilcoxon testi uygulanmıştır. Araştırmada anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR



Şekil 2. Egzersiz Grubunun IL-6 Seviyelerini Karşılaştırması



Şekil 3. Kontrol Grubunun IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Tablo 1. Katılımcılara Ait Tanımlayıcı Bilgiler

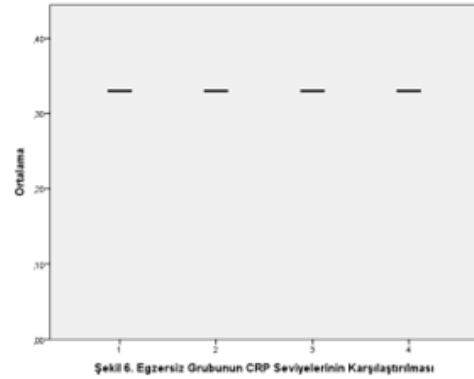
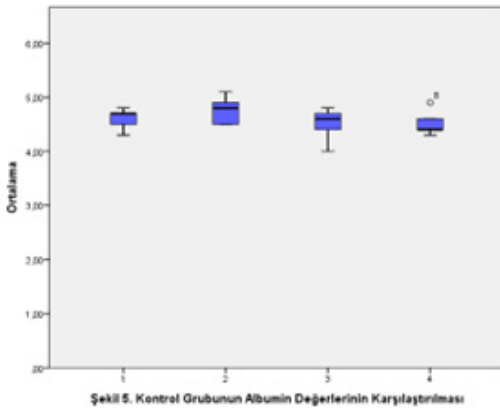
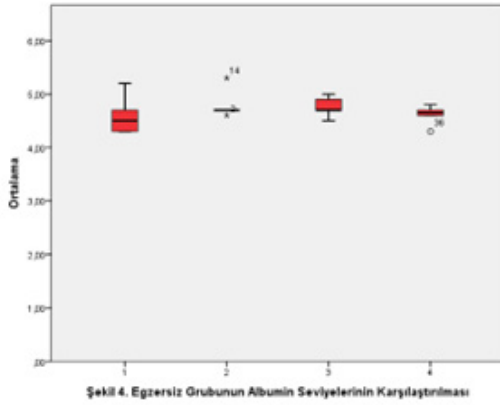
Parametreler	EG (n=6) x±SS	KG (n=5) x±SS
Yaş (Yıl)	23.80 ± 4.20	28.33 ± 6.63
Boy (cm)	175.16 ± 9.66	174.40 ± 11.54
Vücut Ağırlığı (kg)	72.60 ± 15.85	61.40 ± 3.91
BKİ (kg/m ²)	23.51 ± 3.76	20.38 ± 3.23

BKİ: Beden Kütle İndeksi, x:Ortalama, SS:Standart Sapma

Şekil 2 incelendiğinde EG'nun 0.hafta AY öncesi (1) ($x \pm SS = 1.68 \pm 0.46$) ve AY sonrası (2) ($x \pm SS = 3.92 \pm 2.31$) IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edil-

miştir ($Z = -2.201$, $p = 0.028$). Şekil 3 incelendiğinde KG'nun 0.hafta AY öncesi (1) ($x \pm SS = 1.74 \pm 0.54$) ve AY sonrası (2) ($x \pm SS = 3.72 \pm 0.94$) IL-6 seviyeleri arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmiştir ($Z = -2.023$, $p = 0.043$). KG'nun 8.hafta AY öncesi (3) ($x \pm SS = 1.50 \pm 0.00$) ve AY sonrası (4) ($x \pm SS = 5.50 \pm 1.87$) IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($Z = -2.201$, $p = 0.028$).

Şekil 4 incelendiğinde EG'nun 0.hafta AY öncesi (1)



miştir ($Z = -2.023$, $p = 0.043$). EG'nun 8.hafta AY öncesi (3) ($x \pm SS = 1.50 \pm 0.00$) ve AY sonrası (4) ($x \pm SS = 7.14 \pm 4.63$) IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edil-

($x \pm SS=4.58 \pm 0.34$) ve AY sonrası (2) ($x \pm SS=4.78 \pm 0.25$) albümin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2.041$, $p=0.041$). EG'nun 8.hafta AY öncesi (3) ($x \pm SS=4.75 \pm 0.17$) ve AY sonrası (4) ($x \pm SS= 4.61 \pm 0.17$) albumin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($Z=-1.633$, $p=0.102$). Şekil 5 incelendiğinde KG'nun 0.hafta AY öncesi (1) ($x \pm SS=4.60 \pm 0.20$) ve AY sonrası (2) ($x \pm SS=4.76 \pm 0.26$) albumin seviyeleri arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmemiştir ($Z=-1.841$, $p=0.066$). KG'nun 8.hafta AY öncesi (3) ($x \pm SS=4.50 \pm 0.31$) ve AY sonrası (4) ($x \pm SS=4.52 \pm 0.23$) albumin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($Z=-.184$, $p=0.854$).

Şekil 6 ve 7 incelendiğinde her kan numunesi alınımında CRP düzeyleri 0.33'den küçük bulunmuş ve anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamız sonuçlarına göre, EG'nun 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut IL-6 seviyeleri arasında sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.028$ düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir. 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut albümin seviyeleri arasında AY öncesi $p=0.041$ düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir. 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut CRP seviyeleri değişmemiştir ($p>0.05$). KG'nun 0. ve 8. hafta AY öncesi ve sonrası akut IL-6 seviyeleri arasında sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.043$ düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir. KG'nun albümin ve CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ortalama değerlerine bakıldığında; kronik egzersiz sonucunda EG ve KG'nda IL-6 düzeyleri düşmüştür. AY sonrasında EG akut egzersize IL-6 düzeyini daha çok artırarak yanıt vermiştir. Metabolizmadaki inflamasyon durumunda albumin seviyesinin azaldığından bahsetmiştik (16). Her iki gruba bakıldığında albumin seviyelerinin 0.haftada akut egzersiz sonucunda benzer oranda arttığı tespit edilmiştir. Fakat core egzersiz programı sonucunda akut albumin düzeyi EG'nda %8 azalırken, kontrol grubunda albumin düzeyi artmıştır.

Sarıakçalı vd. tarafından spor bilimleri fakültesinde uy-

gulama eğitimi sonrasında biyokimyasal ve hematolojik parametrelere etkisinin incelendiği çalışmada; 4 haftalık uygulama eğitimi sonrasında albumin düzeylerinin düştüğü görülmüştür (22). Koca vd. tarafından genç yetişkin bayanlara uygulanan sekiz haftalık aerobik egzersiz sonucunda IL-6 ve CRP düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir (23). Rose vd. tarafından direnç egzersizlerinin inflamasyon belirteçleri üzerine etkilerine yönelik meta analizde, direnç egzersizi sonrasında CRP düzeyi anlamlı düzeyde düşmesine rağmen IL-6 düzeyinin değişmediği tespit edilmiştir (24). Sadjapong vd. tarafından 65 yaş üstü bireylerde uygulanan karma aerobik egzersiz programının (denge egzersizleri, sandalye eğitimleri, theraband direnç eğitimi) CRP ve IL-6 düzeyini azalttığını tespit etmiştir (25). Rose vd. tarafından yapılan sistematik derlemede orta yaşlı yetişkinlerde orta yoğunluklu egzersizlerin inflamatuvar belirteçleri azalttığı sonucuna ulaşmıştır. Fakat farklı egzersiz yoğunluğunun CRP ve IL-6 düzeyinde bir etki oluşturmadığı sonucuna ulaşmıştır. Aynı çalışmada; CRP düzeyinin en az 9 haftalık egzersiz programlarından sonra düşebileceği sonucunda ulaşılmıştır (24). Araştırmamız sonuçları, literatürle karşılaştırıldığında kronik egzersizin inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkileri ile ilgili benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Araştırmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre; CRP sonuçları EG ve KG'nda kronik ve akut egzersiz sonrasında değişmemiştir. Bu durumun sebebi Rose vd. tarafından yapılan çalışma sonuçları ile açıklanabilir.

Neefkes-Zonneveld vd. tarafından yapılan sistematik derlemede, kronik omuz yaralanması olan parapleji bireylerde egzersizin akut etkisinin sistemik inflamasyon belirteçleri üzerine etkisinin incelendiği çalışmada; akut egzersiz sonrasında IL-6 ve CRP düzeylerinin artarak egzersiz sonrası oluşan düşük dereceli inflamasyonu iyileştirdiği tespit edilmiştir (26). Donia vd. tarafından omurilik yaralanması ve multiple skleroz olan bireylere uygulanan 30 dakikalık orta şiddetli yüklenme sonrasında inflamasyon belirteçlerinde iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır (27). Metsion vd., hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen bilgilere göre egzersizin anti-inflamatuar etkile-

Tablo 2. Core Exercise Program

Hafta/Gün	1. Gün	2. Gün	3. Gün
1. Hafta	Bicycle Crunch (10x3 set) Reverse Crunch (10x3 set) Bird Dog (10x3 set) Reverse Pendulum (10x3 set)	Prone Plank (3x15 sn) Stability Ball Plank (3x15 sn) Right Side Bridge (3x15 sn) Left Side Bridge (3x15 sn) Back Plank (3x15 sn)	Russian Twist (10x3 set) Flutter Kick (10x3 set) Side Double-Leg Lift (10x3 set) Swimmer (10x3 set)
2. Hafta	Superman (15x3 set) Leg Lower (15x3 set) Side to Side Twist (15x3 set) Dumbel Side Bend (15x3 set)	Ball Rotating Crunch (3x20 sn) Ball Supine Bridge (3x20 sn) Ball Hyperextension (3x20sn) Ball Crunch (3x20 sn)	Sit-Up (15x3 set) Rigt Side Lateral Raise (15x3 set) Left Side Lateral Raise (15x3 set) Press-up (15x3 set)
3. Hafta	Open-Book Rib Cage (15x3 set) Hanging Knee Raise (15x3 set) Three Way Hanging Knee Raise (15x3 set) Static Back Extension (15x3 set)	Superman With Medicine Ball (3x20 sn) Diagonal Medicine Ball Chop (15x3 sn) Medicine Ball Pullover Pass (15x3 sn) Medicine Ball Overhead Throw (15x3 sn)	Plate V-Up (15x3 set) Jackknife (15x3 set) Sit-Up (15x3 set) Back Extension (15x3 set)
4. Hafta	Assisted Squat (10x3 set) Side to Side Twist (20x3 set) Push-Up (10x3 set) Slide-Board Thrust (15x3 set) Bicycle Crunch (20x3 set) Reverse Crunch (20x3 set) Bird Dog (20x3 set) Reverse Pendulum (20x3 set)	Waiting Back Extension (3x30 sn) Waiting Toe Tabs (3x30 sn) Waiting Leg Lower (3x30 sn) Waiting Leg Lower with Seated Rotation (3x30 sn) Prone Plank (3x30 sn) Stability Ball Plank (3x30 sn) Right Side Bridge (3x30 sn) Left Side Bridge (3x30 sn) Ball Rotating Crunch (3x30 sn) Ball Supine Bridge (3x30 sn) Ball Hyperextension (3x30 sn) Ball Crunch (3x30 sn)	Vertical Leg Crunch (20x3 set) Vertical Leg Rotation (20x3 set) Dumbell Side Bend (20x3 set) Glute Ham Raise (20x3 set) Russian Twist (20x3 set) Flutter Kick (20x3 set) Side Double-Leg Lift (20x3 set) Swimmer (20x3 set)
5. Hafta	Superman (20x3 set) Leg Lower (20x3 set) Side to Side Twist (20x3 set) Dumbel Side Bend (20x3 set)	Ball Rotating Crunch (3x30 sn) Ball Supine Bridge (3x30 sn) Ball Hyperextension (3x30 sn) Ball Crunch (3x30 sn)	Sit-Up (20x3 set) Rigt Side Lateral Raise (20x3 set) Left Side Lateral Raise (20x3 set) Press-up (20x3 set)
6. Hafta	Open-Book Rib Cage (20x3 set) Hanging Knee Raise (20x3 set) Three Way Hanging Knee Raise (20x3 set) Static Back Extension (20x3 set) Assisted Squat (15x3 set) Side to Side Twist (25x3 set) Push-Up (15x3 set) Slide-Board Thrust (20x3 set)	Superman With Medicine Ball (3x30 sn) Diagonal Medicine Ball Chop (20x3 set) Medicine Ball Pullover Pass (20x3 set) Medicine Ball Overhead Throw (20x3 set) Waiting Back Extension (3x40 sn) Waiting Toe Tabs (3x40 sn) Waiting Leg Lower (3x40 sn) Waiting Leg Lower with Seated Rotation (3x40 sn)	Plate V-Up (20x3 set) Jackknife (20x3 set) Sit-Up (20x3 set) Back Extension (20x3 set) Vertical Leg Crunch (25x3 set) Vertical Leg Rotation (25x3 set) Dumbell Side Bend (25x3 set) Glute Ham Raise (25x3 set)
7. Hafta	Open-Book Rib Cage (20x3 set) Hanging Knee Raise (20x3 set) Three Way Hanging Knee Raise (20x3 set) Static Back Extension (20x3 set) Assisted Squat (15x3 set) Side to Side Twist (25x3 set) Push-Up (15x3 set) Slide-Board Thrust (20x3 set)	Superman With Medicine Ball (3x30 sn) Diagonal Medicine Ball Chop (20x3 set) Medicine Ball Pullover Pass (20x3 set) Medicine Ball Overhead Throw (20x3 set) Waiting Back Extension (3x40 sn) Waiting Toe Tabs (3x40 sn) Waiting Leg Lower (3x40 sn) Waiting Leg Lower with Seated Rotation (3x40 sn)	Plate V-Up (20x3 set) Jackknife (20x3 set) Sit-Up (20x3 set) Back Extension (20x3 set) Vertical Leg Crunch (25x3 set) Vertical Leg Rotation (25x3 set) Dumbell Side Bend (25x3 set) Glute Ham Raise (25x3 set)
8. Hafta	Open-Book Rib Cage (20x3 set) Hanging Knee Raise (20x3 set) Three Way Hanging Knee Raise (20x3 set) Static Back Extension (20x3 set) Assisted Squat (15x3 set) Side to Side Twist (25x3 set) Push-Up (15x3 set) Slide-Board Thrust (20x3 set)	Superman With Medicine Ball (3x30 sn) Diagonal Medicine Ball Chop (20x3 set) Medicine Ball Pullover Pass (20x3 set) Medicine Ball Overhead Throw (20x3 set) Waiting Back Extension (3x40 sn) Waiting Toe Tabs (3x40 sn) Waiting Leg Lower (3x40 sn) Waiting Leg Lower with Seated Rotation (3x40 sn)	Plate V-Up (20x3 set) Jackknife (20x3 set) Sit-Up (20x3 set) Back Extension (20x3 set) Vertical Leg Crunch (25x3 set) Vertical Leg Rotation (25x3 set) Dumbell Side Bend (25x3 set) Glute Ham Raise (25x3 set)

ri olduğu belirtmiştir (28). Ostrrowski vd., bu durumun sebebinin iskelet kaslarındaki kas liflerinin egzersize bağlı yıkımının, dolaşımdaki kan mononükleer hücrelerinden IL-1ra üretimini uyaran lokal IL-6 üretimini tetikleyebileceğini sonucuna ulaşımlardır (13). Bu doğrultuda düşünüldüğünde çalışmamız sonuçları ile akut egzersizin inflamasyon belirteçlerine etkileri ile ilgili benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

İnflamasyon belirteçleri arasında olmasa da metabolizmadaki inflamasyon düzeyini dolaylı olarak etkileyen bir diğer unsur albümindir. Albumin, toplam plazma proteininin yaklaşık %50'sini oluşturur ve plazma onkotik basıncının çoğundan sorumludur (29). Albumin kontasyonundaki değişimler meydana gelse de, bu kaymalar genellikle fizyolojik olarak açıklanabilir. Örneğin düşük albumin seviyesi genellikle çeşitli hastalık durumlarının sonucudur veya hiperdehidrasyondan kaynaklanabilir. Ayrıca albumin seviyesi yorucu egzersizi takiben veya akut dehidrasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (30, 31). Gillen vd. tarafından yapılan çalışmada, katılımcılara uygulanan akut yoğun aralıklı interval egzersizleri sonrasında plazma albumin seviyesinin arttığını ve 48 saat boyunca yüksek kaldığını tespit etmiştir (32). Çolak vd. tarafından güreşçilerde 1,5 saatlik güreş antrenmanının kronik albumin seviyesine etkisini incelediği çalışmada, egzersiz sonrasında albumin seviyesinin anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir (33). Sarıakçalı vd. tarafından yapılan çalışmada ise kronik egzersizin serum albumin düzeyini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (22). Literatür incelendiğinde albumin seviyesi bakımından çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

SONUÇ

Bu araştırmanın sonuçlarına göre; akut ve kronik egzersizlerin, insan metabolizmasında farklı değişimler meydana getirdiği görülmüştür. Akut egzersizler sonucunda, her iki grupta da IL-6 düzeyi artmıştır. Bu artış sonucunda kaslarda meydana gelen inflamasyonun azaldığı düşünülmektedir. Sekiz haftalık core egzersizden sonra uygulanan AY ile EG'nda IL-6 düzeyi 5 kat artmasına rağmen, KG'da sadece

3,5 kat artmıştır. Bu sonuçlara göre; core egzersizin, egzersiz sonrası vücutta oluşan inflamasyonu uzaklaştırmada etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Akut egzersizin albumin düzeyini artırdığı fakat core egzersiz programı sonrasında EG'nda albumin düzeyinin AY sonrasında ortalama düzeyinde azaldığı tespit edilmiştir. KG'nda ise akut yüklenme sonrası bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuçlara göre; core egzersizin, egzersiz sonrası dehidrasyonu ve dolaylı olarak vücutta oluşan inflamasyonu tolere etmede etkili sonuçlar oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, uygulanması ve modifiye edilmesi bakımından kullanışlı bir egzersiz türü olan core egzersizlerin, sedanter veya müsabık olan ampute bireylerde kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmanın, farklı engelli gruplarında ve daha geniş örnekleme yapıldığında daha etkili sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

References

1. Calabrese, M., Garofano, M., Palumbo, R., Di Pietro, P., Izzo, C., Damato, A., ... & Vecchione, C. (2021). Exercise training and cardiac rehabilitation in COVID-19 patients with cardiovascular complications: state of art. *Life*, 11(3), 259.
2. Yu, B., Tong, S., Wu, Y., Abdelrahim, M. E., & Cao, M. (2021). Effects of resistance training on exercise ability in chronic obstructive pulmonary disease subjects: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, 75(9), e14373.
3. Ashcraft, K. A., Warner, A. B., Jones, L. W., & Dewhirst, M. W. (2019, January). Exercise as adjunct therapy in cancer. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 29, No. 1, pp. 16-24). WB Saunders.
4. Picard, M., Tauveron, I., Magdasy, S., Benichou, T., Bagheri, R., Ugbohue, U. C., ... & Dutheil, F. (2021). Effect of exercise training on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16(5), e0251863.
5. Pawelec, G., Goldeck, D., & Derhovanessian, E. (2014). Inflammation, ageing and chronic disease. *Current opinion in immunology*, 29, 23-28.
6. Burini, R. C., Anderson, E., Durstine, J. L., & Carson, J. A. (2020). Inflammation, physical activity, and chronic disease: an evolutionary perspective. *Sports Medicine and Health Science*, 2(1), 1-6.
7. Begum, S., & Latunde-Dada, G. O. (2019). Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. *Nutrients*, 11(10), 2424.
8. Beavers, K. M., Brinkley, T. E., & Nicklas, B. J. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta*, 411(11-12), 785-793.
9. Trochimiak, T., & Hübner-Woźniak, E. (2014). Review EFFECT OF EXERCISE ON THE LEVEL OF IMMUNOGLOBULIN A IN SALIVA. *Biology of Sport*, 29(4), 255-261.
10. Gaitanos, G. C., Williams, C., Boobis, L. H., & Brooks, S. (1993). Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *Journal of applied physiology*, 75(2), 712-719.
11. Wedell-Neergaard, A. S., Lehrskov, L. L., Christensen, R. H., Legaard, G. E., Dorph, E., Larsen, M. K., ... & Krogh-Madsen, R. (2019). Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial. *Cell metabolism*, 29(4), 844-855.
12. Sadjapong, U., Yodkeeree, S., Sungkarat, S., & Siviroj, P. (2020). Multicomponent exercise program reduces frailty and inflammatory biomarkers and improves physical performance in community-dwelling older adults: A randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3760.
13. Ostrowski, K., Rohde, T., Zacho, M., Asp, S., & Pedersen, B. K. (1998). Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *The Journal of physiology*, 508(3), 949-953.
14. Reuben, D. B., Judd-Hamilton, L., Harris, T. B., & Seeman, T. E. (2003). The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(8), 1125-1130.
15. Lobo, S. M., Lobo, F. R., Bota, D. P., Lopes-Ferreira, F., Soliman, H. M., Meélot, C., & Vincent, J. L. (2003). C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 123(6), 2043-2049.
16. Moshage, H. J., Janssen, J. A., Franssen, J. H., Hafkenschied, J. C., & Yap, S. H. (1987). Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 79(6), 1635-1641.
17. Keppel, G. (1991). *Design and analysis: A researcher's handbook*. Prentice-Hall, Inc.: e0213256.
18. Karvonen, J., & Vuorimaa, T. (1988). Heart rate and exercise intensity during sports activities. *Sports medicine*, 5(5), 303-311.
19. Cohen, J. (1992). *Statistical power analysis. Current directions in psychological science*, 1(3), 98-101.
20. Hooper J, McCreanor G, Marshall WJ, Myers P. *Primary Care & Laboratory Medicine*. ACB Venture. 1996: 16-44
21. Mardia, K. V. (1974). Applications of some measures of multivariate skewness and kurtosis in testing normality and robustness studies. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series B*, 115-128.
22. Sariakçali, B., Duman, G., Ceylan, L., Polat, M., Hazar, S., & Eliöz, M. (2021). Spor bilimleri fakültesinde uygulama eğitiminin biyokimyasal ve hematolojik parametrelere etkisi. *Spor ve Performans Araştırmaları Dergisi*, 12(3), 222-232.
23. Koca, H. B., Yıldırım, İ., Işık, Ö., Koca, T., & Bal, T. (2018). Genç Yetişkin Kadınlarda Düzenli Aerobik Egzersizlerin İnflamatuvar Belirteçler Üzerine Etkisi. *Spor ve Performans Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 25-34.
24. Rose, G. L., Skinner, T. L., Mielke, G. I., & Schaumberg, M. A. (2021). The effect of exercise intensity on chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 24(4), 345-351.
25. Sadjapong, U., Yodkeeree, S., Sungkarat, S., & Siviroj, P. (2020). Multicomponent exercise program reduces frailty and inflammatory biomarkers and improves physical performance in community-dwelling older adults: A randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3760.
26. Neefkes-Zonneveld, C. R., Bakkum, A. J., Bishop, N. C., van Tulder, M. W., & Janssen, T. W. (2015). Effect of long-term physical activity and acute exercise on markers of systemic inflammation in persons with chronic spinal cord injury: a systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(1), 30-42.
27. Donia, S. A., Allison, D. J., Gammage, K. L., & Ditor, D. S. (2019). The effects of acute aerobic exercise on mood and inflammation in individuals with multiple sclerosis and incomplete spinal cord injury. *NeuroRehabilitation*, 45(1), 117-124.
28. Metsios, G. S., Moe, R. H., & Kitas, G. D. (2020). Exercise and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 34(2), 101504.
29. WEIL, M. H., HENNING, R. J., & PURI, V. K. (1979). Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Critical*

References

- Care Medicine, 7(3), 113-116.
30. Peters Jr, T. (1995). *All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications*. Academic press.
31. Nagashima, K., Cline, G. W., Mack, G. W., Shulman, G. I., & Nadel, E. R. (2000). *Intense exercise stimulates albumin synthesis in the upright posture*. *Journal of Applied Physiology*, 88(1), 41-46.
32. Gillen, C. M., Lee, R., Mack, G. W., Tomaselli, C. M., Nishiyasu, T., & Nadel, E. R. (1991). *Plasma volume expansion in humans after a single intense exercise protocol*. *Journal of Applied Physiology*, 71(5), 1914-1920.
33. Çolak, T., Bamaç, B., Çolak, S., Duman, C., Bayazit, B., Öztürk, S., ... & Yildiz, F. (2010). *The influence of a single bout of wrestling exercise on serum levels of ischemia-modified albumin*. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 8(2), 67-72.

How Does the Circadian Rhythm Function in Blind People Who Have No Light Perception?

Işık Algısı Olmayan Körlerde Sirkadiyen Ritim Nasıl Çalışır?

Zafer ŞAHİN¹, Ömer Faruk KALKAN¹, Osman AKTAŞ¹,

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zafer ŞAHİN

Department of Physiology, Faculty of Medicine KTU

E-mail : zafersahin@ktu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.05.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 29.07.2022

Orcid :

 Zafer ŞAHİN <https://orcid.org/0000-0001-7982-7155>

 Ömer Faruk KALKAN <https://orcid.org/0000-0002-7574-1183>

 Osman AKTAŞ <https://orcid.org/0000-0001-7647-2037>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2):38-46 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.17>



Abstract

Circadian rhythms in the body affect physiological functions and behaviors and therefore have important roles on health. These rhythms mainly regulate important physiological processes such as the sleep-wake cycle, autonomic activity, endocrine function and immune system. Regarding biological rhythm, the master structure is the suprachiasmatic nucleus (SCN) in the hypothalamus. Furthermore, many circadian oscillators are present in the central nervous system and peripheral body tissues. These oscillators exhibit their function under the coordination of SCN for the functional integrity of the circadian rhythms. Daily retinal light-dependent stimuli are essential for the rhythm of day and night and the synchronization of circadian clocks. In this synchronization, melatonin hormone has a major role as an endocrine factor. The expression of melatonin is regulated by light signals reaching to the SCN. In many blind people without light perception, circadian rhythm synchronization is impaired due to the inability of the SCN to receive light information. In such cases, serious sleep disorders can be seen. This condition is called non-24-Sleep-Wake Rhythm Disorder. This disorder can be treated with behavioral therapy and medical therapy. Moreover, melatonin or its agonists are used in medical treatment.

Keywords

Circadian rhythm, Blind, Light, Melatonin, Biological clocks

Özet

Vücutta, fizyolojik fonksiyonlar ve davranışlara etki eden ve dolayısıyla sağlık üzerinde önemli etkileri olan 24 saatlik sirkadiyen ritimler bulunmaktadır. Bu ritimler başlıca uyku-uyanıklık döngüsü, otonomik aktivite, endokrin fonksiyon ve immün sistem gibi önemli fizyolojik fonksiyonları düzenlemektedir. Biyolojik ritimle ilgili olarak primer yapı hipotalamustaki suprakiazmatik nükleustur (SCN). Bununla birlikte merkezi sinir sisteminde ve periferel vücut dokularında birçok sirkadiyen osilatörler mevcuttur. Bu osilatörler sirkadiyen ritmin fonksiyonel bütünlüğü için SCN'nin koordinatörlüğünde çalışmaktadır. Günlük retinal ışığa bağlı uyarılar, gece ve gündüz ritmi ve sirkadiyen saatlerin senkronizasyonu için gereklidir. Bu senkronizasyonda endokrin faktör olarak melatonin hormonu önemli bir role sahiptir. Melatoninin salgılanması SCN'ye ulaşan ışık sinyalleri tarafından düzenlenmektedir. Işık algısı olmayan birçok kör bireyde, SCN'nin ışık bilgisini alamamasına bağlı olarak sirkadiyen ritim senkronizasyonu bozulmaktadır. Bu gibi durumlarda ciddi düzeyde uyku bozuklukları görülebilmektedir. Bu durum non-24 Uyku-Uyanma Ritim Bozukluğu olarak adlandırılmaktadır. Bu bozukluğun tedavisi davranışsal terapi ve medikal tedavi ile yapılabilmektedir. Medikal tedavide melatonin veya onun agonistleri kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler

Sirkadiyen ritim, Körlük, Işık, Melatonin, Biyolojik saat

INTRODUCTION

Time-dependent cyclical changes can be observed in organisms ranging from single-celled organisms to mammals. These cyclical events are called as biological rhythms. Considering the cycle times, these biological rhythms are divided into different groups such as ultradian (less than 24 hours, more than one cycle per day), circadian (daily), infradian (a rhythm longer than 24 hours, lasting days, weeks or months) and circannual (annual) rhythms. The word 'circadian' is derived from the Latin words 'circa' (about), 'diem' (day). In 1729, De Mairan pointed out the existence of an endogenous clock in living things based on the movement of the leaves of the *Mimosa pudica* plant in a 24-hour time period, however, the term circadian was coined in the 1950s (1).

Rotation of the earth around the sun, which takes approximately 24 hours, is the most important factor affecting the lives of organisms in the biosphere. A full rotation completed in 24 hours causes changes called circadian rhythm and during the night and day periods; it shapes the physiological and behavioral functions of organisms (2). In constant environmental conditions, the rhythm can regulate its own function. It has been stated that the rhythm repeats itself every 23.5 hours in mice, which is applied constant darkness for 24 hours and isolated from other stimuli, and every 24.8 hours in humans. A full cycle of rhythmic activities within this time frame is defined as a period. However, the periods may vary according to the species. The cycle of starting and ending time of the rhythm at certain times is carried out by biological clocks called 'circadian timers' (3).

Daily retinal light-dependent stimuli are required for the synchronization of the circadian clocks and the rhythm of day and night period. As a neuroendocrine factor, melatonin is important in this synchronization. Melatonin secretion is regulated by light signals reaching to the suprachiasmatic nucleus (SCN). In many blind people with no light perception, the circadian rhythm synchronization is disrupted due to the SCN's inability to receive light information. In such cases, serious sleep disorders can be observed.

The severity of sleep disturbance and other accompanying complaints may vary depending on whether individuals are congenitally blind or blind after a certain age. The same phenomenon is true if blindness occurs in childhood or adulthood. Moreover, in cases where blindness occurs due to diseases such as diabetes, hypertension or retinitis pigmentosa, other symptoms associated with these diseases can be observed frequently, in addition to sleep disorders. In our review, changes in circadian rhythm physiology in individuals with no light perception are presented. Moreover, behavioral and medical therapies that can be applied in such situations are discussed as well.

THE FUNCTIONATING PRINCIPLES OF BIOLOGICAL CLOCKS

All organisms, from the simplest to the most complex, have their own unique internal clocks with an excellent function. The clock, which is unique to mammals, is actually a system that can work on itself and can regulate its own activity. However, just like the winding of the mainspring in a mechanical watch, it must be stimulated by environmental effects. The factors that establish the clock in the organism are defined as "zeitgeber", that is, "time-givers or synchronizer" (4). Light is the most important zeitgeber. Light stimuli activate the melanopsin photopigments in the retina and this stimulation performs the time setting of the internal clock (5). Similar to a mechanical clock, winding the mainspring starts the spinning of the wheels. Thus, the clock spring, which will activate the other component, is compressed. The spring begins to relax cyclically and the interlocking gears continue to rotate precisely and the spring continues to discharge at the same rate. In mammals, the main wheel begins to turn with the light stimuli reaching to the SCN. The turning of the main circuit provides the expression of clock-related transcription factors BMAL1 and CLOCK and moves the central wheel connected to this circuitry. This wheel is the promoter region of the clock-related *Per* and *Cry* genes. With the activation of the promoter, the second, minute and hour circuits connected to the same vertical axis begin to spin.

These rings belong to the clock genes. In mammals, there are many clock-related genes distributed throughout the body. One full turn of the seconds wheel turns a single cog of the minute wheel. One full revolution of the minute hand gear rotates a single gear of the clock wheel. One full rotation of the scorpion gear on the watch dial equals a 12-hour time period, so two complete revolutions give a 24-hour period. As with a mechanical clock, the biological clock stops when the spring is fully discharged. The biological clock can keep its rhythm even when it is close to stopping (6,7).

PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF SCN

The SCN, a double structure located in the upper part of the optic chiasm in the hypothalamus, is also called the master clock. It is the primary circadian pacemaker in mammals (8). The structure of the SCN consists of neurons and glial cells. It is thought that glial cells have the quality to give this structure an executive feature. Not all of these cells show rhythmic features. However, it is suggested that the periods of cells with rhythmic features may be different. The SCN is specialized for stimulus transmission and coordination with a layering of core and cortex. While the core part is responsible for the formation of rhythm, the cortex part is responsible for sending rhythm-related stimuli to other oscillators and thus ensuring coordination. Preservation of the structural and functional integrity of the core area of the SCN is important for body temperature, heart rate, melatonin and cortisol levels, and the rhythm of locomotor activity (9).

MOLECULAR PHYSIOLOGY OF THE CIRCADIAN RHYTHM

The mammalian circadian clock is a complex structure formed by the combination of feedback and feedforward mechanisms. It is thought that a significant portion of the genes associated with the biological clock have been identified, however the full mechanism is not clear yet. These genes structurally have a helix-loop-helix structure. Defined members of transcription factors consist of Clock, Bmal1

(brain and muscle Arnt-like protein 1), three Period genes (Per1, Per2 and Per3), two Cryptochrome genes (Cry1 and Cry2), three orphan nuclear receptors Nr1d1 (nuclear receptor family subclass group 1), from RevErb α and Ror- α (8,10,11). The transcriptional/translational feedback loops (TTFL) that generate spontaneous oscillations of gene and protein expression with a circadian period are the basis of the SCN's circadian timekeeping system. When the Per and Cry genes are expressed, the transcription factors CLOCK and BMAL1 operate on the E-box regulatory regions to start this cycle. Subsequently, during the daylight period of the circadian rhythm, the PER and CRY proteins build up and travel into the nucleus as sizable multimeric complexes, where they eventually reach a level where they repress their own transcription as well as the transcription of other CLOCK/BMAL1-activated genes. Following this, existing inhibitory complexes gradually degrade during the circadian rhythm's nocturnal period, and eventually Per and Cry transcription regenerates about 24 hours after it was first started. In order to modulate Bmal1 expression and improve stability, amplitude, and precision, other TTFL components, such as the E-box-driven transcriptional regulators ROR and REV-ERB (retinoic acid-associated orphan nuclear receptors), feed into the core oscillation via RRE elements (D-box and Rev-Erba/ROR response elements) (12).

Besides the Per and Cry genes, CLOCK/BMAL1 also activates the transcription of the retinoic acid-associated orphan nuclear receptors RevErb- α and Ror- α . While this activation is suppressed by RevErb- α , it is activated by Ror- α (13). Other genes controlled by the circadian clock can also be regulated by the molecular clock, as they contain an E box in their promoter region (14). Regulation of clock genes with nuclear receptors such as RevErb- α , Ror- α , PPAR- α (Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha), especially melatonin and other hormones, nutritional signals (fatty acids and derivatives), cellular redox status (NADH/NAD ratio, oxidized and reduced forms of nicotinamide adenine dinucleotide) provides rhythmic activity (15).

THE ROLE OF THE LIGHT IN REGULATING THE CIRCADIAN RHYTHM

Light is the most important factor that effects the circadian rhythm (Figure 1). Depending on the day/night cycle, the light level that affects the rhythm is independent of the endogenous clock. Since the light stimulus masks the endogenous rhythm, this interaction is defined as the masking effect of light. Although the SCN is only excited by light, peripheral oscillators are not entirely light dependent. Peripheral clocks are coordinated by light information from the SCN (1). Since the rhythm of light information from the retina can affect the SCN, the retina is considered as an oscillator (16). Photic signals from the retina reach the SCN directly via a neuronal pathway called the “retino-hypothalamic tract” (RHT) (5). A study in mice suggested that photic signals could reach the SCN even when rod and cone photoreceptors in the retina were eliminated. In the stated study, it was also determined that low levels of melanopsin photopigment were secreted from retinal cells. These pigments mediate the stimulation of the SCN by the light stimulus (17). It is suggested that melanopsin is not equally sensitive to light, further it is more sensitive to blue light (18). The primary neurotransmitter in RHT is glutamate. This mediator binds to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the SCN, increasing the intracellular Ca²⁺ levels, thereby activating mitogen-activated protein kinase (MAPK). With the activation of this kinase, the cyclic AMP-response element binding protein (CREB) is phosphorylated and activated. The promoter regions of circadian genes contain binding sites for CREB. In response to light, CREB and MAPK activity are regulated by the SCN. This master oscillator also delivers the light signals to the surrounding light-excited oscillators (19).

MELATONIN SYNTHESIS

Another input signal that tells the body time is the melatonin hormone. Since melatonin production is affected by the SCN, this also acts as the output signals. Melatonin secretion has a nocturnal rhythm. The extensions of the neurons in the SCN link directly down to the brain stem

and reach the upper part of the thoracic cord without making synaptic connections with any cells. After synapses with cells in this area, these neuronal extensions reach the pineal gland through a series of chain pathways and terminate in the pinealocytes which are responsible for melatonin production. Neuronal signals originating from the SCN in the dark stimulate the secretion of noradrenaline from the axonal terminals around the pinealocytes. This mediator activates the β -adrenergic receptor in pinealocytes and melatonin synthesis begins (20,21).

The blood melatonin concentration is approximately 3-10 times higher in the night period than during the daytime. Melatonin secretion begins at 21:00-22:00 in the evening, reaches its maximum level at 02:00-03:00 am and ends at 07:00-09:00 pm in the morning (22,23). Light stimulation at night tenders false information to the SCN as if the daytime period is extended. According to this information, melatonin synthesis in pinealocytes is stopped by the SCN. The untimely decrease in circulating levels causes disruption in the melatonin cycle (24). Different light stimuli such as lighting, which cause changes in the natural light signal, cause dysregulation in the rhythm of melatonin. As a result of this situation, false circadian information is transmitted to many body cells that interact with melatonin.

The mammalian retina contains cones, rods, and retinal ganglion cells that express the photopigment melanopsin (mRGCs), which plays an important role in circadian photo-continuity. The mRGC projections extend along the dorsolateral geniculate nucleus to the pretectal nucleus of the midbrain and contribute to the formation of the pupilomotor light reflex. The photoreceptors provide circadian photocontinuity at different light intensities (25). The mRGCs can survive with complete loss of rods and cones in people with severe retinal degeneration and may contribute to the assessment of brightness and support of visual function (26).

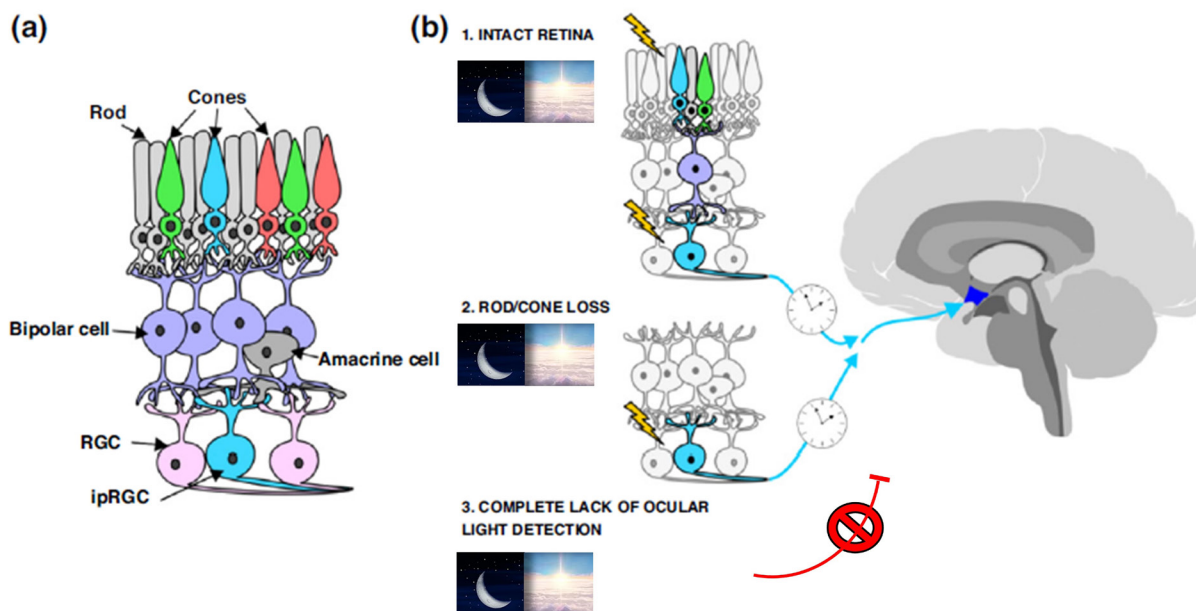


Figure 1. A schematic of photoreceptors contributing to photoentrainment in mammals.

(a) Human retinal photoreceptors include retinal rod and cone photoreceptors and inner retinal photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs). IpRGCs are directly photosensitive thanks to their melanopsin expression. However, bipolar and amacrine cells also receive synaptically directed rod/cone inputs through retinal interneurons. (b) Day-night changes in light intensity are encoded in the activity of ipRGCs. In an intact visual system (panel 1), rods and cone responses are transmitted to ipRGCs via retinal interneurons. Melanopsin-driven responses also contribute to ipRGC light-evoked activity. In the absence of rods/cones (such as retinal degeneration, panel 2), melanopsin can still maintain light-evoked activity in ipRGCs. IpRGC axons (shown by blue arrows) dominate the input of the master circadian clock within the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus (marked in dark blue in the human brain in the figure), driving its activity with external day-night cycles in radiation. When there is a complete lack of ocular light perception (panel 3), no visual information is transmitted to the suprachiasmatic nucleus (Modified from ref. 4).

CIRCADIAN RHYTHM STATUS IN THE BLIND PEOPLE WITH NO LIGHT PERCEPTION

The SCN, which receives light information, also receives data from different parts of the brain that do not contain light information through neuropeptide Y, including intergeniculate leaflet and serotonergic projections (14,27). Circadian clocks in the body are synchronized by the autonomic nervous system, accompanied by body secretory and neuronal pathways. Melatonin, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and glucocorticoids together contribute to the synchronization of physiological functions by working within the nervous system through a feedback mechanism. Mealtime and various systemic cues, which do not contain light information, also strengthen the in-

ternal connections to adjust the clocks in the periphery of the body. The organization of the circadian rhythm is an alternative mechanism. Due to the inability of blind individuals and some occupational groups such as Astronauts and Submarines to synchronize their SCN with light information, their biological clock rhythms are disrupted. Even in individuals with a normal regular circadian rhythm, temporary circadian drift (jet-lag) occurs after long air travels (28).

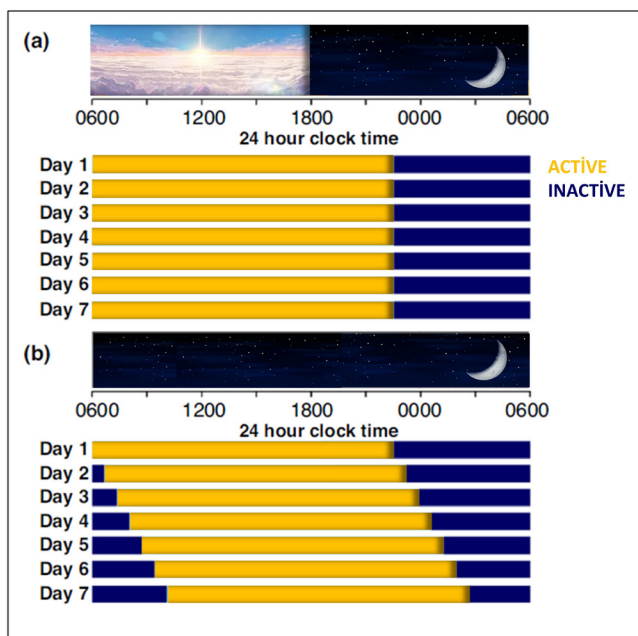


Figure 2. Behavioral rhythms in the natural light/dark cycle and without photic input.

(a) A weekly chart of daily patterns in a person's sleep-wake behavior on a daily basis. It shows a chart of the periods of activity (yellow) and inactivity (dark blue) that would be predicted for an individual drifting normally for seven days. (b) A weekly chart of sleep-wake behavior in the absence of photic inputs (in constant darkness or no photoreception). Without photic cues, the free-running period of the human circadian clock describes activity with a period longer than 24 hours. In this case, the activity pattern gradually moves out of phase with external time, with periods of activity/inactivity later each day (Modified from ref. 4).

pernycthemeral, free running, or non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (non-24-SWRD). Although many environmental signals or “zeitgeber” can affect circadian rhythms, the most important signal is the light information. The importance of light in the synchronization of rhythms is precisely determined by the change in 24-hour rhythm in blind people. The same situation has been demonstrated experimentally in people with normal vision, by changing the 24-hour circadian rhythm with constant dim light application (29). In completely blind people, the circadian processes lose synchronization due to the lack of light entry into the circadian clock. This leads to an abnormal phase angle between the circadian clock and sleep-wake behavior, and as a result, it turns into a disorder that negatively affects social, academic and professional life (4). The first definition of non-24-SWRD has been observed in 1977 from a 28-year-old man who was congenitally blind with no conscious light perception and was complaining of insomnia and hypersomnolence (30). More than half of the blind people who do not have a conscious perception of light cannot synchronize with 24 hours of a day (31). Despite a clear social urge to maintain a 24-hour schedule, eat, work and social contact during the day, and sleep at

night, the circadian rhythm of non-entrained individuals will work freely, thus moving in and out of phase. This is diagnosed as non-24-SWRD. In some cases, blind individuals may entrain, but this usually coincides with the wrong time of the phase (classified as delayed or advanced sleep-wake phase disorder) (31,32). Circadian misalignments can have significant adverse effects on physiology, with these individuals exhibiting shifting circadian behaviors for up to 8 hours, both forward and delayed. A disruption and absence of circadian photoentrainment has profound impacts on both health and life quality. The most common reported disorder or consequence is a disruption of sleep/wake cycles (31–33).

First-line management in the treatment of completely blind patients suffering from non-24-SWRD consists of non-drug therapies aimed to enhance alternative zeitgebers (synchronizers of circadian rhythms). Patients are encouraged to establish regular bedtime, wake-up, and meal schedules to engage in physical activity in the morning. If some light perception persists, exposure to daylight or bright light in the morning is recommended. Stimulating the wake systems in the morning with intellectual activities, cold showers or intense physical exercise might be helpful

(29). It is controversial whether drug-free treatment alone is sufficient. However, it is certain that adding drug therapy to the drug-free treatment protocol will be much more beneficial in regulating the circadian rhythms of the blind people who have no light perception. Drug based medications are immediate-release melatonin (available over-the-counter in many countries), melatonin extended-release, and melatonin agonists.

CONCLUSIONS

The SCN, the body's master biological clock, has an important role in regulating circadian rhythms. The natural period of the circadian rhythm is slightly longer than 24 hours and requires an exposure from day light and daily synchronization with the solar cycle. Melatonin is an important endocrine factor in the regulation of circadian rhythms. The production of this hormone is regulated by light and is suppressed during the bright period of the day. Thus, this hormone supports circadian synchronization with a feedback loop. In completely blind people, the absence of light disrupts the circadian synchrony, leading to a gradual shift of circadian rhythms in the majority of blind people. Associated with this gradual desynchrony is non-24-SWRD, a condition characterized by cyclical episodes of severe insomnia and excessive daytime sleepiness. This disorder is common in the blind with no light perception. Behavioral and medical approaches are used in treatment to entrain and maintain circadian rhythms. The benefit of behavioral therapy alone is limited. Medical treatment can be applied alone or combined with behavioral therapy. When behavioral therapy and medical therapy are combined together, the effect of treatment might increase. The major medications of this kind of treatment are melatonin or melatonin agonists.

References

- Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* 2010;90:1063–1102. doi: 10.1152/physrev.00009.2009. Cited: in : PMID: 20664079.
- Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62:904–917. doi: 10.1016/j.addr.2010.05.009. Cited: in : PMID: 20542067.
- Refinetti R. *Circadian Physiology.* Florida: CRC Press LLC; 2000.
- Allen AE. Circadian rhythms in the blind. *Curr Opin Behav Sci.* 2019;30:73–79. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.06.003.
- Lazzerini Ospri L, Prusky G, Hattar S. Mood, the Circadian System, and Melanopsin Retinal Ganglion Cells. *Annu Rev Neurosci.* 2017;40:539–556. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031324. Cited: in : PMID: 28525301.
- Rensing L, Meyer-Grahlé U, Ruoff P. Biological timing and the clock metaphor: Oscillatory and hourglass mechanisms. *Chronobiol Int.* 2001;18:329–369. doi: 10.1081/CBI-100103961. Cited: in : PMID: 11475408.
- Du R, Xie L. A Brief Review of the Mechanics of Watch and Clock. *Hist Mech Mach Sci.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 5–45.
- Guillaumond F, Dardente H, Giguère V, Cermakian N. Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *J Biol Rhythms.* 2005;20:391–403. doi: 10.1177/0748730405277232. Cited: in : PMID: 16267379.
- Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol.* 2009;72:551–577. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919. Cited: in : PMID: 20148688.
- Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, Kume K, Lee CC, Van Der Horst GTJ, Hastings MH, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science (80-).* 2000;288:1013–1019. doi: 10.1126/science.288.5468.1013. Cited: in : PMID: 10807566.
- Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet [Internet].* 2006;15:R271–R277. doi: 10.1093/hmg/ddl207. Cited: in : PMID: 23604473.
- Patton AP, Hastings MH. The suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol [Internet].* 2018;28:R816–R822. doi: 10.1016/j.cub.2018.06.052.
- Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: From experimental genetics to human disease. *Circ Res.* 2010;106:447–462. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.109.208355. Cited: in : PMID: 20167942.
- Hastings MH, Duffield GE, Ebling FJP, Kidd A, Maywood ES, Schurov I. Non-photic signalling in the suprachiasmatic nucleus. *Biol Cell.* 1997;89:495–503. doi: 10.1016/S0248-4900(98)80005-1. Cited: in : PMID: 9618899.
- Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol [Internet].* 2011;62:139–150. Cited: in : PMID: 21673361.
- Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Rev.* 2003;42:204–220. doi: 10.1016/S0165-0173(03)00171-1. Cited: in : PMID: 12791440.
- Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature.* 2012;491:348–356. doi: 10.1038/nature11704. Cited: in : PMID: 23151577.
- Reiter RJ, Rosales-Corral S, Coto-Montes A, Boga JA, Tan DX, Davis JM, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: The requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62:269–274. Cited: in : PMID: 21893686.
- Wang XL, Yuan K, Zhang W, Li SX, Gao GF, Lu L. Regulation of Circadian Genes by the MAPK Pathway: Implications for Rapid Antidepressant Action. *Neurosci Bull.* 2020;36:66–76. doi: 10.1007/s12264-019-00358-9. Cited: in : PMID: 30859414.
- Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin [Internet]. editors., editor. *Endotext.* South Dartmouth (MA: MDText.com, Inc; 2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31841296>.
- Kvetnoy I, Ivanov D, Mironova E, Evsyukova I, Nasryov R, Kvetnaia T, Polyakova V. Melatonin as the Cornerstone of Neuroimmunoendocrinology. *Int J Mol Sci.* 2022;23. doi: 10.3390/ijms23031835. Cited: in : PMID: 35163757.
- Zeitler JM, Duffy JE, Lockley SW, Dijk DJ, Czeisler CA. Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep.* 2007;30:1437–1443. doi: 10.1093/sleep/30.11.1437. Cited: in : PMID: 18041478.
- Hasler BP, Smith LJ, Cousins JC, Bootzin RR. Circadian rhythms, sleep, and substance abuse. *Sleep Med Rev [Internet].* 2012;16:67–81. doi: 10.1016/j.smrv.2011.03.004.
- Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, Reiter R, Hardeland R, Rol MA, Madrid JA. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci.* 2014;15:23448–23500. doi: 10.3390/ijms151223448. Cited: in : PMID: 25526564.
- Lall GS, Revell VL, Momiji H, Al Enezi J, Altimus CM, Güler AD, Aguilar C, Cameron MA, Allender S, Hankins MW, et al. Distinct contributions of rod, cone, and melanopsin photoreceptors to encoding irradiance. *Neuron.* 2010;66:417–428. doi: 10.1016/j.neuron.2010.04.037. Cited: in : PMID: 20471354.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science (80-).* 2002;295:1070–1073. doi: 10.1126/science.1067262. Cited: in : PMID: 11834835.
- Morin LP. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity. *Ann Med [Internet].* 1999;31:12–33. doi: 10.3109/07853899909019259.
- Kennaway DJ, Van Dorp CF. Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 1991;260. doi: 10.1152/ajpregu.1991.260.6.r1137. Cited: in : PMID:

References

- 2058741.
29. Salva MAQ, Hartley S, Léger D, Dauvilliers YA. Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in the totally blind: diagnosis and management. *Front Neurol.* 2017;8. doi: 10.3389/fneur.2017.00686.
30. Miles LEM, Raynal DM, Wilson MA. Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. *Science* (80-.). 1977. p. 421–423.
31. Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. Visual impairment and circadian rhythm disorders. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2007;9:301–314. doi: 10.31887/DCNS.2007.9.3/slockley.
32. Leger D, Guilleminaul C, Defrance R, Domont A, Paillard M. Prevalence of sleep/wake disorders in persons with blindness. *Clin Sci.* 1999;97:193–199. doi: 10.1042/CS19990004. Cited in: : PMID: 10409474.
33. Lockley SW, Skene DJ, Butler LJ, Arendt J. Sleep and activity rhythms are related to circadian phase in the blind. *Sleep.* 1999;22:616–623. doi: 10.1093/sleep/22.5.616. Cited in: : PMID: 10450596.

The Association of Acute Aortic Dissection and COVID-19 Infection: A Case Report

Akut Aort Diseksiyonu ve COVID-19 Enfeksiyonu Birlikteliği: Olgu Sunumu

Erkut ETÇİOĞLU¹, Yasin CANBOLAT², Fatih MERGEN², Muhammet Raşit AYDIN³,

¹Osmaneli M.S.Ç. State Hospital, Department of Family Medicine, Bilecik, Türkiye

²Osmaneli M.S.Ç. State Hospital, Department of Emergency, Bilecik, Türkiye

³Sapanca State Hospital, Department of Family Medicine, Sakarya, Turkey



Yazışma Adresi / Correspondence:

Erkut ETÇİOĞLU

Osmaneli M.S.Ç. State Hospital, Department of Family Medicine, Bilecik, Turkey

E-mail : erkutetcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 31.05.2022 Kabul Tarihi / Accepted : 13.06.2022

 Erkut ETÇİOĞLU <https://orcid.org/0000-0002-8117-7929>

 Fatih MERGEN <https://orcid.org/0000-0002-6581-1096>

 Yasin CANBOLAT <https://orcid.org/0000-0003-2085-7370>

 Muhammet Raşit AYDIN <https://orcid.org/0000-0002-4202-0099>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2): 47-51 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.19>

Abstract

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is an infection that can progress with various clinical findings depending on the system and organ it infects. One of the targets of SARS-CoV-2 is the cardiovascular system. Many infectious diseases can potentially cause aneurysm or dissection by inducing lesions in the aorta or direct involvement. A 57-year-old male patient was admitted to our emergency department with complaints of sharp and stabbing pain in the chest and back. The patient stated that his current complaint began 1 h before that and had increased over time. On the thorax computerized tomography (CT), a dissection covering the ascending aorta, descending aorta, and aortic arch (De Bakey type 1, Stanford type A) was detected. At the same time, real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test was applied to the patient upon the detection of ground-glass areas in the lung basal regions on the thorax CT and detected positive. The patient, who developed cardiac arrest in the emergency department, did not respond to cardiopulmonary resuscitation and was accepted as *exitus*. COVID-19 can cause fatal damage to the cardiovascular system. Clinicians should keep in mind the COVID-19 and cardiovascular system relationship.

Keywords

Aortic Dissection, COVID-19, Emergency Department, SARS-CoV-2

Özet

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19, enfekte ettiği sistem ve organlara göre çeşitli klinik bulgularla seyredilebilen bir enfeksiyondur. SARS-CoV-2'nin hedeflerinden biri de kardiyovasküler sistemdir. Birçok bulaşıcı hastalık, aortta lezyonlar oluşturarak veya doğrudan tutulum yaparak potansiyel olarak anevrizma veya diseksiyona neden olabilir. 57 yaşında erkek hasta göğüs ve sırtta keskin, saplayıcı tarzda ağrı şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Hasta mevcut şikayetin bundan 1 saat önce başladığını ve giderek arttığını belirtti. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) asendan aorta, desendan aorta ve arkus aortayı kapsayan bir diseksiyon (De Bakey tip 1, Stanford tip A) tespit edildi. Aynı zamanda toraks BT'de akciğer bazal bölgelerinde buzlu cam alanları saptanması üzerine hastaya gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi uygulandı ve pozitif saptandı. Acil serviste kardiyak arrest gelişen hasta kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınmadı ve *exitus* olarak kabul edildi. COVID-19 kardiyovasküler sistemde ölümcül hasara neden olabilir. Klinisyenler; COVID-19 ve kardiyovasküler sistem ilişkisini mutlaka akıllarında tutmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler

Aort Diseksiyonu, COVID-19, Acil Servis, SARS-CoV-2

INTRODUCTION

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is an infection that can infect many organs and systems and may reveal different clinical situations according to the organs and systems involved (1). SARS-CoV-2 shows its pathological mechanism by binding to the angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptor. Organs and systems with ACE-2 receptors are among the targets of SARS-CoV-2 (2).

It has been reported that ACE-2 receptors, which are found in the lungs, intestines, kidneys, and central nervous system, are also commonly found in the cardiovascular system, which makes the cardiovascular system one of the targets of SARS-CoV-2 (3). Aortic dissection is defined as the separation of the media layer from the intima layer. This situation is an urgent cardiovascular disease with a poor prognosis and high mortality, with an incidence ranging from 4–6 cases/100,000 individuals/year (4).

In the current literature, it was stated that many infectious diseases can potentially cause aneurysms or dissections by inducing lesions containing the aorta or by direct involvement. It has been reported that SARS-CoV-2 infection, and the cytokine storm it creates, can cause endothelial damage and aortic pathologies (5).

In this article, the association of acute aortic dissection and COVID-19 infection was presented.

CASE PRESENTATION

A 57-year-old male patient was admitted to our emergency department with complaints of sharp and stabbing pain in the chest and back. The patient stated that his current complaint began 1 h before that and had increased over time. In the vital findings of the patient, whose general condition was moderate, oriented, and cooperative, he had a fever of 36.5° C, arterial blood pressure of 180/110 mmHg (right arm) and 140/90 mmHg (left arm), a pulse of 130 beats/min (right arm) and 120 beats/min (left arm), respiratory rate of 30/min and oxygen saturation of 97% in the room air.

There were no features in his medical or family history. There was no drug, smoking, or alcohol use. His medical history revealed that he had not got a COVID-19 shot. On physical examination, on auscultation, there was a 3/6 diastolic murmur in the aortic area and a weak pulse was detected in the femoral arteries. Other physical examination findings were normal.

The test results revealed the following: leucocyte: 15.03 (4.60–10.20) K/ μ L, hemoglobin: 15.3 (12.20–18.10) g/dL, lymphocyte: 1.07 (0.60–3.40) K/ μ L, neutrophil: 12.93 (2-7) K/ μ L platelet: 152,000 (100,000-450,000) K/ μ L, lactate dehydrogenase (LDH): 465 (225–450) IU/L, sodium: 139 (136–146) mmol/L, potassium: 3.3 (3.5–5.1) mmol/L, calcium: 9.2 (8.8–10.6) mg/dL, urea: 38 (17–43) mg/dL, creatinine: 0.75 (0.67–1.17) mg/dL, D-dimer: 13,100 (0–500) μ g FEU/L, C-reactive protein (CRP): 62.1 (0–5) mg/dL, troponin I: 2.4 (2.3–27) ng/mL, and ferritin: 404 (4.63–204) ug/L.

No features were detected in the electrocardiography (ECG) evaluation. Mediastinal enlargement, deviation of the trachea to the right, compression on the left main bronchus, and calcium sign (>10 mm) were detected in the posteroanterior chest radiography (Figure 1).

According to the Aortic Dissection Detection Risk Score (ADD-RS)(6), there was no high-risk condition for aortic dissection, but there were high-risk pain features as well as high-risk exam features (systolic blood pressure differen-

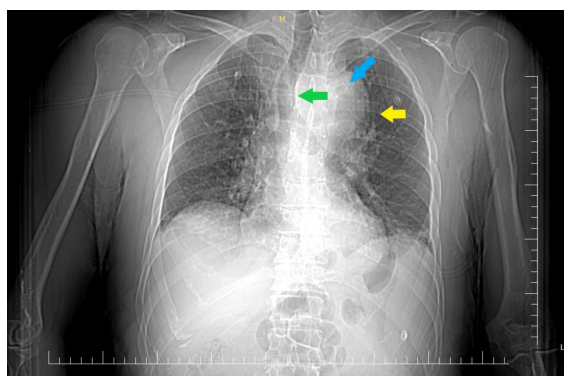


Figure 1 Chest radiogram of the patient. Mediastinal enlargement (yellow arrow), deviation of the trachea to the right (green arrow), compression on the left main bronchus, and calcium sign (>10 mm) (blue arrow)

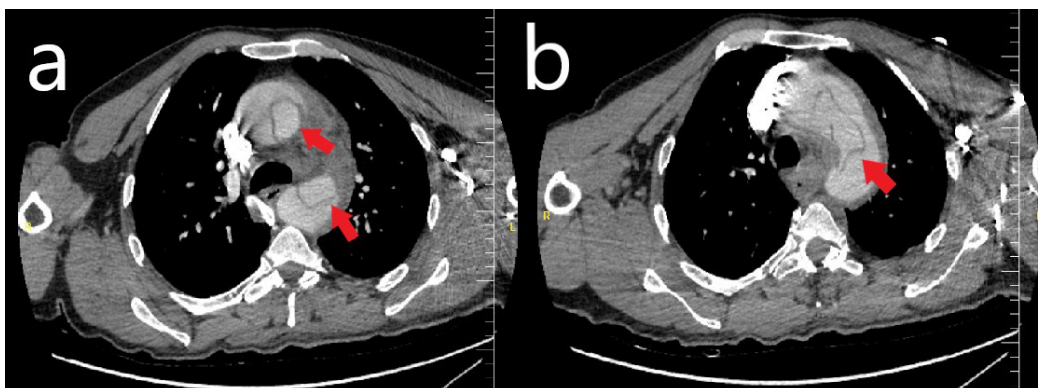


Figure 2 a) Dissection of the ascending and descending aorta (red arrows). b) Dissection of the aortic arch (red arrow)

ce between the extremities and a diastolic murmur with a sign of aortic regurgitation in the aortic area on auscultation).

Based on the ADD-RS plus D-dimer elevation, a thorax CT evaluation was performed. In the thorax CT, dissection (De Bakey type 1, Stanford type A) covering the ascending aorta, descending aorta, and aortic arch were detected (Figures 2a and 2b).

At the same time, a real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test was applied to the patient upon the detection of ground-glass areas in the lung basal regions on the thorax CT (Figure 3), and it was determined that the results were positive.

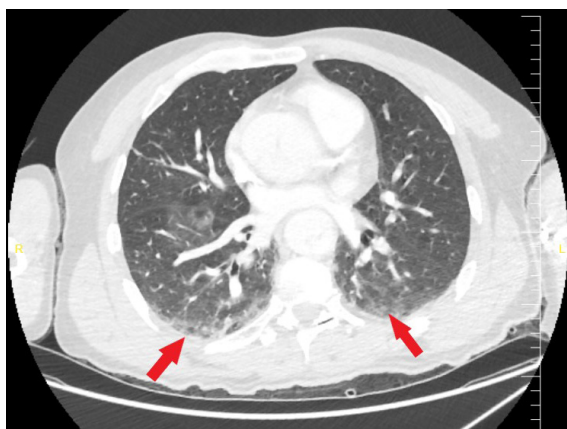


Figure 3 Ground glass areas in the lung basal regions (red arrows).

An intravenous infusion of metoprolol at a rate of 4 mg/h was begun to reduce the pressure caused by the patient's hypertension.

The patient, whose consciousness and vital signs deteriorated during the follow-up, was intubated and developed sudden cardiac arrest during transfer, did not respond to cardiopulmonary resuscitation, and was accepted as exitus. Written informed consent was obtained from the legal representative of the patient that his medical data could be used.

DISCUSSION

In this case report, a patient who was diagnosed with COVID-19 concurrently as a result of the evaluations due to the suspicion of aortic dissection was presented.

Studies have shown that viral infections can cause vascular damage. It was reported that SARS-CoV-2 can cause endothelial damage with perivascular inflammation as well as viral involvement (5). Mamishi et al., in their study on inflammatory responses from COVID-19, stated that it causes aortitis and endothelial damage as well as acute aortic dissection caused by elastin arteriopathy (7). Similarly, in the current case, acute phase reactants showing the level of inflammation were found to be high, which may have caused endothelial damage. Manenti et al. described two main courses that lead to vascular damage in infections. The first course is acute endothelitis due to endothelium infiltration by neutrophils and mononuclear cells involved in the inflammation, while the second course is when the aortic endothelium, where the ACE-2 receptors are located, is directly attacked by viruses and can lead to an endothelium that can later be complicated by a hypersensitivity vasculitis (8). It was also emphasized that the loss of vas-

cular elasticity as a result of these processes may lead to the development of dissection. The aortic dissection in the current case may have developed as a result of the direct attack of SARS-CoV-2 on the aortic endothelium or due to endothelial infiltration created by the cytokine storm during the COVID-19 infection. Wang et al. reported that serum proinflammatory cytokines increase in COVID-19 infection, which causes lung damage and an increase in micro thrombotic events (9). It can be deduced that the presence of D-dimer elevation and lung damage in the current case may have been due to the increase in proinflammatory cytokines and that the existing inflammation may cause damage to the vessel wall.

Akgul et al. reported that they observed thickening of the vessel wall, as seen in inflammation of vessels, during the surgery of the aortic type A dissection of a patient that COVID-19 positive. They added that this inflammatory process may have been due to SARS-CoV-2 infection. They also stated that the bleeding at the suture line during the operation was due to the loss of the elastic structure and strength of the vessel wall (10). It was emphasized that this situation may be common in the acute phase of inflammatory aortopathy and may turn into aneurysm formation in the chronic phase.

Due to the development of cardiac arrest in the emergency room before cardiovascular surgery in our case, further investigations could not be performed. The cardiovascular risk could not be defined due to the patient's lack of medical follow-up. The aortic dissection in the current case may have occurred as a result of the rupture of the plaque caused by existing atherosclerosis due to the mechanisms created by the COVID-19 infection.

CONCLUSION

COVID-19 can cause fatal damage to the cardiovascular system. Clinicians should keep in mind the COVID-19 cardiovascular system relationship. Case series and histopathological studies will shed light on the clarification of this relationship.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the legal representative of the patient that his medical data could be used.

Authorship Contributions: *Surgical and Medical Practices – E.E., Y.C., F.M., M.R.A; Concept – E.E., Y.C., F.M., M.R.A; Design – E.E., Y.C., F.M., M.R.A; Data Collection or Processing – E.E., Y.C., F.M., M.R.A; Analysis or Interpretation – E.E., Y.C., F.M., M.R.A; Literature Search – E.E., Y.C., F.M., M.R.A; Writing – E.E., Y.C., F.M., M.R.A.*

The case has never been presented anywhere before.

Funding: *No funding declared.*

Conflicts of interest/Competing interests: *All authors no conflict of interest/competing interests.*

References

1. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4): 372. doi: 10.3390/v12040372.
2. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera M.G, Cazzola M, et al. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung* 2020; 198(6):867-77. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4.
3. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020; 126: 1456-74. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.120.317015.
4. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J* 2018; 39: 739-49. doi: 10.1093/eurheartj/ehx319.
5. Silvestri V, Recchia GE. Aortic pathology during COVID-19 pandemics. *Clinical reports in literature and open questions on the two co-occurring conditions. Ann Vasc Surg* 2021; 75: 109-19. doi:10.1016/j.avsg.2021.02.037.
6. Bima P, Pivetta E, Nazerian P, Toyofuku M, Gorla R, Bossone E, et al. Systematic review of aortic dissection detection risk score plus d-dimer for diagnostic rule-out of suspected acute aortic syndromes. *Acad Emerg Med* 2020; 27:1013-27. doi:10.1111/acem.13969.
7. Mamishi S, Navaeian A, Shabanian R. Acute aortic dissection in a patient with Williams syndrome infected by COVID-19. *Cardiol Young* 2021; 31: 132-4. doi:10.1017/S1047951120003236.
8. Manenti A, Farinetti A, Manco G, Mattioli A. Vasculitis and aortitis: COVID-19 challenging complications. *Journal of Vascular Surgery* 2021; 347-8. doi:10.1016/j.jvs.2020.08.029.
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
10. Akgul A, Turkyilmaz S, Turkyilmaz G, Toz H. Acute aortic dissection surgery in a patient with COVID-19. *Ann Thorac Surg* 2021; 111: 1-3. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.005.

Non-Traumatic Acute Pseudomonas Aeruginosa Osteomyelitis Pseudomonas Aeruginosa Osteomyelitis

NON-TRAVMATİK AKUT PSEUDOMONAS AERUGINOSA OSTEOMİYELİTİ

Melih GÖNEN¹, Nevin HATİPOĞLU²

¹ University Of Health Sciences, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training Research Center, Department Of Internal Medicine,
Department Of Child Health And Diseases, Istanbul

² University Of Health Sciences, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training Research Center, Clinic of Pediatric Infection, Istanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Melih GÖNEN

University Of Health Sciences, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training
Research Center Department Of Child Health And Diseases

E-mail : melih_gonen@hotmail.com



Geliş Tarihi / Received : 12.06.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 26.07.2022

 Melih GÖNEN <https://orcid.org/0000-0003-3801-2317>

 Nevin HATİPOĞLU <https://orcid.org/0000-0003-2858-0150>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(2): 52-55 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.20>

Abstract

Osteomyelitis is an infectious disease of bacterial origin, which can cause destruction and necrosis of bone tissue. It often occurs with hematogenous causes in children. The most common agent isolated in all age groups is Staphylococcus aureus. A 16-year-old girl presented with complaints of swelling, pain and redness in the right big toe. She had no previous history of trauma. She had limited range of motion, swelling and redness in the right big toe, and other system examinations were normal. In the laboratory findings, acute phase reactants were high, but there was no leukocytosis. Periosteal reaction was detected on MR imaging. The patient underwent surgical debridement, nail resection and wound sampling. Pseudomonas aeruginosa was grown in the wound culture. In the literature, Pseudomonas aeruginosa has been reported rarely as a causative agent in cases of osteomyelitis without a history of trauma.

Keywords

Osteomyelitis, Paronychia, Pain, Pseudomonas aeruginosa

Özet

Osteomyelit, sıklıkla bakteriyel nedenli, kemik dokunun yıkım ve nekrozuna sebep olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Çocuklarda çoğunlukla hematogen kaynaklı ortaya çıkar. Tüm yaş gruplarında izole edilen en sık etken Staphylococcus aureus'tur. On altı yaşında kız hasta, sağ ayak başparmağında şişlik, ağrı, kızarıklık yakınmalarıyla başvurdu. Öncesinde travma öyküsü yoktu. Hastanın sağ ayak başparmağında eklem hareket kısıtlılığı, şişlik ve kızarıklık vardı, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar bulgularında akut faz reaktanları yüksekti ancak lökositozu yoktu. MR görüntülemesinde periost reaksiyonu saptandı. Hastaya cerrahi debridman, tırnak rezeksiyonu ve yara örnekleme yapıldı. Yara kültüründe Pseudomonas aeruginosa üredi. Literatürde travma öyküsüz gelişen osteomyelit vakalarında etken olarak Pseudomonas aeruginosa nadir olarak bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Osteomyelit, Paronişi, Ağrı, Pseudomonas aeruginosa

GİRİŞ

Çocukluk çağında kas iskelet sistemi enfeksiyonları; osteomyelit, septik artrit, selülit, fasiit, piyomyozit, yüzeysel ve derin abseler olmak üzere, tek başına veya bu durumların kombinasyonları şeklinde görülebilir (1). Akut osteomyelit sıklıkla bakteriyel kaynaklı, kemik dokunun yıkımıyla giden kemiğin lokalize enfeksiyonudur (2). Çocuklarda osteomyelit vakalarının çoğu hematogen kaynaklı ortaya çıkar. Karakteristik olarak femur, tibia, humerus gibi uzun kemiklerin metafizer bölgesinde gelişir (3). Hastaların yarısı 5 yaşın altındadır (2). Hastalığın tanısı konulduğunda hastalık süresi 2 haftadan kısaysa akut, 2 hafta ile 3 ay arasındaysa subakut, 3 aydan uzun süreliyse kronik olarak sınıflandırılır (4). En yaygın bakteriyel patojen tüm yaş gruplarında *Staphylococcus aureus*'tur. *Pseudomonas aeruginosa* ise özellikle kalkaneus, metatarsal ve tarsal kemiklerin travması sonrasında oluşan osteomyelit enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Burada öncesinde travma öyküsü olmayan *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı gelişen distal falanks osteomyelitli 16 yaşında bir kız olguyu sunduk.

OLGU

On altı yaşında kız hasta, sağ ayak başparmağında ağrı, şişlik, kızarıklık şikayetiyle başvurdu. Yakınması yaklaşık iki ay önce ağrı, hassasiyet, tırnak kenarında kızarıklık şeklinde başlamıştı. Şikayetleri başka bir merkezde paronşi ön tanısıyla verilen oral amoksisilin-klavunat ve topikal mupirosin tedavisiyle geçmeyip, giderek artmıştı. Herhangi bir travma öyküsü yoktu. Hastanın özgeçmişinde son 2 yıldır her iki ayak başparmağında oluşan tekrarlayan paronşi nedeniyle topikal ve oral antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Soy geçişinde özellik saptanmadı. Fizik incelemesinde sağ ayak başparmağında şişlik, kızarıklık, hareket kısıtlılığı mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemesinde total lökosit sayısı 5.960/mm³, hemoglobün 14,6 g/dL, trombosit 315.000/mm³, CRP 18 mg/L, sedimantasyon 28 mm/sa olarak saptandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH, ürik asit de-

ğeri, serum elektrolit düzeyleri normal idi. Manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), sağ ayak 1. parmak distal falanksta medüller kemikte patolojik sinyal artışı ve eşlik eden periost reaksiyonu saptandı. Bulguların osteomyelit ile uyumlu olduğu düşünüldü. Hasta ortopedi bölümü tarafından lokal anestezi altında opere edilerek yara debridmanı, sağ ayak 1.parmak tırnak rezeksiyonu ve doku örnekleme yapıldı. Alınan doku örneğinde *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olması üzerine hastaya çocuk enfeksiyon bölümünün görüşü alınarak, kültür antibiyogramına uygun olarak intravenöz seftazidim, teikoplanin, amikasin tedavileri başlandı. Takiplerinde klinik olarak düzelme olması ve akut faz reaktanlarının normale dönmesi üzerine parenteral antibiyotik tedavisi kesilip oral antibiyotik tedavisine geçildi. Parenteral ve oral 4 hafta antibiyoterapi alan hastanın tedavisi sonlandırıldı. Çocuk enfeksiyon ve ortopedi bölümleri tarafından asemptomatik şekilde izlemine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Osteomyelit, çocuklarda hastaneye yatış ve uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektiren invaziv bakteriyel enfeksiyon nedenlerindedir. En sık patojen *Staphylococcus aureus*'tur (3). Travma sonrasında, özellikle delinme şeklindeki ayak yaralanmalarının yaklaşık %1,5'inde osteomyelit gelişir ve en sık etken *Pseudomonas aeruginosa*'dır (5). *Pseudomonas aeruginosa* hem immünsupresif hem immünekopetan bireylerde çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen gram negatif, aerobik, spor oluşturmeyen çomak şeklinde bir bakteridir (6).

Yapılan bir kohort çalışmasında, 1969 ve 2009 yılları arasında osteomyelit vakalarının yaklaşık yarısı (%48) hematogen, %38'i travmaya sekonder, %14'ü iyatrojenik veya diyabetle ilişkili olarak bulunmuştur (7). Hematojen kaynaklı olmayan akut osteomyelitli 24 çocuk hastadan oluşan bir vaka serisinde yalnızca bir hastada paronşi saptanmıştı. Aynı seride 12 vakada açık kemik fraktürü, 3 vakada ayağın delinme şeklinde yaralanması sonrasında osteomyelit gelişmişti (8). Bizim olgumuzda da öncesinde tekrarlayan paronşi öyküsü bulunmaktaydı.

Osteomyelit klinik olarak yenidoğan döneminde ateş, iritabilite, emmede azalma gibi sistemik bulgulara neden olurken, daha ileri dönemlerde ağrı, hassasiyet, hareket kısıtlılığı gibi lokal bulgulara neden olmaktadır (2). Thinsaker ve ark (9). yaptığı çalışmada en sık semptom ağrı, ikinci sıklıkla hareket kısıtlılığı olarak bildirilmiştir. Akut ve subakut osteomyelitli 12.000'den fazla vaka ile yapılan sistematik derlemede en sık görülen semptomlar sırasıyla ağrı (%81), lokal bulgular (%70), ateş (%62), hareket kısıtlılığı (%50) ve ağırlık verememe (%50) olarak bulunmuştur (10). Hastamızda da başlangıçta sağ ayak parmağında ağrı ve hareket kısıtlılığı mevcuttu.

Öykü ve fizik muayene bulgularıyla akut osteomyelit şüphelenildiğinde tanıda radyolojik görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkiklerinden yararlanır. Laboratuvar bulgularında total lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) genellikle artmıştır (3). Unkila-Kallio ve ark (11). yaptığı 44 vakalı çalışmada, başlangıçta akut osteomyelitli hastaların %92'sinde ESR, %98'inde CRP değeri yüksek olarak bulunmuş. Tedaviyle birlikte CRP'nin ortalama 1 haftada, ESR'nin 3 haftada normal değerlere döndüğü gözlenmiştir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde CRP değerindeki düşüşün ESR'ına göre daha anlamlı olduğunu düşündürmüştür. Yine aynı çalışmada başlangıçta hastaların sadece %35'inde lökositoz saptanmış. Bu durum osteomyelit tanısında ESR ve CRP yüksekliğinin lökositozu göre daha anlamlı olduğunu düşündürmüştür. Hastamızın da başvuru anında alınan tetkiklerinde sedimentasyon ve CRP değerleri yüksek iken, total lökosit sayısı normal aralıktaydı. Görüntüleme yöntemleri akut osteomyelit tanısında önemli yer tutmaktadır. Radyografik değerlendirme kolay uygulanabilmesi, kırık gibi ek patolojileri saptayabilmesi nedeniyle ilk başvuru görüntüleme yöntemidir. Ancak enfeksiyonla ilişkili radyografik bulgular enfeksiyon başlangıcından en erken 10-14 gün sonra belirgin hale gelmektedir (12). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllüğüyle altın standart görüntüleme yöntemidir. Erken dönemde kemik iliği ve yumuşak doku ödemi gösterir. Bu sayede hastalığın erken

evrelerinde tanı konmasını sağlar. Septik artritis, derin ven trombozu, abse gibi intraosseöz ve ekstraosseöz komplikasyonları saptayarak tedavi planına yön verir (13). Olgumuza yapılan kontrastlı MR görüntülemesinde sağ ayak başparmak distal falanksta medüller kemikte patolojik sinyal artışı ve eşlik eden periost reaksiyonu saptanmıştır. Akut osteomyelitin temel tedavisi antibiyoterapidir, hastaların %90'ında cerrahi tedavi gereksinimi olmaz (13). Cerrahi debridman ile bakterilerin kolonize olabileceği subperiostal, intraosseöz abse formasyonları, nekrotik dokular ve yabancı cisimler uzaklaştırılırken, enfeksiyöz etkenin tanımlanması için kültür örnekleme yapılır (2, 3). Ampirik antibiyotik seçimi hastanın yaşı, immünsupresyon durumu, altta yatan hastalıkları, olası bakteriyel etkenler ve toplum kaynaklı MRSA sıklığı göz önüne alınarak yapılmalıdır. Klinik bulguların ağır olmadığı, klindamisine dirençli *S. aureus* oranının %10-15'in altında olduğu durumlarda tedavide klindamisin tercih edilebilir. Şiddetli enfeksiyon veya klindamisine dirençli MRSA oranının yüksek olduğu durumlarda vankomisin, teikoplanin gibi glikopeptid grubu antibiyotikler kullanılmalıdır. Tedavi süresi intravenöz ve oral olmak üzere toplam 3-4 hafta olmalıdır. Ancak üç ayın altındaki, immün yetmezlikli, tedavi yanıtının iyi olmadığı hastalarda ve MRSA, salmonella gibi dirençli patojenlerin üretilmesi durumunda tedavi 4-6 haftaya kadar uzatılmalıdır. Tedaviyi sonlandırmadan önce semptomlar tamamen kaybolmuş ve CRP normal aralığa dönmüş olmalıdır (2).

Sonuç olarak, ayak kemiklerinde travma olmaksızın *Pseudomonas aeruginosa* osteomyeliti nadir görülen bir durumdur. Ampirik antibiyotik tedavisine yanıtız tekrarlayan paronşi olgularında, kemik veya doku biyopsi örneklerinden kültür çalışılarak etkenin üretilmesi ve etkene yönelik tedavi verilmesi gerekmektedir.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemektedir.

Finansal destek: Finansal destek alınmamıştır.

Hasta onamı: Hastanın ailesinden klinik bilgiler ve resimlerin kullanımı için yazılı onam alınmıştır.

References

- 1- Funk SS, Copley LA. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Orthop Clin North Am.* 2017 Apr;48(2):199-208. doi: 10.1016/j.ocl.2016.12.007
- 2- Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, et al. Bone and Joint Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug;36(8):788-799. doi: 10.1097/INF.0000000000001635
- 3- Kaplan SL. Osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am.* 2005 Dec;19(4):787-97, vii. doi: 10.1016/j.idc.2005.07.006
- 4- Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):352-60. doi: 10.1056/NEJM-ra1213956
- 5- Hoshina Y, Nakao H, Yoshida M, Kubota M, Ishiguro A. Calcaneal osteomyelitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* without foot injury. *Pediatr Int.* 2021 May;63(5):601-602. doi: 10.1111/ped.14457
- 6- Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. *Drug Discov Today.* 2019 Jan;24(1):350-359. doi: 10.1016/j.drudis.2018.07.003
- 7- Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ 3rd, Huddlestone PM 3rd. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 May 20;97(10):837-45. doi: 10.2106/JBJS.N.01350
- 8- Dubey L, Krasinski K, Hernanz-Schulman M. Osteomyelitis secondary to trauma or infected contiguous soft tissue. *Pediatr Infect Dis J.* 1988 Jan;7(1):26-34. doi: 10.1097/00006454-198801000-00007
- 9- Thingsaker EE, Urbane UN, Pavare J. A Comparison of the Epidemiology, Clinical Features, and Treatment of Acute Osteomyelitis in Hospitalized Children in Latvia and Norway. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jan 4;57(1):36. doi: 10.3390/medicina57010036
- 10- Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 May;94(5):584-95. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28523
- 11- Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics.* 1994 Jan;93(1):59-62.
- 12- Conrad DA. Acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatr Rev.* 2010 Nov;31(11):464-71. doi: 10.1542/pir.31-11-464
- 13- Gornitzky AL, Kim AE, O'Donnell JM, Swarup I. Diagnosis and Management of Osteomyelitis in Children: A Critical Analysis Review. *JBJS Rev.* 2020 Jun;8(6):e1900202. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00202