



Cilt 9 Sayı 3 Eylül 2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
MCBÜ-SBED

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ ***MCBÜ-SBED***

2022 Cilt 9, Sayı 3
e-ISSN 2147-9607
<http://dergipark.gov.tr/cbusbed>

Baş Editör

Prof. Dr. Ömer TETİK

Editör

Doç. Dr. Funda YILDIRIM
Doç. Dr. Süheyla RAHMAN
Doç. Dr. Seda SABAH ÖZCAN
Dr. Öğr. Görevlisi Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Alan Editörü

Doç. Dr. Nurten DİNÇ
Doç. Dr. Selma ŞEN
Dr. Öğr. Üyesi Aslı KARAKUŞ
Araş. Gör. Cemre BOLGÜN
Dr. Öğr. Üyesi Murat AKSU

İstatistik Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Funda Seher ÖZALP ATEŞ

Dil Editörü

Öğr. Gör. Ali CEYLAN

Mizanpaj Editörü

Dr. Öğr. Görevlisi Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Sekreter

Çisem TUTAN

Danışma Kurulu

Dr. Ömer TETİK
Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ
Dr. Ahmet DİRİCAN
Dr. Beyhan ÖZYURT
Dr. Cengiz KURTMAN
Dr. Cüneyt GÜNŞAR
Dr. Duygu ILGIN
Dr. Elmas KASAP
Dr. Emel KURT
Dr. Emre YANIKKEREM
Dr. Erol OZAN
Dr. Fatih ÖZCAN
Dr. Fatih ŞAHİN
Dr. Kemal GÖRAL
Dr. Murat TAŞ
Dr. Osman YILMAZ
Dr. Mustafa CERRAHOĞLU
Dr. Naci Kemal KUŞÇU
Dr. Betül ERSOY
Dr. Evren DURAK
Dr. Mehmet BOĞA
Dr. Muharrem İsmail BADAĞ
Dr. Osman Tansel DARÇIN
Dr. Özgür AKGÜL
Dr. Lale CERRAHOĞLU
Dr. Funda YILDIRIM
Dr. Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN
Dr. Mehmet BOĞA
Dr. Muharrem İsmail BADAĞ
Dr. Murat ÇAKIR
Dr. Levent ELMAS

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Ankara Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
İKÇ Üniversitesi Atatürk Eğitim Arş.
Adnan Menderes Üniversitesi
Adnan Menderes Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma Hast.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Adnan Menderes Üniversitesi
Adnan Menderes Üniversitesi
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi “MCBÜ-SBED” internet ortamında yayınlanan, ulusal, hakemli bir dergi olup (İngilizce-Türkçe) 3 ay aralıklarla yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Dergimiz 2018 yılı itibari ile TÜBİTAK-ULAKBİM TR-DİZİN tarafından indekslenmektedir. Yayınlanan makalelere CrossRef aracılığıyla DOI numarası verilmektedir. Sağlık bilimleri alanında güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak temel ve klinik ile deneysel çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımını sağlayıp bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması hedeflenmektedir. Dergi yayın kurallarına uygun olarak gönderilen yayınlar, alanında uzman en az iki hakem tarafından orijinal bilgi, fikir, kullanılan yöntem ve bilime katkı açısından değerlendirilmektedir. Dergimizin 14 araştırma makalesi, 1 derleme bulunan 9.cilt 3. sayısı ekte sunulmuştur.

Bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması dileğiyle ...

Baş Editör
Prof. Dr. Ömer TETİK

İÇİNDEKİLER/ Cilt 9 Sayı 3

Sayfa

Araştırma Makalesi/ Research Article

- Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi** 349-354
Tuğba Alemdar Selim Gülücü
- Covid-19 Pandemi Sürecinde Bireylerin Sağlık Kaygularının Siberkondri Üzerindeki Etkisi** 355-362
Pelinsu Buket Doğanyigit, Hasan Tahsin Keçeligil
- Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Ventricular Repolarization Parameters and Ventricular Arrhythmias** 363-369
Mohammed Abusharekh, Muhammad Hamayun Kakar, Emin Evren Ozcan
- Hematolojik Malignitesi ve Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda RF ve Anti-CCP Pozitiflik Oranlarının Saptanması** 370-374
Samet Alkan, Bünyamin Kısacık, Mehmet Yılmaz
- Parkinson Hastalığında Spontan Göz Kırpma Sıklığını Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi** 375-380
Esra Özkan, Özgür Öztop Çakmak, Emine Şekerdağ Kılıç, Ceren Müşerref Şelte, Yasemin Gürsoy-Özdemir
- Antibiotic Resistance Patterns in Pediatric Urinary Tract Infections: A Comparison Between 2013-2015 and 2019-2021** 381-385
Esra Nagehan Akyol Önder, Pelin Ertan
- Diyabetik Makula Ödeminde İnvitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Farklı Optik Koherens Tomografi Morfolojileri Üzerindeki Etkisi** 386-392
Muhammed Altinisik, Havvanur Bayraktar, Arif Koytak
- Obstrüktif Koroner Arter Hastalığı ile Serum 25-OH Vitamin D, Fetuin-A, Matrix Gla Protein ve ADMA Düzeyleri Arasındaki İlişki** 393-396
Uğur Taşkın, Hakan Tıkız
- Son İki Yılda Karaciğer Nakli Olmuş Hastalarda Depresyon Anksiyete ve Stres Seviyesinin Belirlenmesi** 397-407
Aysel Doğan, Runida Doğan
- Covid-19 Hastalarında Gelişen Solunum Yetmezliğinde Venovenöz Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu; Güney Marmara Bölgesi Tek Merkez Deneyimi** 408-413
Serdar Badem, Nail Kahraman, Temmuz Taner
- Evaluation of Treatment Volume Determination for Anaplastic Oligodendrogliomas Based on Multimodality Imaging: An Original Article** 414-417
Mustafa Akin, Mürsel Düzova
- Çocuk Acil Serviste Akut Karın Ön Tanısıyla İzlenen Hastaların Tanı, Tedavi ve Hemşirelik Bakımlarına Yönelik Uygulamaların Değerlendirilmesi** 418-423
Alper Akyüz
- Comparison of Early Outcomes of Laparoscopic Floppy Nissen Fundoplication and Laparoscopic Toupet Fundoplication in the Treatment of Type III and IV Hiatal Hernia** 424-428
Serkan Tayar, Tolga Kalaycı

Ayaktan Kemoterapi Alan Hastaların Sosyal Destek ve Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi 429-435
Metin Kaykunoğlu, Hatice Tambağ

Derleme/Review

Anoreksiya Nervoza ve Karaciğer Sağlığı 436-442
Kübra Uçar, Aylin Açıkgöz Pınar



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 349-354

Gestasyonel Trofoblastik Hastalık Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Cases Diagnosed with Gestational Trophoblastic Disease

Tuğba Alemdar¹, Selim Gülücü^{1*}

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye.

e-mail: tubyurt3428@gmail.com, selimgulucu@gop.edu.tr
ORCID: 0000-0001-6684-9996
ORCID: 0000-0001-7494-4045

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Selim Gülücü

Gönderim Tarihi / Received: 27.10.2021
Kabul Tarihi / Accepted: 28.07.2022
DOI: 10.34087/cbusbed.1015255

Öz

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı, gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) tanısı alan hastalarımızın insidansını, demografik özelliklerini, komplikasyonlarını, takip ve tedavi yaklaşımlarını güncel literatür bilgileriyle tartışılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2005- 2020 tarihleri arasında histopatolojik olarak GTH tanısı alan 134 hasta geriye dönük olarak çalışmaya alındı. Bu hastaların başvuru şikâyetleri, demografik verileri, laboratuvar tahlilleri, uygulanan tedaviler, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı, GTH histolojik alt tipi, transfüzyon ve kemoterapi ihtiyaçları değerlendirildi. Parsiyel ve komplet mol hidatiform gebelikler birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarda ortalama yaş $29,9 \pm 7,49$ olarak bulundu. Histopatolojik sonuçlara göre parsiyel mol tanılı 91 hasta (%67,9), komplet mol tanılı 37 hasta (%27,6) bulundu. İnvaziv mol bir hastada (%0,7), koryokarsinom bir hastada (%0,7), plasental yerleşimli trofoblastik tümör (PSTT) bir hastada (%0,7) tespit edildi. GTH tanısı ortalama 8. haftada konuldu. GTH hastalarında en çok A Rh (+) kan grubu, en az B Rh (-) ve AB Rh (-) kan grupları izlendi.

Sonuç: Bölgesel olarak farklı insidans gösteren GTH'de erken teşhis ve uygun takip-tedavinin yapılması bu hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Trofoblastik Hastalık, İnvaziv Mol, Mol Hidatiform, β -hCG,

Abstract

Objective: The aim of our study is to discuss the incidence, demographic characteristics, complications, follow-up and treatment approaches of our patients diagnosed with gestational trophoblastic disease (GTH) with current literature.

Materials and Methods: 134 patients who were diagnosed with GTD histopathologically in our clinic between 2005 and 2020 were included in the study retrospectively. Application complaints, demographic data, laboratory tests, treatments, presence of other comorbidities, histological subtype of GTD, transfusion and chemotherapy needs of these patients were evaluated. Partial and complete molar hydatiform pregnancies were compared with each other.

Results: The mean age of the patients was 29.9 ± 7.49 years. According to the histopathological results, 91 patients (67.9%) with partial mole and 37 (27.6%) patients with complete mole were found. Invasive mole was detected in one patient (0.7%), choriocarcinoma in one patient (0.7%), and placental trophoblastic tumor (PSTT) in one patient (0.7%). The diagnosis of GTD was made at an average of 8 weeks. In GTD patients, A Rh (+) blood group was the most, B Rh (-) and AB Rh (-) blood groups were the least.

Conclusion: Early diagnosis and appropriate follow-up-treatment in GTD, which has a regionally different incidence, play an important role in preventing the morbidity and mortality associated with this disease.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, Invasive mole, Hydatiform mole, β -hCG,

1. Giriş

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasentadan köken alan, trofoblastik dokunun anormal proliferasyonu ile karakterize bir dizi hastalık grubudur [1]. Premalign/benign ve malign olarak sınıflandırılırlar. Bu hastalıklar güvenilir bir tümör belirteci olan β -hCG ile karakterizedir, farklı lokal invazyon ve yayılım gösterirler. Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN), genel olarak hastalığın malignite gelişmiş alt grubudur. Genellikle kemoterapiye iyi yanıt verir [2]. Vakalarda yaygın metastaz gözlenirse de her zaman tam iyileşme olduğu gözlenir. Prognoz oldukça iyidir. Sonrasında doğurganlığın korunduğu ve gebelik sonuçlarının iyi olduğu gözlenmiştir [3].

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın anormal gametogenez, fertilizasyon ve trofoblastik dokunun malign transformasyonu sonucunda oluştuğu bilinmektedir [4]. Hastalığın insidansı coğrafik bölgeye göre farklılıklar içerir. Her 1000 gebelikte izlenen insidanslar; Türkiye’de 0,3-16; Avrupa ve Kuzey Amerika’da 0,6-1,2 ve Orta Doğu ülkelerinde ise 3,2-5,8 olarak raporlanmıştır [5].

GTH’de birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında; geçirilmiş mol gebelik öyküsü, erken menarş, ilk gebelik yaşı, malnütrisyon, önceki gebelikler arasında geçen süre, genetik faktörler, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik düzey ve Asya kökenli olmak bulunur [6].

Mol gebeliğin tanısı sıklıkla sonografiktir. Komplek mollerin çoğu ilk trimester da kompleks çok sayıda kistik boşluklar içeren ekogenik uterus içi kitle şeklinde tipik bir görüntü sergiler. Fetal ekler ve amniyotik kese izlenmez [7]. Parsiyel molün görüntüsü bir fetusla birlikte mevcut olan kalınlaşmış hidropik bir plasenta şeklindedir [8]. GTN olan hastaların çoğuna tanı persiste eden trofoblastik dokunun hormonal olarak kanıtlanmasıyla klinik olarak konur [9].

Çalışmada amacımız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne 2005-2020 yılları arasında başvurmuş GTH tanılı olguların takip-tedavi açısından retrospektif olarak incelenmesi ve değerlendirilmesidir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Yöntem

Çalışmamızda Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’ne Ocak 2005-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve GTH tanısı konulan hastalar incelendi. Çalışma öncesinde fakültemizin etik kuruldan onam alındı (20-KAEK-245). Bu tarihler aralığında histopatolojik tanısı GTH olan 134 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan sayısı, kan grubu, uygulanan tedaviler, GTH’den sonraki term gebelik sayısı, tanı konulduğu gebelik haftası gibi veriler incelendi. Hastaların daha önceki molar gebelik öyküsü, hiperemesis ve hipertiroidi varlığı, transfüzyon ve kemoterapi ihtiyacı değerlendirildi. Hastaların başvuru şikâyetleri, GTH histolojik alt tipi, hastanenin arşiv dosyaları ve elektronik veri tabanına ulaşılarak

kaydedildi. Hastaların yapılan müdahale öncesi ve sonrası rutin kontrol edilen hemoglobin değeri, β -hCG değerleri, Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) değerleri kaydedildi ve değerlendirildi.

2.2. İstatistiksel Analiz

Demografik ve sayısal veriler “IBM SPSS Statistics Version 26.0” (IBM SPSS, New York, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama \pm SS (standart sapma) ve n (%) olarak verildi. Tanısı parsiyel ve komplet mol olanlar birbiriyle karşılaştırıldı. Karşılaştırmada normal dağılıma işaret eden parametrik değerler için Students T testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Kliniğimizde 2005-2020 arasında toplamda 11498 canlı doğum olduğu tespit edildi. Çalışmaya histopatolojik tanıları GTH ile uyumlu olan 134 hasta dahil edildi. GTH insidansı ise 1000 canlı doğumda 11,65 olarak bulundu. Hastaların histopatolojik sonuçları Tablo 1 de verilmiştir. Tedavi olarak iki hastaya histerektomi uygulanmış, kalan 132 hastaya vakum küretaj uygulanmış ve hastalar takibe alınmıştır.

Tablo 1. Hastaların histopatolojik tanıları

	n	%	
Patolojik/ Histolojik Tipi	Parsiyel Mol	91	67,9
	Komplet Mol	37	27,6
	İnvaziv Mol	1	0,7
	Mol Hidatiform (Alt Tipi Belirlenemeyen)	3	2,2
	Koryokarsinom	1	0,7
	Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör	1	0,7

Hastaların ortalama yaşı $29,9 \pm 7,49$ (17-54) idi. GTN gelişen hastalarda ortalama yaşı ise $33,66 \pm 14,42$ olarak görüldü. Parsiyel mol tanısı alanlarda ortalama yaş $29,5 \pm 6,17$ iken komplet molde $31,4 \pm 8,54$ olarak bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$).

Hastaların tanı aldığı gebelik haftası ortalama $8,47 \pm 2,25$ (5-17) idi. Parsiyel ve komplet molde tanı konulan haftaların ortalaması sırasıyla $8,65 \pm 2,29$ ve $8,40 \pm 2,03$ olarak bulundu. Gruplar arası anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p = 0,53$).

Hastaların kan grup dağılımları Tablo 2’de verildi. Parsiyel mol tanısı alan hastaların kan gruplarının yüzdeleri A Rh (+) grubunda %37,4; 0 Rh (+) grubunda %19,7; B Rh (+) grubunda %15,4 olarak izlendi. Komplet mol tanısı alan hastaların kan gruplarının yüzdeleri A Rh (+) grubunda %35,1; 0 Rh (+) grubunda %27; B Rh (+) grubunda %19; A Rh (-) grubunda ise %10,8 olmuştur.

Tablo 2. Hastaların kan grubu dağılımları

Kan Grubu	Kan Grubu	n	%
	Bilinmiyor	11	8,2
	A+	51	38,1
	B+	21	15,7
	AB+	6	4,5
	O+	29	21,6
	A-	11	8,2
	B-	1	0,7
	AB-	1	0,7
	O-	3	2,2

Hastaların 32'sine (%23,9) missed abortus tanısı ile küretaj yapılmıştır. Klinik şüphe ve takip sonrası 48 hastaya (%35,8) küretaj işlemi uygulanmıştır. Patoloji sonucuna göre kesin tanı konulmuştur. Beş hastanın (%3,7) önceden mol gebelik geçirdiği tespit edildi. Hastalara işlem öncesi rutin bakılan β -hCG değerleri tarandığında ortalama β -hCG değeri $51264,14 \pm 104970,5$ [1387-702719] olarak belirlendi. Parsiyel mol tanısı olan olguların β -hCG ortalaması $42548,69 \pm 97379,70$ iken komplet mol grubunda $71001,05 \pm 124984,20$ olarak izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,22$)
Hastaların tiroid fonksiyon testi (TFT) sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların TFT değerleri

	Ort \pm SS	Min	Max
TSH	1,53 \pm 1,32	0,005	9,14
T4	1,40 \pm 0,56	0,66	3,31
T3	2,88 \pm 1,87	1,00	19,15

Parsiyel molde ortalama TSH değeri $1,49 \pm 1,09$ olurken komplet molde ise $1,69 \pm 1,83$ olarak tespit edildi ($p=0,54$). Serbest T4 değerleri ortalama parsiyel molde $1,4 \pm 0,51$ ng/dl iken komplet molde ise $1,45 \pm 0,71$ ng/dl olarak izlendi ($p=0,60$).

Hastaların girişim öncesi ve sonrası hemoglobinleri (Hb) değerlendirildi. İşlem öncesi Hb değeri ortalama $12,26 \pm 1,28$ [7,5-15,07] idi. İşlem sonrasında kontrol Hb değeri ortalama $11,64 \pm 1,27$ [6,6-14,4] idi. Parsiyel mol tanısı alanların işlem öncesi ortalama Hb değeri $12,38 \pm 1,2$ olurken, komplet molde ise bu değer $12,08 \pm 1,26$ olarak izlendi ($p=0,24$). İşlem sonrası Hb değerleri parsiyel molde ortalama $11,75 \pm 1,19$ olurken komplet molde ise $11,50 \pm 1,19$ olarak tespit edildi ($p=0,30$).

GTH ile ilişkili olarak; 4 hastada (%2,99) hiperemesis gravidarum, 13 hastada (%9,7) hipertiroidi izlendi. İşlem sonrası 3 hastaya (%2,2) kan transfüzyonu uygulandı. GTH takibinde 7 hastaya (%5,2) düşmeyen β -hCG seviyeleri nedeniyle kemoterapi verildi. Kemoterapötik ajan olarak metotreksat uygulandı. Hastalar tıbbi onkoloji bilim dalı ile beraber iki yıl takip edildi.

3.2. Tartışma

GTH spontan rezolüsyon ile sonuçlanabilen benign mol hidatiformdan, hayatı tehdit edebilen metastatik GTN'ye kadar değişken bir spektruma sahiptir ve trofoblastların anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu farklı insidanslar raporlanmıştır. Bu farklılıklar çalışmaların toplum bazlı/hastane bazlı olmalarından kaynaklanmaktadır. Mol hidatiform insidansı Endonezya'da 1000 doğumda 11.5 iken, Japonya'daki insidansı 1000 doğumda 1.65, Amerika'da ise 1000 doğumda 1'den daha azdır [10,11]. Zakaria ve ark.'larının Mısır'da yaptığı çalışmada molar gebelik ve GTH insidansları 1000 canlı doğumda sırasıyla 13,1 ve 3,2 olduğu tahmin edilmektedir [12].

Ülkemizde hastane bazlı yapılan çalışmalarda oranlar farklılık göstermektedir. 2014 yılında ülkemizde Özalp ve ark.'larının [13] yaptığı 28 merkezi içeren çalışmada GTH insidansı 0,38/1000'dir. Gül ve ark.'larının yaptıkları çalışmada GTH insidansı 12,9/1000 doğum olarak raporlanmıştır [14]. Barut ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise GTH insidansı 22,6/1000 doğum olarak raporlanmıştır [15]. Budak ve ark.'larının yaptığı çalışmada insidans iki yıllık dönem olarak hesaplanmış ve 1000 doğumda 2,2 olarak bulunmuştur [16]. Bizim çalışmamızda ise GTH insidansı 11,65/1000 doğum olarak belirlenmiştir. Anlaşılacağı üzere çalışmalar arasındaki farklılıkların farklı coğrafik bölgelerin durumunu yansıtmaları, sosyoekonomik durumdaki değişiklikler veya erken gebelik kayıplarıyla alakalı veri kaydındaki duyarlılıktan kaynaklandığı tahmin edilebilir. Çalışmamızın toplum kökenli değil klinik kökenli bir çalışma olması bu insidansı ortaya çıkarmış olabilir. Tokat ilindeki tek tersiyer merkez olması sebebiyle hastaların kliniğimize refere edilmesi insidansın görece olarak yüksek olmasını açıklayabilir.

Literatürde GTH'ların gerek planlanmış gerek planlanmamış bütün gebeliklerde ortaya çıkabildiği ve en sık reproduktif çağın erken dönemlerinde görüldüğü bildirilmiştir [1,17,18]. Hastalık ileri yaşta gebe kalanlarda daha az görülür, fakat 3. dekattan sonra meydana gelen gebeliklerde postmolar GTN oluşumunun daha sık görüldüğü rapor edilmiştir [19,20]. Uberti ve ark.'ları bu hastalığın oluşumu açısından yaşın anlamlı fark meydana getirmediğini; metastatik GTN grubunda yaşın, diğer hasta grubuna kıyasla biraz daha yüksek olmakla beraber yaş ile hastalığın prognozu arasında ilişkilendirilebilen bir farkın olmadığını bildirmişlerdir [21].

Gül ve ark.'larının Van ilinde yaptığı bir çalışmada mol hidatiform vakalarının ele alındığı bir çalışmada yaş ortalaması 28,5 olarak bulunmuştur [22]. Adalı ve ark.'larının Kars'ta bir üniversite hastanesinde yaptığı bir

çalışmada komplet mol gebeliklerde ortalama yaş $34 \pm 10,5$; parsiyel mol gebeliklerde ise $32,6 \pm 7,1$ olarak bulunmuştur [23]. Zakaria ve ark.'larının çalışmasında ise hastaların ortalama yaşı $26,22 \pm 9,3$ 'tür [12]. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşı $29,9 \pm 7,49$ olurken GTN gelişen hastaların ortalama yaşı ise $33,66 \pm 14,42$ olmuştur. Parsiyel mol tanısı alan hastalarda ortalama yaş $29,5 \pm 6,17$ iken komplet molde ortalama $31,4 \pm 8,54$ olarak bulunmuştur.

Çetin ve ark.'larının çalışmasında ortalama yaş aralığının en yüksek 20-25 yaş aralığında olduğu görülmüş ve oran %37,03 olarak belirlenmiştir [24]. Kurdoğlu ve ark.'larının çalışmasında 20 yaş altı hastaların oranı %10,88 , 20-39 yaş aralığında oran %59,86 ve 40 yaş üstünde olan hastaların oranı %29,25 olarak belirtilmiştir [25]. Bizim çalışmamızda oranlar 17-24 yaş aralığında %22,4 , 25-30 yaş aralığında %39,6 , 31-39 yaş aralığında % 27,6 ve 40 yaş üstünde ise %10,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki oranların literatürdeki oranlarla uyumlu olduğu tespit edildi.

Kurdoğlu ve ark.'ları gravida sayısı 5 ve üzerinde olan hastalarda GTH görülme oranının primigravidlere göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş ve paritesi ≥ 5 olan hastalarda nulliparlara göre daha fazla GTH geliştiği de raporlamışlardır [25]. Gül ve ark.'larının çalışmasında koryokarsinom olgularının %50'sinde beş veya daha fazla parite olduğu görülmüştür [14]. Kars ve ark.'larının çalışmasında olguların yaklaşık olarak %25'inde gebelik sayısının en az 5 olduğu saptanmıştır [26]. Barut ve ark.'ları primipar gebelik sayısını %20,2 olarak bulmuşken, %51,7 olgunun da gravida sayısını 4 ve üzeri olarak tespit etmişlerdir [15]. Çalışmamızda GTH gelişmiş hastalarda gravida ve parite sayıları sırasıyla $3,0 \pm 1,9$ ve $1,0 \pm 1,1$ iken GTN gelişen hastalarda hastalarda gravida ve parite sayıları sırasıyla $3,6 \pm 1,24$ ve $2,6 \pm 1,24$ ' idi. Primipar gebe sayısı 25 (%18,6) ,nullipar gebe sayısı 42 (%31,3) ve gravida ≥ 5 olan hasta sayısı 19 (%14.1) idi. Parite sayısı ≥ 5 olan hasta yoktu.

Literatürde yapılan çalışmalarda A kan grubuna sahip hastalarda GTH gelişiminin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Kurdoğlu ve ark.'ları GTH hastalarının % 46,9'unda A kan grubu tespit etmişlerdir. [25]. Bu çalışmada GTH hastalarının % 38.1'sinin kan grubunun A Rh (+) olduğu bununla beraber Rh (+)'liğinin ise %79,8 olduğu saptandı. Sonuçlar literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyusmaktadır.

Ultrasonografinin yaygın kullanımı ile birlikte GTH genellikle ilk trimesterde tanı almaktadır [27]. Karateke ve ark.'ları hastaların tanı konulduğu anda ortalama gebelik haftasını 10 hafta olarak raporlanmıştır [6]. Neelakanthi ve ark.'ları ise hastaların ortalama tanı gebelik yaşını $12,4 \pm 4,1$ hafta olarak belirtmişlerdir [18]. Çalışmamızda hastaların ortalama $8,47 \pm 2,25$ haftada tanı aldığı tespit edildi.

Karateke ve ark.'larının çalışmasında kliniğe başvuran olguların çoğunun vajinal kanama sebebiyle başvurduğunu raporlanmış ayrıca sekonder amenore ve karın ağrısıyla başvuran vakalar da görülmüştür [6]. Neelakanthi ve ark.'ları 34 hastanın (%65,4) karın ağrısı ile birlikte başlangıçta sadece vajinal kanama ile

başvurduğunu, hastaların birisi dışında hemen hemen hepsinde (%98) amenore olduğu ve çoğu hastanın (%61,5) ilk trimesterde başvurduğunu raporlamıştır [18]. Bizim çalışmamızda da 134 hastanın yaklaşık %83'ü ilk trimesterde başvurmuştur.

Sand ve ark.'larının yaptığı çalışmada bir kez mol gebelik geçiren kadınlarda hastalığın tekrarlama oranı diğer kadınlara göre 10 kat arttığı gözlenmiştir [28]. Kars ve ark.'ları daha önce mol gebelik geçirmiş hastaların oranı %3.3 olarak saptamışlardır [26]. Çalışmamızda 5 hastanın (%3,7) önceden mol gebelik geçirdiği tespit edildi. Sonucumuzun literatür ile uyumlu olduğu saptandı.

Kars ve ark.'larının çalışmasında tedavi öncesi ortalama β -hCG değeri $58635,66$ mIU/ml bulunmuştur [26]. Çalışmamızda ortalama β -hCG değeri $51264,14 \pm 104970,5$ olarak belirlenmiştir. Özgen ve ark.'ları maksimum β -hCG düzeyi 345836 mIU/ml olarak bulunmuş ve bu değer komplet molde saptanmıştır [29]. Bizim çalışmamızda β -hCG'nin en yüksek değeri 702719 mIU/ml olarak saptanmış olup bu değer parsiyel molde en yüksek değerdir. Barut ve ark.'larının yaptığı çalışmada parsiyel mol tanısı alan hastaların ortalama β -hCG değerleri $229082 \pm 354929,69$ mIU/ml, komplet mol tanısı alanlarda ortalama $258017,47 \pm 379942$ mIU/ml olarak bulunmuştur [15]. Barut ve ark.'larının çalışmasının Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapıldığı göz önüne alınırsa değerler arasındaki farklılığın bölgeler arası farklılıktan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

GTH hastalarının %5-10'un da taşikardi, yüksek vücut ısısı ve tremor ile kendini gösteren hipertiroidi gözlemlenebilir [30]. Barut ve ark.'ları hastaların %13,4'ünde hipertiroidi olduğu raporlanmıştır [15]. Çalışmamızda 13 hastada (%9,7) hipertiroidi tespit edildi. Karaman ve ark.'ları komplet mol olgularındaki TSH değeri $0,5 \pm 0,9$ mIU/ml olurken parsiyel mol gebelikte ise $1,0 \pm 1,2$ olarak gözlenmiştir [30]. Parsiyel mol gebelik olgularında daha düşük TSH seviyeleri tespit edilmiştir. Barut ve ark.'larının çalışmasında parsiyel mol tanısı alan hastaların TSH ortalaması $0,99 \pm 0,90$ mIU/ml olurken komplet molde ortalama değer $1,02 \pm 1,00$ olmuştur [15]. Karaman ve ark.'ları parsiyel ve komplet mol grubundaki serbest T4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesit etmemişlerdir [30]. Barut ve ark.'ları da parsiyel mol tanılı olguların serbest T4 ortalamasını $2,02 \pm 1,34$ ng/dl; komplet mol tanılı olguların ise $1,66 \pm 0,93$ ng/dl olarak saptamış olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemişlerdir [15]. Barut ve ark.'ları parsiyel mol tanılı olgularda serbest T3 ortalama değeri $3,80 \pm 1,25$ ng/dl iken komplet molde $3,94 \pm 2,46$ ng/dl olarak bulmuştur [15].

Üç hastada (%2,2) transfüzyon gerekli olduğu tespit edilmiştir. 131 hastada (%97,8) transfüzyona gerek duyulmamıştır. Transfüzyon verilen hastaların yapılan işlem öncesi hemoglobinleri göz önüne alındığında, Hb değerlerinin düşük olduğu görüldü. Bu hastalarda altta yatan kronik bir anemi nedeniyle transfüzyon ihtiyacı gerektiği düşünüldü. Parsiyel ve komplet mol tanısı olan hastalar karşılaştırıldığında ortalama Hb değeri arasında fark izlenmemesinin nedeninin hastaların ilk trimesterde

başvurması, erken teşhis ya da gereken müdahalenin hızla yapılmasına bağlı olduğu düşünüldü. Karateke ve ark.'ları 45 hastada (%75) parsiyel mol 12 hastada (%20) komplet mol ve 3 hastada (%5) koryokarsinom tespit etmişlerdir [6]. Neelaknathi ve ark.'ları da hastaların %53,8'de parsiyel mol, %44,2'sinde komplet mol ve %1,9'da invaziv mol rapolanmışlardır [18]. Çakmak ve ark.'ları da %74 parsiyel mol, %26 komplet mol tespit etmişlerdir [4]. Özgen ve ark.'larının çalışmasında parsiyel mol sonrası koryokarsinom gelişen bir hastaya histerektomi uygulanmış bu hastanın takiplerinde metastaz gelişmesi nedeniyle hastaya EMA-CO protokolü uygulanmış ve hastanın medikal onkoloji tarafından tedavisi düzenlenerek takipleri yapılmıştır [29]. Çakmak ve ark.'larının çalışmasında nonmetastatik hastalık tanısı alan iki hastaya tek ajan kemoterapi (metotreksat) uygulanarak kür elde edilmiştir [4]. Çalışmamızda da tanısı invaziv mol ve koryokarsinom olan iki hastaya histerektomi uygulandıktan sonra hastaların takip ve tedavileri medikal onkoloji tarafından yapılmıştır. GTN tanısı alan hastalar dışında kemoterapi alan hastalar, takiplerinde β -hCG persistansı olması nedeniyle kemoterapi almışlardır. Çalışmamızın güçlü tarafı Tokat ilindeki tek tersiyer merkez deneyimini yansıtıyor olmasıdır. Ancak çalışmamızın eksik yönleri; bazı hastaların epikriz bilgilerine ulaşamaması ve değerlendirmemizin retrospektif elde edilen verilerle yapılmasıdır.

4.Sonuç

GTH birbirinden farklı derecelerde malign potansiyel barındıran trofoblastik hastalıkları kapsamaktadır. Günümüzde en çok kür sağlanan jinekolojik malignitedir. Hastalığın yönetiminde programlanmış takip kritik bir öneme sahiptir. GTN gelişen hastalarda tedaviler bireyselleştirilmeli ve prognozun belirlenebilmesi için mutlaka evrelendirme yapılmalıdır. Non-metastatik ya da düşük riskli metastatik hastalık tedavisinde tek ajan kemoterapi, hasta değerlendirildikten sonra belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Tedaviye yanıt vermediği görülen ya da yüksek riskli metastatik GTN'lerde multi-ajan kombine kemoterapiler kullanılabilir. Hastalığın etiolojisinin daha iyi aydınlatılabilmesi için hastalığın insidansının yüksek olduğu bölgelerde daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki çalışmalar ile literatüre daha çok katkı sağlanabilir ve hastalık hakkında daha fazla bilgi elde edilebilir.

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Etik kurul izni Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.10.2020 tarihinde alınmıştır. Etik kurul izin belge numarası: 20-KAEK-245.

Referanslar

1. Bayraktar, D.I, Yılmaz, B, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Tedavisi, *Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular*, 2019, 12, 85-89.
2. Berkowitz, R.S, Goldstein, D.P, Gestational trophoblastic disease, *Cancer*, 1995, 76, 2079-2085.

3. Garrett, L.A, Garner, E.I, Feltmate, C.M, ve ark. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia, *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2008, 63, 704-705.
4. Çakmak, B, Toprak, M, Nacar, M.C, ve ark., Incidence of gestational trophoblastic disease in Tokat province, Turkey, *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 2014, 15, 22.
5. Ozalp, S, Yalcin, O, Tanır, H, Hydatidiform mole in Turkey from 1932 to 2000, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2001, 73, 257-258.
6. Karateke, A, Kurt, R, Dede, M, ve ark., Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularinin Retrospektif İncelenmesi: 5 Yıllık Klinik Deneyim, *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2014, 5, 18-23.
7. Benson, C, Genest, D, Bernstein, M ve ark., Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2000, 16, 188-191.
8. Zhou, Q, Lei, X-Y, Xie, Q, ve ark., Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience, *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2005, 24, 15-24.
9. Schorge, J.O, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, Williams Jinekoloji, In: Yıldırım G (Ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2016, 1398.
10. Bracken, M.B, Brinton, L.A, Hayashi, K, Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma, *Epidemiologic Reviews*, 1984, 6, 52-75.
11. Matsui, H, Iitsuka, Y, Yamazawa, K, ve ark., Changes in the incidence of molar pregnancies, A population-based study in Chiba Prefecture and Japan between 1974 and 2000, *Human Reproduction*, 2003, 18, 172-175.
12. Zakaria, A, Hemida, R, Elrefaie, W, ve ark., Incidence and outcome of gestational trophoblastic disease in lower Egypt, *African Health Sciences*, 2020, 20, 73-82.
13. Ozalp, S.S, Telli, E, Oge, T ve ark., Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15, 3625-3628.
14. Gül, T, Yılmaztürk, A, Erden, A.C, A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1997, 74, 37-40.
15. Barut, M.U, Sak, S, Sak, M.E, Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif İncelenmesi, *Dicle Tıp Dergisi*, 2018, 45, 431.
16. Budak, M.Ş, Kaya, C, Şentürk, M.B ve ark., Kliniğimizde Tani Alan Parsiyel Ve Komplet Mol Hidatiform Olgularinin Retrospektif Analizi, *Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2016, 81.
17. Berkowitz, R, Goldstein, D, Epidemiology, genetics and molecular biology of gestational trophoblastic disease, *Gynecologic Cancer: Controversies in Management*, 1st ed Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2004, 545-554.
18. Neelakanthi, A, Lokeshchandra, H, Gestational Trophoblastic Disease: A Hospital-Based Prospective Study to Characterize Incidence, Risk Factors, Management and Review of Literature, *Indian Journal of Gynecologic Oncology*, 2020, 18: 1-8.
19. Ngan, H.Y, Wong, L, Ma, H, Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1988, 67, 11-14.
20. Kim, J.H, Park, D.C, Bae, S.N, ve ark., Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease, *Gynecologic oncology*, 1998, 71, 108-112.
21. Uberti, E.M.H, do Carmo Fajardo, M, Ferreira, S.V.V.R, ve ark., Reproductive outcome after discharge of patients with high-risk hydatidiform mole with or without use of one bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy, *Gynecologic Oncology*, 2009, 115, 476-481.
22. Gul, A, Celebi, H, A review of trophoblastic disease at the Department of Obstetrics and Gynecology medical school, *Yuzuncu Yil University, Journal of Gynecology Obstetrics* (in english), 2000, 10, 192-195.

23. Adali, Y, Erođlu, H.A, Gvendi, G.F ve ark., Frequency of hydatidiform mole in curettage material between 2014 and 2016 in a university hospital, *Medical Sciences*, 2018, 13, 66-71.
24. etin, M, Balta, , Duran, B ve ark., Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif İncelenmesi, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004, 26, 18-22.
25. Kurdoglu, M, Kurdoglu, Z, Kucukaydin, Z ve ark., Gestational trophoblastic diseases: Fourteen year experience of our clinic, *Journal of Turkish Society of Obstetric Gynecology*, 2011, 8, 134-139.
26. Kars, B, Taşlıgedik, G, Karşıdağ, Y.K, ve ark., 2005-2009 Yılları Arasında Molar Gebelik Nedeniyle Tedavi Olan Hastaların Takibi Ve Değerlendirilmesi, *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 14, 26-32.
27. Hou, J-L, Wan, X-r, Xiang, Y, ve ark., Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases, *The Journal of Reproductive Medicine*, 2008, 53, 629-633.
28. Sand, P.K, Lurain, J.R, Brewer, J.I, Repeat gestational trophoblastic disease, *Obstetrics and Gynecology*, 1984, 63, 140-144.
29. zgen, G, Aydın, G.A, Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Kliniğimizde Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Orta Dönem Sonuçlarımız, *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 2020, 51, 1-4.
30. Karaman, E, etin, O, im, N ve ark., Molar gebelik olgularında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi, *Van Tıp Dergisi*, 2017, 24, 35-39.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 355-362

Covid-19 Pandemi Sürecinde Bireylerin Sağlık Kaygılarının Siberkondri Üzerindeki Etkisi

The Effect of Individuals Health Anxiety on Cyberchondry During the Covid-19 Pandemic

Pelinsu Buket Doğanyığıt^{1*}, Hasan Tahsin Keçelgil²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Samsun, Türkiye.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Samsun, Türkiye.

e-mail: pelinsubuket.doganyigit@omu.edu.tr, htkecelgil@omu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5108-473X

ORCID: 0000-0002-8256-8059

Gönderim Tarihi / Received: 13.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted:06.09,2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1021471

Öz

Giriş ve Amaç: Son yıllarda dünya çapında yeni koronavirüs hastalığının (COVID-19) ortaya çıkmasıyla birlikte, bireyler kaygılarını azaltmak için sağlıklarıyla ilgili konularda internetten arama yapmaktadırlar. Bu çalışma, COVID-19 pandemi sürecinde bireylerin sağlık kaygıları ile siberkondri düzeyleri arasında ilişkiyi ve sağlık kaygısının siberkondri düzeyine etkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada veri toplama aracı olarak; Siberkondri Ciddiyet Ölçeği Kısa Formu, Sağlık Anksiyetesi Ölçeği ve katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin ve hekim/hastane seçiminde interneti kullanma durumu, COVID-19'un belirtileri hakkında bilgi sahibi olma durumu vb. gibi soruların yer aldığı bir anket formu kullanılmıştır. Araştırma çevrimiçi anket kullanılarak Samsun il merkezinde yaşayan 384 birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler, korelasyon ve regresyon analizleri verilerin analizinde kullanılmıştır. Sonuçlar, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma bulgularına göre, sağlık kaygısı ile siberkondri arasında anlamlı ve pozitif yönlü ilişki bulunmuştur. Ayrıca sağlık kaygısının siberkondriyi etkilediğini, bireylerin sağlık kaygılarının arttıkça siberkondri düzeylerinin de artacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç: Sağlık kaygısına neden olan faktörlerin anlaşılması ve bireyleri çevrimiçi sağlık aramalarının güvenilirliği konusunda bilgilendirmek önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Sağlık Kaygısı, Siberkondri.

Abstract

Objective: With the emergence of the new coronavirus disease (COVID-19) worldwide in recent years, individuals are searching the internet for health-related issues to reduce their anxiety. This study aims to examine the relationship between individuals' health concerns and cyberchondria levels and the effect of health anxiety on the level of cyberchondria during the COVID-19 pandemic process.

Materials and Methods: As a data collection tool in the study; The Cyberchondria Severity Scale Short Form, the Health Anxiety Scale, and the socio-demographic characteristics of the participants and their use of the internet in choosing a physician/hospital, having knowledge about the symptoms of COVID-19, etc. A questionnaire with questions such as: The research was carried out on 384 individuals living in Samsun city center using an online questionnaire. Descriptive statistical methods, correlation and regression analyzes were used in the analysis of the data. The results were evaluated at the 95% confidence interval, at the $p < 0.05$ significance level.

Results: According to the study findings, a significant and positive relationship was found between health anxiety and cyberchondria. In addition, it was concluded that health anxiety affects cyberchondria, and as the health concerns of individuals increase, the level of cyberchondria will also increase.

Conclusion: It is important to understand the factors that cause health anxiety and to inform individuals about the reliability of online health searches.

Key words Covid-19, Health Anxiety, Cyberchondria.

1. Giriş

2019 Aralık ayında, Çin'in Wuhan şehrinde SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonu ortaya çıkmıştır [1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)'u uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu olarak sınıflandırmış, virüs dünyada birden fazla kıtada ve çok sayıda ülkede etkisini gösterdiği için *pandemi* şeklinde tanımlamıştır [2]. Pandemi, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına neden olmakla birlikte, milyonlarca kişinin sosyal yaşamını, ekonomik durumunu, psikolojik ve fiziksel sağlığını da tehdit etmektedir [3]. COVID-19 salgınının nedeninin tam olarak bilinmemesi, virüsün gözle görülememesi ve toplumun tüm kesimindeki bireylerin risk altında olması salgını küresel bir travmaya dönüştürmüştür [4]. Ayrıca salgının ortaya çıkışı ve vaka sayılarının arttığı dönemlerde bireylerin COVID-19'a yakalanacaklarını ve hayatlarını kaybedeceklerini düşünmeleri korku, depresyon, endişe ve stres düzeylerini de arttırmaktadır [5]. Böylece küresel bir halk sağlığı sorunu olan COVID-19 pandemisi, bireylerin sağlıkları konusunda daha fazla endişe duymasına yol açtığı için sağlık kaygısı terimi gündeme gelmektedir [6]. Sağlık kaygısı, bireyin sağlığına yönelik büyük bir tehlike altında olduğu düşüncesiyle ortaya çıkan ve bireyin bedensel ve duygusal kaygı belirtilerini tetikleyen psikolojik deneyimdir [7]. Salkovskis ve Warwick [8]'e göre ise; *"kişinin bir rahatsızlığı olmadığı halde, somatik semptomlarını yanlış yorumlaması sonucunda ciddi bir hastalığı olduğuna ve bu hastalığın kötü sonuçlara yol açacağına ilişkin sağlığıyla ilgili aşırı kaygı duyması durumu"* şeklinde tanımlanmaktadır. Tanımlardan da anlaşıldığı gibi sağlık kaygısı, kişinin sağlığına dair yaşadığı kaygıyı ve sıkıntıyı yansıtmakta ve genellikle ciddi bir tıbbi duruma sahip olunduğuna inanılmaktadır. Longley ve arkadaşları [9] tarafından sağlık kaygısı yabancılaşma, güvence arama, özümseme ve endişe olmak üzere dört boyuttan oluşur. Yabancılaşma, sağlık kaygısının kişilerarası boyutudur. Kişinin, aksini gösteren kanıtlara rağmen hasta olduğuna ve diğerlerinin kişinin sağlığıyla ilgilenmediğine inanma eğilimini ifade etmektedir. Güvence arama, sağlık kaygısının davranışsal boyutudur. Algılanan sağlık sorunları için kişinin sosyal destek arama eğilimidir. Özümseme, sağlık kaygısının algısal boyutunu temsil eder ve kişinin bedensel duyumlarına odaklanma eğilimidir. Sağlık kaygısının dördüncü boyutu olan endişe ise, sağlık kaygısının duygusal bir yönü olmakla birlikte kişinin hastalık ve sağlık hakkında aşırı endişe duyma eğilimini ifade eder. Sağlık kaygısı sık şekilde doktor muayenesine gitmek, sağlık tetkikleri yaptırmak ve gününün çoğunu potansiyel hastalıklarla ilgili kaynakları inceleyerek geçirmek vb. gibi bireyin günlük yaşamını etkileyen sağlığa yönelik davranışları göstermekle sonuçlanmaktadır [10].

Günümüzde, gelişen teknoloji ve artan internet kullanımı ile birlikte daha fazla insan sağlık ve hastalık ile ilgili bilgilere kolayca erişebilmektedir [11]. İnternetin tıbbi bilgi aramak için önemli bir kaynak olarak kullanımı ile beraber yeni bir sağlık davranışı olarak önem kazanan bir kavram siberkondri'dir [12].

Siberkondri, bireylerin yaşadıkları sağlık ve hastalık durumları hakkında bilgi edinmek ve rahatlamak için aşırı veya tekrarlanan bir biçimde yaptıkları çevrimiçi aramalar şeklinde ifade edilmektedir [13]. Ayrıca bu kavram bireyin var olduğunu düşündüğü sağlık sorunlarını internet üzerinden araştırarak kendi kendine teşhis koyma ya da kendisini tedavi etme eğilimi olarak tanımlanmaktadır [14]. Siberkondri yaşayan kişilere siberkondriyak adı verilmektedir. Siberkondriyaklar kendi bedenlerinde meydana gelen belirtileri internette araştırarak benzer belirtileri olan ciddi hastalıkların kendilerinde olduğunu düşünerek kaygı ve endişeye kapılabilmektedirler. Örneğin siberkondriyak bir kişi göğüs bölgesinde ağrı hissettiğinde, kendi kendine teşhis koyarak kalp krizi geçirdiğini veya kalp yetmezliği yaşadığını düşünmekte ve hastaneye başvurabilmektedir. Yapılan test ve tetkikler sonucunda herhangi bir hastalığı olmadığı ortaya çıkarsa dahi bu kişiler kaygı ve stres yaşamaktadır [15]. Bu nedenle siberkondrinin hem sosyal hem de ekonomik yönden birçok etkileri bulunmaktadır. Yüksek sağlık maliyetleri ve sağlık kurumlarına başvurma durumlarına bağlı olarak artan hizmet kullanımı ve sağlık hizmetinin yoğun şekilde kullanılması gösterilmektedir [16]. Ayrıca bireyin zamanının boşa harcamasına, çevresiyle olan ilişkilerinin bozulmasına ve yanlış teşhis ile tedavilere yönelmesi gibi olumsuz sonuçlara neden olmaktadır [15, 17].

Yazında ele alınan çalışmalar, COVID-19 pandemisinin yüksek düzeyde sağlık kaygısına neden olduğu ve bunun sonucunda tıbbi araştırma yapmak amacıyla internetin aşırı kullanımı olan siberkondri kavramını ortaya çıkardığını ve etkilediğini bildirmiştir. Çünkü sağlıkları konusunda sıkıntılı veya endişeli olan bireyler; virüsün özelliklerini, varyantlarını, görülen semptomları, alınması gereken tedbirleri ve aşı vb. gibi konularda tıbbi bilgileri aramak için interneti kullanmaktadır [6,18]. Sonuç olarak pandemi döneminde sağlık kaygısı olan bireylerin, sağlık bilgilerini elde etmek için internetten daha sık ve daha uzun süre çevrimiçi arama yaptığı görülmüştür. Bu noktadan hareketle literatür taraması sonucunda sağlık kaygısı bağımsız değişken ve siberkondri bağımlı değişken olarak çalışmada ele alınmıştır. Her iki değişken arasında bir ilişki olduğu ve sağlık kaygısının siberkondriyi etkilediği öngörülmüştür. Bu doğrultuda aşağıdaki hipotezler geliştirilmiştir:

H₁: Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin sosyo-demografik özellikleri sağlık kaygılarında farklılık oluşturur.

H₂: Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin sosyo-demografik özellikleri siberkondri düzeylerinde farklılık oluşturur.

H₃: Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin sağlık kaygıları ile siberkondri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H₄: Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin sağlık kaygılarının, siberkondri düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

Araştırma, Covid-19 pandemi sürecinde Samsun il merkezinde yaşayan bireylerin, sağlık kaygıları ile siberkondri düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve sağlık kaygısının siberkondri üzerinde etkisini ele almayı amaçlamıştır. Bu bağlamda çalışmada COVID-19 pandemisi ile ilgili genel bilgiler, sağlık kaygısı ve siberkondri kavramları ile yapılan analiz sonuçlarına değinilmiştir.

2. Materyal ve Metot

Çalışmanın evrenini Samsun ilinde ikamet eden bireyler oluşturmaktadır. 2020 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, adrese dayalı kayıt sisteminde Samsun il merkezinin 18 yaş ve üstü toplam nüfusu 1.356.079 olup [19], bu nüfusu temsil edebilecek minimum örneklem büyüklüğü 384 kişi olarak hesaplanmıştır. Araştırmada basit tesadüfi örneklem yöntemi kullanılmıştır. Araştırmanın örneklem seçiminde, bireylerin gönüllü olarak katılması, 18 yaş ve üzerinde olması ve zihinsel olarak bir engelinin bulunmaması kriterleri göz önüne alınmıştır. Çalışmanın etik ilkelere uygun olduğuna dair Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 27.08.2021 tarihli ve 2021/700 sayılı onay ile Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Platformu'ndan (2021-08-28T12_59_44) izin alınmıştır. Araştırmadaki veriler, 3-25 Eylül 2021 tarihleri arasında çevrimiçi anket yöntemi ile toplanmıştır. Katılımcılar online ankete başlamadan önce konu hakkında bilgilendirme yapılmıştır. Anket formu demografik bilgi formu, Siberkondri Ciddiyet Ölçeği Kısa Formu ve Sağlık Anksiyetesi Ölçeği olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin ve hekim/hastane seçiminde interneti kullanma durumu, COVID-19'un belirtileri hakkında bilgi sahibi olma durumu soruları yer almaktadır. İkinci bölümde McElroy ve Shevlin'in geliştirdiği ve Uzun ve Zincir'in Türkçe geçerlilik güvenilirliğini yaptığı Siberkondri Ciddiyet Ölçeği Kısa Formu [20] kullanılmıştır. Son bölümde Salkovskis ve arkadaşlarının bireylerin sağlık kaygılarını ölçmek için geliştirdiği, Aydemir ve arkadaşlarının Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini yaptığı Sağlık Anksiyetesi Ölçeği [21] yer almaktadır. Çalışmada elde edilen veriler, IBM SPSS Statistics 23 programından yararlanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek amacıyla normallik analizi yapılmıştır. Dolayısıyla verilerin çarpıklık ve basıklık değerleri Kolmogorov-Smirnov testi yardımıyla tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda değerler ± 2 arasında

olduğundan verilerin normal dağıldığı görülmektedir (Tablo 1).

Tablo. 1 Ölçeklerin Normal Dağılım Testi Sonuçları

	Çarpıklık	Basıklık
Sağlık Kaygısı	1,146	1,583
Siberkondri	0,246	-0,231

Sonuç olarak çalışmada kullanılan verilerin analizinde parametrik testlerin uygulanacağı bulunmuştur. Çalışmada tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ve ölçeklerin güvenilirliği için Cronbach's Alpha değeri kullanılmıştır. İki grupta meydana gelen değişkenlerde gruplar arasında farklılığın olup oluşmadığı bağımsız örneklerde t testi (independent t test) ve ikiden fazla değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)'nde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farkın bulunması sonucunda farklılığın hangi gruptan çıktığını bulmak için Post-hoc testlerinden yararlanılmıştır. Ölçekler arasında ilişkiyi belirlemek amacıyla korelasyon ve etkinin ölçülmesinde regresyon analizi yapılmıştır. Analizler %95 güven aralığında ($p=0,05$) gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamında ele alınan ölçeklerin ortalama, standart sapma ve Cronbach's Alpha değerleri Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Ölçeklerin Aritmetik Ortalama, Standart Sapma ve Cronbach's Alpha Değerleri

Ölçekler	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	Cronbach's Alpha
Siberkondri	2,48	0,564	0,729
Sağlık Kaygısı	2,11	0,563	0,913

Cronbach's Alpha katsayısı sıfır ile bir arasında değişmektedir. Değer $0,00 \leq \alpha < 0,40$ arasında ise ölçek güvenilir değildir, $0,40 \leq \alpha < 0,60$ arasında ölçeğin güvenilirliği düşük, $0,60 \leq \alpha < 1,00$ arasında ise ölçeğin yüksek derecede güvenilir olduğu kabul edilmektedir [22]. Buna göre; siberkondri ölçeğinin Cronbach's Alpha değeri 0,729 ve sağlık kaygısı ölçeğinin Cronbach's Alpha değeri 0,913 olarak saptanmıştır. Her iki ölçek de yüksek derecede güvenilirdir. Ayrıca çalışmaya katılan bireylerin siberkondri düzeylerinin orta derecede olduğu ($2,48 \pm 0,564$) bulunmuştur. Ek olarak, bireyler düşük sağlık kaygısına ($2,11 \pm 0,563$) sahiptir.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Bulgular

Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri incelendiğinde; 269'unun (%70,1) kadın, 272'sinin (%71,1) evli, 170'inin (%44,3) 18-25 yaş aralığında, 149'unun (%38,8) 3001-6000 TL gelire sahip, 213'ünün (%55,5) lisans mezunu ve 136'sinin (%34,4) öğrenci olduğu bulunmuştur.

Tablo 3. Sosyo-Demografik Özelliklere Göre Fark Analiz Bulguları

Değişkenler	Sağlık Kaygısı	Siberkondri
Cinsiyet		
Kadın	2,1086	2,4882
Erkek	2,1348	2,4846
	<i>t: 11,073</i>	<i>t: 2,549</i>
	<i>p=0,709</i>	<i>p=0,955</i>
Medeni Durum		
Evli	2,0050	2,4270
Bekâr	2,1618	2,5116
	<i>t: 0,260</i>	<i>t: 0,007</i>
	<i>p: 0,013</i>	<i>p: 0,184</i>
Hekime Başvuru Veya Hastane Seçiminde İnterneti Kullanma Durumu		
Evet	2,1196	2,5358
Hayır	2,1009	2,2482
	<i>t: 3,245</i>	<i>t: 3,667</i>
	<i>p: 0,807</i>	<i>p: 0,000</i>
COVID-19'un Belirtileri Hakkında Bilgi Sahibi Olma Durumu		
Evet	2,1160	2,5349
Hayır	2,1208	2,0767
	<i>t: 3,867</i>	<i>t: 2,474</i>
	<i>p: 0,959</i>	<i>p: 0,000</i>
Yaş		
18-25	2,1840	2,5380
26-35	2,0933	2,4636
36-45	1,9214	2,4289
≥46	2,1432	2,4295
	<i>F: 3,078</i>	<i>F: 0,891</i>
	<i>p=0,028</i>	<i>p=0,446</i>
Gelir (TL)		
≤3000	2,2245	2,5694
3001-6000	2,1025	2,5136
6001-9000	1,9829	2,3551
≥9001	1,9487	2,2581
	<i>F: 4,011</i>	<i>F: 4,322</i>
	<i>p: 0,008</i>	<i>p: 0,005</i>
Eğitim Durumu		
İlkokul	2,3872	2,4604
Lise	2,2162	2,4870
Ön lisans	2,1774	2,5135
Lisans	2,0477	2,4748
Lisansüstü	2,0586	2,5426
	<i>F: 3,336</i>	<i>F: 0,160</i>
	<i>p:0,011</i>	<i>p: 0,959</i>
Meslek		
Kamu Çalışanı	2,0144	2,4315
Özel Sektör Çalışanı	2,0658	2,4481
Ev Hanımı	2,1785	2,5455
Öğrenci	2,1699	2,5574
Emekli	2,1361	2,3700
Çalışmıyor	2,1701	2,4958
	<i>F: 1,064</i>	<i>F: 1,062</i>
	<i>p: 0,380</i>	<i>p: 0,381</i>

Ayrıca 319'u (%83,1) hekime başvuru veya hastane seçiminde interneti kullandığını ve 344'ü (%89,6) COVID-19'un belirtileri hakkında bilgi sahibi olduğunu belirtmiştir.

Bireylerin sosyo-demografik özellikleri ile sağlık kaygıları ve siberkondri arasında anlamlı bir farklılık oluşturup oluşturmadığını belirlemek amacıyla bağımsız örneklerde t-testi ve tek yönlü varyans analizleri yapılmıştır.

Tablo 3'te sosyo-demografik özellikler esas alınarak yapılan analiz sonuçları verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda; katılımcıların cinsiyetleri, medeni durumları, yaşları, eğitim durumları ve meslekleri bakımından siberkondri düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Sağlık kaygısında cinsiyet, hekime başvuru/hastane seçiminde interneti kullanma, Covid-19'un belirtileri hakkında bilgi sahibi olma, gelir ve meslek değişkenleri anlamlı farklılık oluşturmamıştır ($p>0,05$). Medeni durum değişkenine bakıldığında; sağlık kaygısı bekar bireylerde anlamlı çıkmıştır. Yaş değişkeniyle ilgili sonuçlara bakıldığında; sağlık anksiyetesi ölçeği, yaşa göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p=0,000$, $p<0,05$). Sağlık anksiyetesi ölçeğindeki farklılık, 18-25 yaş aralığı ve 36-45 yaşları arasındaki kişilerden kaynaklanmaktadır. 18-25 yaş aralığındakilerin sağlık anksiyetesi düzeylerinin daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Gelir değişkenine bakıldığında; katılımcıların gelir düzeyleri siberkondri ve sağlık kaygılarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşturmaktadır. Analiz sonucuna göre sağlık kaygı düzeyleri, aylık geliri 3000 TL ve altı gelire sahip bireylerin, 6001-9000 TL ve 9001 TL ve üstü geliri bulunanlardan daha yüksektir. 3000 TL ve altı gelire sahip katılımcıların 9001 TL ve üstü geliri olanlara kıyasla siberkondri düzeyleri daha fazladır. Eğitim durumu değişkeniyle ilgili sonuçlara bakıldığında; sağlık kaygıları ile eğitim durumu arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p=0,000$, $p<0,05$). İlkokul mezunu bireylerin lisans mezunu olan hastalara oranla sağlık kaygı düzeyleri yüksek çıkmıştır. Ayrıca hekime başvuru veya hastane seçiminde interneti kullananların siberkondri ciddiyet ölçeği anlamlı ve yüksek şekilde saptanmıştır. Covid-19'un belirtileri hakkında bilgi sahibi olan bireylerde; siberkondri ciddiyet ölçeği yüksek bulunmuştur. Buna göre; " H_1 : Covid-19 pandemi

sürecinde bireylerin sosyo-demografik özellikleri sağlık kaygılarında farklılık oluşturur." hipotezi yaş, medeni ve eğitim durumu değişkenleri bakımından kabul edilmiştir. " H_2 : Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin sosyo-demografik özellikleri siberkondri düzeylerinde farklılık oluşturur." hipotezi ise hekime başvuru/hastane seçiminde interneti kullanma, Covid-19'un belirtileri hakkında bilgi sahibi olma ve gelir özellikleri açısından kabul edilmektedir.

Çalışmada kullanılan ölçekler arasındaki ilişkinin yönünü ve şiddetini belirlemek amacı ile Pearson Korelasyon Analizinden yararlanılmıştır. Tablo 4'te korelasyon analizine ilişkin siberkondri ve sağlık kaygısı ölçekleri arasındaki ilişkilerin düzeyleri verilmektedir.

Tablo 4. Kendi Kendine İlaç Kullanımı ve Sağlık İnanç Modeli Arasındaki İlişki

	1	2
Sağlık Kaygısı (1)	1	
Siberkondri (2)	0,450**	1

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Yapılan analiz sonucunda siberkondri ile sağlık kaygısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı, orta düzeyde ve pozitif yönlü ilişki söz konusudur ($r= 0,450$; $p<0,05$). Böylece " H_3 : Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin sağlık kaygıları ile siberkondri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır." hipotezi kabul edilmiştir.

Korelasyon analizi ile değişkenler arasındaki ilişkiler ortaya koyulduktan sonra, bu ilişkileri test etmek amacıyla regresyon analizinden yararlanılmıştır. Tablo 5'te sağlık kaygısının siberkondriye olan etkisini ortaya koyan regresyon modeli görülmektedir. Yapılan analiz sonucunda sağlık kaygısının siberkondri üzerinde belirleyici ve istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olduğu saptanmıştır ($F=96,855$; $p=0,000$). Modelde istatistiksel açıdan yordayıcı etkisi olan faktörlerin beta katsayısı pozitif çıkmıştır ($\beta=0,450$). Bu sonuç sağlık kaygısının siberkondri üzerinde pozitif yönde bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca tabloda görülen R^2 (0,202) değeri sağlık kaygısında yaşanan %20'lik bir değişimin siberkondri düzeyinin olumlu etkisi vasıtası ile açıklanmaktadır. Bu sonuçlardan hareketle " H_4 : Covid-19 pandemi sürecinde bireylerin sağlık kaygılarının, siberkondri düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi vardır." hipotezi kabul edilmiştir.

Tablo 5. Sağlık Kaygısının Siberkondriye Etkisini Gösteren Regresyon Analizi

Bağımsız Değişken	Bağımlı Değişken	Standartlaştırılmamış Değerler		Standartlaştırılmış Değerler	t	p
		B	S.H.	Beta		
Sağlık Kaygısı	(Sabit)	1,533	0,100		15,293	0,000
	Siberkondri	0,451	0,046	0,450	9,842	0,000
R=0,450		R ² =0,202		F=96,855	p=0,000	

3.2. Tartışma

Çalışmanın sonuçlarına göre, sağlık kaygısı cinsiyet, hekime başvuru/hastane seçiminde interneti kullanma, Covid-19'un belirtileri hakkında bilgi sahibi olma, gelir ve meslek değişkenleri üzerinde anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Bu sonuçları destekler nitelikteki bulgular, diğer çalışmalarda da saptanmıştır [23, 24, 25]. Medeni durum değişkeni incelendiğinde bekar bireylerde sağlık kaygı puan ortalaması yüksek çıkmıştır. Bu sonuç, literatürde yapılan diğer çalışmalar ile desteklenmektedir [26]. Bekar olan bireyler evli kişilerle karşılaştırıldığında, daha az yardım ve destek almaktadır. İlişki etkileşiminin düşük olması ve yalnızlık duygusunun fazla olması daha yüksek sağlık kaygısına neden olmaktadır [27]. Araştırmada yer alan bulgulardan biri de, 18-25 yaş grubunda sağlık kaygı düzeyinin daha fazla olduğudur. Gerolimatos ve Edelstein [28], genç yetişkinlerin yaşlı yetişkinlere oranla yüksek seviyede sağlık kaygısı yaşadıklarını bulmuştur. Artan ve arkadaşları [29], bireylerin yaşı arttıkça sağlık kaygı düzeylerinin azaldığını tespit etmiştir. Bu durum, genellikle genç yetişkinlerin bir problemle karşı karşıya kaldıklarında yüksek seviyede endişe veya korku duygularını sergilemeleri ile strese ve duygusal dengesizliğe karşı daha savunmasız olduklarıyla açıklanmaktadır. Ayrıca gençlerin belirsizliği tolere etme yeteneklerinin ve bilgi arama gibi güvenlik davranışlarını gösterme eğilimlerinin düşük olduğu ifade edilmektedir [30]. Araştırma bulgularına göre, gelir düzeyi düşük olan bireylerin sağlık kaygılarının yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Hastanede yatan hastalar üzerine yürütülen araştırmada, sosyoekonomik düzeyini kötü olarak algılayan hastaların sağlık kaygılarının arttığı gözlenmiştir [31]. Başka çalışmalarda ise, katılımcıların gelirleri arttıkça sağlık kaygı düzeyleri de düşmüştür [29,32]. Chen ve arkadaşlarının [33] bir sağlık kurumunda yaptığı çalışmada, düşük gelir düzeyinin sağlık kaygısı için risk faktörü oluşturduğu görülmüştür. Çalışmanın bir diğer sonucu ise düşük eğitim seviyesi daha yüksek sağlık kaygısı oranı ile ilişkilendirilmiştir. Mapelli, okuryazar olmayanların kaygı düzeylerini yüksek bulmuştur. Ayrıca sağlığını kötü şekilde algılayan bireylerin ilkökul mezunları olduğunu saptamıştır [34]. Bu durum eğitim düzeyinin azalmasıyla birlikte bireyin, sağlığı hakkında az bilgi sahibi olmasının kaygı düzeyini arttırdığı şeklinde yorumlanabilir [10]. Araştırmada; katılımcıların cinsiyet, medeni durum, yaş, eğitim ve meslek değişkenleri siberkondri düzeylerinde anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Bu sonuçlar literatürde yer alan çalışmalar ile uyumluluk göstermiştir [15, 35, 36]. Çalışmanın sonucuna göre; hekime başvuru veya hastane seçiminde interneti kullanan bireylerin siberkondri düzeyleri yüksek bulunmuştur. Altındış ve arkadaşları [37] ile Gökçe ve Erbay'ın [38] yapmış oldukları çalışmada, bir hastane veya hekime başvurmadan önce bunları internette araştıranların siberkondri puanlarının anlamlı ve yüksek olduğu belirlenmiştir. Covid-19'un belirtileri hakkında bilgiye sahip olanların siberkondri düzeyleri yüksek bulunmuştur [39]. Bu durum COVID-19 pandemisi

sürecinde sosyal ağ sitelerini ve interneti tıbbi amaçlarla kullanan bireylerin, COVID-19 ile ilgili bilgi ve haberleri büyük bir hassasiyetle aramaları, siberkondri davranışlarını arttırdığı ile açıklanmaktadır [40]. Çalışmada, yüksek siberkondri düzeyinin gelir durumu düşük olan bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Özkan ve meslektaşlarının kadınlar arasında yaptığı çalışmada, 1001-3000 TL arası gelir düzeyine sahip olanların siberkondri düzeylerinin fazla olduğu belirlenmiştir [41]. Bu durum düşük gelirli bireylerin maddi anlamda sıkıntı çekmeleri, sağlık kurumlarına gitmelerini zorlaştırmakta ve erişimlerini zayıflatmaktadır. Böylece bireyler sağlıkları ile ilgili konularda sağlık kurumuna gitmeden tanı ve tedavilerini öğrenmek için online ortamda daha fazla arama yapmaktadır. Çalışmanın bir diğer önemli sonucuna göre; katılımcıların sağlık kaygıları ile siberkondri düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular Mathes ve meslektaşlarının [11], Mc Mullan ve arkadaşlarının [42], Fergus ve Russell'in [43], Bajcar ve Babiak'ın [44], Brown ve meslektaşlarının [45] ve Bati ve arkadaşlarının [46] yapmış oldukları çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca COVID-19 pandemi sürecinde, bahsedilen iki değişkeni inceleyen çalışmalarda da sağlık kaygısı ile siberkondri arasında ilişkinin olduğu saptanmıştır [6,47]. Birey sağlığı konusunda endişesini azaltmak, hastalık korkularını ve açıklanamayan fiziksel durumlar hakkındaki belirsizliğini hafifletmek amacıyla internetten arama yapmaktadır. Bazen arama sonuçları bireyin kaygısını geçici olarak hafifletmekte, bazen de bu kaygılar uzun süre devam etmektedir. İnternette sağlıkla ilgili yapılan aramalar daha fazla çevrimiçi aramayı teşvik etmekte, artan sıkıntıya neden olmaktadır [48]. Sağlık kaygısı yüksek kişilerin internette daha sık arama yaptıkları ve daha uzun zaman geçirdikleri saptanmıştır [49]. Pandemi döneminde COVID-19 ile ilgili düşünce ve korkuların kontrol edilemezliğine ilişkin inançlar, bireylerin sağlıkları konusunda endişe duymalarına neden olmaktadır. Bunun sonucunda bireyler sağlık kaygılarını azaltmak için, sağlık bilgileri ve COVID-19 ile ilgili (virüs özellikleri, önlem prosedürleri ve faydalı ilaçlar vb.) konular hakkında internet ve sosyal ağ sitelerinde yüksek düzeyde arama yapmıştır [50].

4. Sonuç

Salgın döneminde siberkondrinin sebep olduğu olumsuz sonuçları ve yanlış bilgilendirmeleri en aza indirmek için kavramın daha iyi kavranması ve stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Sağlık ve hastalık konusunda kaygıları olan bireyler, özellikle pandemi döneminde artan bilgi yığınlarından dolayı online ortamda varolan bilgilerin güvenilirliğine dikkat etmelidir. COVID-19 pandemisi sürecinde bireylerin güvenilir ve doğru sağlık bilgilerine erişimlerinin sağlanması için Sağlık Bakanlığı, sağlık kurumları ile alanında uzman ve yetkili kişi/kurumlar tarafından bilgi sistemleri oluşturulmalıdır. Online ortamda bulunan sağlık bilgilerinin içeriğini takip etmek ve yanlış paylaşımları engellenmek için yetkili kişilerce karar

mekanizmalarının kurulması önerilmektedir. Bu nedenle stratejilerin belirlenmesinde ve uygulanmasında halk sağlığı uzmanları, psikologlar, sağlık yöneticileri, bürokratlar ve halk iş birliği içinde olmalıdır. Ayrıca bu davranışların COVID-19 pandemi sürecinde bireysel ve toplumsal düzeydeki etkisini anlamak için sağlık kaygısı ve siberkondri arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Gelecekteki araştırmacılara sosyo-demografik özelliklerin (eğitim, yaş, cinsiyet vb.) düzeltme faktörü olarak ele alınması ve sağlık kaygısı ile siberkondri ölçekleri üzerinde farklılık oluşturup oluşturmadığını çok değişkenli analiz yardımıyla ölçmeleri önerilmektedir.

Araştırmanın kapsamı Samsun il merkezinde yaşayan bireyler ile sınırlı tutulmuştur. Araştırma sonuçlarının ülke geneline genellenemez olması araştırmanın sınırlılığını oluşturmaktadır. Ayrıca gelecekte bu konu ile ilgili çalışma yapmayı planlayan araştırmacıların, örneklemi bir bölgeye veya tüm ülkeye genellenebilir şekilde genişleterek çalışma yapmaları önerilmektedir.

Referanslar

- Huang, C, Wang, Y, Li, X, Ren, L, Zhao, J, Hu, Y, Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020, 395 (10223), 497-506.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 29 Haziran 2020, Ankara.
- Varma, R, Das, S, Singh, T, Cyberchondria Amidst COVID-19 Pandemic: Challenges and Management Strategies. *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12, 1-7.
- Aşkın, R, Bozkurt, Y, Zeybek, Z, Covid-19 Pandemisi: Psikolojik Etkileri ve Terapötik Müdahaleler, *Istanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Covid-19 Sosyal Bilimler Özel Sayısı*, 2020, 19(37), 304-318.
- Değirmenci, B, Covid-19 Algısının Sosyal Endişeler Üzerindeki Etkisinde "Sıkıntıya Dayanmanın" Aracılık Etkisinin İncelenmesi, *Balkan ve Yakın Doğu Sosyal Bilimler Dergisi*, 2020, 6, 83-93.
- Abdelsattar, M, Derar, E, Salem, A.S.M.S, Al-Mujaim, F, Cyberchondria Severity, Health Anxiety, and Health Locus of Control: The Mediation Role of Covid-19 Anxiety, *Journal of Psychiatry*, 2021, 22(2), 1-11.
- Anderson, R, Saulsman, L, Nathan, P, Helping Health Anxiety, Perth, Western Australia: Centre for Clinical Interventions. 2011, pp: 1-14.
- Salkovskis, P.M, Warwick, H.M.C, Morbid Preoccupations, Health Anxiety and Reassurance: A Cognitive Behavioural Approach to Hypochondriasis, *Behaviour Research and Therapy*, 1986, 24(5), 597-602.
- Longley, S.L, Watson, D, Noyes, R, Assessment of the hypochondriasis domain: The Multidimensional Inventory of Hypochondriacal Traits (MIHT), *Psychological Assessment*, 2005, 17, 3-14.
- Kıraç, Z, Öztürk, Y.E, Halkın Sağlık Okuryazarlık Düzeyi ile Sağlık Kaygısı Arasındaki İlişki, *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi*, 2020, 23(2), 214-243.
- Mathes, B.M, Norr, A.M, Allan, N.P, Albanese, B.J, Schmidt, N. B, Cyberchondria: Overlap with Health Anxiety and Unique Relations with Impairment, Quality of Life, and Service Utilization. *Psychiatry Research*, 18(261), 204-211.
- Maftai, A, Holman, A.C, Cyberchondria During the Coronavirus Pandemic: The Effects of Neuroticism and Optimism, *Frontiers Psychology*, 2020, 11, 1-7.
- White, R.W, Horvitz, E, Cyberchondria: Studies Of The Escalation Of Medical Concerns In Web Search, *ACM Transactions On Information Systems*, 2009, 27(4), 1-37.
- Tatlı, Z, Tatlı, O, Kokoc, M, Development and validity of cyberchondria tendency scale, *World Journal on Educational Technology: Current Issues*, 2019, 11(1), 1-9.
- Deniz, S, Bireylerin E-Sağlık Okuryazarlığı ve Siberkondri Düzeylerinin İncelenmesi, *İnsan&İnsan*, 2020, 7(24), 84-96.
- Menon, V, Kar, S.K, Tripathi, A, Nebhinani, N, Varadharajan, N, Cyberchondria: Conceptual Relation with Health Anxiety, Assessment, Management and Prevention, *Asian Journal of Psychiatry*, 2020, 53, 1-9.
- Tarhan, N, Tutgun-Ünal, A, Ekinci, Y, Yeni Kuşak Hastalığı Siberkondri: Yeni Medya Çağında Kuşakların Siberkondri Düzeyleri ile Sağlık Okuryazarlığı İlişkisi, *Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 2021, 17(37), 4253-4297.
- Liu, P.L, COVID-19 Information Seeking on Digital Media and Preventive Behaviors: The Mediation Role of Worry, *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 2020, 23(10), 677-682.
- https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayal%C4%B1N%C3%BCfus-Kay%C4%B1t-Sistemi-Sonu%C3%A7lar%C4%B1-2020-37210&dil=1/(accessed 04.03.2021).
- Uzun, U.S, Zencir, M, Reliability And Validity Study of The Turkish Version of Cyberchondria Severity Scale, *Current Psychology*, 2021, 40, 65-71.
- Aydemir, Ö, Kırkpınar, İ, Satı, T, Uykur B, Cengiz, C, Sağlık Anksiyetesi Ölçeği'nin Türkçe için Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması, *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2013, 50, 325-331.
- Kalaycı, Ş. (Ed.) *SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri*, Altıncı Baskı, Ankara: Asil Yayın Dağıtım. 2014.
- Karapınar, Ö.K, Arslan, S, Utku, Ç, Panik Bozukluğu, Somatizasyon Bozukluğu ve Hipokondriaziste Sağlık Kaygısı, *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*, 2012, 1(1), 43-51.
- Shayganfarid, M, Mahdavi, F, Haghghi, M, Sadeghi-Bahmani, D, Brand, S, Sources of Health Anxiety for Hospital Staff Working during the Covid-19 Pandemic, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18, 3094.
- Saadati, N, Afshari, P, Boostani, H, Beheshtinasab, M, Abedi, P, Maraghi, E, Health anxiety and related factors among pregnant women during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study from Iran, *BMC Psychiatry*, 2021, 21(95), 1-7.
- Taha, P.H, Home quarantine induced health anxiety during the beginning of the COVID-19 pandemic evidence from Iraq, *Disaster Medicine And Public Health Preparedness*, 2021, 1-19.
- Girme, Y.U, Maniaci, M.R, Reis, H.T, McNully, J.K, Carmichael, C.L, Gable, S.L, et al., Does support need to be seen? Daily invisible support promotes next day relationship well-being, *Journal of Family Psychology*, 2018, 32(7), 882-893.
- Gerolimatos, L.A, Edelstein, B.A, Predictors of health anxiety among older and young adults, *International Psychogeriatrics*, 2012, 24(12), 1998-2008.
- Artan, T, Cebeci F, Karaman, M, Atak, I, The relationship between Coronavirus (COVID-19) outbreak related perceptions and health anxiety, *Social Work in Public Health*, 2021, 1-11.
- Millar, E.B, Singhal, D, Vijayaraghavan, P, Seshadri, S, Smith, E, Dixon, P, et al., Health Anxiety, Coping Mechanisms and COVID-19: An Indian Community Sample At Week 1 of Lockdown, *PLOS ONE*, 2021, 16(4), 1-14.
- Yılmaz, E, B, Ayvat, İ, Şiran, İ, Hastanede Yatan Hastalarda Sağlık Anksiyetesi ile Sağlık Programlarını İzleme Motivasyonları Arasındaki İlişki, *Firat Tıp Dergisi*, 2018, 23 (1), 11-17.
- Sareen, J, Afifi, T, Mcmillian, K, Asmundson, G, Relationship Between Household Income and Mental Disorders Findings From a Population-Based Longitudinal Study, *American Medical Association*, 2011, 3, 419-427.
- Chen, Q, Zhang, Y, Zhuang, D, Mao, X, Mi, G, Wang, D, et al., Health anxiety in medical employees: a multicentre study, *Journal of International Medical Research*, 2019, 47(10), 4854-4861.
- Mapelli, V, Health Needs, Demand for Health Services and Expenditure across Social Groups in Italy: An Empirical Investigation, *Social Science and Medicine*, 1993, 36(8), 99-109.
- Aulia, A, Marchira, C.R, Supriyanto I, Pratiti, B, Cyberchondria in First Year Medical Students of Yogyakarta, *Journal of Consumer Health on the Internet*, 2020, 24, 1-9.
- Zheng, H, Kyung Kim, H, Joanna Sin S, Theng, Y, A theoretical model of cyberchondria development: Antecedents and intermediate processes, *Telematics and Informatics*, 2021, 63, 1-13.
- Altındış, S, İnci, M.B, Aslan F.G, Altındış, M, Üniversite Çalışanlarında Siberkondria Düzeyleri ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi, *Sakarya Tıp Dergisi*, 2018, 8(2), 359-370.

38. Gökçe, E, Erbay, P.D, Manisa Şehzadeler Eğitim Araştırma Toplum Sağlığı Merkezi'nde (EATSM) seçilen aile sağlığı birimlerinde yetişkinlerde siberkondri düzeyi ve ilişkili değişkenler. 19. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kitabı, Antalya, Türkiye, 2017: 536.
39. Avcın, E, Can. S, The relationship between the stress experienced by parents and cyberchondria during the pandemic process, *Library Hi Tech*, 2021, 1-21.
40. Elhai, J.D, Yang, H, McKay, D, Asmundson, G.J, COVID-19 Anxiety Symptoms Associated With Problematic Smartphone Use Severity In Chinese Adults, *Journal of Affective Disorders*, 2020, 274, 576-582.
41. Özkan, O, Sungur, C, Özer. Ö, Investigation of cyberchondria level and digital literacy on women in Turkey, *Journal of Human Behavior in the Social Environment*, 2021, 1-14.
42. McMullan, R.D, Berle, D, Arnáez, S, Starcevic, V, The Relationships Between Health Anxiety, Online Health Information Seeking, and Cyberchondria: Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Affective Disorders*, 2019, 245, 270-278.
43. Fergus, T.A, Russell, L.H, Does Cyberchondria Overlap with Health Anxiety and Obsessive-Compulsive Symptoms? An Examination of Latent Structure and Scale Interrelations, *Journal of Anxiety Disorders*, 2016, 38, 88-94.
44. Bajcar, B, Babiak, J, Self-esteem and cyberchondria: the mediation effects of health anxiety and obsessive-compulsive symptoms in a community sample, *Current Psychology*, 2019, 40, 2820-2831.
45. Brown, R.J, Skelly, N, Chew-Graham, C.A, Online health research and health anxiety: A systematic review and conceptual integration, *Clinical Psychology: Science and Practice*, 2019, 9(2), 85.
46. Bati, A.H, Mandiracioglu, A, Govsa, F, Çam, O, Health anxiety and cyberchondria among Ege University health science students, *Nurse Education Today*, 2018, 71, 169-173.
47. Kurcer, M.A, Erdoğan, Z, Kardeş, V.Ç, The effect of the COVID-19 pandemic on health anxiety and cyberchondria levels of university students, *Perspect Psychiatry Care*, 2021, 1-9.
48. Newby, J.M, McElroy, E, The Impact of Internet-Delivered Cognitive Behavioural Therapy for Health Anxiety on Cyberchondria, *Journal of Anxiety Disorder*, 2020, 69, 1-7.
49. Baumgartner, S. E, Hartmann, T, The role of health anxiety in online health information search, *Cyberpsychology, behavior and social networking*, 2011, 14, 613-618.
50. Hashemi, S.G.S, Hosseinnazhad, S, Dini, S, Griffiths, M.D, Lin, C, Pakpour, A.H, The Mediating Effect of The Cyberchondria and Anxiety Sensitivity in The Association Between Problematic Internet Use, Metacognition Beliefs, and Fear Of COVID-19 Among Iranian Online Population, *Heliyon*, 2020, 6, 1-6.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 363-369

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri ve Ventriküler Aritmiler Üzerindeki Etkisi

Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Ventricular Repolarization Parameters and Ventricular Arrhythmias

Mohammed Abusharekh^{1*}, Muhammad Hamayun Kakar¹, Emin Evren Ozcan²

¹Izmir University of Economics, Medicalpark Hospital, Department of Cardiology, Izmir, Turkey.

²Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Izmir, Turkey.

e-mail: m_fawzi_1988@hotmail.com, kakar2@gmail.com, eminevrenozcan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4546-0479

ORCID: 0000-0001-6630-5577

ORCID: 0000-0002-2198-9300

*Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Mohammed Abusharekh

Gönderim Tarihi / Received: 27.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 08.09.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1029286

Öz

Giriş ve Amaç: Kardiyak re senkronizasyon tedavisi (KRT), sol ventrikül mekanik ve elektriksel dissenkronisi olan kalp yetmezliği (KY) hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. KRT hastalarında sol ventrikül epikardiyal pacing, normal miyokardiyal aktivasyonu değiştirir ve repolarizasyonun transmural dağılımını arttırmaktadır. KRT'nin repolarizasyon parametreleri üzerindeki etkisini araştırmayı ve aritmik olaylar üzerindeki sonuçlarını ortaya çıkarmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, KRT ile tedavi edilen 54 hastadan oluşmaktaydı. Repolarizasyon parametreleri; QT, T tepeden T sonuna geçen süre (Tpe), JT, Tpe/QT, QT dispersiyonu ve Tpe disperisyonu ölçüldü. Hastalar ayrıca takip sonundaki ventriküler aritmi varlığına göre iki alt grupta incelendi. Alt gruplar repolarizasyon parametreleri açısından karşılaştırıldı. Başlangıç değerlerine göre repolarizasyon parametrelerinin değişimi de tüm grupta karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm çalışma grubunda akut fazda repolarizasyon parametrelerinin tamamı anlamlı olarak artmıştır. Kronik fazda, bu anormallikler önemli ölçüde azalmıştır. İki alt grubun karşılaştırılmasında ise repolarizasyon parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Epikardiyal pacing, miyokardiyal repolarizasyon süresini uzatmakta ve repolarizasyonun transmural dağılımını arttırmaktadır. Ancak bu anormallikler geçici olup ventriküler aritmilerle ilişkili bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, Yeni repolarizasyon parametreleri.

Abstract

Objective: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is commonly used in patients with heart failure (HF) along with left ventricular mechanic and electrical dyssencrony. Left ventricular epicardial pacing in CRT patients changes the normal myocardial activation and increases the transmural dispersion of repolarization. We aimed to investigate the impact of CRT on repolarization parameters and reveal its consequences on arrhythmic events.

Materials and Methods: The study consisted of 54 patients treated with CRT. Repolarization parameters; QT, T peak-to-T end and JT, Tpe/QT, QT dispersion and Tpe dispersion were measured. The patients were also investigated in two subgroups according to the presence of ventricular arrhythmias at the end of follow-up. Subgroups were compared in terms of repolarization parameters.

Results The change in repolarization parameters according to baseline values were also compared in the whole group. In the whole study group, all of the repolarization parameters significantly increased in the acute phase. In the chronic phase, these abnormalities were significantly diminished. The comparison of the two subgroups did not show any significant difference in respect of repolarization parameters.

Conclusion: Epicardial pacing prolongs myocardial repolarization time and increases transmural dispersion of repolarization. However, these abnormalities were transient and were not associated with ventricular arrhythmias.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy, Heart failure, New repolarization parameters.

1. Introduction

Cardiac resynchronization therapy (CRT) has become an established treatment modality to improve clinical symptoms, exercise tolerance and to reduce mortality, morbidity, and HF hospitalization in patients with mild to severe HF, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and wide QRS complex [1,2]. Reversal of the normal myocardial activation sequence during epicardial pacing - as in CRT - increases the transmural dispersion of repolarization (TDR) [3, 4].

Increasing TDR, which is defined as the time difference of repolarization between mid-myocardial M cells and epicardial cells, decreases the net repolarization current and consequently prolongs the action potential time (APT). The APT prolongation occurs primarily in M cells, creating a vulnerable window along the ventricular wall. The decrease in net repolarization current also creates extrasystoles by causing early afterdepolarization (EAD) - induced triggered activity. Extrasystoles trigger the Torsades de pointes (TdP) by capturing the vulnerable window. The continuation of the arrhythmia is generally thought to be the result of circus movement reentry [5].

In patients with CRT-D, increased TDR measured with T_{peak} - T_{end} (TpTe) and T_{pTe} / QT has been associated with the incidence of ventricular arrhythmia [6]. In the 12-lead ECG, the TpTe interval is defined as the time measured from the peak of the positive T wave or the bottom of a negative T wave to the point where the isoelectric line crosses the tangent slope of the T wave (Figure 1).

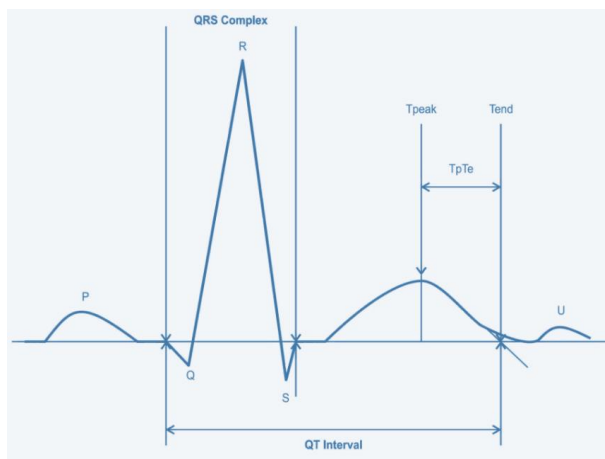


Figure 1. Electrocardiography parameters

TDR appears to play a major arrhythmogenesis role not only in patients with CRT, but also in patients with sudden cardiac arrest (SCA), ST segment elevation myocardial infarction, long QT syndrome and Brugada syndrome [7-10]. In a recent study, T_{pec} (T_{pTe} corrected according to the Bazett formula) a more sensitive measurement in the assessment of the risk of sudden

cardiac death (SCD), and $T_{pec} > 90$ ms was found to be associated with an approximately 3-fold increased risk [11].

CRT implantation fails in 5-10% of patients and approximately 30% of successful patients do not experience clinical improvement (non-responders) [12]. With transeptal endocardial LV pacing, CRT is an alternative for patients whose coronary vein anatomy is inappropriate, or the traditional CRT approach fails [13]. A more physiological activation is provided by stimulation of LV endocardium and potential arrhythmias can be prevented [14]. A multicentre prospective study involving 138 patients - ALSYNC (The ALternate Site Cardiac ResYNChronization) revealed that LV endocardial pacing (LVEP) is possible and reliable, but it is not known what happens if the electrode needs to be removed due to thromboembolic complications or infection [15]. In a small case-control study, a significant reduction in T_{p-Te} and QT dispersion values was found in the transeptal LV endocardial lead implanted group compared to the coronary sinus (CS) group [16].

The extent and clinical significance of these repolarization abnormalities had not been fully elucidated. This study aimed to evaluate the effect of CRT on ventricular repolarization parameters and to determine whether these repolarization abnormalities are changed overtime. Furthermore, the relationship between arrhythmic events and these CRT-induced repolarization changes was also investigated.

2. Materials and Methods

This prospective study was conducted at the cardiology department with the permission of the local ethical committee and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. 54 patients with successful biventricular pacemaker implantation due to standard CRT indication (QRS duration > 130 ms regardless of morphology; LVEF $\leq 35\%$, New York Heart Association (NYHA) functional class II, III, and ambulatory IV despite optimal medical treatment (OMT), or patients requiring a ventricular pacing with a LVEF of $\leq 35\%$ regardless of NYHA classification) were enrolled. None of the patients had a history of ventricular arrhythmia and other arrhythmic cardiac disorders. The only indication for CRT-D implantation has been considered as a primary prevention of sudden cardiac death

Device implantation was performed in the cardiac catheterization laboratory using local anesthesia and the standard transvenous approach of CRT implantation techniques. Following an apically right ventricular (RV) shock lead implantation, a quadripolar LV lead (Quartet Model 1458Q, St Jude Medical) and the right atrium (RA) lead were implanted.

12-lead ECGs were taken before CRT implantation, within 48 hours after the procedure, and 6 months after the procedure. All ECGs were scanned digitally and measurements were made at 400% magnification. The analysis was performed by a blinded cardiologist. While the beginning of the QT interval was considered as the first part (deflection) of the QRS complex, the end was considered as the point where the isoelectric line crosses the tangent slope of the T wave [17]. The longest interval of all leads wherein the T wave is clearly selected (usually V2 or V3) is considered the QT interval. The point J is defined as the point where the isoelectric ST segment begins and the QRS complex ends [18]. The obtained QT value was corrected using the “Bazett formula” (QTc) [19]. the corrected JT (JTc) interval was calculated by subtracting QRS complex time from QTc interval (18). The TpTe interval was obtained from the difference between the QT interval and the QT peak interval. The QT peak interval was determined as the interval from the beginning of the QRS to the peak of the positive T wave or the bottom of a negative T wave [20]. In the case of a bimodal T wave, the first peak was chosen as a reference point. TpTe was averaged following calculating TpTe in all 12 leads [21]. Tpec was obtained from TpTe correction according to the Bazett formula [11]. The QT and TpTe dispersions were obtained from the difference between the longest and shortest of the mentioned intervals in 12-lead ecg [22].

Device records of all patients were analyzed. Details of the episodes were obtained from the device's clinical records and recorded electrograms. Device therapies were examined in two categories as shock or anti-tachycardic pacing (ATP). When both ATP and shock were applied in the same arrhythmia episode, the episode was evaluated in the shock category. Ventricular tachyarrhythmia, which was detected by the device and ended spontaneously without any therapy, was considered as non-sustained ventricular tachycardia (NSVT). Ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) episodes that meet the device detection criteria and undergo therapy were defined as sustained ventricular tachyarrhythmia (VTA) [23]. Having 3 or more VTA episodes within 24 hours was defined as an electrical storm [24]. Episodes that were delivered therapy due to supraventricular tachycardia (SVT) or atrial fibrillation (AF) were assessed as inappropriate and not included in the analysis. VTA detection criteria and therapy settings were programmed according to the nominal settings of the device when implanted and, if necessary, changed only in the opinion of the cardiologist.

2.1. Statistical analysis

Numerical variables were presented with mean and standard deviation (SD) values, while categorical variables were presented with frequency and percentages. In comparing the independent variables with the dependent variable, Mann Whitney U test was used because nonparametric conditions were provided for numerical variables. Paired samples t-test was used in comparison of numerical variables evaluated before,

within 48 hours after procedure, and 6 months after the implantation of CRT. In all analyzes, $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 software (SPSS IBM, Chicago, IL, USA).

3. Results and Discussion

3.1. Results

54 patients with successful CRT implantation were included in the study. 39 (72.2%) of the patients were male and 15 (27.8%) were female. Mean age was 65.2 ± 11.6 with SD. Etiology of cardiomyopathy was linked to ischemic causes in 24 (44.4%) patients and non-ischemic causes in 30 (55.6%) patients. When the basal functional capacity (according to the NYHA classification) of patients were evaluated, it is seen that the majority (79.6%) was in the NYHA III classification. One patient was classified as NYHA I-II, one patient was NYHA II, four patients were classified as NYHA II-III, and five patients were classified as ambulatory NYHA IV. In basal rhythm evaluation; Six (11.1%) patients were in atrial fibrillation and 48 (88.9%) patients were in sinus rhythm. Basal morphology of 54 patients who underwent CRT was Left branch block (LBBB) for 52 (96.3%) patients and right branch block (RBBB) for 2 patients (3.7%). Baseline features of the patients are summarized in Table 1.

To analyse the acute effects of CRT on ventricular repolarization parameters, electrocardiographies were compared before the procedure and within 48 hours after implanting the CRT device, and it was found that Tpec and TpTe dispersion increased by an average of 11.68 ms and 10.54 ms, respectively (p values were < 0.001 and 0.038 , respectively). QTc, JTc, TpTe / QTc, and QT dispersion also increased, on average, by 37.28 ms, 55.10 ms, 0.0099 , and 20 ms, respectively, in the acute phase (p values < 0.001 , < 0.001 , 0.034 , < 0.001 , respectively). QRS duration decreased by an average of 16.64 ms in the acute phase with biventricular pacing and this decrease was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 2).

When the electrocardiograms at baseline and after 6 months were compared, no statistically significant difference was found in Tpec, TpTe dispersion, QTc, TpTe / QTc and QT dispersion compared to the preprocedure, and the changes detected in the acute phase were found to be transient (p values > 0.05). Decrease in QRS duration persisted on ECGs at the 6th month, and that QRS duration decreased by an average of 16.59 ms compared to baseline ($p < 0.001$). In the 6th month, the persistence of the decrease in QRS time without a significant change in QTc resulted in an average increase of 22.09 ms of JTc, one of the ventricular repolarization parameters ($p < 0.001$) (Table 2). Figure 2 shows the acute and long-term effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Tp-Te interval, as an example of ventricular repolarization parameters.

Table 1. Baseline characteristics of the study patients

		Patients implanted with CRT (n = 54)
Age, years		65.2±11.6
Gender	Male (%)	39 (72.2)
	Female (%)	15 (27.8)
Etiology	Ischemic (%)	24 (44.4)
	Non-ischemic (%)	30 (55.6)
NYHA functional class	I-II (%)	1 (1.9)
	II (%)	1 (1.9)
	II-III (%)	4 (7.4)
	III (%)	43 (79.6)
	Ambulatory IV (%)	5 (9.3)
Baseline rhythm	AF (%)	6 (11.1)
	SR (%)	48 (88.9)
QRS morphology	LBBB (%)	52 (96.3)
	RBBB (%)	2 (3.7)
Device	CRT-D	54(100)
	CRT-P	0
LVEF, %		23.5±5.9
DM		15 (28)
HT		37 (69)
Drugs	ACE-I/ARB	54 (100)
	Beta blocker	45 (83)
	MRA	30 (56)
	Amiodarone	2 (3.7)
	Digoxin	5 (9.3)

ACE-I - angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF - atrial fibrillation; ARB - angiotensin II receptor blocker; DM - diabetes mellitus; HT - hypertension; LVEF - left ventricular ejection fraction; LBBB - left bundle branch block; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA - New York Heart Association; RBBB - bundle branch block. Values are described as n (%) or mean±standard deviation.

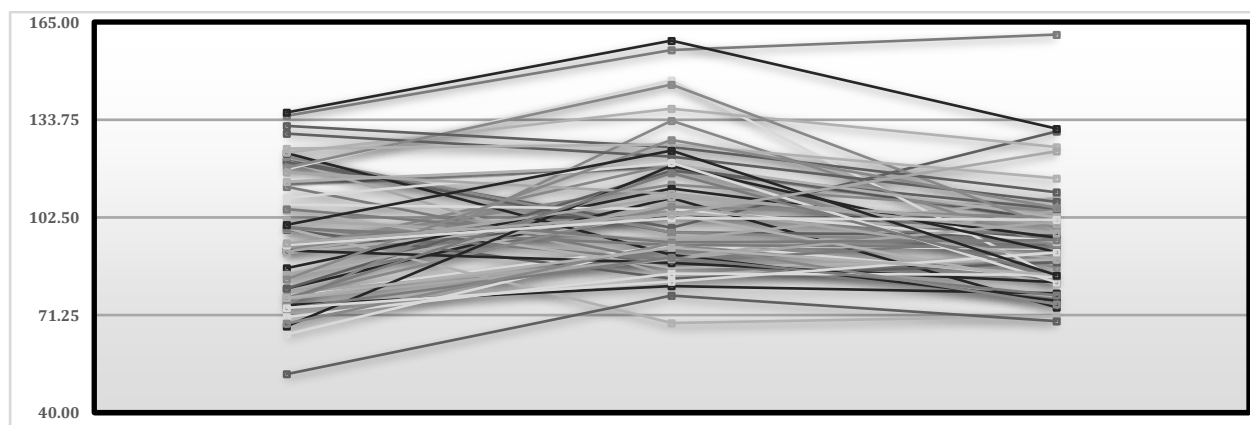


Figure 2. The acute and long-term effect of CRT Therapy on TpTe interval, as an example of ventricular repolarization parameters

Table 2. Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization parameters

	Baseline value (mean±SD)	Acute phase value (within 48 hours) (mean±SD)	Values after 6 months (mean±SD)
QTc (ms)	537.30±49.21	574.58±42.92 P<0.001	538.16±45.41 P=0.917
JTc (ms)	351.92±37.39	407.02±33.68 P<0.001	374.01±33.57 P<0.001
Tpec (ms)	106.03±20.39	117.70±20.33 P<0.001	104.06±19.40 P=0.501
TpTe/QTc	0.18±0.03	0.19±0.04 P=0.034	0.18±0.03 P=0.423
QT dispersion (ms)	82.51±29.43	102.51±34.96 P<0.001	95.72±87.32 P=0.266
TpTe dispersion (ms)	70.79±31.93	81.33±24.76 P=0.038	68.18±20.19 P=0.586
QRS duration (ms)	165.29±21.20	148.65±19.99 P<0.001	148.70±19.07 P<0.001

JTc – JT corrected (Difference between QT corrected and QRS interval); QTc - QT corrected; Tpec – TpTe corrected; TpTe - Difference between QT and QT peak interval.

The repolarization parameters were compared using paired samples t-test

Our mean follow-up was 17.7 months (interquartile range: 12.6-31.2). Ventricular tachyarrhythmia (VTA) episode occurred in 24 (44.4%) of the patients. Sustained VTA occurred in 14 (25.9%) patients, ATP in 8 (14.8%) patients, shock in 6 (11.1%) patients, and NSVT in 19 (35.2%) patients. The average number of episodes in 24 patients with VTA episodes was 7.9 ± 15.03. In 5 patients

(9.25%), ≥ 3 arrhythmia episodes were observed within 24 hours and evaluated as an electrical storm. In terms of early ventricular repolarization parameters after CRT, no significant difference was observed between patients with VTA episodes and those without (p values> 0.05) (Table 3).

Table 3. Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular arrhythmias in respect of repolarization parameters.

Acute phase parameter (within 48 hours)	Group 1 (with VTA) (n=24)	Group 2 (with no VTA) (n=30)	P value
QTc (ms)	574.82±48.99	574.38±38.24	0.969
JTc (ms)	405.82±37.80	407.98±41.55	0.844
Tpec (ms)	122.92±24.07	113.53±15.97	0.092
TpTe/QT	0.195±0.04	0.186±0.04	0.440
QT dispersion (ms)	99.24±37.21	105.14±33.46	0.543
Tpe dispersion (ms)	82.19±28.11	80.63±22.21	0.820

JTc – JT corrected (Difference between QT corrected and QRS interval); QTc - QT corrected; Tpec – TpTe corrected; TpTe - Difference between QT and QT peak interval; VTA - ventricular tachyarrhythmia.

3.2. Discussion

Cardiac resynchronization therapy (CRT), which constitutes an important hope for heart failure, is concerned that it may be proarrhythmic as pacing in the epicardium increases transmural dispersion of repolarization [3,4]. The aim of the present study was to investigate the effect of CRT on ventricular repolarization parameters overtime and to determine whether these repolarization abnormalities are related to arrhythmic events. The main findings we have revealed can be summarized as follows.

- (i) The ventricular repolarization parameters significantly increased in the acute phase following CRT implantation
- (ii) In the chronic phase, these abnormalities were significantly disappeared.
- (iii) Patients with ventricular tachyarrhythmia (VTA) did not show any significant difference in respect of repolarization parameters compared to those without VTA

The normal myocardial activation sequence reverses in conventional CRT patients. Fish et al. showed that early repolarization of epicardium, a consequence of this reverse activation, delayed activation and repolarization of mid-myocardial M cells caused a marked increase in QT interval and TDR [4]. Increased TDR can be measured by noninvasive parameters such as Tpeak Tend (TpTe or Tpe), TpTe corrected according to the Bazget formula (Tpec) and Tp-Te / QT [4,6]. While the prolongation of the QT Interval covering the periods of ventricular depolarization and repolarization increases the risk of arrhythmia, the increased QRS duration in patients with branch block causes QT prolongation because it includes ventricular depolarization. The use of the JT interval is recommended for appropriate ventricular repolarization measurement in such patients (25). In some studies, the QT dispersion which shows regional heterogeneity in myocardial repolarization and obtained by calculating the difference between the longest and the shortest QT intervals on 12-lead ECG, is associated with life-threatening arrhythmias and SCD. In a meta-analysis involving 14 studies investigating the effects of resynchronization therapy on ventricular repolarization, biventricular pacing had no apparent effect on QT, JT and TpTe, and contrary to what Gold et al. [27] showed, a slight decrease in QT dispersion values [significance was uncertain; $p = 0.05$] was detected. However, the same analysis showed that LV pacing does not affect QT, JT, and QT dispersion values, but only increases TpTe [25]. Nevertheless, TpTe has been proved to be superior to QT and QT dispersion in predicting ventricular arrhythmias [24,25].

Our observation regarding the effects of CRT on ventricular repolarization patterns is consistent with that in a study conducted by Itoh et al., supporting that the increase in TpTe, which was observed 1 week after CRT implantation, gradually decreased over 6 and 12 months, and consequently they revealed that the transmural dispersion was temporally affected [23,24]. Differently, we measured Tpec, which is considered more precise

than TpTe, and evaluated the effects of CRT on many different ventricular repolarization parameters, and our results were found to be compatible. Similar results were proved in another study that in addition showed no significant difference between the groups in terms of ventricular tachyarrhythmic events according to the changes in TpTe values detected in the acute phase, which supports our findings [21]. Although these transient changes are not fully elucidated, they are considered related to mechanical reverse remodelling [25,26]. As shown in various experimental studies, CRT corrects changes in gene expression (particularly stress-induced kinases and cytokines) induced by electromechanical dyssynchrony, restores abnormal calcium hemostasis and reduces regional heterogeneity of action potential duration [21,26].

Other mechanisms that may explain the proarrhythmic effects of CRT have been proposed. According to a study conducted by Roque et al., They associated CRT-induced proarrhythmia with re-entrant VTAS within the epicardial scar tissue area of Left ventricular (LV) pacing and successfully treated with catheter ablation [23-26]. Whereas Mykytsey et al. suggested that LV pacing's proarrhythmic mechanism depends on one-way block and reentry by changing the activation sequence within the scar areas [27]. On the other hand, in many studies there was a significant decrease in ventricular tachyarrhythmia in patients who responded to CRT, while an increase in ventricular tachyarrhythmias was observed in patients who did not respond [23-26]. It has been suggested that these antiarrhythmic properties of CRT can be explained by CRT's LV reverse remodeling, electrical stabilization of myocyte membranes, and a decrease in myocardial wall stress [27]. The fact that the VTAs observed in our study were not affected by the temporal change in the ventricular repolarization parameters in the acute phase supports the antiarrhythmic feature of CRT.

Study limitations

We have to acknowledge that the most important limitation of our study is that our patient sample size is relatively small. Therefore, it should be supported by larger studies to generalize our observations. Another limiting factor is the relatively high ischemic etiology (44.4%) enrolled in the study. The presence of ischemic scars and the heterogeneity of the myocardium may have affected arrhythmic events. Furthermore, given the nature of the study, we cannot ignore the effect of extrinsic and intrinsic patient variables such as coronary anatomy and LV lead position on outcomes.

4. Conclusion

Successful cardiac resynchronization therapy (CRT) affects depolarization by narrowing the QRS duration both in the acute phase and in the long term. Epicardial pacing in conventional CRT prolongs myocardial repolarization time and increases the transmural dispersion of repolarization (TDR) significantly measured with Tpec, TpTe dispersion, TpTe / QTc and QT dispersion. However, these repolarization

abnormalities were transient and disappeared overtime and were not significantly associated with ventricular tachyarrhythmias. The small size of our study group may be a limiting factor and larger studies are required to generalize the results.

5. Acknowledgments and disclosures

The abstract of the study has been presented at a conference in '33rd Turkish Cardiology Congress with International Participation'.

References

1. Ponikowski, P, Voors, A.A, Anker, S.D, Bueno, H, Cleland, J.G.F, Coats, A.J.S, et al., ESC Committee for Practice Guidelines, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2016, 37, 2129–2200.
2. Moss, A.J, Hall, W.J, Cannom, D.S, Klein, H, Brown, M.W, Daubert, J.P, et al., Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events, *New England Journal of Medicine*, 2009, 361, 1329–1338.
3. Medina-Ravell, V.A, Lankipalli, R.S, Yan, G.X, Antzelevitch, C, Medina-Malpica, N.A, MedinaMalpica, O.A, et al., Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation*, 2003, 107, 740-746.
4. Fish, J.M, Di Diego, J.M, Nesterenko, V, Antzelevitch, C, Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing, *Circulation*, 2004, 109, 2136-2142.
5. Antzelevitch, C, Shimizu, W, Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome, *Current Opinions in Cardiology*, 2002, 17, 43–51.
6. Barbhayia, C, Po, J.R, Hanon, S, Schweitzer, P. T(peak) - T(end) and T(peak) - T(end) /QT Ratio as Markers of Ventricular Arrhythmia Risk in Cardiac Resynchronization Therapy Patients, *Pacing Clinical Electrophysiology*, 2013, 36, 103-8.
7. Castro Hevia, J, Antzelevitch, C, Tornes Barzaga, F, Dorantes Sanchez, M, Dorticos Balea, F, Zayas Molina, R et al., Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome, *Journal of American College of Cardiology*, 2006, 47, 1828–1834.
8. Zhao, X, Xie, Z, Chu, Y, Yang, L, Xu, W, Yang, X, et al., Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction, *Clinical Cardiology*, 2012, 35, 559–564.
9. Panikkath, R, Reinier, K, Uy-Evanado, A, Teodorescu, C, Hattenhauer, J, Mariani, R, et al., Prolonged Tpeak-to-Tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death, *Circulation Arrhythmia Electrophysiology*, 2011, 4, 441–447.
10. Gocer, H, Durukan, A.B, Unlu, A, Unal, M, Comparison of P-Wave Duration and Dispersion in Mitral Valve Replacement Surgery Via Right Atrial Transseptal or Left Atrial Approach in Rheumatic Mitral Stenosis Patients, *Heart Surgery Forum*, 2020, 23, 118-122.
11. Kelvin, C.M.C, Carmen, R, Kyndaron, R, Audrey, U, Harpriya, C, et al., Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Heart Rhythm*, 2016, 13, 2181- 2185.
12. Gocer, H, Durukan, A.B, Naseri, E, Unal, M, Determination of acute changes in new ECG parameters during veno-venous ECMO support, *Kardiocirurgia i torakocirurgia polska*, 2020, 17 (4), 189-192.
13. Van Gelder, B.M, Scheffer, M.G, Meijer, A, Bracke, F.A, Transseptal endocardial left ventricular pacing: An alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy, *Heart Rhythm*, 2007, 4, 454-460.
14. Fish, J.M, Brugada, J, Antzelevitch, C, Potential proarrhythmic effects of biventricular pacing, *Journal of American College of Cardiology*, 2005, 46, 2340–2347.
15. Gocer, H, Turkyilmaz, E, Unlu, A, Durukan, A.B, Evaluation of arrhythmic effects of clarithromycin usage in patients with acute coronary syndrome via new parameters of 12 lead electrocardiography, *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 2019, 10, 324-328.
16. Scott, P.A, Yue, A.M, Watts, E, Zeb, M, Roberts, P.R, Morgan, J.M, Transseptal left ventricular endocardial pacing reduces dispersion of ventricular repolarization, *Pacing Clinical Electrophysiology*, 2011, 34, 1258-1266.
17. Yamaguchi, M, Shimizu, M, Ino, H, Terai, H, Uchiyama, K, Oe, K, et al., T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity, *Clinical science*, (Lond), 2003, 105, 671-676.
18. Tabatabaei, P, Keikhavani, A, Haghjoo, M, Fazelifar, A, Emkanjoo, Z, Zeighami, M, Bakhshandeh, H, Ghadrdoost, B, Alizadeh, A, Assessment of QT and JT Intervals in Patients With Left Bundle Branch Block, *Research in cardiovascular medicine*, 2016, 5:e31528.
19. Bazett, H.C, An analysis of the time-relations of electrocardiograms, *Heart Journal*, 1920, 7, 353–370.
20. Letsas, K, Weber, R, Astheimer, K, Kalusche, D, Arentz, T, Tpeak–Tend interval and Tpeak–Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype, *Europace*, 2010, 12, 271-274.
21. Xue, C, Hua, W, Cai, C, Ding, L.G, Liu, Z.M, Fan, X.H, et al., Acute and Chronic Changes and Predictive Value of Tpeak–Tend for Ventricular Arrhythmia Risk in Cardiac Resynchronization Therapy Patients, *Chinese medical journal* (Engl), 2016, 129, 2204-2211.
22. Ogiso, M, Suzuki, A, Shiga, T, Nakai, K, Shoda, M, Hagiwara, N, Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm, *Journal of Arrhythmia*, 2015, 31, 1-5.
23. Roque, C, Trevisi, N, Silberbauer, J, Oloriz, T, Mizuno, H, Baratto, F, et al., Electrical storm induced by cardiac resynchronization therapy is determined by pacing on epicardial scar and can be successfully managed by catheter ablation, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 2014, 7, 1064–1069.
24. Bogossian, H, Frommeyer, G, Ninios, I, Hasan, F, Nguyen, Q.S, Karosiene, Z, et al., New formula for evaluation of the QT interval in patients with left bundle branch block, *Heart Rhythm*, 2014, 11, 2273–2273.
25. Itoh, M, Yoshida, A, Fukuzawa, K, Kiuchi, K, Imamura, K, Fujiwara, R, et al., Time-dependent effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization and ventricular arrhythmias, *Europace*, 2013, 15, 1798- 1804.
26. Thijssen, J, Borleffs, C.J.W, Delgado, V, van Rees, J.B, Mooyart, E.A.Q, van Bommel, R.J, et al., Implantable cardioverter-defibrillator patients who are upgraded and respond to cardiac resynchronization therapy have less ventricular arrhythmias compared with nonresponders, *Journal of American College of Cardiology*, 2011, 58, 2282-2289.
27. Gold, M.R, Linde, C, Abraham, W.T, Gardiwal, A, Daubert, J.C, The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure, *Heart Rhythm*, 2011, 8, 679-684.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(3): 370-374

Hematolojik Malignitesi ve Solid Organ Tümörü Olan Hastalarda RF ve ANTI-CCP Pozitiflik Oranlarının Saptanması

Determination of RF and ANTI-CCP Positivity Rate in Patients with Hematological Malignancies and Solid Organ Malignancies

Samet Alkan^{1,4,*}, Bünyamin Kısacık^{2,4}, Mehmet Yılmaz^{3,4}

¹.Manisa Celal Bayar Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa, Türkiye.

² Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

³Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

e-mail: smtalkan@hotmail.com, bunyamin.kisacik@yahoo.com, mmyilmaz246@hotmail.com

ORCID:0000-0003-3172-2770

ORCID:0000-0002-3073-9098

ORCID:0000-0002-1218-8165

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Samet Alkan

Gönderim Tarihi / Received:01.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1033413

Öz

Giriş ve Amaç: Paraneoplastik artrit bulguları birçok romatizmal hastalığı taklit edebilmektedir. RF ve anti-CCP vaka sunumlarında ve çalışmalarda paraneoplastik artriti diğer romatolojik hastalıklardan ayırımında kullanılabilirliği araştırılan belirteçlerdendir. Çalışmalarda romatolojik nedenli artritlerde bu belirteçlerin sıklığı artmış gösterilmekle birlikte hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını gösteren çalışma yoktur. Bizde çalışmamızda hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını saptamayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji ve onkoloji polikliniklerine başvuran yeni tanı almış hematolojik ve solid organ malignitesi olan 102 hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise aynı merkezde iç hastalıkları polikliniğine başvuran malign hastalık öyküsü olmayan 84 hasta alındı.

Bulgular: 186 hastanın tamamında Anti-CCP negatif olarak saptandı. RF çalışma grubunda 12 (Hematolojik malignite:3, Solid organ tümörü:9), kontrol grubunda 10 olmak üzere 22 hastada pozitif saptandı. Çalışma grubunda RF pozitifliği %11,76 olarak saptandı. Hematolojik malignite ve solid organ tümörü olan hastalarda RF ve Anti-CCP sıklığı normal popülasyona göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Sonuç: Hasta grubu ve kontrol grubunda antikor pozitiflik oranlarının benzer saptanması paraneoplastik artrit ayırıcı tanısında kullanılan ve daha yaygın kullanılabilirliği araştırılan bu belirteçlerin artrit olmaksızın malignitelerle direkt ilişkili olmadığını düşündürülebilir. Ancak daha çok hasta ve farklı klinik tablolarda çalışmanın tekrarlanması faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Anti-Sitrüline Protein Antikorlar, Artrit, Paraneoplastik Sendromlar, Romatoid faktör.

Abstract

Objective: Paraneoplastic arthritis may mimic many rheumatic diseases. In case reports and studies published to date, RF and anti-CCP have been studied as markers in differentiating paraneoplastic arthritis from other rheumatic disease. Although these studies have demonstrated increased levels of these markers in arthritis with rheumatoid origin, there is no study showing the prevalence of RF and anti-CCP in patients with hematological malignancy or solid organ tumors.

Materials and Methods: In this study, we aimed to evaluate the prevalence of RF and anti-CCP in patients with hematological malignancy and solid organ tumors. The study included total 102 patients with a hematological or solid organ malignancy who were admitted to the Hematology and Oncology outpatient clinics at Gaziantep University

Hospital. The control group comprised of a total of 84 patients without a history of malignancy who were admitted to internal medicine outpatient clinics.

Results: All participants were anti-CCP negative. 12 patient from study group (hematological malignancy=3, solid organ tumor=9) and 10 patients from control group tested positive for RF. The rate of RF positivity was 11.76% in the study group. The prevalence of RF and anti-CCP positivity in this group of patients with hematological malignancy or solid organ tumor was not significantly different, compared to the healthy population.

Conclusion: These findings may suggest that these markers which are used in the differential diagnosis of paraneoplastic arthritis and examined for more extensive utility may not be related to malignancies in the absence of arthritis. However, further large-scale studies conducted in the clinical setting are required to confirm these findings.

Key Words: Anti-Citrullinated Protein Antibodies, Arthritis, Paraneoplastic Syndromes, Rheumatoid Factor.

1. Giriş

Malign tümörlerin ya da metastazlarının, maligniteden uzak bölgedeki çeşitli organları etkilediği bilinmektedir. Paraneoplastik sendrom olarak bilinen bu durum, tanımlanmış veya henüz tanımlanmamış tümör dokusu ile anatomik bir ilişki içinde olmadan gelişen, metastaz veya direk tümör invazyonu ya da kompresyonu ile açıklanamayan, altta yatan malignitenin tedavisi ile düzelen belirti ve bulguları içerir [1]. Çeşitli solid tümör ve hematolojik malignitelerde tanımlanmış olan bu sendromun klinik sunumları içinde romatolojik hastalıklar da yer almaktadır. Hipertrofik osteoartropati, karsinomatoz poliartrit, dermatomyozit/polimiyozit ve vaskülitler paraneoplastik romatizmal sendromların en sık görülen tiplerindedir [2]. Paraneoplastik romatolojik sendromlar, kanserin tanısından önce tesadüfen ve tanıdan sonra ortaya çıkabilmekte veya kanserlerin nükslerinin habercisi olabilmektedir. Paraneoplastik romatolojik sendromların oluşumunda çeşitli faktörler aracı olabilir. Bu faktörler sadece malign hücre tarafından üretilmemekte aynı zamanda indirekt olarak malign hastalığın tetiklediği otoimmün ve diğer mekanizmaların artmış aktivasyonuna bağlı da oluşabilmektedirler [3].

Paraneoplastik sendrom bulguları birçok romatizmal hastalık bulgusunu taklit edebilmekle birlikte romatolojik hastalıklar ile ilişkili paraneoplastik sendromlardan bir diğeri ise kanser ilişkili artrit olarak bilinen paraneoplastik artrit (PA). Bazı hastalarda kanser ilk bulgu olarak artrit ile kendini gösterebilmektedir [4]. Paraneoplastik artriti erken romatoid artrit (ERA) ve diğer romatolojik nedenli artritlerden kesin ayıran bir yöntem yoktur. Bu konuda çalışmalar giderek artmakla birlikte henüz yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Romatoid faktör (RF) immunglobulin G (IgG) molekülünün Fc bölgesine karşı gelişen bir otoantikordur [5]. RF pozitifliği Romatoid Artrit (RA)'li hastalarda değişen oranlarda (%44-%90) bildirilmiştir. Hastalık süresi uzadıkça pozitif görülme ihtimali artmaktadır [6]. Fakat RA yanında diğer otoimmün hastalıklarda (örneğin; Sjögren's Sendromu), infeksiyöz hastalıklarda (örneğin; hepatitler, tüberküloz), sağlıklı popülasyonda ve yaşlı sağlıklı kişilerde de pozitif görülebildiği için özgüllüğü sınırlıdır [7].

Sıklık peptid içeren sitrulin antikorları anti-cyclic citrullinated peptide (Anti- CCP) RA için yeni ve RF'den

çok daha özgül bir parametre olarak bildirilmektedir. CCP'ye karşı oluşan antikorlar, çoğunlukla IgG sınıfındadır ve RA için %96,6 oranında özgüldür [8]. Hastalarda hastalığın erken aşamasında da tespit edilebilmektedir [9]. Bu antikorlar sitrulin içeren sentetik peptidlerin geliştirilmesi sayesinde ELİSA yöntemiyle kolayca tespit edilebilmektedir [10].

RF ve anti-CCP vaka sunumlarında ve çalışmalarda PA ile RA, ERA ve diğer romatolojik hastalıklar ayırımında kullanılabilirliği araştırılan belirteçlerdendir [11]. Çalışmalarda romatolojik nedenli artritlerde bu iki belirtecin sıklığı artmış gösterilmekle birlikte hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını veren bir çalışma yoktur. Böyle bir çalışmanın yapılması PA'yı diğer artritlerden ayırma önemli bilgiler verecektir. Biz de bu çalışmamızda hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını saptamayı planladık.

2. Materyal ve Metod

2.1 Hasta Popülasyonu

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Onkoloji polikliniklerine başvuran yeni tanı almış hematolojik ve solid organ malignitesi olan toplamda 102 hasta alındı. 18 yaşından küçükler, kemoterapi almış, romatolojik yakınması olan (eklem ağrısı vb), romatolojik veya otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak ise Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran malign hastalık öyküsü olmayan 84 hasta alındı. 18 yaşından küçükler, gebeler, kronik hastalığı olanlar, kronik ilaç kullanımı olanlar, romatolojik yakınması olanlar (eklem ağrısı vb), romatolojik veya otoimmün hastalık öyküsü olanlar kontrol grubuna dahil edilmedi. Çalışma öncesi çalışmadan elde edilecek verilerin kullanılabilir ve değerlendirilebilir olması için alınan hasta sayısının yeterliliği açısından "Power Analizi" yapıldı. Toplamda 186 hasta hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan grup ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, malignite türleri kaydedildi. Çalışma protokolünün amacı, materyal ve metodları, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve Etik Kurallarına uygun olarak

tasarlandığına ilişkin Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 31.10.2016 tarihli ve 286 sayılı etik kurul onay belgesi alınmıştır.

2.2 Laboratuvar Parametreleri

Her hastadan yaklaşık 5 cc kan örneği alındı. Çalışma için antikoagülsüz tüpe alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum etiketlenmiş ependorf tüplere alınarak -30 °C' de saklandı. Hastaların demografik verileri ve malignite türleri bir forma kaydedildi. Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'nda çalışma için alınıp ayrılan serum örnekleri derin dondurucudan (-30 santigrat derece) alınıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Daha sonra örnekler RF türbidimetrik yöntemle (ROCHE-COBAS INTEGRA 400 plus), anti-CCP 2 makroeliza yöntemiyle (Abbott i System ARCHITECT) çalışıldı.

Anti-CCP'nin cut off değeri 5 IU/ml idi. Bu değer altında negatif üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi. RF'nin cut off değeri 15 IU/ml idi. Bu değer altında negatif üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi.

2.3 İstatistiksel Analiz

Tanıttıcı istatistik olarak sayı, yüzde, ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One sample Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Verilerin özetlenmesinde sayı, yüzde, ortalama±standart sapma kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip olan sayısal veriler için 2 bağımsız grup arasında Student's t independent testi uygulandı. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi, 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Kruskal-Wallis'e göre anlamlı çıkan gruplar arasında hangi grupta anlamlı fark olup olmadığına bakılmak üzere Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve $p < 0.013$ altı anlamlı kabul edilerek tekrar 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile test edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'ndan 66, Hematoloji Bilim Dalı'ndan 36 olmak üzere toplamda 102 ve kontrol grubu olarak da İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan 84 olmak üzere genel toplamda 186 adet gönüllü alındı.

Hastaların cinsiyetleri (kadın/erkek) Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grupta 47/55, kontrol grubunun ise 42/42 olup gruplar arasında istatistik olarak cinsiyet yönünden anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo-1).

Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grubunun yaş ortalaması 52,44±17.24, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 46,46±19,15 yıl olarak saptandı.

Grupların yaşları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo.1 Grupların demografik özellikleri

	Grup-1 n:102	Grup-2 n:84	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	47/55	42/42	0,474
Yaş(yıl)	52.44±17.24	46.46±19.15	0,093

Grup-1: Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grup
Grup-2: Kontrol grubu

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplamda 186 hastanın tamamında Anti-CCP negatif olarak saptandı.

RF ise Hematolojik malignitesi veya Solid organ tümörü olan grupta 12 (Hematolojik malignite:3, Solid organ tümörü:9), kontrol grubunda 10 olmak üzere toplamda 22 hastada pozitif saptandı. Gruplar arasında RF pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan hastalarda RF pozitifliği %11,76 olarak saptandı. Yalnızca hematolojik malignitesi olanlar arasında RF pozitifliği %8,33 ve yalnızca solid organ tümörü olanlar arasında RF pozitifliği %13,63 olarak saptandı. Kontrol grubunda RF pozitifliği %11,9 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar arasında RF pozitifliği olan hastalar ile RF negatif olan hastalar yaş açısından karşılaştırıldığında p değeri 0,998($p > 0.05$) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Biz bu çalışmamızda hematolojik malignite ve solid organ tümörü gelişen hastalarda RF ve anti-CCP sıklığını saptamayı planladık.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tamamında Anti-CCP negatif olarak saptandı. Hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan hastalarda RF pozitifliği %11,76 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise RF pozitifliği %11,9 olarak saptanıp arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yine hematoloji ve solid organ grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde de kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmadı. RF pozitif hastaların kanser türlerine göre incelendiğinde de herhangi bir kanser türünde artmış RF pozitifliği saptanmadı. RF-yaş açısından pozitif grup ile negatif grup karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmadı.

Bir hastalık için iyi bir serolojik belirteç, hastalık için yüksek özgüllükte olmalı ve o hastalığı diğer hastalıklardan ayırabilmelidir. Schellekens ve arkadaşlarının RA'lı hasta gruplarında, başka romatizmal hastalığı olan hastalarda, enfeksiyöz hastalığı olan kişilerde ve sağlıklı bireylerde anti-CCP'yi ölçtükleri orijinal çalışmalarında anti-CCP antikorlarının RA için çok özgül (% 98) olduğu sonucuna vardılar [12]. Diğer bir çalışmada Lee DM ve Schur PH RA için anti-CCP için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 66 ve % 99; RF için

% 72 ve % 80 olarak buldular [13]. Bizim de çalışmamızda romatolojik hastalık öyküsü olmayan veya romatolojik semptomu olmayan hastaları dahil ettiğimizden dolayı RA için Anti-CCP özgüllüğünün %100 olarak bulunduğunu söyleyebilir.

Paraneoplastik artritler açısından net tarama önerilerinin ve özgül laboratuvar testlerinin olmaması önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda anti-CCP ve RF antikörler bu açıdan yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve literatürde bu konu ile ilgili yayınlar gün geçtikçe artmaktadır. Artrit ayırıcı tanısı yapılan hastada RF ve Anti-CCP pozitifliği romatolojik nedenli artritler lehine bir bulgu olarak kabul edilmekle birlikte literatürde bildirilmiş RF veya Anti-CCP pozitif PA olguları da mevcuttur [14]. Larson ve arkadaşları akciğer kanseri olan bir hastada gelişen Anti-CCP pozitif paraneoplastik poliartrit vakası, Kumar ve arkadaşları ise pankreas kanserli bir hastada gelişen Anti-CCP pozitif paraneoplastik poliartrit vakası sunmuşlardır [14-15]. Kısacık ve arkadaşları ise 65 vakalık literatürün en geniş paraneoplastik artrit serisini sundukları çalışmalarında 15 hastada RF pozitifliği ve 7 vakada Anti-CCP pozitifliği belirtmişlerdir. Kontrol grubu olarak aldıkları 50 ERA hastasında ise 24 RF pozitifliği ve 29 anti-CCP pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada ERA grubunda anlamlı olarak RF ve Anti-CCP sıklığı yüksektir ($p<0.05$) [4].

RF ve Anti-CCP negatifliği dışında PA yı diğer romatolojik artritlerden ayırmada kullanılabilecek belirteçler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, artrit tutuluş tarzı ve hastalığın demografik özellikleri sayılabilir [16]. Özellikle hematolojik malignitelere sekonder gelişen PA olgularında LDH anlamlı olarak yüksek saptanmaktadır. Artrit tutuluş tarzı olarak ise PA olgularında genellikle mono-oligoartrit şeklinde olmaktadır. Son olarak PA genellikle 40-59 yaş arası hastalarda görülmektedir. Ayrıca PA da artrit ani başlangıç göstermekte ve klasik romatolojik tedavilere tam yanıt vermemektedir [17].

Şimdiye kadar PA patogenezi açıklamak için tutarlı bir teori ileri sürülmemiştir. Son yıllarda RA hastalarında kullanılan yeni bir antikör da mutasyona uğramış sitrüline vimentine karşı gelişmiş otoantikordur (Anti-MCV). Diğer antikörlerden farklı olarak Anti-MCV düzeyleri hastalık progresyonu ile de ilişkili bulunmuştur [18]. Diğer bir yandanda sitrüline vimentin, epitelyal kanserlerde önemli bir tümör antijeni olarak kabul edilmiştir. Ayrıca sitrüline vimentin ekspresyon eden kanser hücrelerine karşı T hücresi aracılı immün yanıtlar tanımlanmıştır ve bunlar anti-tümör yanıtlarını tetikler [19]. Bu nedenle PA'nın en azından bazı biçimleri, özellikle sitrüline edilmiş proteinlere karşı antikör tepkileri olanlar, sitrüline edilmiş tümör antijenlerine karşı bağışıklık tepkilerine dayanabilir [20]. PA'nın patogenezi tam olarak açıklayabilmek için daha fazla sayıda özellikle immünojenik temelde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmaya davet ettiğimiz hematolojik malignitesi veya solid organ tümörü olan hastaların tamamında Anti-CCP negatif olarak saptanırken, RF

pozitifliği %11,76 olarak saptanmıştır. Çalışmamız literatürde Anti-CCP nin malignitelere çalışıldığı en geniş seridir. Yeni bir test sayılabilecek Anti-CCP için sonuçların literatüre katılması değerlidir. Sonuçlarının PA serileri ile değerlendirilmesinde ve daha geniş serilerle çalışılmasında fayda vardır. Çalışmamızın dezavantajları arasında tüm malignite türlerinin çalışmaya dahil edilememesi ve eş zamanlı olarak PA olgularının çalışmaya dahil edilememesi sayılabilir. Çalışmaya daha çok malignite türünün dahil edilmesi ve daha geniş hasta popülasyonu ile çalışılması önerilmektedir. Ayrıca PA olguları da eklenerek daha kapsamlı bir çalışma yapılabilir.

4. Sonuç

Sonuç olarak paraneoplastik kanserli hastalarda hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve çok çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilir. Dolayısıyla birçok daldan hekim bu tablolarla karşılaşabilir. Özellikle ilk başvurusu paraneoplastik olan hastalarda altta yatan malignitenin erken dönemde saptanabilmesi açısından ve ölüme yol açabilecek derecede ciddi paraneoplastiklerin erken tanı ve tedavisinin hayat kurtarıcı olması dolayısıyla paraneoplastiklerin iyi bilinmesi önemlidir. Hematolojik malignite ve solid organ tümörü olan hastalarda RF ve Anti-CCP sıklığı normal popülasyona göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu durum PA ayırıcı tanısında kullanılan ve daha yaygın kullanılabilirliği araştırılan bu belirteçlerin artrit olmaksızın malignitelerle direkt ilişkili olmadığını düşündürülebilir. Ancak daha çok hasta ve farklı klinik tablolarda çalışmanın tekrarlanması farklı bilgiler verebilir. Çalışmamızı kısıtlı yapan bir nedende hematolojik malignitesi ve solid organ tümörü olan hastaları tek tek gruplar halinde çalışmamamızdır. Ancak kısa sürede yeterli hastaya ulaşılamayacağı için hastaları hematolojik malignitesi ve solid organ tümörü olan grup olarak tek grup halinde değerlendirmeye aldık. Yine belirli bir malignite türünde gelişmiş PA olgularının aynı maligniteye sahip kontrol grubu kullanılarak daha geniş serilerde çalışılması da faydalı olabilir.

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Bu çalışma 2016 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dr. Samet Alkan'ın İç Hastalıkları uzmanlık bitirme tezi olarak yapılmış ve kabul edilmiştir. Ulusal Tez Merkezi tarafından 2016 yıl ve 478176 numara ile onaylanmıştır.

Referanslar

1. Szekanez, E, Andras, C, Sandor, Z, et al., Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases, *Autoimmun Reviews*, 2006, 6, 42-47.
2. Bojinca, V, Janta, I, Rheumatic diseases and malignancies, *Maedica (Bucur)*, 2012, 7(4), 364-71.
3. Valeriano, J. Malignancy and rheumatic disease, *Cancer Control*, 1974, 236-244.
4. Kısacık, B, et al., Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series, *International journal of rheumatic diseases*, 2014, 17(6), 640-5.

5. Maibom-Thomsen, S.L, Trier, N.H, Holm, B.E, Hansen, K.B, Rasmussen, M.I, Chailyan, A, et al., Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes, *PLoS One*, 2019, 14(6), e0217624.
6. Wasserman, A, Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management, *American Family Physician*, 2018, 97(7), 455-462.
7. Rönnelid, J, Turesson, C, Kastbom, A, Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis- Laboratory and Clinical Perspectives, *Frontiers in Immunology*, 2021,12, 685312.
8. Yang, X, Cai, Y, Xue, B, Zhang, B, Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody combined with rheumatoid factor in rheumatoid arthritis in Asia: a meta-analysis, *Journal of Internal Medicine Research*, 2021, 49(9), 3000605211047714.
9. Allard-Chamard, H, Boire, G, Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis, *Clinical Laboratory Medicine*, 2019, 39(4), 525-537.
10. Mun, S, Lee, J, Park, M, Shin, J, Lim, M.K, Kang, H.G, Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis, *Arthritis research and therapy*, 2021, 23(1), 31.
11. Silvério-Antônio, M, Parlato, F, Martins, P, et al., Gastric Adenocarcinoma Presenting as a Rheumatoid Factor and Anti-cyclic Citrullinated Protein Antibody-Positive Polyarthritis: A Case Report and Review of Literature, *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 2021, 8, 627004.
12. Schellekens, G.A, Visser, H, de Jong, B.A.W, et al., The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide, *Arthritis Rheumatology*, 2000, 43, 155-163.
13. Lee, D.M, Schur, P.H, Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases, *Annals of the rheumatic diseases*, 2003, 62, 870-874.
14. Larson, E, Etwaru, D, Siva, C, et al., Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature, *Rheumatology International*, 2011, 31, 1635-8.
15. Kumar, S, Sethi, S, Irani, F, et al., Anticycliccitrullinated peptide antibody-positive paraneoplastic polyarthritis in a patient with metastatic pancreatic cancer, *American Journal of Medical Science*, 2009, 338, 511-2.
16. Van Boekel, M.A.M., Vossenaar, E.R, et al, Autoantibody Systems in Rheumatoid Arthritis: Specificity, Sensitivity and Diagnostic Value, *Arthritis Research*, 4, 87-93, 2002.
17. Kleinert, S, La Rosée, P, Krüger, K, Rheumatische Krankheitserscheinungen bei hämatologischen Neoplasien [Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms], *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2017, 76(Suppl 2), 38-45.
18. Zhu, J.N, Nie, L.Y, Lu, X.Y, Wu, H.X, Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2019, 57(11), 1668-1679.
19. Brentville, V.A, Metheringham, R.L, Gunn, B, et al., Citrullinated Vimentin Presented on MHC-II in Tumor Cells Is a Target for CD4+ T-Cell-Mediated Antitumor Immunity, *Cancer Research*, 2016, 76(3), 548-560.
20. Manger, B, Schett, G, Rheumatic paraneoplastic syndromes- A clinical link between malignancy and autoimmunity, *Clinical Immunology*, 2018, 186, 67-70.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(3): 375-380

Parkinson Hastalığında Spontan Göz Kırpma Sıklığını Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Investigation of Factors Affecting Spontaneous Blink Frequency in Parkinson's Disease

Esra Özkan^{1*}, Özgür Öztop Çakmak^{1,2}, Emine Şekerdağ Kılıç¹, Ceren Müşerref Şelte³, Yasemin Gürsoy-Özdemir^{1,2}

¹ Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye.

² Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

³ Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

e-mail: eozkan19@ku.edu.tr , ooztop@ku.edu.tr , esekerdag@ku.edu.tr , cerenselte@gmail.com , ygursoy@ku.edu.tr

ORCID:0000-0001-6503-8665

ORCID:0000-0003-3415-0332

ORCID:0000-0002-4292-9761

ORCID:0000-0002-6632-5735

ORCID:0000-0002-0860-8964

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra Özkan

Gönderim Tarihi / Received:31.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 04.08.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1062244

Öz

Giriş ve Amaç: Parkinson hastalığı (PH) beyinde dopaminerjik kayıpla giden nörodejeneratif bir hareket bozukluğudur. Spontan göz kırpma sıklığı (SGKS) da beyin dopamin kaynakları hakkında bilgi veren bir belirteç olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, Türkiye'deki Parkinson hastalarında spontan göz kırpma sıklığının ortaya konması, bu sıklığa etki eden faktörlerin araştırılması ve bir biyoelirteç olarak klinik PH alt tiplerini belirlemede SGKS'nin değerinin belirlenmesi için bu çalışmayı tasarladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız için Temmuz 2016-Temmuz 2021 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Nöroloji Bölümüne başvuran ve en az bir dakikalık muayene videosu mevcut olan 168 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Dosyalarından PH teşhisi olan 119 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 1 dakikadaki göz kırpma sayıları ile takip bilgileri arasındaki ilişki için analizler gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların medyan yaşı 60 (52-69) olarak saptanmıştır. Katılımcılardan 41 tanesi (%35) kadındır. Grubumuzun spontan göz kırpma sıklığı 12 (6-25)/dk olarak ölçülmüştür. Göz kırpma sıklığı ikili lojistik regresyon analizlerinde, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık klinik tipi ve l-dopa eşdeğer dozu ile beraber değerlendirildiğinde yaşla ilişkili bulunmuştur (p=0,021).

Sonuç: Sonuç olarak SGKS yaşla beraber düşüş göstermektedir. Parkinson hastalarında spontan göz kırpma sıklığı, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık klinik tipi ve kullanılan dopaminerjik ilaçların l-dopa eşdeğer dozundan bağımsız olarak hastanın yaşı ile ilişkilidir. Bu nedenle SGKS, Parkinson hastalığı popülasyonunda kategorizasyon için güçlü bir biyobelirteç olarak kullanılamaz.

Anahtar Kelimeler: Bradikinezi, L-dopa, Parkinson Hastalığı, Spontan Göz Kırpma Sıklığı.

Abstract

Objective: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative movement disorder with dopaminergic loss in the brain. Frequency of spontaneous eye blink (FSEB) is also known to be a marker that provides information about the brain's dopamine sources. In this context, we designed this study to reveal the frequency of spontaneous eye blink in Parkinson's patients from Turkey and to investigate the factors affecting this frequency. And also, we would like to show the power of FSEB in the differential diagnosis of PD clinical subtypes.

Materials and Methods: For our study, 168 patients who applied Koc University Neurology Department between 2016 July and 2021 July and had at least one-minute examination video were retrospectively scanned. One hundred nineteen patients diagnosed with PD from their files were included in the study. Analyzes were performed for the relationship between the patients' number of spontaneous eye blinks in 1 minute and the follow-up information. **Results:** The median age of the patients participating in our study was 60 (52-69) years. Forty-one (35%) were women. The frequency of spontaneous eye blink of our group was measured as 12 (6-25)/min. In regression analysis for blink frequency, age was found to be the predictor when evaluated together with sex, disease duration, clinical subtype, and l-dopa equivalent dose (P=0.021).

Conclusion: As a result, the frequency of spontaneous eye blink decreases with age. The frequency of spontaneous blink in patients with Parkinson's disease is associated with age, regardless of gender, disease duration, disease clinical subtype, and the l-dopa equivalent dose of dopaminergic drugs used. Therefore, FSEB cannot be used as a potent biomarker for categorization in the PD population.

Key Words: Bradykinesia, L-dopa, Parkinson's Disease, Spontaneous Eye Blink Frequency.

1. Giriş

Parkinson hastalığı (PH), en sık görülen nörodejeneratif hareket bozukluğudur [1]. Sıklığı gelişmiş toplumlarda %0,3'tür [2]. Klasik olarak rijidite, bradikinezi/akinezi, istirahatte tremor ve postüral instabilite bulguları ile ortaya çıkmaktadır [1]. Hastalar bu klinik bulgulara göre tremor dominant, bradikinezi dominant ve miks tip olmak üzere üç alt tip altında değerlendirilmektedir [3]. PH'de patolojik olarak substansia nigra pars kompakta bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı izlenmektedir. Bulguların şiddeti dopaminerjik kayıpla paralel seyretmekte ve tedavisi de nedeniyle uyumlu olarak eksik olan dopaminin yerine konulmaya çalışıldığı ilaçlarla yapılmaktadır [1].

Göz kırpma; istemli, refleks ve spontan olarak gerçekleştirilebilen; bir açılış, bir kapanış ve ikisi arasında bir bekleme periyodundan oluşan, stereotipik motor bir davranıştır [4]. Orbicularis oculi ve levator palpebrae superioris kaslarının antagonist aktivasyonu ile gerçekleştirilmektedir [4]. Spontan göz kırpma sıklığı (SGKS)'nin, santral dopamin düzeyleri ile paralel olduğu kabul edilmektedir [5]. Bu görüşü destekleyen bulgular, dopaminerjik tedavinin göz kırpma sıklığını arttırması ve bu bulgunun dopamin antagonistleri ile geri çevrilebilmesi, PH tanılı hastalarda SGKS'nin azalması, şizofreni teşhisli hastalarda ise artması, ayrıca şizofrenide dopamin antagonistlerinin SGKS düzeylerini normal seviyeye indiriyor olması olarak sıralanabilir [5]. Sağlıklı popülasyonda göz kırpma sıklığını inceleyen çalışmalarda 16-25/dk aralığında sonuçlar saptanmıştır [5], [6]. PH'de ise daha düşük olarak, 5-11/dk aralığında ölçülmüştür [4], [7]–[9]. Türkiye'den bu alanda yapılan tek çalışma mevcuttur ve 37 Parkinson hastasının dahil edildiği bu çalışmada SGKS, 9/dk olarak bildirilmiştir [10]. Subtalamik nukleusu hedefleyen derin beyin stimülasyonunun ve dopaminerjik tedavinin de SGKS'yi arttırdığı gözlemlenmiştir [4].

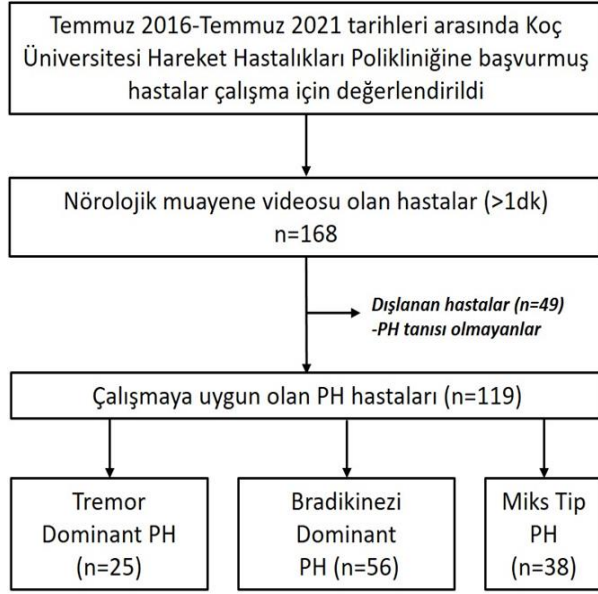
Göz kırpma sıklığı, son yıllarda PH literatüründe tekrar popülerlik kazanmıştır. Ucuz, invaziv olmayan yöntemlerle ve kolay ölçülebilir bir biyobelirteç olarak SGKS'nin Parkinson hastalarında motor durumu, plazma L-dopa seviyeleri kadar güçlü yordayabildiği bildirilmiştir [11]. Ayrıca hipomimiyi ölçen yüzeyel yüz elektromiyelografisi ile birlikte değerlendirildiğinde,

Parkinson hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırmada yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği kanıtlanmıştır [12]. Yine SGKS'nin sağlıklı kontrollerle PH hastalarını ayırt edebilme gücünün değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; 50 yaşından sonra SGKS'nin iki grupta da belirgin azaldığı saptanmış ve yararlı bulunmamıştır [8]. Görüntüleme çalışmaları, PH klinik alt tiplerinden bradikinezi dominant tipte, daha belirgin bir dopaminerjik kayıp olduğunu öne sürmektedir [13]. Bradikinezinin dopamin replasman tedavisine tremora göre daha iyi yanıt vermesi de bu bulguyu desteklemektedir [14]. Bu bağlamda beyin dopamin rezervi ile ilgili bir belirteç olarak SGKS'nin bradikinezi dominant tipte daha az olması beklenebilir.

Biz de bu retrospektif kohortta, Türkiye'den daha geniş bir PH örnekleminde göz kırpma sıklığının saptanmasını ve ek olarak hastaların öyküleri, muayene bulguları ve kullanmakta olduğu dopaminerjik ilaçların göz kırpma sıklığına etkisinin belirlenmesini amaçladık. Ayrıca bir biyobelirteç olarak göz kırpma sıklığının PH'de, bradikinezi dominant olan klinik tipte daha belirgin düşüş göstereceği, diğer alttiplerden olan tremor dominant ve miks tipten ayrımında yararlı bir biyobelirteç olacağı hipotezini sınamayı planladık

2. Materyal ve Metot

Çalışmamız için Temmuz 2016 tarihleri ile Temmuz 2021 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Nöroloji Departmanı Hareket Bozuklukları polikliniğine başvuran ve en az bir dakikalık muayene videosu çekilen tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Kriterlere uygun videosu olan 168 hastadan PH tanısı ile takip edilen 119 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma akış şeması Şekil 1'de özetlenmiştir. Hastaların muayene videoları, hasta tanılarına kör bir araştırmacı tarafından (CMŞ) bir dakikadaki spontan göz kırpma sıklığının saptanması açısından Free Speed Video 1.08 (Rzsoft, Minnesota, Amerika Birleşik Devletleri) programı ile yavaşlatılarak izlenmiştir. Videoda göz açma kapama, göz ve yüz hareketleri içermeyen muayeneler yapılırkenki 1 dakikalık bölüm seçilerek spontan göz kırpma sıklığı ölçülmüştür (1 dakikadaki toplam göz kırpma sayısı). Hastaların videolarına kör iki araştırmacı ise (EÖ, ÖÖÇ) hasta dosyalarından hastaların



Şekil 1. Araştırma akış şeması.

demografik verilerini ve nörolojik muayene bulgularını taramıştır. PH için nörolojik muayene bulguları UPDRS: (Unified PD Rating Scale, Birleşik PH Değerlendirme Ölçeği) ile bildirilmiştir. Ayrıca hastaların PH için kullandığı semptomatik ilaçlar dahil tüm ilaçların sayısı kaydedilmiştir. Tam ilaç şeması olan hastalar için literatürle uyumlu olarak levodopa (l-dopa) eşdeğer dozu hesaplanmıştır [15]. Hastalar göz kırpmaya sıklıklarına kör bir araştırmacı tarafından (ÖÖÇ), UPDRS 3. bölüm sonuçlarına göre PH klinik alt tiplerine atanmıştır. Tremor varlığı sorgulanan sorulardan, bradikinezi sorgulanan sorulara göre yüksek puan alanlar tremor dominant tip, yalnızca hafif ya da hiç tremor saptanmayanlar bradikinezi dominant tip, hem tremor hem de bradikinezi sorgulanan sorulardan benzer puanlar alanlar ise miks tip olarak kabul edilmiştir [3]. En son bütün data EŞK tarafından kodlanarak hastalara dair belirteçlerin olmadığı bir kitaplık oluşturulmuş ve sonraki analizler bu kaynak kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışma 2021.318.IRB1.144 sayılı karar ile Koç Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler yüzde ile, sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler aralığı) şeklinde sunulmuştur. Gruplar arasındaki nümerik farklılıklar Mann Whitney U ya da Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler ise ki-kare, Pearson ki-kare ya da Fisher exact testleri ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için Spearman Korelasyonu kullanılmıştır. Farklı değişkenlerin göz kırpmaya üzerine etkisinin değerlendirilmesi için ikili lojistik regresyon analizi kullanılmıştır (Kodlama şu şekilde yapılmıştır. Göz

kırpmaya sıklığı <median:0, ≥median:1). İki yönlü analizlerin istatistiksel olarak anlamlı olması için $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

3.Bulgular ve Tartışma

Çalışmamıza katılan 119 hastanın medyan yaşı 60 (52-69) olarak saptanmıştır. Katılımcılardan 41 tanesi (%35) kadındır. Spontan göz kırpmaya sıklığı çalışma grubumuzu oluşturan PH tanılı hastalar arasında 12 (6-25)/dk olarak saptanmıştır. SGKS'nin hastalık klinik alt tipleri ile ilişkisinin incelenmesi için çalışma grubumuz tremor baskın, bradikinezi baskın ve miks tip kliniği olanlar şeklinde 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. PH klinik alt tipleri arasında; yaş, cinsiyet başlangıç yaşı, hastalığın dominant elde başlama sıklığı, ek hastalık varlığı, ailede PH öyküsü, kullanılan ilaç sayısı, UPDRS skoru ve SGKS açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalık süresi ve kullanılan dopaminerjik ilaçların L-dopa eşdeğer dozu bradikinezi dominant tipte anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,029$). Çalışmamızın demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda PH aile öyküsü olan 36 hasta (%32) vardır. Aile öyküsü olup olmaması ile diğer değişkenler arasında fark saptanmamıştır. Hastalık başlangıç yaşı 55 (45-64) olarak saptanmıştır. Kullanılan medyan l-dopa eşdeğer dozu 597 (400-932) mg'dır. Yüksek doz kullananlar ve düşük doz kullananlar medyan değere göre iki kategoride incelendiğinde; motor bulguların ve motor komplikasyonların tayininde kullanılan UPDRS skalası III. ve IV. bölüm skorları yüksek doz kullananlarda daha fazla saptanmıştır ($p=0,005$, $p=0,042$). Ayrıca beklenileceği gibi L-dopa eşdeğer dozu yüksek olan kategoride hastalık süresi ve kullanılan ilaç adeti değişkenleri de daha yüksek saptanmıştır (her iki değişken için $p < 0,001$).

Çalışmamıza katılan kadın ve erkekler arasında çalışmamızdaki değişkenler açısından fark saptanmamıştır. Kadınlarda göz kırpmaya sıklığı 14 (9-31)/dk ile, erkeklerde saptanan sıklık olan 12 (4-22)/dk'ya göre daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır ($p=0,056$). Hastalık 52 hastada (%47) sağ taraflı, 53 hastada (%48) sol taraflı, 5 hastada (%5) ise orta hatta ya da iki taraflı başlamıştır. Hastaların %92'si sağ ellidir ve PH klinik tipleri arasında el tercihi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,179$).

Çalışma grubumuz, hastalık süresinin etkilerinin araştırılması için medyan hastalık süresi 4 yıl ve daha az olan hastalar ile 4 yıldan fazla olan hastalar olarak gruplandırılıp incelendiğinde; gruplar arasında yaş, cinsiyet, başlangıç tarafı, ailede PH öyküsü ve total UPDRS skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Daha uzun hastalık süresi olanlarda göz kırpmaya sıklığı daha düşüktür ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,061$). Daha uzun hastalık süresi olan grupta hastalık başlangıç yaşı daha genç olarak saptanmıştır ($p=0,044$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

	PH Klinik Tipleri			P değeri
	Tremor Dominant (n=25)	Bradikinezi Dominant (n=56)	Miks Tip (n=38)	
Yaş	60 (54-72)	60 (52-69)	61 (52-70)	0,766
Kadın Cinsiyet	7 (%28)	23 (%41)	11 (%29)	0,358
Başlangıç Yaşı	56 (42-68)	53 (43-62)	58 (48-66)	0,212
Hastalık Süresi (yıl)	5 (3-9)	6 (3-11)	3 (2-5)	0,002*
Dominant Tarafli Başlangıç	11 (%46)	14 (%29)	10 (%26)	0,439
Ek Hastalık	13 (%52)	26 (%50)	16 (%43)	0,750
Ailede PH	15 (%63)	38 (%73)	24 (%65)	0,572
Kullanılan ilaç sayısı	2 (2-4)	3 (2-4)	2 (2-3)	0,073
L-dopa ED (mg)	588(400-1238)	600(475-1050)	475(300-742)	0,029*
UPDRS Skoru	31 (12-42)	32 (28-43)	35 (26-47)	0,640
SGKS (n/dk)	14 (10-26)	13 (4-23)	12 (5-28)	0,532

ED: Eşdeğer doz, PH: Parkinson Hastalığı, SGKS: Spontan göz kırpm sıklığı, UPDRS: (Unified PD Rating Scale, Birleşik PH Değerlendirme Ölçeği). * p değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Ayrıca beklenileceği gibi hastalık süresi uzadıkça kullanılan ilaç sayısı ve hesaplanan l-dopa eşdeğer dozu daha yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0,003, p<0,001).

Grubumuzun göz kırpm sıklığı 12 (6-25)/dk olarak saptanmıştır. SGKS'nin medyan değerine göre gruplandırma yapıldığında az göz kırpan grupta yaş ve başlangıç yaşı daha ileri, UPDRS III skoru ise anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla p=0,011, p=0,022, p=0,009). Yaş ile göz kırpm sıklığı arasında negatif

yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır (r=-0,24, p=0,008). Yukarıda anlatıldığı gibi, literatürden göz kırpm sıklığına etki etmesi olası olan faktörlerden yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık klinik alt tipi ve l-dopa eşdeğer dozu hesaplanarak standardize edilmiş dopaminerjik ilaç dozu değişkenleri modellenerek, hangilerinin göz kırpm sıklığını yordadığının anlaşılabilmesi için yapılan ikili lojistik regresyon analizi sonucunda beşinden yaşın göz kırpm sıklığını belirleyen faktör olduğu sonucu ulaşılmıştır (p=0,021), Tablo 2.

Tablo 2. İkili lojistik regresyon analizinde spontan göz kırpm sıklığına etki eden faktörler

	Standardize β	Standardize β için %95 GA		P değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş	0,959	0,925	0,994	0,021*
Cinsiyet	0,567	0,256	1,258	0,163
Hastalık Süresi (yıl)	1,011	0,916	1,117	0,825
Baskın klinik tip	0,651	0,252	1,683	0,376
L-dopa Eşdeğer Dozu (mg)	1,000	0,999	1,001	0,965

GA: Güven aralığı. * p değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Bu çalışmada PH tanılı hastaları içeren retrospektif bir kohortta SGKS ölçülmüştür. SGKS, erkeklerde, bradikinezi baskın klinik tipte ve hastalık süresi daha uzun olanlarda düşme eğilimindedir. Ancak bu PH kohortunda SGKS'yi belirleyen ana etkenin hastanın yaşı olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışma bizim bilgimiz dahilinde, Türkiye'de Parkinson hastalarında spontan göz kırpm sıklığının geniş bir PH popülasyonunda araştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önce 37 Parkinson hastası ile yapılmış bir çalışmada SGKS, 9/dk olarak bildirilmiştir [10]. Ancak bu çalışmada muayene bulguları ve dopaminerjik medikasyonlar kaydedilmemiştir. Ayrıca önceki

çalışmalara göre daha geniş bir hasta grubunun dahil edilmesi, farklı yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi, muayene bulguları ve ilaç kullanım durumlarının etkilerinin ayırt edilebilmesine olanak sağlamıştır. Çalışmamızda PH hastalarında göz kırpması sıklığı 12/dk olarak saptanmıştır. Beklenildiği gibi literatürde sağlıklı kontroller için bildirilen sıklığa göre (16-25/dk) düşük olsa da, PH kohortlarında saptandan (5-11/dk) daha yüksek bir rakamdır. Bunun nedeni SGKS'nin dikkat gerektiren görevler sırasında artması olarak düşünülebilir [16]. Bu çalışmada da hastaların göz kırpmaları nörolojik muayene yapılırken ve klinisyen tarafından verilen yönergeleri takip etmeye ve uygulamaya çalışırken, yani dikkatlerinin arttığı bir koşulda ölçülmüştür.

Bu çalışma ayrıca literatürde PH klinik alttipleri tanısı için göz kırpması sıklığının ayırıcı tanıda değerinin tartışıldığı ilk makaledir. Hipotezimiz ile uyumlu olarak bradikinezi baskın tipte göz kırpması sıklığı daha az saptanmış ancak bu farkın ileri yaşın belirleyici etkisinden bağımsız bir belirleyen olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmada daha erken başlangıçlı (başlangıç yaşının medyan değeri olan 56 yaşından önce başlayan) PH olan hastalarda göz kırpması sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak erken başlangıçlı vakaların muayene edilip, videolarının kaydedildiği yaş 52 (48-58), geç başlangıçlı grubun ise 69 (64-74) olduğu değerlendirilirse, bu gruplandırma saptanan istatistiksel farkın, yaşın etkisi olduğu anlaşılacaktır. Paralel olarak ek hastalığı olanlar yaşça ileridir ve göz kırpması sıklıkları arasındaki fark o grupta hasta yaşının ileri olmasına bağlanmıştır.

Motor semptomların şiddeti ile ilişkili olan UPDRS III skorları da bu çalışmada göz kırpması sıklığı ile ters orantılı bulunmuştur. İlerleyen dopaminerjik yetmezliğin hem muayene bulgularını kötüleştirdiği hem de beyin dopaminerjik durumu hakkında bir belirteç olan SGKS'yi azalttığı yönünde yorumlanmıştır.

Daha önceki çalışmalarda dopaminerjik ajanların göz kırpması sıklığını arttırdığı gösterilmiştir [4], [5]. Oysa biz bu çalışmada kullanılan l-dopa eşdeğer dozu ile göz kırpması sıklığı arasında pozitif bir ilişki saptamadık. Bunun nedeni, SGKS ölçümü için değerlendirilen videoların çekildiği anlarda, hastaların ilaç kan düzeylerinin varyasyon göstermesi, öyküde kullandığını belirttiği ilaçların etkisini doğrudan yansıtmaması olabilir.

Parkinson Hastalığı ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Dolayısıyla çalışmamızda hastalık süresinin artması ile UPDRS skorlarının artma eğiliminde olması, kullanılan ilaç sayısı, L-dopa eşdeğer dozlarının ise artmış olması hastalıkla ilgili genel bilgilerimize uyumaktadır. Ayrıca daha yüksek L-dopa eşdeğeri ilaç kullanan hastalarda motor bulguların ve komplikasyonların derecelendirilmesi ile ilgili olan UPDRS skalası bölüm III ve IV sonuçlarının paralellik göstermesi de beklentilerimize uymaktadır.

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları vardır. Öncelikle çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve sağlıklı bir kontrol grubunu içermemektedir. Ayrıca SGKS ideal

olarak elektrookülografik çalışma ile değil, hasta videolarından elde edilen verilerle ölçülmüştür. Ayrıca kullanılan ilaçların L-dopa eşdeğer dozu dosyadan alınan bilgilere göre hesaplanmış, muayene anındaki plazma L-dopa seviyesi ölçümü çalışmamıza dahil edilememiştir. Son olarak retrospektif dizayndaki çalışmamızda, video çekimi ve klinik değerlendirmelerin her hasta için son ilaç dozundan belirli bir saat sonra yapılması sağlanamamıştır.

3. Sonuç

Parkinson Hastalığında spontan göz kırpması sıklığı yaşla beraber düşüş göstermektedir. Göz kırpması sıklığının, erkek cinsiyete sahip olmak, bradikinezi baskın tipte semptomların olması, motor bulguların şiddeti ve daha uzun hastalık süresi ile negatif bir ilişki göstermekte olduğu ancak ana belirleyenin hastanın yaşı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu açıdan Parkinson Hastalarını kendi içinde kategorize etmede ayırt edici gücü düşük olan bir belirteç olduğu düşünülebilir.

4. Teşekkür ve Bilgilendirme

Yazarlar ekibi dışında yardım alınmamıştır.

Referanslar

1. Balestrino, R, Schapira, A.H.V, Parkinson disease, *European Journal of Neurology*, 2020, 27, 1, pp27–42, doi: 10.1111/ene.14108.
2. Lee, A, Gilbert, R.M, Epidemiology of Parkinson Disease, *Neurologic Clinics*, 2016, 34, 4, 955–965.
3. Thenganatt M.A, Jankovic, j, Parkinson Disease Subtypes, *JAMA Neurology*, 2014, 71, 4, 499–504.
4. Bologna, M, Fasano, A, Modugno, N, Fabbrini, G, Berardelli, A, Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation and L-DOPA on blinking in Parkinson's disease, *Experimental Neurology*, 2012, 235, 1, 265–272.
5. Karson, C.N, Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems., *Brain*, 1983, 106 (Pt 3), 643–653.
6. Karson, C.N, Burns, R.S, LeWitt, P.A, Foster, N.L, Newman, R.P, Blink rates and disorders of movement, *Neurology*, 1984, 34, 5, 677–678.
7. Nakayama, T, Okano, M, Saitoh, Y, Uchiyama, T, Yatabe, K, Kawai, M, Decreased blink frequency in myotonic dystrophy, *Rinsho Shinkeigaku*, 1998, 38, 10–11, 945–947.
8. Chen, W.H, Chiang, T.J, Hsu, M.C, Liu, J.S, The validity of eye blink rate in Chinese adults for the diagnosis of Parkinson's disease, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2003, 105, 2, 90–92.
9. Korosec, M, Zidar, I, Reits, D, Evinger, C, Vanderwerf, F, Eyelid movements during blinking in patients with Parkinson's disease, *Movement Disorders*, 2006, 21, 8, 1248–1251.
10. Söğütü Sarı, E, et al., Tear Osmolarity, Break-up Time and Schirmer's Scores in Parkinson's Disease, *Turkish Journal of Ophthalmology*, 2015, 45, 4, 142–145.
11. Iwaki, H, et al., Using Spontaneous Eye-blink Rates to Predict the Motor Status of Patients with Parkinson's Disease, *Internal Medicine*, 2019, 58, 10, 1417–1421.
12. Maremmani, C, Objective assessment of blinking and facial expressions in Parkinson's disease using a vertical electro-oculogram and facial surface electromyography, *Physiological Measurement*, 2019, 40, 6, 65005.
13. Rossi C, et al., Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study, *European Journal of Neurology*, 2010, 17, 4, 626–630.
14. Marjama-Lyons, J, Koller, W, Tremor-predominant Parkinson's disease. Approaches to treatment, *Drugs Aging*, 2000, 16, 4, 273–278.
15. Schade, S, Mollenhauer, B, Trenkwalder, C, Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide, *Movement Disorders Clinical Practice*, 2020, 7, 3, 343–345.
16. Jongkees B.J, Colzato, L.S, Spontaneous eye blink rate as predictor

of dopamine-related cognitive function-A review., *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, 71, 58–82.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(3): 381-385

Antibiotic Resistance Patterns in Pediatric Urinary Tract Infections: A Comparison Between 2013-2015 and 2019-2021

Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Antibiyotik Direnç Paternleri: 2013-2015 ve 2019-2021 Arasında Bir Karşılaştırma

Esra Nagehan Akyol Önder^{1*}, Pelin Ertan¹

Manisa Celal Bayar University, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Turkey.

e-mail: esra.nagehan.7@hotmail.com, pelinertan@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-0321-2204

ORCID: 0000-0002-1882-5962

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra Nagehan Akyol Önder

Gönderim Tarihi / Received: 20.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02.06.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1076551

Öz

Giriş ve Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Bu çalışmanın amacı 2013-2015 ve 2019-2021 yılları arasında idrar kültürlerinin etiyoloji ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarını değerlendirmek, karşılaştırmak ve yıllar içindeki lokal epidemiyolojik farkı ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya üreme olan 1000 idrar kültürü (2013-2015 ve 2019-2021 dönemleri için 500'er kültür) ve antibiyogram sonuçları dahil edildi.

Bulgular: Her iki yıl aralığında da idrar kültürlerinde en çok saptanan üropatojenler *E. coli* ve *Klebsiella* türleri olarak bulundu. *E. coli* ve *Klebsiella* türleri ampisilin, amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, sefuroksim ve seftriakson'a karşı yüksek direnç göstermiştir. *E. coli*'nin ampisilin, amoksisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole direnç oranları sırasıyla %65, %46 ve %45 olarak bildirilmiş ve 2019-2021 yılları arasında anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$). Bu iki çalışma döneminde *Klebsiella*, *Proteus* ve *Enterococcus* türlerinin antibiyotiklere direnç oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: *E. coli*'ye karşı en sık kullanılan antibiyotikler olan ampisilin, amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazolün en yüksek direnç oranlarına sahip olduğu görüldü. İYE'lerde ampirik antibiyotik önerileri için yerel kılavuzları yeniden düzenlemek amacı ile antibiyotiklerin yerel duyarlılıklarını araştırmak önemlidir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik Tedavisi, Antimikrobal Direnç, Çocuk, İdrar Yolu Enfeksiyonu.

Abstract

Objective: Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common infections in children. The aim of this study was to assess and compare the etiology and antibiotic susceptibility results of urine cultures obtained between 2013-2015 and 2019-2021 and evaluate local epidemiologic differences over years.

Materials and Methods: A total of 1,000 samples with positive urine cultures (500 cultures each for the 2013-2015 and 2019-2021 periods) and antibiogram results were included in this study.

Results: The most grown uropathogens were *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in both two periods. *E. coli* and *Klebsiella* spp. showed high resistance to ampicillin, amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, cefuroxime, and ceftriaxone. The resistance rates of *E. coli* to ampicillin, amoxicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole were reported as 65%, 46%, and 45%, respectively and significantly increased in 2019-2021 compared to 2013-2015 ($p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p = 0.003$, respectively). There was no significant difference in the resistance rates of *Klebsiella*, *Proteus* and *Enterococcus* spp. to antibiotics during the two-study period.

Conclusion: It was observed that the most commonly used antibiotics, ampicillin, amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, against *E. coli* had the highest resistance rates. It is important to confirm the local susceptibility patterns of antibiotics to revise local guidelines in terms of empirical antibiotic recommendations in UTIs.

1. Introduction

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common bacterial infections in children [1]. In infants, UTIs are seen more frequently in boys (3.7%) than in girls (2%), but their incidence among girls increases after infancy [2], with 3-7% of girls and 2% of boys being infected with an UTI in their first seven years of life [3]. The frequency of recurrence within six to 12 months after the first UTI is 12-30% [3,4]. The most common pathogen is *Escherichia coli*, causing almost 80-90% of childhood UTIs [3]. This is followed by other Gram-negative bacteria, such as *Proteus* species (spp.), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., and *Pseudomonas aeruginosa* and Gram-positive pathogens, such as *Enterococcus* spp. [3-5]. Early diagnosis and appropriate treatment are essential to prevent the complications of UTIs, including renal scarring, hypertension, and renal dysfunction [6]. Symptomatic children with suspected UTIs should be treated with an empiric antibiotic while awaiting the results of urine culture [7]. Empiric antibiotic treatment should be based on local susceptibilities derived from local epidemiologic studies [8-10]. As a result of the inappropriate and widespread use of antibiotics in UTIs, antibiotic resistance has been increasing in recent years [11]. In order to increase treatment success and prevent antibiotic resistance, it is essential to continuously monitor local pathogen microorganisms causing UTIs and their antibiotic response pattern [9,11]. For this purpose, we assessed the demographic characteristics, UTI agents, and antibiotic resistance rates over two periods (2013-2015 and 2019-2021) in pediatric patients. We compared these two periods to evaluate local epidemiologic differences over years and change our preferences concerning the prescription of empiric antibiotics accordingly.

2. Materials and Methods

After obtaining approval from the local ethics committee, a total of 10,000 (4,620 in 2013-2015, 5,380 in 2019-2021) urine culture samples of patients who presented to our pediatric nephrology outpatient unit from September 2013 to 2015 and from September 2019 to 2021 were retrospectively analyzed, and 1,000 samples (500 for each period) with nitrite and leucocyte positive urine tests and positive urine cultures and antibiogram reports were included in the study. All the non-repetitive positive urine cultures were included in the sample regardless of the signs and laboratory findings of the patients. Patients with congenital anomalies of the urinary tract and nephrolithiasis were excluded. The samples were classified according to patient age and gender, uropathogen microorganisms, and antimicrobial susceptibility. Growth of >10⁵ single colonies (CFU/mL) in urine culture was considered as positive. Antimicrobial susceptibility testing of the urine cultures was performed with the disk diffusion method in accordance with the National Committee for Clinical Laboratory Standards. The examined antibiotics were ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid (AMC), trimethoprim-sulfamethoxazole

(TMP-SMX), cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, cefepime, cefixime, ciprofloxacin, nitrofurantoin, gentamicin, imipenem, meropenem, ertapenem, vancomycin, piperacillin/tazobactam, tetracycline, and fosfomycin.

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 26.0. The normality of the distribution of variables was assessed using a histogram and the Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk test. Continuous variables were reported as median and interquartile range (IQR) values when not normally distributed. Categorical variables were reported as numbers and percentages, and compared with the chi-square test. A p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1 Results

Overall, 1,000 positive urine cultures were evaluated in 594 female and 406 male children with a median age of 6 years (minimum:0.2, maximum:18, IQR: 3-9 years.). Before the age of 1 year, the male/female ratio was 1.9. Over 1 year, the male/female ratio decreased to 0.6.

Over the entire study period, the most commonly grown uropathogen was *E. coli* (675/1,000, 67.5%), followed by *Klebsiella* spp. (152/1,000, 15.2%), *Proteus* (48/1,000, 4.8%), *Enterococcus* (54/1,000, 5.4%), *Pseudomonas* (26/1,000, 2.6%), *Staphylococcus* (26/1,000, 2.6%), *Morganella* (10/1,000, 1%), and *Streptococcus* spp. (9/1,000, 0.9%). *E. coli* was found to be the most common uropathogen for UTIs in all age groups of children (59% in 0-≤1 year, 59% in 1-≤5 years, 75% in 5-≤10 years, 73% in 10-18 years).

Table 1 presents the demographic data and distribution of uropathogens according to the evaluation period. There was no significant difference between the two periods in terms of age and gender (p = 0.5 and p = 0.9, respectively).

Figure 1 shows the age distribution of the culture samples detected to have UTIs according to the evaluation period.

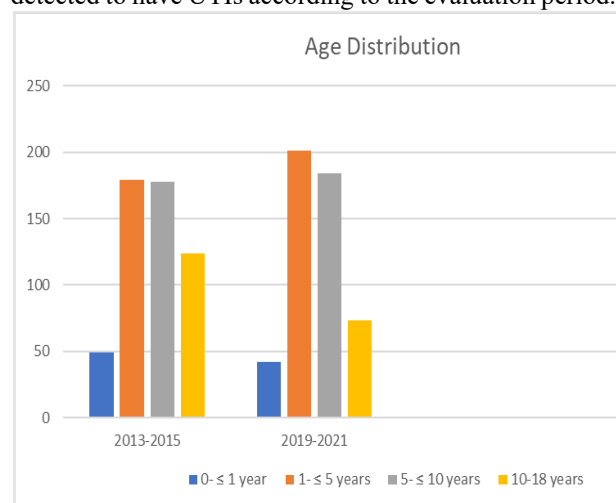


Figure 1. Age distribution of patients with urinary tract infections detected in culture samples

There was no significant difference between the two periods in relation to age groups ($p = 0.2$). Before the age of 1 years, the male/female ratio was 2.8 for 2013-2015 and 1.3 for 2019-2021 ($p = 0.12$). Over the age of 1 year, the male/female ratio decreased to 0.6 in both evaluation periods ($p = 0.6$).

The most detected uropathogens were *E. coli* and *Klebsiella* spp. in both periods. There was no significant difference between the two periods in relation to the rates of positivity for *E. coli* and *Klebsiella* spp. ($p = 0.08$ and $p = 0.86$, respectively). The rates of *Proteus* were significantly higher and *Enterococcus* spp. were significantly lower in the 2019-2021 period compared to 2013-2015 ($p = 0.008$ and $p = 0.005$, respectively) (Table 1).

Table 1. Demographic data and distribution of uropathogens according to the evaluation period

	2013-2015	2019-2021	P value
Age (min-max) (IQR)	6(0.2-18) (2.5-9)	6(0.3-16) (3-9)	0.5
Gender (Male/Female)	204/296	202/298	0.9
Uropathogen:			
<i>Escherichia coli</i>	325(65%)	350 (70%)	0.083
<i>Klebsiella</i> spp.	75 (15%)	77 (15.4%)	0.86
<i>Proteus mirabilis</i>	15 (3%)	33 (6.6%)	0.008
<i>Enterococcus</i> spp.	37 (7.4%)	17 (3.4%)	0.005
<i>Pseudomonas</i> spp.	13 (2.6%)	13 (2.6%)	0.98
<i>Staphylococcus</i> spp.	22 (4.4%)	4 (0.8%)	-
<i>Streptococcus</i> spp.	7 (1.4%)	2 (0.4%)	-
<i>Morganella morganii</i>	6 (0.8%)	4 (0.8%)	-

(min: minimum, max: maximum, IQR: interquartile range)

The antibiotic resistance pattern of the most seen uropathogens is presented in Table 2 by evaluation period. *E. coli* showed high resistance to ampicillin, AMC, TMP/SMX, cefuroxime, and ceftriaxone (59%, 33%, 32%, 28%, and 25%, respectively) while it remained susceptible to cefazolin, ciprofloxacin, meropenem, amikacin, and nitrofurantoin for the 2013-2015 period. The resistance rates of *E. coli* to ampicillin, AMC and TMP-SMX were reported as 65%, 46%, and 45%, respectively and significantly increased in 2019-

2021 compared to 2013-2015 ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, respectively).

Klebsiella spp. were found to be resistant to ampicillin, TMP/SMX, AMC, cefuroxime, and ceftriaxone at the rates of 88%, 39%, 27%, 27%, and 25%, respectively while it remained 100% susceptible to amikacin and meropenem for the 2013-2015 period. The resistance rates of *Klebsiella* spp. to ampicillin, AMC, and TMP-SMX were reported as 76%, 39%, and 25%, respectively for 2019-2021. There was no significant difference between the two evaluation periods in terms of the resistance rates of *Klebsiella* spp. to ampicillin and AMC ($p = 0.9$ and $p = 0.165$, respectively) while a significant decrease was observed in the resistance rate of *Klebsiella* to TMP-SMX ($p = 0.043$) from 2013-2015 to 2019-2021. *Proteus* and *enterococcus* spp. were found to be resistant to ampicillin, TMP/SMX, and AMC in 2013-2015. There was no significant difference in the microorganism resistance rates of *Proteus* and *Enterococcus* spp. to antibiotics between the two evaluation periods (Table 2).

3.2 Discussion

UTIs are common in children and their diagnosis is based on the detection of causative uropathogens in urine culture [1,3]. In suspected cases, it is recommended to start early empirical antibiotic therapy until urine culture results are obtained in order to avoid complications related to UTIs [2,3,5]. Increased antibiotic resistance is one of the major problems in the treatment of UTIs [9,10]. Also, broad-spectrum antibiotics prescribed for non-bacterial infections or infections for which narrow-spectrum drugs are indicated and recommended increases drug resistance. Many children receive antibiotic prescriptions indicating an incorrect total daily dosage or fractioning or for a period of time significantly longer than needed [14]. Therefore, it is important to predict antibiotic resistance when prescribing empiric antibiotics.

In our retrospective study, the most common isolated uropathogens were *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. and *Enterococcus* spp., and female gender was predominant, which is in line with previous studies [8,13-16]. The antibiotic resistance rates of *E. coli* were previously reported as 44-89% for ampicillin, 43-61% for TMP-SMX, and 28-65% for AMC in studies conducted in Turkey [15,16]. This is consistent with the results of our study. Ahmed et al. detected a rising resistance for *E. coli* to AMC and TMP from 2002-2008 to 2009-2019 [17]. We also found that the resistance rates of *E. coli* to ampicillin, AMC, TMP-SMX, and cefazolin significantly increased in 2019-2021 compared to 2013-2015. These antibiotics are the most prescribed antibiotics in pediatric infections. Routine and improper use in various infectious disease along with easy availability of antibiotics is one of the reasons in antimicrobial resistance [17]. Therefore, these antibiotics should be carefully used in the empiric treatment of UTIs caused by *E. coli*. We also determined that *E. coli* had lower rates of resistance to amikacin, meropenem, and nitrofurantoin, as also reported by Samancı et al. [15] and

Ahmed et al. [17]. Oral antibiotics such as ampicillin, MC, TMP-SMX are prescribed more frequently than parenterally administered agents such as amikacin and meropenem, as they are more appropriate for their ease of use in children receiving empirical therapy for UTI. Therefore, while resistance to these orally administered antibiotics has increased over the years, resistance to parenteral agents may have decreased relatively. In the current study, *Klebsiella* spp. were reported the second most common uropathogens detected in culture samples. The resistance rates of *Klebsiella* to ampicillin, AMC, TMP-SMX, cefuroxime, and nitrofurantoin were found to be high, similar to previous studies in the literature [15, 18]. In addition, we observed that *Klebsiella* had low rates of resistance to amikacin and meropenem, which is in agreement with the findings of Duicu et al. and İdil et al. [13, 19]. We found no significant increase in the antibiotic resistance rates of *Klebsiella* spp. from 2013-2015 to 2019-2021. There was even a significant decrease in the resistance of *Klebsiella* spp. to TMP-SMX in the 2019-2021 period. The increase in number of carbapenemase producing *Klebsiella* spp. in UTI can be responsible for the decrease in recent years. Therefore, TMP-SMX, which is also effective against these isolates, is regarded as an appropriate treatment option [20].

The antibiotic resistance rates of *Proteus* spp. to ampicillin (48.9%), TMP-SMX (44%), and nitrofurantoin (99.2%) were in agreement with those reported by Cag et al. [16]. We also similarly found that the antibiotics resistance rates of *Proteus* spp. increased from 2013-2015 to 2019-2021, but this increase was not statistically significant. However, these species were determined to be still susceptible to cefuroxime, ceftriaxone, amikacin, and meropenem.

Similar to Cag et al., we detected a high resistance rate of *Enterococcus* spp. to ampicillin. There was no significant difference in the microorganism resistance rates of *Enterococcus* spp. to antibiotics between 2013-2015 and 2019-2021.

The National Institute for Health and Care Excellence Clinical Guidance pathway (CG54) for UTIs in childhood recommends AMC and TMP-SMX as first-line therapy [8]. The Italian recommendations in febrile UTIs also indicate AMC as a first-line treatment in childhood febrile UTIs [21]. However, the rising resistance rates of these antibiotics in recent years calls into question the use of these antibiotics as empirical treatment. Accordingly, the European Society for Paediatric Urology (ESPU) and the European Association of Urology (EAU) also recommends a third-generation cephalosporin in uncomplicated pyelonephritis [22]. We use second or third generation cephalosporin in empirical treatment of UTI in our clinical practice.

The limitations of our study are retrospective nature dependent upon patient data from electronic health record. The analysis of positive urine cultures and antibiotic resistance patterns was performed without clinical correlations.

Table2. Antibiotic resistance pattern of the uropathogens by years

Antibiotic	E. Coli			K.Pneumoni			Proteus mirabilis			Enterococcus		
	2013-2015 (n = 325)	2019-2021 (n = 350)	p value	2013-2015 (n = 75)	2019-2021 (n = 77)	p value	2013-2015 (n = 15)	2019-2021 (n = 33)	p value	2013-2015 (n = 37)	2019-2021 (n = 17)	p value
Ampicillin	192 (59%)	229 (65%)	<0.001	66 (88%)	59 (76%)	0.9	4 (27%)	12 (36%)	0.34	15 (40%)	8 (47%)	0.5
AMC	108 (33%)	160 (46%)	<0.001	20 (27%)	30 (39%)	0.165	0	5 (15%)	-	1 (14%)	1 (5.9%)	1
TMP-SMX	103 (32%)	156 (45%)	0.003	29 (39%)	19 (25%)	0.043	2 (13%)	12 (36%)	0.178	5 (14%)	6 (35%)	0.2
Cefazolin	5 (1.5%)	12 (3.4%)	0.6	1 (1.3%)	5 (6%)	0.38	3 (20%)	3 (9%)	-	0	0	-
Cefuroxime	91 (28%)	96 (27%)	0.37	20 (27%)	23 (30%)	0.436	3 (20%)	2 (6%)	0.345	2 (5.4%)	3 (18%)	0.5
Ceftriaxone	81 (25%)	42 (12%)	0.85	19 (25%)	12 (16%)	0.3	0	0	-	1 (2.7%)	1 (5.9%)	-
Ciprofloxacin	30 (9.2%)	26 (7.4%)	0.7	7 (9.3%)	8 (10%)	0.26	0	1 (3%)	0.53	1 (2.7%)	1 (5.9%)	0.6
Fosfomycin	3 (0.9%)	0	-	8 (11%)	1 (1.3%)	0.7	1 (6.7%)	1 (3%)	1	0	0	-
Gentamicin	43 (13%)	53 (15%)	0.73	12 (2.7%)	10 (13%)	0.49	0	3 (9%)	-	1 (2.7%)	2 (12%)	0.1
Meropenem	2 (0.6%)	0	-	-	-	-	0	1 (3%)	-	-	-	-
Nitrofurantoin	19 (5.8%)	21(6%)	0.42	11 (15%)	18 (23%)	0.007	7 (47%)	22 (67%)	0.173	0	0	-

(AMC: amoxicillin clavulanic acid, TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole)

4. Conclusion

Antibiotic resistance is rising due to the misuse or overuse of antibiotics worldwide. In order to prevent antibiotic resistance, the most appropriate narrow-spectrum antibiotic should be selected considering its susceptibility pattern. According to the results of the current study, ampicillin, AMC, and TMP-SMX should be preferred in empiric treatment if urine culture is already available. It is essential to determine the local resistance of uropathogens to antibiotics to establish local guidelines in empiric therapy for UTIs.

References

1. Simões E, Silva, A.C, Oliveira, E.A, Mak, R.H, Urinary tract infection in pediatrics: an overview, *Jornal de Pediatria*, 2020, 96, Suppl 1, 65-79.
2. 't Hoen, L.A, Bogaert, G, Radmayr, C, et al., Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children, *Journal of Pediatric Urology*, 2021,17(2), 200-207.
3. Becknell, B, Schober, M, Korbelt, L, Spencer, J.D, The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2015,13,81-90.
4. Dai, B, Jia, J, Mei, C, Long term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systemic review and meta-analysis, *Archives of Disease in Childhood*, 2010, 95(7), 499-508.
5. Simões e Silva, A.C, Oliveira, E.A, Update on the approach of urinary tract infection in childhood, *Jornal de Pediatria*, 2015, 91(6 Suppl 1), S2-10.
6. Coulthard M.G, Lambert H.J, Vernon S.J, et al., Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits, *Archives of Disease in Childhood*, 2014, 99(4), 342-347.
7. Awais, M, Rehman, A, Baloch, N.U, et al., Evaluation and management of recurrent urinary tract infections in children: State of the art, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2015, 13(2), 209-231.
8. NICE. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. CG54. [Clinical guideline]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2007. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG054>. (Accessed 01.01.2022).
9. Butler, C.C, O'Brien, K, Wootton, M, et al., DUTY Study Team. Empiric antibiotic treatment for urinary tract infection in preschool children: susceptibilities of urine sample isolates, *Family Practice*, 2016, 33(2), 127-132.
10. Delbet, J.D, Lorrot, M, Ulinski, T, An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2017, 18, 1619-1625.
11. Mahony, M, McMullan, B, Brown, J, Kennedy, S.E, Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children, *Pediatric Nephrology*, 2020, 35(9), 1563-1573.
12. Hodson, E.M, Craig, J.C, Urinary tract infection. In: E.D. Avner (Ed.) *Pediatric Nephrology*. 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016, pp. 1695-1715
13. Duicu, C, Cozea, I, Delean, D, Aldea, A.A, Aldea, C, Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in children from Central Romania, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(1), 748.
14. Esposito, S, Biasucci, G, Pasini, A, et al., Antibiotic Resistance in Paediatric Febrile Urinary Tract Infections, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2021, S2213-7165(21)00253-8.
15. Samancı, S, Çelik, M, Köşker, M, Antibiotic resistance in childhood urinary tract infections: A single-center experience, *Turk Pediatri Arsivi*, 2020, 55(4), 386-392.
16. Cag, Y, Haciseyitoglu, D, Ozdemir, A.A, Cag, Y, Antibiotic Resistance and Bacteria in Urinary Tract Infections in Pediatric Patients, *Medeniyet Medical Journal*, 2021, 36(3), 217-224.
17. Ahmed, M, Long, W.N.W, Javed, S, Reynolds, T, Rising resistance of urinary tract pathogens in children: a cause for concern, *Irish Journal of Medical Science*, 2022, 191(1), 279-282.
18. Thaulow, C.M, Lindemann, P.C, Klingenberg, C. Antibiotic resistance in paediatric UTIs in Norway. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*, 2021, 141(10).
19. İdil, N, Candan, E.D, Rad, A.Y, A Retrospective Study on Urinary Tract Infection Agents Isolated from Children and Their Antibiotic Susceptibility, *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 2020, 48(3), 265-274.
20. Bedenić, B, Sardelić, S, Bogdanić, M, Zarfel, G, Beader, N, Šuto, S, Krilanović, M, Vraneš, J. Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) in urinary infection isolates. *Archives of microbiology*, 2021, 203(4), 1825-1831.
21. Ammenti, A, Alberici, I, Brugnara, M, et al., Italian Society of Pediatric Nephrology. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children, *Acta Paediatrica*, 2020, 109(2), 236-247.
22. EAU guidelines in paediatric urology. Urinary tract infections in children. Chapter 3.8,2020;30-38. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESPU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2020.pdf> (accessed 10.02.2022).

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(3): 386-392

Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Farklı Optik Koherens Tomografi Morfolojileri Üzerindeki Etkisi

Effect of Intravitreal Ranibizumab Injection on Different Optical Coherence Tomographic Patterns of Diabetic Macular Edema

Muhammed Altinisik^{1*}, Havvanur Bayraktar², Arif Koytak³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

²Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye.

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

e-mail: dr.maltinisik@gmail.com , havvanurbayraktar91@gmail.com, akoytak@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-0239-0180

ORCID: 0000-0001-5849-6633

ORCID: 0000-0002-5911-7065

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Muhammed Altinisik

Gönderim Tarihi / Received: 20.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1090312

Öz

Giriş ve Amaç: Spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile belirlenen farklı paternlerdeki diyabetik makula ödemi (DMÖ) olgularında intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonunun erken dönem etkinliğini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Tek doz İVR uygulanmış nonproliferatif diyabetik retinopatiye sekonder DMÖ olguları retrospektif olarak analiz edildi. Klinik anlamlı santral DMÖ'sü olan ve santral fovea kalınlığı (SFK) ≥ 250 μm olan gözler çalışmaya dahil edildi. Olgular SD-OKT morfolojisine göre; süngerimsi diffüz retina kalınlaşması (DRK), kistoid makula ödemi (KMÖ) ve seröz retina dekolmanı (SRD) gruplarına ayrıldı. Gruplar enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası birinci ay kontrollerinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), SFK ve total makula volümü (TMV) değişimi açısından karşılaştırıldı. SFK değişimi üzerindeki başlangıç SFK değerlerinin etkisini dışlamak için ANCOVA analizi ve gruplar arasında randomizasyon yapılarak alt analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 101 olgu (44 DRK, 40 KMÖ ve 17 SRD) dahil edildi. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi ($p > 0,05$). Başlangıç EİDGK ve TMV değerleri arasında anlamlı fark yok iken ($p > 0,05$), başlangıç SFK değerleri büyükten küçüğe doğru sırası ile SRD, KMÖ ve DRK şeklinde sıralandı ($p < 0,001$). Enjeksiyon sonrası EİDGK ve TMV, gruplar arasında benzer oranda değişim gösterdi ($p = 0,32$ ve $0,35$ sırası ile). SFK açısından ise, iyiden kötüye doğru sırası ile SRD (%37), KMÖ (%23) ve DRK (%13) şeklinde bir azalma tespit edildi ($p < 0,001$). Gruplar, başlangıç SFK etkisinden arındırılmak için randomize edildiğinde de bu anlamlılık korundu ($p = 0,04$).

Sonuç: DMÖ olgularında, İVR'ye en iyi anatomik cevap SRD olgularında gözlenebilir. Erken dönemde EİDGK'deki artış, gruplar arasında benzerdir. SRD ve iyi anatomik cevabın analiz edilmesi ve fonksiyonel sonuçları açısından uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik makula ödemi, Kistoid makula ödemi, Optik koherens tomografi, Ranibizumab, Seröz retina dekolmanı.

Abstract

Objective: To compare the early therapeutic effect of intravitreal ranibizumab (IVR) injection in eyes with diabetic macular edema (DME) of different patterns determined by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Materials and Methods: Medical records of nonproliferatif diabetic retinopathy (NPDR) patients who had a single IVR injection for DME were analyzed retrospectively. Eyes with a clinically significant DME and a central foveal thickness (CFT) ≥ 250 μm determined by SD-OCT were included. Best-corrected visual acuity (BCVA), CFT and

total macular volume (TMV) values before and after the injection were recorded. Eyes were divided into sponge-like diffuse retinal thickening (DRT), cystoid macular edema (CME) and serous retinal detachment (SRD) groups according to SD-OCT. Sub-analyses were performed to exclude the effect of baseline CFT disparity. **Results:** A total of 101 eyes (44 DRT, 40 CME and 17 SRD) were included in the study. While there was no difference between the baseline BCVA and TMV values ($p>0.05$), the CFT values were ranked as SRD, CME and DRK ($p<0.001$). There was no significant difference regarding the change in BCVA and TMV ($p=0.32$ and 0.35 respectively). Both SRD and CME groups showed greater reductions (37% vs 23%) in CFT than DRT group (13%) ($p<0.001$). This significance was also maintained when groups were randomized to be free of the bias associated baseline CFT values ($p = 0.04$).

Conclusion: In DME cases, the best anatomical response to IVR can be observed in SRD cases. The increase in BCVA in the early period is similar between the groups.

Keywords: Cystoid macular edema, Diabetic macular edema, Optical coherence tomography, Ranibizumab, Serous retinal detachment.

1. Giriş

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopati (DRP) olgularında görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, iç ve/veya dış retina kan bariyerlerinin bozulması, vasküler geçirgenliğin artması, arka hyaloid yapışıklıkları ve retina pigment epitelindeki bozuklukların intraretinal veya subretinal sıvı birikimine yol açarak DMÖ'ye neden olabileceği bildirilmiştir.[1] DMÖ'de birinci basamak tedavi, intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonlardır.[2] Ranibizumab, VEGF'yi inhibe eden bir monoklonal antikor fragmanıdır ve DMÖ olgularında anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir.[2, 3] Fakat aynı ajana karşı, farklı yanıtlar alınması, tedavinin sonuçlarını etkileyen olası biyobelirteçlerin ve bunların altında yatan patofizyolojik mekanizmaların araştırılmasına yol açmıştır.[4, 5] Spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT), bu anlamda, DMÖ'nün ayrıntılı morfolojik analizine olanak tanımış ve çeşitli biyobelirteçlerin ve morfolojik sınıflandırmaların ortaya çıkmasını sağlamıştır.[6] DMÖ'nün genel kabul gören ilk OKT tabanlı morfolojik sınıflandırması Otani ve ark.[7] tarafından, süngerimsi diffüz retina kalınlaşması (DRK), kistoid makula ödemi (KMÖ) ve seröz retina dekolmanı (SRD) şeklinde yapılmıştır. Retinanın diffüz kalınlaşması olarak tanımlanan DRK'nın, dış pleksiform tabakadaki Müller hücrelerinin intrasitoplazmik şişmesinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. KMÖ ise Müller hücrelerinin likefaksiyon nekrozuna uğraması sonucunda kistoid boşlukların oluşması ile karakterizedir. SRD, sınırlanmış bir retina dekolmanı alanında subfoveal sıvı birikimi olarak tanımlanır.[1]

Bu paternlerin patofizyolojisi, floresein anjiyografi bulguları ve görme keskinliği ile ilişkileri araştırılmış, DMÖ'nün, bu morfolojik alt tiplere göre, aynı tedaviye farklı cevaplar verdiği ve DMÖ tedavisinin bu morfolojik paternlere göre standardize edilebileceği speküle edilmiştir.[8] SRD'nin, morfolojik bir alt grup olarak tanımlanması yerine, bir komorbidite olarak tanımlanmasını önerenler olduğu gibi, görsel prognoz bu morfolojik gruplar yerine daha çok dış retinal katmanlardaki yapısal hasarla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da yayınlanmıştır.[9] Öte yandan bu

morfolojik paternlerin birlikte bulunduğu miks olgular konusundaki yaklaşım farklılıkları, son dekatta tanımlanan yeni biyobelirteçler ve gruplar arasındaki başlangıç değerlerinin bazı çalışmalarda randomize edilmemiş olması çelişkili sonuçlara yol açmıştır.

Makula ödeminin her bir morfolojik alt tipinin, bazı ortak özellikleri bulunmasının yanı sıra, farklı tedavi yanıtlarından sorumlu olabilecek kendine özgü patofizyolojik yönleri olması muhtemeldir. Bunun aydınlatılması için yeni biyobelirteçler, bazal klinik ve demografik veriler açısından grupların randomize edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, farklı paternlerdeki DMÖ olgularının tek doz intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonuna verdikleri anatomik ve fonksiyonel yanıtların bu anlamda karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem:

Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalınarak gerçekleştirildi ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22/430 sayılı kararı ile onaylandı. Hastalardan aydınlatılmış yazılı onam formları alındı.

DMÖ tedavisi için İVR enjeksiyonu uygulanan non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olguları retrospektif olarak incelendi. Öncesinde tedavi naif olup, tek enjeksiyon sonrası birinci ay kontrollerinde tam oftalmolojik muayeneleri ve SD-OKT görüntülemeleri olan DMÖ olguları çalışmaya dahil edildi. SD-OKT ile santral fovea kalınlığı (SFK) 250 mikron ve üzerinde tespit edilen, SD-OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı gözlenen olgular DMÖ olarak kabul edildi. Aynı hastanın her iki gözü de dahil edilme kriterlerini karşılıyorsa, rastgele seçilen tek gözü çalışma kapsamında değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların enjeksiyondan hemen önce ve 4 hafta sonra Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK, ön segment ve fundus muayene bulguları, SD-OKT (Spectralis OKT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile değerlendirilen SFK ve total makula volümü (TMV) ölçümleri kaydedildi. Tüm olguların enjeksiyon öncesine ait SD-OKT görüntülemeleri mevcuttu. Demografik özellikler ve görüntülemenin yapıldığı zamandan 3 ayı geçmeyecek

şekilde, hemoglobinA1c (HbA1c) düzeyleri ile ilgili klinik veriler kaydedildi.

Çalışmanın dışlama kriterleri; proliferatif diyabetik retinopati (PDR), oküler cerrahi veya travma öyküsü, özgeçmişinde herhangi bir intravitreal veya perioküler enjeksiyon veya lazer fotokoagülasyon uygulanmış olması; eşlik eden diğer oküler patolojilerin (glukom, üveit, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu vb.) varlığı, vitreoretinal cerrahi öyküsü, diyabet dışında diğer sistemik hastalığı olması ve SD-OKT görüntülemenin güvenilirliğini etkileyen ortam opasitelerinin varlığı olarak belirlendi. SD-OKT kesitlerinde vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran, iç retinal tabakaların disorganizasyonu (DRIL), elipzoid zon (EZ) defekti ve eksternal limitan membran (ELM) defekti saptanan gözler çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, takip döneminde lazer fotokoagülasyon gibi ek tedaviler uygulanan gözler de çalışma dışı bırakıldı.

Intravitreal ranibizumab enjeksiyonu

Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullarda uygulandı. Topikal anestezi, en az üç damla %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon) damlatılarak elde edildi. Oküler yüzey temizliği %5'lik povidon-iyot çözeltisi ile yapıldı. 0.05 mg/0.05 mL (Lucentis®, Novartis) 30 gauge iğne kullanılarak limbusun 4 mm gerisinden (psödofovakik gözlerde 3,5 mm) vitreus içine enjekte edildi. Son olarak, enjeksiyon bölgesine %5'lik povidon iyot damlası damlatıldı.

OKT ölçümleri ve DMÖ'nün sınıflandırılması

Çalışmaya dahil edilen tüm gözler SD-OKT'deki maküla ödemi morfolojisine göre süngerimsi DRK, KMÖ ve SRD olarak gruplara ayrıldı (Resim 1). Birden fazla ödem paterni mevcut olan gözler açıkça baskın paternin ait olduğu gruba dahil edildi. Birden fazla ödem paterninin mevcut olduğu ve hiçbirinin açık bir şekilde baskın olmadığı gözler çalışma kapsamına alınmadı. Tüm değerlendirmeler iki araştırmacı (M.A. ve H.B.) tarafından değerlendirildi. Görüş farklılığı durumunda üçüncü araştırmacı söz konusu SD-OKT görüntülemesini değerlendirdi (A.K.).

İVR enjeksiyonunun üç farklı DMÖ alt grubu üzerindeki terapötik etkisindeki farklılıkları değerlendirmek için, enjeksiyon öncesi ve sonrasına ait EİDGK, SFK ve TMV değerleri arasındaki farklar ile SFK ve TMV değerlerindeki değişim yüzdeleri karşılaştırıldı. Parametrelerdeki mutlak azalma enjeksiyon öncesi ve kontrol muaynesinde ölçülen değerler arasındaki fark olarak tanımlandı. Değişkenlerin azalma oranı (%), mutlak azalma / bazal değer × 100 olarak tanımlandı. SFK, fovea merkez olacak şekilde 1-mm çapındaki daire içindeki retinanın ortalama kalınlığı; TMV ise makülada 6x6 mm alandaki toplam hacim olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Tüm bulgular ve parametrelerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. EİDGK ölçümleri istatistiksel analiz için minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) birimine dönüştürüldü. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Her grup için enjeksiyon öncesi ve sonrasına ait sürekli veriler eşleştirilmiş t-testi

veya Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Üç grubun verilerinin karşılaştırılması varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirildi. Enjeksiyon öncesi başlangıç SFK değerlerinin farklılığından kaynaklanan biası minimize etmek için 2 yöntem ile alt analiz yapıldı. Öncelikle başlangıç değerlerini kontrol ederek enjeksiyon sonrası değerleri analiz etmek için, başlangıç değerleri kovaryant faktör olarak kabul edilip kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldı. Gruplar arasında başlangıç değerleri ile değişim arasındaki ilişkinin gösterildiği regresyon eğrilerinin homojenitesine bakıldı. İkinci bir alt analiz olarak da başlangıç SFK değerleri 350-500 mikron arasında olan olgular seçilerek, başlangıç SFK değerleri eşitlendikten sonra gruplar karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmaya 44 DRK, 40 KMÖ ve 17 SRD olgusu olmak üzere toplam 101 göz dahil edildi. Gruplarda yer alan olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Üç grup arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı, hastalık süresi ve lens durumu açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05 bütün değerler için).

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	DRK (n=44)	KMÖ (n=40)	SRD (n=17)	p değeri
Yaş (yıl)	60.41 ± 7.33	59.3 ± 8.78	59.06 ± 7.28	0.75 ^a
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	31/13	25/15	11/6	0.73 ^b
Göz (Sağ/Sol)	21/23	26/14	11/6	0.22 ^b
Lens (Fakik/PF)	29/15	32/8	12/5	0.35 ^b
Diyabet süresi (yıl)	13.59 ± 4.87	14.12 ± 4.56	13.87 ± 5.43	0.37 ^a

DRK: Diffüz retina kalınlaşması; KMÖ: Kistoid maküla ödemi; SRD: Seröz retina dekolmanı; PF: Psödofovak.

Numerik veriler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler sayı olarak verilmiştir.

- ANOVA
- Ki-kare testi
- Kruskal-Wallis testi

Enjeksiyon öncesine ait EİDGK ve SD-OKT ölçüm verileri Tablo 2-4'te özetlenmiştir. Enjeksiyon öncesi ortalama EİDGK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,377$). Bununla birlikte, üç grubun enjeksiyon öncesi ortalama SFK ve TMV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,015$).

Enjeksiyon öncesi ve sonrasına ait veriler her grup içinde karşılaştırıldığında EİDGK ortalamalarındaki artışın tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (DRK grubunda $p=0,002$, KMÖ grubunda $p=0,005$ ve SRD grubunda $p=0,004$). Ortalama SFK değerlerinin ise her üç grupta enjeksiyon öncesine göre anlamlı şekilde azaldığı saptandı (tüm gruplarda $p<0,001$). Ayrıca, ortalama TMV değerlerinin de tüm gruplarda anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi (DRK ve KMÖ gruplarında $p<0,001$, SRD grubunda $p=0,004$).

Kontrol muayenesinde (enjeksiyondan 4 hafta sonra) tespit edilen ortalama EİDGK, SFK ve TMV verileri Tablo 2-4'te özetlenmiştir. Enjeksiyon sonrası EİDGK, SFK ve TMV değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,577$, $p=0,101$ ve $p=0,171$).

Tablo 2. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında EİDGK ölçümleri (logMAR)

	Enjeksiyon öncesi EİDGK	Enjeksiyon sonrası EİDGK	Değişim	P-değeri
DRK (ort.±SD)	0.48±0.27	0.41±0.25	-0.07±0.14	0.002 ^b
KMÖ (ort.±SD)	0.41±0.26	0.36±0.24	-0.05±0.12	0.005 ^b
SRD (ort.±SD)	0.47±0.25	0.35±0.19	-0.12±0.15	0.004 ^a
p-değeri	0.377 ^c	0.557 ^c	0.318 ^c	

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, DRK: Diffüz retina kılınlaşması, KMÖ: Kistoid maküla ödemi, SRD: Seröz retina dekolmanı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

- a. Eşleştirilmiş t-testi
b. Wilcoxon işaretli sıra testi
c. Kruskal-Wallis testi

EİDGK (LogMAR) ölçümlerindeki ortalama değişim DRK grubunda $-0.07±0.14$, KMÖ grubunda $-0.05±0.12$ ve SRD grubunda $-0.12±0.15$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında EİDGK değerlerindeki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,318$) (Tablo 2).

SFK değerlerindeki ortalama değişim DRK grubunda $49.61±76.78$ μm (%13.12 azalma), KMÖ grubunda $-108.48±97.74$ mikron (%23,15 azalma) ve SRD grubunda $-189.53 ±111.91$ mikron (%37,51 azalma) olarak tespit edildi. Ortalama SFK değerindeki en fazla azalmanın SRD grubunda olduğu saptandı. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında SFK değerlerindeki değişim miktarı ve yüzdesi açısından gruplar arasında

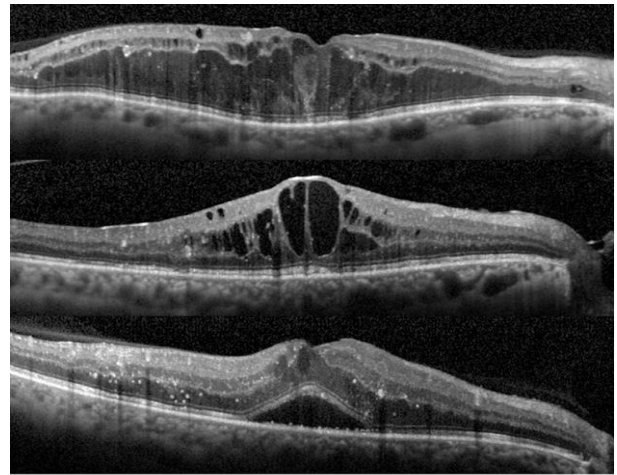
istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 3).

TMV değerlerindeki ortalama değişim DRK grubunda $-1.11 ±1.64$ mm^3 (%10,89 azalma), KMÖ grubunda $-0.80 ±1.32$ mm^3 (%8,34 azalma) ve SRD grubunda $-1.45 ±1.41$ mm^3 (%13,22 azalma) olarak tespit edildi. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında TMV değerlerindeki değişim miktarı ve yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,179$ ve $p=0,351$) (Tablo 4).

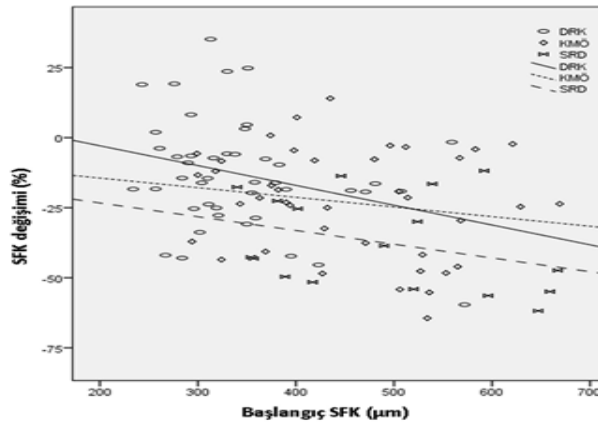
Enjeksiyon sonrasında DRK, KMÖ ve SRD gruplarında yer alan gözlerin sırasıyla %31,8'inde (14/44), %35'inde (14/40) ve %29,4'ünde (5/17) DMÖ'nün tamamen rezorbe olduğu görüldü ($p=0,22$). Her alt grupta enjeksiyon sonrası maküla ödemi morfolojisindeki değişimler değerlendirildi. DRK grubunda yer alan gözlerin %9,09'unda (4/44) KMÖ, %6,8'inde (3/44) SRD geliştiği gözlemlendi. KMÖ grubunda yer alan gözlerin %7,5'inin (3/40) DRK morfolojisine dönüştüğü görüldü. SRD grubunda yer alan gözlerin ise %23,5'inin (4/17) DRK, %17,6'sının (3/17) KMÖ morfolojisine dönüştüğü gözlemlendi.

Başlangıç SFK değerleri ile SFK azalma yüzdesinin analiz edildiği dağılım grafiğinde, başlangıç SFK değeri arttıkça, SFK değişiminin üç grupta da azaldığı tespit edildi. Bu azalmaya işaret eden regresyon eğrileri arasında anlamlı fark yoktu (Resim 2; $p=0,34$). Başlangıç SFK değerleri kovaryant faktör alınarak ANCOVA analizi yapıldı. Analiz sonucunda SFK değerinde SRD grubu lehine olan azalma oranının istatistiksel olarak anlamlılığını koruduğu saptandı ($p=0,01$).

İkinci bir alt analiz olarak, başlangıç SFK değerleri 350-500 μm arasında olan olgular seçilerek, başlangıç SFK değerleri eşitlendikten sonra gruplar tekrar karşılaştırıldı. DRK grubunda yer alan 16 gözün, ortalama SFK değeri $388,62±45,15$ μm ; KMÖ grubunda yer alan 18 gözün ortalama SFK değeri $409,88±42,30$ μm ; SRD grubunda yer alan 9 gözün ortalama SFK değeri $397,33±48,07$ μm olarak hesaplandı ($p=0,22$). SFK değerlerinin DRK, KMÖ ve SRD gruplarında sırası ile %16, %17 ve %34 oranında azaldığı, SRD grubu lehine olan istatistiksel anlamlılığın bozulmadığı görüldü ($p=0,04$).



Resim 1. Diyabetik makula ödemi OKT morfolojileri. Üstten alta doğru DRK, KMÖ ve SRD olguları gözükmetedir.



Resim 2. DMÖ morfolojileri arasında, başlangıç SFK ile SFK değişim yüzdesini gösteren regresyon eğrileri. Üç grupta da başlangıç SFK değerleri arttıkça SFK değişim miktarının azaldığı görülüyor.

Tablo 3. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında santral fovea kalınlığı ölçümleri

	Enjeksiyon öncesi SFK	Enjeksiyon sonrası SFK	Değişim	Yüzde değişim	P-değeri
DRK (ort±SD)	344.64±79.66	295.02±80.38	-49.61±76.78	-13.12±19.65	<0.001 ^b
KMÖ (ort±SD)	453.87±100.86	345.40±109.75	-108.48±97.74	-23.15±18.99	<0.001 ^b
SRD (ort±SD)	489.41±113.58	299.88±91.48	-189.53±111.91	-37.51±16.80	<0.001 ^a
p-değeri	<0.001 ^c	0.101 ^c	<0.001 ^c	<0.001 ^d	

SFK: santral fovea kalınlığı, DRK: Diffüz retina kalınlaşması, KMÖ: Kistoid maküla ödemi, SRD: Seröz retina dekolmanı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

- a. Eşleştirilmiş t-testi
- b. Wilcoxon işaretli sıra testi
- c. Kruskal-Wallis testi
- d. ANOVA

Tablo 4. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında total maküla volüm ölçümleri

	Enjeksiyon öncesi TMV	Enjeksiyon sonrası TMV	Değişim	Yüzde değişim	P-değeri
DRK (ort.±SD)	9.28±1.34	8.17±1.39	-1.11±1.64	-10.89±16.15	<0.001 ^a
KMÖ (ort.±SD)	9.04±1.92	8.24±1.95	-0.80±1.32	-8.34±13.54	<0.001 ^a
SRD (ort.±SD)	10.41±1.48	8.96±1.43	-1.45±1.41	-13.22±13.49	0.004 ^b
p-değeri	0.015 ^d	0.171 ^c	0.179 ^c	0.351 ^c	

TMV: Toplam maküla volümü, DRK: Diffüz retina kalınlaşması, KMÖ: Kistoid maküla ödemi, SRD: Seröz retina dekolmanı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon.

- a. Eşleştirilmiş t-testi
- b. Wilcoxon işaretli sıra testi
- c. Kruskal-Wallis testi
- d. ANOVA

3.2. Tartışma

Çalışmamızın sonuçları, tek doz İVR'nin DMÖ'yü azaltmadaki etkinliğinin, anatomik düzelme açısından iyiden kötüye doğru SRD>KMÖ>DRK şeklinde etki gösterdiğini ortaya koydu. EİDGK ve TMV değişimi açısından ise gruplar arasında fark yoktu. Maküla ödemi rezorbe olan olguların oranı gruplar arasında benzerdi. Başlangıç SFK değerlerine göre gruplar randomize edildiğinde de sonuçlar değişmedi.

DMÖ'nün genel kabul gören ilk OKT tabanlı morfolojik sınıflandırması Otani ve ark.[7] tarafından DRK, KMÖ ve SRD şeklinde yapılmıştır. Çalışmamızda da DMÖ olguları bu üç farklı morfolojide sınıflandırıldı ve bunların EİDGK, SFK ve TMV'deki değişimler açısından tek İVR enjeksiyonuna verdikleri yanıtlar karşılaştırıldı.

Bu paternlerin, kronolojik bir progresyon gösterdiği veya birbirinden bağımsız paternler olduğu konusu, güncel

olarak tartışılmaya devam etmektedir.[5, 9, 10] Patofizyolojileri konusunda da farklı görüşler vardır. SRD'ye, esas olarak dış kan-retina bariyerinin (KRB) bozulması neden olurken, DRK ve KMÖ'ye iç KRB bozukluğunun neden olduğu speküle edilmiştir.[1, 4] Fakat SRD'nin, yer çekimi etkisi ve ELM bozukluğu ile subretinal alana migrasyon gösteren bir iç KRB defektine sekonder oluşabileceği de öne sürülmüştür.[1] Histopatolojik çalışmalarda; DRK'nin temel bir DMÖ formu olduğu, KMÖ ve/veya SRD'nin ise DRK'nin ilerlemiş versiyonları olduğu öne sürülmüştür. Anjiyografik çalışmalar da bu hipotezi desteklemiştir.[11] Biyokimyasal çalışmalar ile, SRD ve KMÖ grubunda, ön kamarada inflamatuvar sitokinlerin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[12] Fakat bunların aksine, KMÖ ve SRD'de diyabet süresinin daha kısa olduğunu gösteren Shimura ve ark.[8] bu paternlerin belli bir kronolojik sırayı takip etmediğini bildirdi. Arf ve ark.[9] da; SRD olgularının; DMÖ süresi ve ciddiyeti ile ilişkisiz olduğunu, final görme keskinliğini etkilemediğini ve DMÖ'nün erken evrelerinde de görülebileceğini bildirerek yeni bir sınıflama önerisinde bulunarak, SRD'nin ayrı bir morfolojik antite olarak değil, bir komorbidite olarak değerlendirilmesini önerdi. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, DRK, DMÖ'nün en yaygın alt türü iken, SRD, en az oranda tespit edildi.[7, 13, 14] Başlangıç EİDGK düzeyleri benzer düzeyde idi. SFK; sırası ile SRD, KMÖ ve DRK şeklinde, çoktan aza doğru sıralandı. Güncel bir çalışmada da, Arf ve ark.[9] DRK olgularında, dış retinal yapıların intakt, görme keskinliğinin daha yüksek, SFK'nın ise, çalışmamızla uyumlu olarak, düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu veriler; DRK'nın, KMÖ ve SRD ile karşılaştırıldığında, DMÖ'nün daha erken, hafif ve temel bir formu olduğu hipotezini güçlendirmektedir. Literatürde bu morfolojiler ile görme keskinliği arasındaki ilişki konusunda da çelişkili sonuçlar vardır. En kötü EİDGK değerleri ve en yüksek SFK değerlerinin KMÖ grubunda olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi,[15] EİDGK'nin SRD olgularında daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar da olmuştur.[14] DRK ise bir çok çalışmada, en iyi başlangıç görme keskinliğine sahip olan grup olmuştur.[14, 16] Fakat üç grup arasında, anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[17] Çalışmamızda da görme keskinlikleri benzer bulunmuştur. Morfolojik paternlerin anti-VEGF enjeksiyonlara yanıtları konusunda da konsensüs yoktur. İlk çalışmalarda, intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun DRK olgularında daha etkisiz olduğu yönünde bir görüş hakimdi.[18, 19] Fakat Shimura ve ark.[8] İVB'nin DRK olgularında daha etkili olduğunu, SRD olgularında ise etkisinin görece az olduğunu (DRK>KMÖ>SRD) bildirdi. Kim ve ark.[17] ise, anatomik düzelmenin SRD olgularında fazla olmasına rağmen, EİDGK'nin DRK olgularında daha iyi olduğunu bildirdi. İVR enjeksiyonu uygulanan vakalarda da farklı sonuçlar bildirildi. İVR enjeksiyonuna en iyi yanıtı, DRK

olgularının verdiği öne sürüldü.[20] Fakat uzun dönem takipli, güncel bir çalışmada, İVR tedavisinin etkinliğinin DRK olgularında zamanla azaldığı gösterildi.[5] SRD'li olguların ise, İVR'ye daha kötü,[21] daha iyi [22] veya benzer [23] cevaplar verdiği bildirildi. RISE and RIDE ve DRCR.NET çalışmalarında, SRD olgularının iki senelik İVR tedavisine daha iyi anatomik cevap verdiği, EİDGK'nin >20/40 olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirildi.[22, 24] Çalışmamızda tek İVR enjeksiyonu, DMÖ'nün tüm OKT paternlerinde maküla ödemi anlamlı düzeyde azaltdı, ancak bu etkinlik SRD'de en fazla, DRK'de en zayıftı. DRK, KMÖ ve SRD olgularının, sırası ile %31, %35 ve %29'ünde ödem tamamen rezorbe oldu. Bazı alt tipler arasında geçiş gözlemlendi. Bazı gözlerde SRD olguları, DRK veya KMÖ'ye dönüştü. Görme keskinliği ise gruplar arasında benzer oranda artış gösterdi. Literatürdeki bu çelişkilerin nedenlerini, çalışmamızın güçlü yönleri ile birlikte analiz etmek gerekmektedir. Öncelikle olgu sayıları, dahil edilme, gruplandırma ve takip kriterleri açısından çalışmalar çok heterojendir. Wu ve ark.[18] çalışmalarına sadece üç SRD olgusunu dahil edip, vitreomakuler adezyon olgularını da ayrı bir grup olarak sınıflandırırken, Roh ve ark.[25] olguları sadece DRK ve KMÖ olarak ele almış, vitrektomize ve maküla iskemisi olan olguları da çalışmalarına dahil etmiştir. Çalışmamızda ise DMÖ dışında oküler patolojisi olan, cerrahi öyküsü olan olgular dışlanmıştır. Öte yandan DMÖ morfolojisi için henüz genel kabul görmüş bir sınıflandırma sistemi olmadığından, her yazar farklı bir metodoloji kullanmıştır.[4, 5, 9] Özellikle morfolojik paternlerin bazı olgularda iç içe geçmesi, sınıflandırmayı daha karmaşık hale getirmiştir. Çalışmamızda KMÖ ve/veya SRD ile birlikte gözlerin çoğunda retinada diffüz kalınlaşma mevcuttu. Benzer şekilde, olgularımızın %12'sinde de KMÖ ve SRD bir arada bulundu. Fakat çalışmamızda baskın olan morfoloji esas alınıp, konsensüs varılmayan olgular çalışmadan çıkarılırken, bazı çalışmalarda bu olgular miks olgular adı altında ayrı bir grup olarak analiz edilmiştir.[16] Çalışmamızın bu çelişkili sonuçlar arasında öne çıkan en güçlü yönlerinden biri, sonuçları etkileme ihtimali olan, diyabet süresi, yaş, cinsiyet gibi demografik kriterler yanında, yeni tanımlanan OKT biyobelirteçleri açısından da grupların homojen olmasıdır. Çalışmamızda DRIL, ELM ve EZ defekti olan olgular dışlanarak sadece morfolojik paternin etkisi araştırılmıştır. Öte yandan enjeksiyonların anatomik ve fonksiyonel olarak bir taban ve tavan etkisi vardır. Başlangıç görme keskinliği düşük olgularda daha fazla görme artışı oluşmakta, başlangıç SFK'si yüksek olan olgularda ise kalınlık azalışı daha fazla görülmektedir. Bu biası aşmak için çeşitli formüller geliştirilmiş, mutlak azalma miktarını hesaplama yerine, azalma yüzdesi hesaplanmıştır.[18] Fakat bu durumda da yine tavan veya taban etkiden kaynaklanan bias tam olarak aşılanamamıştır. Hu ve ark.[4] bu etkiyi minimize etmek için, aynı olgularda SRD ve non-SRD yükseklikleri ayrı ayrı hesaplayıp yeni bir formülasyon önermişlerdir. Bu

formülasyon ile, daha önce SRD lehine olan değişim, ortadan kalkmıştır.

Çalışmamızda ise iki yöntemle bu bias aşılına çalışılmıştır. Öncelikle olguların enjeksiyon sonrası değerleri analiz edilirken, başlangıç değerleri de kovaryant olarak eklenerek ANCOVA analizi yapılmıştır. Daha sonra sadece başlangıç SFK'sı 340-500 µm arasında olan olgular seçilerek, gruplar SFK açısından eşitlenerek bir analiz daha yapılmıştır. Bütün bu analizlerde SRD'nin tek enjeksiyon sonrası anatomik düzelme oranı anlamlı olarak hep yüksek bulunmuştur. Fakat anatomik düzelmeye görsel rehabilitasyon aynı oranda eşlik etmemektedir. Bu durum görsel rehabilitasyon için gereken restorasyon sürecinin daha fazla zaman almasına veya makula ödeminin geri dönüşümsüz hasarlar oluşturmaya bağlı olabilir. Bu çelişkileri analiz etmek için uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Veriler, az sayıda olguda, retrospektif olarak toplanmıştır. Patogenezi daha iyi anlama adına tek enjeksiyon sonrası bulgular analiz edilmiştir fakat tekrarlayan enjeksiyonları da içeren daha uzun takip süreleri çalışmalara da ihtiyaç vardır.

4. Sonuç

Çalışmamız, SRD alt tipinin, tek bir İVR enjeksiyonuna yanıt olarak, KMÖ ve DRK alt tiplerine göre, SFK'da daha büyük bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı oranda fonksiyonel düzelme, anatomik düzelmeye kısa dönemde eşlik etmemektedir. OKT morfolojileri ile DMÖ patofizyolojisi ve tedavi yanıtları arasındaki ilişkileri çözmek için, olguların, biyokimyasal, histolojik ve morfolojik olarak multimodal analiz edildiği, longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Teşekkürler ve Bilgilendirme

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal ilinti: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Referanslar

1. Daruich, A, Matet, A, Moulin, A, et al., Mechanisms of macular edema: Beyond the surface, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018, 63, 20–68.
2. Kadayıfçılar, S, Diabetik Makula Ödeminde Kanıta Dayalı Tedavi Yöntemleri, *Retina-Vitreus*, 2019, 28, 1–6.
3. Yaşar, İ, Uçak, T, Azizi, S, et al., Diabetik Makula Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Klinik Sonuçları, *MN Ophthalmology*, 2016, 23, 168–173.
4. Hu, Y, Wu, Q, Liu, B, et al., Comparison of clinical outcomes of different components of diabetic macular edema on optical coherence tomography, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2019, 257, 2613–2621.
5. Chen, N.N, Chen, W.D, Lai, C.H, et al., Optical coherence tomographic patterns as predictors of structural outcome after intravitreal ranibizumab in diabetic macula edema, *Clinical Ophthalmology*, 2020, 14, 4023–4030.
6. Arvas, S, Çebi, A, Diabetik Retinopati ve Diabetik Makula Ödeminde Klinik Tanı ve Yeni Sınıflandırmalar, *Güncel Retina*, 2018, 2, 119–123.
7. Otani, T, Kishi, S, Maruyama, Y, Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography, *American Journal of Ophthalmology*, 1999, 127, 688–693.
8. Shimura, M, Yasuda, K, Yasuda, M, et al., Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence

tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema, *Retina*, 2013, 33, 740–747.

9. Arf, S, Sayman Muslubas, I, Hocaoglu, M, et al., Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2020, 258, 1165–1172.
10. Parodi Battaglia, M, Iacono, P, Cascavilla, M, et al., A pathogenetic classification of diabetic macular edema, *Ophthalmic Research*, 2018, 60, 23–28.
11. Kang, S.W, Park, C.Y, Ham, D II, The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema, *American Journal of Ophthalmology*, 2004, 137, 313–322.
12. Bandyopadhyay, S, Bandyopadhyay, S.K, Saha, M, et al., Study of aqueous cytokines in patients with different patterns of diabetic macular edema based on optical coherence tomography, *International Ophthalmology*, 2018, 38, 241–249.
13. Yamamoto, S, Yamamoto, T, Hayashi, M, et al., Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2001, 239, 96–101.
14. Yassin, S.A, Aljohani, S.M, Alromaih, A.Z, et al., Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema in a Saudi population, *Clinical Ophthalmology*, 2019, 13, 707–714.
15. Acan, D, Karahan, E, Kocak, N, et al., Evaluation of systemic risk factors in different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema, *International Journal of Ophthalmology*, 2018, 11, 1204–1209.
16. Kim, B.Y, Smith, S.D, Kaiser, P.K, Optical Coherence Tomographic Patterns of Diabetic Macular Edema, *American Journal of Ophthalmology*, 2006, 142, 405–412.
17. Kim, M, Lee, P, Kim, Y, et al., Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema, *Ophthalmologica*, 2011, 226, 138–144.
18. Wu, P.C, Lai, C.H, Chen, C.L, et al., Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment, *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 2012, 28, 59–64.
19. Koytak, A, Altinisik, M, Sogutlu Sari, E, et al., Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema, *Eye*, 2013, 27, 716–721.
20. Seo, K.H, Yu, S.Y, Kim, M, et al., Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns, *Retina*, 2016, 36, 588–595.
21. Kaya, M, Karahan, E, Ozturk, T, et al., Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Serous Retinal Detachment, *Korean Journal of Ophthalmology*, 2018, 32, 296.
22. Bressler, S.B, Odia, I, Maguire, M.G, et al., Factors Associated with Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial, *JAMA Ophthalmology*, 2019, 137, 382–389.
23. Giocanti-Aurégan, A, Hrarat, L, Qu, L.M, et al., Functional and anatomical outcomes in patients with serous retinal detachment in diabetic macular edema treated with ranibizumab, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58, 797–800.
24. Sophie, R, Lu, N, Campochiaro, P.A, Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab, *Ophthalmology*, 2015, 122, 1395–1401.
25. Roh, M.I, Kim, J.H, Kwon, O.W, Features of Optical Coherence Tomography Are Predictive of Visual Outcomes after Intravitreal Bevacizumab Injection for Diabetic Macular Edema, *Ophthalmologica*, 2010, 224, 374–380.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 393-396

Obstrüktif Koroner Arter Hastalığı ile Serum 25-OH Vitamin D, Fetuin-A, Matrix Gla Protein ve ADMA Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Obstructive Coronary Artery Disease and Serum 25-OH Vitamin D, Fetuin-A, Matrix Gla Protein, and ADMA Levels

Uğur Taşkın^{1*}, Hakan Tıkız²

¹ İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Park Hastanesi, Kardiyoloji, İzmir, Türkiye.

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: , ugurtaskins@gmail.com, hakan.tikiz@cbu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9282-3180

ORCID: 0000-0002-2077-0737

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Uğur Taşkın

Gönderim Tarihi / Received: 01.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.09.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1096591

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada ateroskleroz etyolojisinde rol oynadığı ileri sürülen 25OH-vitamin D, Matrix Gla Protein (MGP), Fetuin-A, Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) belirteçleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla çalışmaya koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi işlemi uygulanmış olan ve normal koroner arter saptanan 40 olgu ile, en az bir koroner arterinde %70 ve üzerinde darlık saptanan 40 olgu olmak üzere toplam 80 olgu dahil edildi.

Bulgular: Kan MGP düzeyleri koroner arter hastalığı olan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olarak gözlenirken (sırasıyla 2082,79±329,75 pg/ml ve 1853,42±285,82 pg/ml, p=0,001), Fetuin-A düzeylerinin kontrol grubunda, koroner arter hastalığı grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla 60,54±28,61 ng/ml ve 78,61±20,45 ng/ml, p=0,002). Her iki gruptaki hastaların %85'inde 25OH-vitamin D seviyeleri düşük düzeylerde izlenmekle beraber, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark saptanmadı (sırasıyla 20,27±12,65 ng/ml ve 20,64±7,32 ng/ml, p=0,875). Kan ADMA seviyeleri incelendiğinde ise yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (grup 1; 0,099±0,053 umol/l ve grup 2; 0,089±0,051 umol/l, p>0,05). Sonuç olarak; 25OH-vitamin D ve ADMA değerleri ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, MGP ve Fetuin-A'nın tıkaçıcı koroner arter hastalığında belirteç olabileceği gözlemlendi.

Sonuç: Bizim çalışmamızda tıkaçıcı koroner arter hastalığı tanısında MGP ve Fetuin-A biyobelirteçlerinin yol gösterici olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında MGP ve Fetuin-A düzeylerinin koroner arter hastalığı tanısında kullanımının değerlendirilmesi için benzer altyapılı ve daha geniş popülasyonlarla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: 25 OH-vitamin D, ADMA, Fetuin-A, Koroner Arter Hastalığı, MGP.

Abstract

Objective: In this study, the relationship between the markers of 25OH-vitamin D, Matrix Gla Protein (MGP), Fetuin-A, Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA), which are suggested to play a role in the etiology of atherosclerosis, and coronary artery disease was investigated.

Materials and Methods: For this purpose, a total of 80 patients, including 40 patients with normal coronary artery and 40 patients with 70% or more stenosis in at least one coronary artery, who underwent coronary angiography with a preliminary diagnosis of coronary artery disease, were included in the study.

Results: While blood MGP levels were observed to be significantly higher in the coronary artery disease group compared to the control group (2082.79±329.75 pg/ml and 1853.42±285.82 pg/ml, p=0.001, respectively), Fetuin-A

levels in the control group group was significantly lower than the coronary artery disease group (60.54±28.61 ng/ml and 78.61±20.45 ng/ml, respectively, $p=0.002$). Although 25OH-vitamin D levels were observed at low levels in 85% of the patients in both groups, no statistically significant difference was found between the two groups (20.27±12.65 ng/ml and 20.64±7.32 ng/ml, respectively). ml, $p=0.875$). When blood ADMA levels were examined, no statistically significant difference was observed between the groups (group 1; 0.099±0.053 umol/l and group 2; 0.089±0.051 umol/l, $p>0.05$). As a result; While no significant relationship was found between 25OH-vitamin D and ADMA values and coronary artery disease, it was observed that MGP and Fetuin-A could be markers for occlusive coronary artery disease.

Conclusion: In our study, it was observed that MGP and Fetuin-A biomarkers were guiding in the diagnosis of occlusive coronary artery disease. In the light of these findings, new studies with a similar background and larger populations are needed to evaluate the use of MGP and Fetuin-A levels in the diagnosis of coronary artery disease.

Keywords: 25-OH Vitamin D, ADMA, Coronary artery disease, Fetuin-A, MGP.

1. Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. Ateroskleroz miyokard kan akışını azaltarak iskemiyeye yol açan, damar duvarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve tıkalı koroner arter hastalığı patogeneğinde rol oynayan en önemli patolojik süreçtir [1,2].

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada aterosklerozdaki inflamatuvar süreçte endotelial disfonksiyonu ve damar duvarı kalsifikasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (3). Normal düzeylerdeki serum kalsiyum ve fosforu kristalleşerek çökmeye eğilimlidir. Serum bazlı çökelme inhibitörleri olarak tanımlanan Fetuin-A ve Matrix-Gla-Protein (MGP) fizyolojik şartlarda kalsifikasyonu engelleyerek homeostaz sağlar [3,4]. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) metillenmiş protein yıkımı sonucu oluşan endojen bir nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörüdür. Yüksek plazma ADMA konsantrasyonunun NO üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon, aterosklerozun ilerlemesine ve kardiyovasküler olaylara yol açtığı gösterilmiştir [5]. 25-OH Vitamin D'nin ise endotelial disfonksiyon ve VDKH proliferasyonu, migrasyonunu önleyici etkisi ile aterosklerozdan koruyucu olduğu gösterilmiştir [6].

Bu çalışmada aynı hasta grubunda tıkalı koroner arter hastalığı ile 25OH-vitamin D, MGP, Fetuin-A, ADMA düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilerek erken teşhis, gereksiz girişimsel işlemlerden kaçınılması ve yüksek risk gruplarında hızlı tedavi güvenilirliği değerlendirilmiştir.

2. Materyal ve Metot

2013 Ocak-Kasım tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Birimleri Hastanesi Kardiyoloji kliniğine koroner anjiyografi endikasyonu olan (Akut koroner sendromla kliniğimize yatırılan, eforla ya da istirahatte anginal yakınması olan bunun yanında efor stres testi pozitifliği olan, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan ya da transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül duvar hareket kusuru olan hastalar), bunun sonucunda koroner anjiyografi planlanan ve yapılan, koroner anjiyografi sonucu en az bir koroner arterinde %70 ve üzerinde darlığı (tıkalı koroner kalp hastalığı) olan 40 olgu vaka grubu (Grup 2) olarak ve normal koroner arter saptanan 40 olgu da kontrol grubu (Grup 1) olarak çalışmamıza

dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan alınan kan örneklerinde ADMA düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile İmmunodiagnostic AG, Bensheim, Germany kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) ortalaması %6,5, inter-assay CV ortalaması %7,25'tir. Kitin hassasiyeti 0,05 umol/L'dir. Human Fetuin-A düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile Epitope Diagnostics, Inc. San Diego, U.S.A. kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) ortalaması %5.15, inter-assay CV ortalaması %6.25'dir. Kitin hassasiyeti 5 ng/mL'dir. Matrix Gla Protein düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile Export Processing Zone, Wuhan, China kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) <%10, inter-assay CV'si <%12'dur. Kitin hassasiyeti 44 pg/mL'dir. Plazma 25 OH D vitamini düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemiyle ticari kitlerle (Cobas Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) analizörde (Cobas e411, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) çalışılmıştır. Inter assay CV değerleri 0.525 ng/ml konsantrasyonda %7,8, 0.770 ng/ml %5,1, 0.860 ng/ml'de %3,1 ve 1.15 ng/ml'de % 1,7 olarak saptanmıştır.

Hastalara koroner anjiyografi işlemi kliniğimiz bünyesinde kullanmakta olduğumuz General Electric-CRS-PC marka anjiyografik kayıt değerlendirme sistemi ile yapıldı ve koroner darlık ciddiyet derecesi kantitatif olarak hesaplandı. Hastalardan alınan kan örneklerinden 25 OH-vitamin D, Asimetrik dimetilarginin (ADMA), Matrix Gla Protein, Fetuin-A düzeyleri çalışıldı ve koroner arter hastalığı ile bu belirteçler arasındaki ilişki araştırıldı.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmaya alınan 80 olgunun yaş ortalaması 58,95 ±12,84; KAH saptanan grubun (Grup 2) yaş ortalaması kontrol grubuna (Grup 1) göre yüksek saptandı (sırasıyla 65,42 ±10,93 ve 52,47±11,33, $p<0,001$). İki grup arasında cinsiyet dağılımına bakıldığında KAH olan grupta erkek cinsiyet anlamlı olarak baskındı ($p<0,001$). KAH risk faktörlerinin varlığı değerlendirildiğinde KAH grubunda diyabetli hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu. Hipertansiyon, dislipidemi, sigara içiciliği, aile öyküsü

açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmasa da KAH olan grupta HT, dislipidemi, sigara içiciliği oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hasta ve kontrol grubunun kan 25OH-vitamin D, ADMA, Fetuin-A, MGP seviyeleri değerlendirildi.

Kontrol grubunun serum Fetuin-A seviyeleri, KAH grubunda ise serum MGP seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$). Her iki grubun kan 25OH-vitamin D ve ADMA düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri ve serum MGP, Fetuin-A, 25-OH vitamin D ve ADMA düzeyleri

	Kontrol grubu (Grup1) n=40	KAH grubu (Grup 2) n=40	P değeri
Cinsiyet E/K (n)	9/ 31	28/12	<0,001*
Yaş (mean)	52,47±11,33	65,42 ±10,93	<0,001*
Hipertansiyon (n)	18	26	0.115
Dislipidemi (n)	8	15	0.137
Diabetes mellitus (n)	8	20	0.009*
Sigara İçiciliği (n)	9	11	0.797
Aile öyküsü (n)	18	14	0.494
MGP (pg/ml) düzeyi	1853.42±285.82	2082.79±329.75	0.001*
Fetuin-A (ng/ml) düzeyi	78.61±20.45	60.54±28.61	0.002*
25-OH vitamin D (ng/ml) düzeyi	20.27±12.65	20.64±7.32	0.875
ADMA (umol/l) düzeyi	0.099±0.053	0.089±0.051	0.403

Grup farkı olmaksızın tüm kohortun 25 OH-vitamin D düzeyleri incelendiğinde, kadın popülasyonda (n=43) erkeklere (n=37) kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla 17,49±9,47 ng/ml ve 23,90±10,20 ng/ml, $p=0,005$).

3.2 Tartışma

Ateroskleroz KAH ile sonuçlanabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroz patogeneğinde endotel disfonksiyonu ve vasküler kalsifikasyonun rol aldığı bilinmektedir ve yapılan çalışmalarla tanı ve tedavi takibi için yeni biyobelirteçler araştırılmıştır [3]. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız tıkalı KAH ile serum Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D ve ADMA seviyelerinin ilişkisini değerlendiren Türkiye’den yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda serum Fetuin-A ve MGP seviyeleriyle tıkalı KAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup bu ilişki 25OH-vitamin D ve ADMA ile gözlenmemiştir.

Çalışmamızda serum Fetuin-A düşüklüğü ile ateroskleroz ve koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişkiyi göstermiş olup, literatür ile uyumlu olduğunu gözlemledik [7,8]. Ancak diğer bir grup çalışmada bizim sonuçlarımızın aksine Fetuin-A yüksekliğinin ateroskleroza neden olabileceği fikri savunulmuştur [9,10].

Serum MGP seviyelerinin tip 2 diyabet ve/veya iskemik kalp hastalığında süregelen ateroskleroz ve kalsifikasyon süreciyle ilişkili olarak arttığı ve bu artışın koroner arter hastalığıyla anlamlı ilişkili gösterilmiştir [11,12]. Dahası ciddi ateroskleroza olan hastalarda MGP düzeylerinin damar duvarında devam eden kalsifikasyonun ciddiyeti

ve yaygınlığının göstergesi olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur [13,14]. Biz de literatüre benzer şekilde, tıkalı KAH olan grupta MGP düzeylerini yüksek saptadık ancak kalsifikasyonla ilgili değerlendirme yapmadık.

25OH-vitamin D immünmodülatör etkisi nedeniyle bir çok çalışmanın konusu olmuş ve koroner arter hastalarında düşük olabileceği savunulmuştur [15,16]. Bizim çalışmamızda Manousaki, Despoina ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde KAH ile 25OH-vitamin D düşüklüğünün ilişkisi gösterilememiştir [17]. Ek olarak cinsiyet faktörünün 25OH-vitamin D düzeyine etkisine baktığımızda kadın hastalarda D vitamini düzeylerinin erkeklere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.005$). Ortalama 25OH-vitamin D düzeyi kadınlarda (n=43) 17,49 ±9,47 ng/ml ve erkeklerde (n=37) 23,90±10,20 ng/ml saptanmıştır. Bu sonuç erişkin kadınlarda D vitamini eksikliğinin sıklığını vurgulayan çalışmalara benzerdir [18]. Popülasyondaki kadın hastaların D vitamini eksikliğinin kapalı, kültürel giyim ve yaşam tarzı nedeniyle yeteriz güneş ışığı almalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sibal, Latika ve arkadaşlarının ve Xuan, Chao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda NO sentaz enziminin endojen inhibitörü olan ADMA aterosklerotik

kalp hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ADMA yüksekliği aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [5,19]. Ancak çalışmamızda serum ADMA seviyesi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hasta sayısının az olması, homojen olmayan grup dağılımları çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Mevcut bulguları ile koroner arter hastalığı erken tanı ve tedavisi, risk gruplarının belirlenmesi amacıyla daha geniş popülasyonlu ve homojen dağılımlı yeni çalışmalar yapılmasına ışık tutacak bulgular saptanmıştır.

4. Sonuç

Koroner arter hastalığı tüm dünyada ölümün önde gelen nedenidir. Konvansiyonel koroner anjiyografi bugün için hala altın standart tanı yöntemi olup komplikasyon riskleri olan invaziv bir işlemdir. Dolayısıyla koroner anjiyografiye giden yolda bazı belirteçlerin serumdan tespiti ile gereksiz koroner anjiyografi uygulamasının önüne geçebilir. Üstelik aynı markerlar hastalara erken koroner anjiyografi uygulanma fırsatı ve gerekli endikasyonlarda erken revaskülarizasyon imkânı sağlayabilir. Yüksek riskli bireylerin erken teşhisiyle primer ve sekonder koruma önlemlerinin geliştirilmesi güncel araştırmaların konusudur. Biz de bu çalışmada Matrix Gla Protein, Fetuin-A düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki anlamlı ilişkiyi gösterdik. Bu belirteçlerin daha geniş hasta gruplarıyla çalışılarak kullanımının yaygınlaşmasının önemli bir toplum sağlığı sorunu olan KAH'na bağlı ölümlerin azalmasına katkıda bulunacağı düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Mehta, P.K, Wei, J, Wenger, N.K, Ischemic heart disease in women: A focus on risk factors, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2015, 25(2), 140, 151.
2. Elizabeth, G.N, Eugene, B, A tale of coronary artery disease and myocardial infarction, *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(1), 54, 63.
3. Alexopoulos, N, Raggi, P, Calcification in atherosclerosis, *Nature Reviews Cardiology*, 2009, 6.11, 681-688.
4. Ketteler, M, Schlieper, G, Floege, J, Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon, *Hypertension*, 2006, 47, 1027-1034.
5. Sibal, Latika, et al., The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease, *Current cardiology reviews*, 2010, 6.2, 82-90.
6. Menezes, Arthur, R, et al., Vitamin D and atherosclerosis, *Current opinion in cardiology*, 2014, 29.6, 571-577.
7. Xie, W.M, et al., Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2019, 49.5, e13091.
8. Bilgir, O, et al., Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases, *Internal medicine*, 2010, 49.13, 1281-1285.
9. Vörös, K, et al., Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction, *European journal of clinical investigation*, 2011, 41.7, 703-709.
10. Zhao, Z-W, et al., Serum fetuin-A levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes, *Biomarkers*, 2013, 18.2, 160-164.
11. Thomsen, S.B, Rathcke, C.N, Zerahn, B, Vestergaard, H, Increased levels of the calcification marker Matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease, *Cardiovascular Diabetology*, 2010, 9, 86.

12. Dalmeijer, G.W, et al., Matrix Gla protein species and risk of cardiovascular events in type 2 diabetic patients, *Diabetes care*, 2013, 36.11, 3766-3771.
13. Braam, L.A, Dissel, P, Gijsbers, B.L, Spronk, H.M, Hamulyak, K, Soute, B.A, Debie, W, Vermeer, C, Assay for human matrix gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field, *Arteriosclerosis Thrombosis in Vascular Biology*, 2000, 20, 1257-1261.
14. Schurgers, L.J, Cranenburg, E.C, Vermeer, C, Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K, *Thrombosis Haemostasis*, 2008, 100, 593-603.
15. Verdoia, M, et al., Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease, *European journal of clinical investigation*, 2014, 44.7, 634-642.
16. Kunadian, V, et al., Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence, *American heart journal*, 2014, 167.3, 283-291.
17. Manousaki, D, et al., Mendelian randomization studies do not support a role for vitamin D in coronary artery disease, *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2016, 9.4, 349-356.
18. Hekimsoy, Z, et al., Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey, *BMC Public Health*, 2010, 10.1, 1-7.
19. Xuan, C, et al., Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants, *European journal of preventive cardiology*, 2016, 23.5, 502-510.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(3): 397-407

Son İki Yılda Karaciğer Nakli Olmuş Hastalarda Depresyon Anksiyete ve Stres Seviyesinin Belirlenmesi

Determination of Depression Anxiety and Stress Level in Patients Who Had Liver Transplant in the Last Two Years

Aysel Doğan^{1*}, Runida Doğan²

¹Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilimdalı, Mersin, Türkiye.

²İnönü Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilimdalı, Malatya, Türkiye.

e-mail: ayseldgn1983@gmail.com, runidademir@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4721-0975

ORCID: 0000-0003-3113-8099

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Aysel Doğan

Gönderim Tarihi / Received: 07.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 17.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1099712

Öz

Giriş ve Amaç: Araştırma son iki yıl içinde karaciğer nakli olmuş hastaların depresyon, anksiyete ve stres seviyelerini belirlemek amacıyla yapıldı. Araştırma son iki yıl içinde karaciğer nakli olmuş hastaların depresyon, anksiyete ve stres seviyelerini belirlemek amacıyla yapıldı

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı türde olan çalışma, Haziran –Kasım 2021 tarihleri arasında 158 hasta ile tamamlandı. Verilerin analizi SPSS-25 programında ANOVA, post-hoc, pearson korelasyon analiz testleri kullanılarak yapıldı ve %95 güven aralığı %5 yanılma payı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin düşük olduğu belirlendi. Kadınların, ilk-orta öğretim mezunlarının, düşük gelirli olanların, ev hanımlarının toplam DASS-21 ve depresyon, anksiyete ve stres puanlarının daha yüksek olduğu bulundu. Depresyon, anksiyete ve stresle baş etmede hiçbir şey yapmayanların sosyal medya kullananlara göre stres puanının fazla olduğu belirlendi.

Sonuç: Araştırma sonucunda, psikolojik semptomlar açısından riskli grupların belirlenmesi ve karaciğer nakli sonrası süreçte gerekli takip ve tedavilerin yapılması önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: Anksiyete, Depresyon, Karaciğer Nakli, Stres

Abstract

Objective: The study was conducted to determine the depression, anxiety and stress levels of patients who had liver transplants in the last two years. The descriptive study was completed with 158 patients between June and November 2021.

Materials and Methods: Data analysis was performed using ANOVA, post-hoc, and pearson correlation analysis tests in SPSS -25 program, and 95% confidence interval, 5% margin of error, and $p<0.05$ were considered significant.

Results: It was determined that the depression, anxiety, and stress levels of the patients were low. It was found that women, primary and secondary school graduates, those with low income, and housewives had higher total DASS-21 and depression, anxiety and stress scores. It was determined that those who did nothing to cope with depression, anxiety and stress had a higher stress score than those who used social media.

Conclusion: It may be recommended to identify risky groups in terms of psychological symptoms and to carry out necessary follow-up and treatment in the post-liver transplant period.

Keywords: Anxiety, Depression, Liver Transplantation, Stress

1. Giriş

Karaciğer nakli, akut veya kronik karaciğer yetmezliğinde yaygın olarak gerçekleştirilen ve başarı oranı yüksek bir tedavi yöntemi olmakla birlikte; hastalarda sayısız duygusal değişikliğe neden olmaktadır [1]. Sağ kalım oranları, sık görülen komplikasyonlar, yaşam kalitesindeki değişiklikler, kullanılan ilaçlara ait yan etkiler, kardiyovasküler hastalık, rejeksiyon riski, yaşam tarzında ciddi değişiklik olması ve kanser gelişimi riski gibi birçok faktör hasta psikolojisini olumsuz yönde etkilemektedir [1,4]. Yaşanan psikolojik sorunların sağkalım/prognoz üzerinde önemli etkisi olduğu vurgulanmaktadır [1,4]. Hastaların ameliyat sonrası dönemde yaygın olarak yaşadıkları psikolojik problemlerden bazılarının depresyon, anksiyete ve stres olduğu belirtilmektedir [1,2,4].

Depresyon; çökkünlük, derin üzüntü hali, fizyolojik işlemlerde yavaşlama, değersizlik, isteksizlik, karamsarlık ve benzeri duygu ve düşünceleri ile karakterize bir bozukluktur [5]. Depresif bireylerde yaşamın anlamının yitirilmesiyle birlikte çaresizlik duygusu, kendini küçük görme, iç sıkıntısı ve gerginlik, intihar düşünceleri olabilmektedir. Depresif bozuklukta enerji kaybı ve yorgunluk, iştahta değişme, uyku bozuklukları, cinsel ilgi ve istekte azalma, baş ve sırt ağrıları gibi belirtiler de bulunabilmektedir [6]. Depresyonun var olan kronik hastalıkları, morbidite/mortaliteyi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Karaciğer nakli hastalarının %3-58 aralığında depresyon yaşadığı belirtilmektedir [1,5,7].

Anksiyete, çoğu zaman bilinç dışı çatışmalara bağlı olarak ortaya çıkan bunalıtı durumudur [8]. Karaciğer nakli hastalarında, ömür boyu yaşam tarzı değişikliğine duyulan ihtiyacın tek başına anksiyete için önemli bir neden olduğu belirtilmektedir [1]. Anksiyete, zorlayıcı koşullarla savaşmak için insani bir duygu ve temel uyarlanabilir bir semptom olarak kabul edilmektedir. Uyarılara karşı karmaşık tepkiler dizisi ile ilgilidir ve hayatta kalmak için mücadele eden adaptif hedefle birlikte bilişsel değerlendirme, öznel değişiklikler ve otonom aktivasyonu içerir. Yüksek kaygı düzeyleri, uyku kalitesindeki değişiklikler de dahil olmak üzere kişinin yaşam kalitesini etkileyebilecek zihinsel ve fiziksel değişiklikleri tetikleme potansiyeline sahiptir. Yapılan bir çalışmada karaciğer naklinden sonra hastaların %31,9'unun anksiyete yaşadığı belirlenmiştir [9].

Karaciğer nakli alıcılarının yaşadığı bir diğer psikolojik problem ise strestir [2,3]. Stres, "organizmanın psikolojik ve fizyolojik aktivitelerinin dengesini bozabilecek yeni bir uyarana karşı karşıya kaldığı bir durum" olarak tanımlanmaktadır [2]. Aşırı stres uyarana karşı adaptif tepkiyi engelleyerek organizmanın savunmasını etkileyebilir ve sağlıkta bozulmalara yol açabilir. Adaptif davranışlar verimli olduğunda birey iyileşmeye doğru gelişir; adaptif davranışlar etkisiz olduğunda ise gerilim artar. Karaciğer nakli gibi uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda hasta fiziksel, zihinsel, duygusal, sosyal ve finansal stres yaşar ve bunlarla ilişkili olarak sağlığında bozulmalar meydana gelebilir [2,3].

Özetle; depresyon, anksiyete, stres gibi psikolojik problemler sayılan birçok zararının yanı sıra, nakil dışında seçeneği olmayan karaciğer alıcısı için madde kullanımı, kötü beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam tarzı ve tedaviye uyumsuzluk gibi birçok sorunu beraberinde getirebilir [10,11]. Tüm bu nedenlerle nakil sonrası süreçte de hastaların takibinde önemli sorumlulukları bulunan hemşirelerin, hastaların yaşadığı depresyon, anksiyete, stres gibi psikolojik sorunları belirlemesi, takip etmesi ve tedavi sürecinde rol alması oldukça önemlidir [1]. Literatürde bazı çalışmalarda karaciğer nakli sonrası psikolojik semptomların ilk iki yıl içinde yoğunluk kazandığı ve ilerleyen yıllarda azalma gösterdiği belirtilmekte iken transplantasyon sonrası karaciğer alıcılarında erken dönemde psikiyatrik bozukluk gelişiminin göreceli olarak düşük olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır [11-13].

Bu bilgiler ışığında aracığer nakli sonrası erken dönemde yaşanan psikolojik semptomların ve ilişkili faktörlerin daha iyi anlaşılması gerektiği düşünülmektedir. Yapılan incelemede depresyon, anksiyete ve stresin karaciğer nakli sonrası erken dönemde ve bir arada değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle araştırma, karaciğer nakli hastalarının nakil sonrası ilk iki yıl içinde yaşadıkları depresyon, anksiyete ve stres düzeyini ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapıldı.

Araştırma Sorusu:

1. Son iki yılda karaciğer nakli hastalarının depresyon, anksiyete ve stres düzeyleri nasıldır?
2. Son iki yılda karaciğer nakli hastalarının depresyon, anksiyete ve stres düzeylerini etkileyen faktörler nelerdir?

2. Materyal ve Metod

2.1. Araştırmanın Amacı ve Türü

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma son iki yıl içinde karaciğer nakli olmuş hastaların depresyon, anksiyete ve stres seviyelerini belirlemek amacıyla yapıldı.

2.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, Haziran 2021 ile Kasım 2021 tarihleri arasında Karaciğer Nakli Enstitüsünde yürütüldü.

2.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Toros Üniversitesine bağlı karaciğer nakli enstitüsünde son iki yılda karaciğer nakli olmuş tüm hastalar oluşturdu. Araştırmanın örnekleme G-Power ile hesaplandı ve %95 güven aralığı %5 yanılma payı ve 0,5 etki büyüklüğünde 197 olarak bulundu [14]. Örneklem grubunun tamamına hastaların önemli bir bölümünün yabancı uyruklu olması ve bir kısmının araştırmaya katılmayı kabul etmemesi nedeniyle ulaşılamadı. Araştırma 158 hasta (evrenin %80,20'si katıldı) ile tamamlandı.

2.4. Araştırmaya Alınma Kriterleri

Araştırmaya; son iki yıl içinde karaciğer nakli olan, karaciğer nakli dışında transplantasyon geçirmemiş olan, 18 yaşın üzerinde olan, nakil sonrası taburculuğu gerçekleştirilmiş, rejeksiyon gelişmemiş olan, tanı almış

psikiyatrik bir hastalık nedeni ile medikal tedavi almayan, iletişim kurma konusunda herhangi bir engel yaşamayan hastalar dahil edildi.

2.5. Verilerin Toplanması

Araştırma verileri 01-30 Haziran 2021 tarihleri arasında, araştırmacı tarafından telefonla görüşme yöntemiyle toplandı. Araştırmacı hastaları telefonla aradı, araştırma hakkında bilgi verdi ve sözel onamlandıktan sonra kişisel bilgi formu ve ölçekte yer alan soruları sorarak yanıtları kayıt altına aldı. Her bir görüşme yaklaşık 20 dakika sürdü.

2.6. Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında Kişisel Bilgi Formu ve Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS-21) kullanıldı. Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan form hastaya ait özellikleri sorgulayan (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, ekonomik durum, meslek, nakil nedeni, nakilden sonra geçen zaman, donör tipi, kaç yıldır karaciğer hastalığı yaşadığı, günlük yaşamında depresyon, kaygı ve stresle baş etmede kullandığı yöntemin varlığı) toplam 11 sorudan oluşmaktadır [1,4,5].

Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS): Lovibond ve Lovibond [15] tarafından 1995 yılında geliştirilen Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği olumsuz duygusal durumların üç bileşenini ortaya çıkaran 42 öz bildirim ögesi içermektedir. Orijinal ölçek Antony ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir. Kısa form DASS-21, ciddiyeti ve şiddeti belirtmek için dört puanlık bir ölçekte derecelendirilmiş 21 sorudan oluşur [16]. Geçen hafta içindeki semptomlar ile ilgili sorulardan oluşmaktadır. Ölçek her biri yedi maddeden oluşan üç alt ölçek ve her bir boyutun puanları, ilgili sorular içermektedir. Depresyon (DASS-Depresyon), Anksiyete (DASS-Anksiyete) ve Stres (DASS-Stres Ölçek 4'lü Likert Tipi Ölçek olup; 0 "bana hiç uygun değil", 1 "Bir dereceye kadar veya bazı zamanlarda bana uygun", 2 "Ciddi derecede veya zamanın önemli bir bölümünde bana uygun", ve 3 "Çok fazla veya zamanın çoğunda bana uygun" şeklinde kodlanmıştır. Türkçe geçerlik - güvenilirlik çalışması Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılmış olup; DASS-21 alt ölçekleri; DASS-Depresyon $\alpha = 0.82$, DASS-Anksiyete $\alpha = 0.80$ ve DASS Stres $\alpha = 0.75$ olarak bulunmuştur [17]. Ölçeğin bu araştırma için bulunan cronbach alpha değerleri ise; depresyon alt boyutu için 0,81, anksiyete alt boyutu için 0,69, stres alt boyutu için 0,69 DASS-21 ölçeği için 0,90'dır.

2.7. Verilerin Analizi

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 programı ile yapıldı. Verilerin Normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov Testi ile kontrol edildi. Karşılaştırma testleri için anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak alındı. Veriler normal dağılım gösterdiği için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (t testi) ile ANOVA testi kullanıldı. ANOVA testi sonucunda fark olan grupları belirlemek için varyans homojenliği sağlandığı için Duncan çoklu karşılaştırma (post-hoc) testi kullanıldı. Ölçeklerin güvenilirlik analizini belirlemek için Cronbach alpha katsayısı kullanıldı.

Değişkenler normal dağılım gösterdiği için pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

2.8. Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmanın yapılabilmesi için gerekli olan kurum ve etik kurul izni alındı (Karar Sayısı: 2021/2018). Araştırmaya katılan hastalardan sözlü onam alınarak; kendilerine ait bilgilerin başkaları ile paylaşılmayacağı, araştırmaya katılmakta özgür oldukları ve istedikleri zaman araştırmadan ayrılacakları belirtildi. Böylece "hasta haklarının korunması", "gizlilik" ve "bilgilendirilmiş onam" etik ilkelerine uyulması sağlandı.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Araştırmaya katılan hastalara ait sosyodemografik bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastalara ait sayısal değişkenlerin dağılımı Tablo 2 de gösterilmiştir.

Araştırma sonucunda hastaların yaş ortalamasının $49,03 \pm 13,17$ olduğu saptandı. Nakilden sonra geçen sürenin ortalama $15,19 \pm 7,5$ yıl, karaciğer hastalığı süresinin ise ortalama $8,63 \pm 9,18$ yıl olduğu belirlendi.

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları puanlarına ait sonuçlar Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların DASS-21 ortalaması $19,5 \pm 12,06$ 'dır.

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyut puanlarının sosyodemografik değişkenlere göre karşılaştırılması sonuçları Tablo 4'te verilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan depresyon, anksiyete, stres puanları için kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Kadın hastaların erkek hastalara göre DASS-21 toplam puanı ve tüm alt boyutlarında ortalama puanların daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan depresyon, anksiyete, stres puanlarının sosyodemografik değişkenlere göre karşılaştırılması sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların eğitim durumlarına göre DASS-21 ölçeği alt boyutları olan depresyon, anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, DASS-21 ölçeği toplam puanı ve stres alt boyutu puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ise sadece ilk-orta öğretim mezunları ile üniversite ve üzeri mezun olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan depresyon, stres ve anksiyete puanları için ekonomik durumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ise orta ve düşük geliri olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği alt boyutu olan depresyon puanları için meslek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan anksiyete ve stres

Tablo 1. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikler ve Çeşitli Değişkenlere İlişkin Bulguları

Değişken	Grup	Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	62	39,2
	Erkek	96	60,8
Eğitim	Okuryazar değil	11	7
	İlk-Ortaöğretim	71	44,9
	Lise	42	26,6
	Üniversite ve Üzeri	34	21,5
Medeni	Evli	141	89,2
	Bekar	17	10,8
Ekonomik	Yüksek	9	5,7
	Orta	84	53,2
	Düşük	65	41,1
Meslek	Ev Hanımı	48	30,4
	İşçi	7	4,4
	Memur	7	4,4
	Serbest Meslek	14	8,9
	Emekli	34	21,5
	Çalışmıyor	48	30,4
	Donör Tipi	1. Derece Akraba	77
	2. Derece Akraba	34	21,5
	3. Derece Akraba	10	6,3
	4. Derece Akraba	11	7
	Eş	9	5,7
	Arkadaş	5	3,2
	Akrabalık Dışı	12	7,6
Nakil Nedeni	Akut Karaciğer Yetmezliği	8	5,1
	HBV	50	31,6
	HCV	7	4,4
	Malignensi	18	11,4
	Kriptojenik	40	25,3
	Otoimmün Yetmezlik	12	7,6
	Alkolik Siroz	3	1,9
	Primer Sklerozan Kolanjit	3	1,9
	Wilson	6	3,8
	Primer Biliyer Siroz	3	1,9
	NASH	1	0,6
	Budd Chiari Sendromu	6	3,8
	Toplam	157	99,4
	Bilinmeyen	1	0,6
Günlük Yaşamda Depresyon Stres Kaygı ile Baş Etme Yöntemi	Herhangi bir yöntem kullanmama	68	43
	Bir Uğraş Bulma	28	17,7
	İbadet	37	23,4
	Sosyal Medya	2	1,3
	Konuşmak	7	4,4
	Fiziksel Aktivite	10	6,3
	Yalnız Kalmak	6	3,8

Tablo 2. Hastalara Özgü Sayısal Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Ort ± ss	Minimum-Maximum
Yaş	49,03 ± 13,17	18- 69
Nakilden Sonra Geçen Zaman	15,19 ± 7,5	1- 24
Karaciğer Hastalığının Süresi	8,63 ± 9,18	0- 36

Ort; Ortalama, ss; standart sapma

Tablo 3. Hastaların DASS-21 Ölçeği ve Alt Boyutlarına Ait Tanımlayıcı İstatistiklerin Dağılımı

Değişken	Ort ± ss	Min-Max
Depresyon	6,64 ± 4	0- 19
Anksiyete	5,99 ± 4,73	0- 21
Stres	6,87 ± 4,26	0- 21
DASS-21	19,5 ± 12,06	0- 61

Ort; Ortalama, ss; standart sapma

puanları için meslekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ise anksiyete puanı için ev hanımları ile çalışmayanlar arasında, DASS-21 toplam puanı ve stres puanı için ev hanımı ile memur olanlar ve çalışmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan depresyon ve anksiyete puanları için meslek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak DASS-21 ölçeği alt boyutu olan stres puanları için meslekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan depresyon, anksiyete, stres puanlarının hastalığa ilişkin değişkenlere göre karşılaştırılması sonuçları Tablo 6'da verilmiştir. Araştırma sonucunda hastalığa ilişkin özelliklerde, günlük yaşamda depresyon, kaygı ve stresle başa çıkma durumlarında stres puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan depresyon, anksiyete, stres puanlarının yaş, hastalık süresi, nakilden sonra geçen zaman değişkenleri ile ilişkileri analiz edilmiş ve sonuçları Tablo 7. de verilmiştir. Çalışmaya alınan katılımcılarda DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan depresyon, anksiyete, stres puanlarının yaş, hastalık süresi, nakilden sonra geçen zaman değişkenleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. DASS-21 ve Alt Boyut Puanlarına Göre Hastaların Sosyodemografik Değişkenler ile İlişkisi

Değişken	Puan	Grup	Ort ± ss	Test Değeri	p Değeri
Cinsiyet	Depresyon	Kadın	7,63 ± 4,18	2,543	0,012*
		Erkek	6 ± 3,77		
	Anksiyete	Kadın	7,81 ± 5,4	4,076	0,001*
		Erkek	4,81 ± 3,83		
	Stres	Kadın	8,4 ± 4,35	3,780	0,001*
		Erkek	5,89 ± 3,91		
	DASS-21	Kadın	23,84 ± 13,14	3,786	0,001*
		Erkek	16,7 ± 10,44		
Medeni durum	Depresyon	Evli	6,45 ± 3,84	-1,753	0,082
		Bekar	8,24 ± 4,98		
	Anksiyete	Evli	5,86 ± 4,65	-0,989	0,324
		Bekar	7,06 ± 5,37		
	Stres	Evli	6,71 ± 4,11	-1,400	0,163
		Bekar	8,24 ± 5,25		
	DASS-21	Evli	19,01 ± 11,64	-1,464	0,145
		Bekar	23,53 ± 14,86		
	Yok	18,51 ± 11			

Ort; Ortalama, ss; standart sapma, Test Değeri; iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (t testi), *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

3.2. Tartışma

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği toplam puanı $19,5 \pm 12,06$, depresyon alt boyutu puanı $6,64 \pm 4$, anksiyete alt boyutu puanı $5,99 \pm 4,73$, stres alt boyutu puanı ise $6,87 \pm 4,26$ olarak belirlendi (Tablo 3). DASS-21 ölçeğinde her bir alt boyutun en fazla 21 puan, toplam ölçek puanının ise en fazla 63 puan olduğu dikkate alındığında araştırmaya katılan hastaların düşük düzeyde depresyon, anksiyete ve stres yaşadıkları görülmektedir. Yıldız ve Kılınç tarafından yapılan bir çalışmada son iki yılda karaciğer nakli olmuş hastalar değerlendirilmiş ve bu hastaların “sınırdan” depresyon yaşadıkları belirlenmiştir [1]. Hastaların nakilden bir ay sonra değerlendirildikleri bir başka çalışmada da hastaların benzer şekilde “sınırdan” depresyon düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir [18]. Yıldız’ın yaptığı bir başka çalışmada son üç yıl içinde karaciğer nakli olan hastaların anksiyete düzeylerinin “orta” olduğu belirlenmiştir [19]. Mohammad Baghernezhad ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların hem nakil öncesi hem de nakil sonrası yüksek düzeyde anksiyete yaşadıkları belirlenmiştir [18]. Annema ve arkadaşlarının karaciğer nakli olmuş hastalarda farklı zaman dilimlerine göre psikolojik semptomları değerlendirdikleri bir çalışmada hem anksiyete hem de depresyonun kısa vadeli ve uzun vadeli gruplarda en yüksek yaygınlık oranlarını gösterdiği belirlenmiştir [11]. Aynı çalışmada travma sonrası stresin ilk beş yılda daha yaygın olduğu fakat zaman dilimleri arasında önemli bir farklılık belirlenmediği bulunmuştur [11]. Yapılan araştırmalarda sonuçların farklılık gösterdiği görülmektedir. Tüm önemli organ nakillerinde olduğu gibi karaciğer naklinde de etik, yasal, tıbbi ve ekonomik yönler söz konusu olmaktadır [1]. Ameliyat öncesi dönemdeki psikolojik durum, kullanılan immünosupresif ilaçların sayısı ve türü, nakille ilişkili olarak ortaya çıkan sorunlar,

hastanede kalış süresi, yakın akrabaların ruhsal durumu, bekleme listesinde kalınan süre gibi birçok değişkenin nakil sonrası psikolojik problemlerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir [10,11,18,21]. Araştırma sonuçlarının bu ve benzeri değişkenlerle ilişkili olarak farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin düşük çıkması sevindirici bir sonuçtur.

Karaciğer naklinden sonra yaşanan psikolojik sorunların sıklıkla sosyodemografik değişkenlerden de etkilendiği bilinmektedir [11]. Yaş, nakile yol açan hastalık, donör tip gibi değişkenlerin yapılan bir çalışmada psikolojik semptomlarla ilişkili olduğu saptanmışken [11] bu çalışmada anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 6 ve 7). Benzer şekilde Heo ve arkadaşlarının araştırmasında da bu değişkenlerin depresyon, anksiyete ve stres ile ilişkisi saptanmamıştır [9]. Çalışma grubundaki donörlerin büyük çoğunluğunun birinci dereceden akraba olması, nakil nedeninin kriptojenik karaciğer ve HBV olması, hasta grubunun çoğunluğunun orta yaş grubunda olması bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Bu çalışmada kadın hastaların erkek hastalara göre depresyon, anksiyete ve stres semptomlarının her üçü için de istatistiksel açıdan önemli düzeyde daha yüksek puan aldıkları görülmektedir (Tablo 4). Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Yıldız [19], Annema ve arkadaşları [11] ve Heo ve arkadaşlarının [9] çalışmalarında psikolojik semptomlar ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmazken, Pelgur ve arkadaşlarının [21] çalışmasında erkek hastaların depresyon düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Aynı çalışmada hastaların anksiyete puanı ile cinsiyet arasında bir ilişki belirlenmemiştir [21]. Mendes ve arkadaşları ise erkek hastalarda anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır [2].

Tablo 5. Hastaların-Sosyodemografik Özelliklerine Göre DASS- 21 Ölçeğine İlişkin Bulgular

Değişken	Puan	Grup	Ort ± ss	Test Değeri		
				F	p	Fark
Eğitim	Depresyon	Okuryazar değil	4,14 ± 9,31	1,555	0,203	Yok
		İlk-ortaöğretim	6,32 ± 8,36			
		Lise	4,92 ± 7,5			
		Üniversite ve üzeri	4,64 ± 6,71			
	Anksiyete	Okuryazar değil	3,93 ± 8,97	2,135	0,098	Yok
		İlk-ortaöğretim	5,71 ± 8,12			
		Lise	3,89 ± 6,87			
		Üniversite ve üzeri	3,32 ± 5,97			
	Stres	Okuryazar değil	5,34 ± 11,2	4,595	0,004*	2,4
		İlk-ortaöğretim	6,93 ± 9,01			
		Lise	4,64 ± 7,36			
		Üniversite ve üzeri	4,17 ± 6,24			
	DASS-21	Okuryazar değil	14,06 ± 28,85	2,994	0,033*	2,4
		İlk-ortaöğretim	19,18 ± 25,27			
		Lise	13,77 ± 21,42			
		Üniversite ve üzeri	12,45 ± 18,61			
Gelir Durumu	Depresyon	Yüksek	2,97 ± 7,03	4,021	0,020*	2,3
		Orta	5,26 ± 6,79			
		Düşük ³	6,55 ± 8,78			
	Anksiyete	Yüksek	0,95 ± 6,83	4,634	0,011*	2,3
		Orta	4,3 ± 6,13			
		Düşük	5,99 ± 8,56			
	Stres	Yüksek	2,95 ± 6,83	4,557	0,012*	2,3
		Orta	5,35 ± 7,06			
		Düşük	6,88 ± 9,15			
	DASS-21	Yüksek	7,37 ± 20,18	5,166	0,007*	2,3
		Orta	15,13 ± 19,75			
		Düşük	19,64 ± 26,27			
Meslek	Depresyon	Ev hanımı	6,83 ± 9,13	2,290	0,051	yok
		İşçi	3,06 ± 11,79			
		Memur	1,56 ± 6,15			
		Serbest meslek	3,26 ± 8,31			
		Emekli	4,46 ± 7,43			
	Anksiyete	Ev hanımı	6,47 ± 9,45	2,972	0,014*	1,5
		İşçi	1,21 ± 9,94			
		Memur	0,8 ± 5,2			
		Serbest meslek	2,79 ± 8,49			
		Emekli	3,05 ± 6,59			
	Stres	Ev hanımı	7,65 ± 10,06	4,750	0,001*	1,3 - 1,5
		İşçi	1,47 ± 10,53			
		Memur	1,9 ± 5,81			
		Serbest meslek	4,43 ± 9,42			
		Emekli	3,42 ± 6,46			
	DASS-21	Ev hanımı	21,18 ± 28,4	3,629	0,004*	1,3 - 1,5
		İşçi	6,79 ± 31,21			
		Memur	5,02 ± 16,41			
		Serbest meslek	11,16 ± 25,55			
		Emekli	11,29 ± 20,13			
Çalışmıyor	15,73 ± 21,44					

Ort; Ortalama, ss; standart sapma, Test Değeri; ANOVA Testi F değeri, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 6. Hastaların Hastalığa İlişkin Özelliklerine Göre DASS- 21 Ölçeğine İlişkin Bulguları

Değişken	Puan	Grup	Ort ± ss	Test Değeri	
				F	p
Nakil Nedeni	Depresyon	Akut karaciğer yetmezliği	1,37 ± 6,38	1,483	0,144
		HBV	5,69 ± 7,87		
		HCV	4,11 ± 11,89		
		Malignensi	5,25 ± 9,75		
		Kriptojenik	5,27 ± 7,83		
		Otoimmün yetmezlik	3,79 ± 7,88		
		Alkolik Siroz	-9,63 ± 28,96		
		Primer sklerozan kolanjit	6,03 ± 15,97		
		Wilson	-1,12 ± 9,45		
		Primer biliyer siroz	3,54 ± 11,13		
		NASH	0 ± 0		
		Budd chiari	3,05 ± 5,95		
	Anksiyete	Akut karaciğer yetmezliği	1,05 ± 8,7	1,576	0,112
		HBV	4,68 ± 7,04		
		HCV	3,17 ± 14,54		
		Malignensi	4,25 ± 9,75		
		Kriptojenik	3,61 ± 6,34		
		Otoimmün yetmezlik	2,94 ± 6,9		
		Alkolik Siroz	-11,08 ± 31,75		
		Primer sklerozan kolanjit	-4,51 ± 25,84		
		Wilson	-2,06 ± 11,06		
		Primer biliyer siroz	0,04 ± 17,96		
		NASH	0 ± 0		
		Budd chiari	-0,43 ± 10,43		
	Stres	Akut karaciğer yetmezliği	0,6 ± 7,4	1,380	0,188
		HBV	5,41 ± 7,71		
		HCV	5,05 ± 11,52		
		Malignensi	5,72 ± 10,16		
		Kriptojenik	5,19 ± 7,86		
		Otoimmün yetmezlik	4,47 ± 8,36		
		Alkolik Siroz	-11,04 ± 32,37		
		Primer sklerozan kolanjit	-4,89 ± 24,22		
		Wilson	1,25 ± 12,09		
		Primer biliyer siroz	3,42 ± 15,92		
		NASH	0 ± 0		
		Budd chiari	1 ± 9,67		
	DASS-21	Akut karaciğer yetmezliği	3,46 ± 22,04	1,526	0,128
		HBV	16,11 ± 22,29		
		HCV	12,62 ± 37,67		
		Malignensi	15,51 ± 29,38		
Kriptojenik		14,4 ± 21,7			
Otoimmün yetmezlik		12,06 ± 22,28			
Alkolik Siroz		-31,7 ± 93,03			
Primer sklerozan kolanjit		-2,03 ± 64,69			
Wilson		-1,51 ± 32,17			
Primer biliyer siroz		10,89 ± 41,11			
NASH		0 ± 0			
Budd chiari		4,02 ± 25,65			
Donör Tipi	Depression	1. Derece akraba	5,92 ± 7,77	0,963	0,453
		2. Derece akraba	5,97 ± 9,09		
		3. Derece akraba	3,46 ± 7,74		
		4. Derece akraba	3,26 ± 7,1		
		Eş	3,76 ± 9,8		
		Arkadaş	1,11 ± 10,89		
		Akrabalık dışı	2,81 ± 7,53		

Başa çıkma		1. Derece akraba		F	p
		Ort	ss		
	Anksiyete	1. Derece akraba	5,05 ± 7,34	1,470	0,192
		2. Derece akraba	5,48 ± 8,75		
		3. Derece akraba	3,09 ± 8,31		
		4. Derece akraba	1,78 ± 5,85		
		Eş	2,64 ± 11,14		
		Arkadaş	1,18 ± 4,02		
		Akrabalık dışı	1,77 ± 7,06		
		1. Derece akraba	5,82 ± 7,71		
	2. Derece akraba	6,12 ± 9,7			
	3. Derece akraba	4,75 ± 9,45			
	4. Derece akraba	3,78 ± 7,85			
	Eş	3,75 ± 10,92			
	Arkadaş	-0,19 ± 10,19			
	Akrabalık dışı	3,47 ± 8,19			
	DASS-21	1. Derece akraba	16,96 ± 22,65	1,121	0,353
		2. Derece akraba	17,94 ± 27,18		
		3. Derece akraba	12,04 ± 24,76		
		4. Derece akraba	10,13 ± 19,51		
		Eş	10,43 ± 31,57		
		Arkadaş	5,82 ± 21,38		
		Akrabalık dışı	8,64 ± 22,2		
		Depresyon	Hiçbir şey		
	Bir uğraş bulma		4,77 ± 8,8		
	İbadet		4,09 ± 6,72		
	Sosyal medya		-10,56 ± 27,56		
	Konuşmak		6,8 ± 11,2		
	Fiziksel aktivite		5,8 ± 11,2		
	Yalnız kalmak		5,54 ± 13,13		
Anksiyete	Hiçbir şey		4,35 ± 6,27	2,266	0,051
	Bir uğraş bulma	4,15 ± 8,85			
	İbadet	3,43 ± 6,78			
	Sosyal medya	-25,27 ± 38,27			
	Konuşmak	7,11 ± 12,6			
	Fiziksel aktivite	4,59 ± 9,61			
	Yalnız kalmak	5,79 ± 14,54			
	Stres	Hiçbir şey	5,2 ± 7,12		
Bir uğraş bulma		5,37 ± 9,27			
İbadet		4,8 ± 7,63			
Sosyal medya		-4,71 ± 20,71			
Konuşmak		9,9 ± 12,39			
Fiziksel aktivite		5,75 ± 10,45			
Yalnız kalmak		4,68 ± 14,32			
DASS-21		Hiçbir şey	15,42 ± 20,4	2,422	0,059
	Bir uğraş bulma	14,64 ± 26,57			
	İbadet	12,55 ± 20,91			
	Sosyal medya	-40,53 ± 86,53			
	Konuşmak	25,86 ± 34,14			
	Fiziksel aktivite	16,71 ± 30,69			
	Yalnız kalmak	17 ± 41			

Ort; Ortalama, ss; standart sapma, Test Değeri; ANOVA Testi F değeri, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 7. DASS-21 ve Alt Boyut Puanları ile Yaş, Hastalık Süresi, Nakilden Sonra Geçen Zaman Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi Sonuçları

Değişken	Değer	Yaş	Hastalık Süresi	Nakilden Geçen Zaman	Sonra
Depresyon	r	-0,012	0,089	-0,020	
	p	0,882	0,266	0,807	
Anksiyete	r	-0,043	0,108	-0,144	
	p	0,591	0,179	0,072	
Stres	r	-0,054	0,150	-0,133	
	p	0,497	0,059	0,096	
DASS-21	r	-0,040	0,125	-0,110	
	p	0,617	0,118	0,170	

r; pearson korelasyon katsayısı, *p<0,05; değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Bu araştırmada ev hanımlarının çalışma grubunun %30'unu oluşturduğu görülmektedir (Tablo 1). Bu sonucun gelişen ve değişen rollere rağmen geleneklerden gelen ve toplumumuzda kadına verilen rollerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim toplumda kadının rolü evin temel sorumluluklarını sürdürmenin yanında çocuk bakımını da yüklenmektedir. Kadın hastaların karaciğer nakli sonrası iyileşme süreci ve yeni yaşama uyum için çabalar/ hasta grubunun %81'i çekirdek aile ile yaşamaktadır (Tablo 1). Ev ve çocukların sorumluluğunu taşımak zorunda kalması baş etmeyi etkilemiş ve depresyon, anksiyete ve stres puanlarının yüksek çıkmasına yol açmış olabilir.

Bu araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği alt boyutları olan depresyon, anksiyete puanları için eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo5). DASS-21 ölçeği toplam puanı ve stres alt boyutu puanı için eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 5). Yapılan analizde ilk-orta öğretim mezunlarının üniversite ve üzeri mezun olanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek stres yaşadıkları bulundu. Yıldız'ın yaptığı çalışmada eğitim seviyesi ile anksiyete arasında ilişki saptanmamıştır[19]. Pelgur'un çalışmasında ise eğitim düzeyi kaygı düzeyini etkilemezken, ortaokul mezunu olan hastaların diğer eğitim düzeyindeki hastalara göre daha fazla depresyon yaşadığı belirlenmiştir [21]. Ülkemizde belli bir süre sigortası yatan işçilere ve devlet memurlarına talepleri halinde malulen emeklilik hakkı tanınmaktadır [22]. İşsizlik oranının eğitim seviyesi düşük bireylerde daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda eğitim seviyesi düşük nakil hastalarının stres puanının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülebilir [23].

Bu çalışmada DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan depresyon, stres ve anksiyete puanları ile ekonomik durum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 5). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ise orta ve düşük geliri olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu çalışma verilerinin aksini bildiren çalışmalar mevcuttur [2,19,20]. Araştırmaya katılan hastaların düşük ve orta gelirli bireylerden oluşması ve ev hanımı ve çalışmayan bireylerin büyük çoğunluğu oluşturması ekonomik

kaygıları dolayısı ile hastaların DASS-21 puanlarını etkilemiş olabilir.

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği alt boyutu olan depresyon puanları için meslek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5). Ancak DASS-21 ölçeği puanı ve alt boyutları olan anksiyete ve stres puanları için meslekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 5). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ise anksiyete puanı için ev hanımları ile çalışmayanlar arasında, DASS-21 toplam puanı ve stres puanı için ev hanımı ile memur olanlar ve çalışmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Pelgur ve arkadaşlarının çalışmasında özel sektörde çalışan hastaların anksiyete ve depresyon puanları kamuda çalışan, işsiz, emekli ve öğrenci olanlardan daha yüksek olarak bulunmuştur [21]. Karaciğer nakli sonrası hasta; enfeksiyondan arındırılmış temiz bir ortamda yaşaması, bir süre ağır iş yapmaması, iyi beslenmesi, düzenli egzersiz yapması konusunda eğitim verilerek taburcu edilir. Düşük ve orta gelirli bireylerin bu koşulları sağlayamamadan kaynaklı olarak anksiyete ve depresyon puanları yüksek çıkmış olabilir. Ek olarak örnekleme alınan hastalar tek merkezde nakil olmakla beraber Türkiye'nin her bölgesinden gelebilmektedirler. Nakil sonrası erken dönemde sık sık doktor kontrolüne gitmek durumunda kalmak hasta ve ailelerine ekonomik bir yük getirmiş olabilir.

Araştırmaya katılan hastaların DASS-21 ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan depresyon ve anksiyete puanları için günlük yaşamda depresyon, anksiyete, stres ile başa çıkma yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6). Ancak DASS-21 ölçeği alt boyutu olan stres puanları için başa çıkma yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 6). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ise hiçbir şey yapmayanlar ile sosyal medya kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Jin ve arkadaşları çalışmalarında karaciğer alıcılarında travma sonrası stres bozukluğu olduğunu ve bunun hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediğini bildirmiştir [24]. Yine Teixeira ve arkadaşları nakil sonrası postoperatif stresin olumsuz etki yaparak ağrının artmasına ve postoperatif iyileşmeye engel olabileceğini

bildirmektedirler [25]. Davydow ve arkadaşları organ transplantasyonu alıcılarında travma sonrası stres bozukluğuna neden olan patofizyolojik mekanizmanın, transplantasyonla ilişkili sistemik inflamasyon olabileceğini bildirmektedir [26]. Cai ve arkadaşları da COVID-19 pandemisi sırasında organ nakli alıcıları ile yaptıkları çalışmalarında psikolojik sıkıntının yaygın olduğu ve depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve travma sonrası stres bozukluğu olanların yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu bulmuşlardır [27].

4.Sonuç

Karaciğer nakli olan bireylerde beklenen yaşam ömrü artmış olmakla birlikte hastalar enfeksiyon, organ reddi, maligniteler, iş ve sosyal hayattan uzaklaşma tehlikesi gibi nedenlerle bazı korku, zorluk ve belirsizlikler yaşamaktadırlar. Bu belirsizlikler hastalarda stres, psikolojik baskı, aile ve cinsel rollerde değişiklik, özerklik ve mahremiyet kaybı gibi psikososyal sorunların gelişmesine yol açabilmektedir [1-4]. Bu çalışmada hastaların depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin düşük olduğu belirlendi. Kadın hastaların erkek hastalara göre depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlendi. İlk-orta öğretim mezunlarının üniversite ve üzeri mezun olanlara göre toplam DASS-21 ve stres puanlarının daha yüksek olduğu saptandı. Düşük geliri olanların orta gelir seviyesine göre toplam DASS-21 ve depresyon, anksiyete ve stres puanlarının daha yüksek olduğu bulundu. Ev hanımlarının çalışmayanlara göre daha fazla anksiyete yaşadığı, yine ev hanımlarının toplam DASS-21 puanı ve stres puanının memurlara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Depresyon, anksiyete ve stresle baş etmede hiçbir şey yapmayanların sosyal medya kullananlara göre stres puanının fazla olduğu belirlendi. Bu sonuçlar doğrultusunda; karaciğer nakli sonrasında depresyon, anksiyete stres açısından riskli grupların belirlenmesi, gerekli planlama ve uygulamaların hayata geçirilmesi, etkili baş etme stratejilerinin öğretilmesi, psikolojik danışmanlık verilmesi önerilebilir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmada örneklemin sadece bir Karaciğer Nakil Enstitüsü'nde karaciğer nakli olan hastalardan oluşması ve iletişim kurma engeli nedeniyle örneklem grubunun tamamına ulaşılabilmiş olması araştırmanın sınırlılığını oluşturmaktadır. Pandemi süreci nedeni ile hastaları enfeksiyondan korumak amacıyla etkileşimin yüz yüze değil telefon ile gerçekleştirilmiş olması bir diğer sınırlılıktır. Kesitsel çalışma tasarımı bizi nedensel bir sonuca varmakla sınırladı ve olası karıştırıcıların etkisi göz ardı edilemez. Araştırma sonuçları tüm karaciğer nakli hastalarına genellenemez.

Referanslar

- 1.Yıldız, E, Kılınc, G, Karaciğer nakli olan bireylerin anksiyete, depresyon ve psikolojik dayanıklılıkları arasındaki ilişki, *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 2021, 9, 554-65.
- 2.Mendes, K.D.S, Lopes, A.R.F, Martins, T.A, et al., Relevance of anxiety and stress levels on sleep quality after liver transplantation, *Transplant Proceedings*, 2014, 46, 1822-6.

3. Annema, C, Drent, G, Roodbol, P.F, et al., A prospective cohort study on posttraumatic stress disorder in liver transplantation recipients before and after transplantation: Prevalence, symptom occurrence, and intrusive memories, *Journal of Psychosomatic Research*, 2017, 95, 88-93.
4. Zhu, X, Ming, Y, Liu, J, Liu, L, Cheng, K, Mao, P, Sleep quality and psychosocial factors in liver transplant recipients at an outpatient follow-Up clinic in China, *Annals of Transplantation*, 2020, 25, e920984-1-e920984-8.
5. Tekir, Ö, Yaşar, Ö, Çevik, C, Dikoğlu, M, Özsezer-Kaymak, G, Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin depresyon ve benlik saygısı düzeylerinin incelenmesi, *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018, 8, 15-21.
6. Sözeri-Varma, G, Karadag, F, Kalkan-Oğuzhanoglu, N, Özdel, O, Depresyon tedavisinde grup psikoterapisi ve psikodramanın yeri, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2017, 20, 308-17.
7. Dew, M.A, Rosenberger, E.M, Myaskovsky, L, DiMartini, A.F, Dabbs, A.J.D, Posluszny, D.M, Greenhouse, J.B, Depression and anxiety as risk factors for morbidity and mortality after organ transplantation: a systematic review and meta-analysis, *Transplantation*, 2015, 100(5), 988.
8. Pepe, M, Ege, E, Erken gebelik dönemi bulantı kusmanın anksiyete düzeyine etkisi, *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 2019(5), 22-40.
9. Heo, J, Noh, O.K, Oh, Y.T, Chun, M, Kim, L, Psychiatric comorbidities among patients undergoing liver transplantation in South Korea: a nationwide population-based study, *Hepatology International*, 2018, 12(2), 174-180.
10. Brito, D.C.S, Machado, E.L, Reis, I.A, de Freitas do Carmo, L.P, Chereghiglia, M.L, Depression and anxiety among patients undergoing dialysis and kidney transplantation: a cross-sectional study, *Sao Paulo Medical Journal*, 2019, 137(2), 137-147.
11. Annema, C, Roodbol, P.F, Stewart, R.E, Porte, R.J, Ranchor, A.V, Prevalence of psychological problems and associated transplant-related variables at different time periods after liver transplantation, *Liver Transplant*, 2015(21) 524-38.
12. Krahn, L.E, DiMartini, A, Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplantation, *Liver Transplant*, 2005(11) 1157-68.
13. Rothenhäusler, H.B, Ehrentraut, S, Kapfhammer, H.P, et al., Psychiatric and psychosocial outcome of orthotopic liver transplantation, *Psychother Psychosom*, 2002, 71, 285-97.
14. Faul, F, Erdfelder, E, Lang, A.G, G*Power 3.1: Test For Correlation and Regression Analyses Flexible Statistical Power analysis, *Behavior Research Methods*, 2009(41) 1149-1160.
15. Lovibond, P.F, Lovibond, S.H, The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories, *Behaviour research and therapy*, 1995, 33, 335-43.
16. Antony, M.M, Cox, B.J, Enns, M.W, Bieling, P.J, Swinson, R.P, Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the Depression Anxiety Stress Scales in clinical groups and a community sample, *Psychological Assess*, 1998, 10, 176-81.
17. Yılmaz, Ö, Boz, H, Arslan, A, Depresyon anksiyete stres ölçeğinin(DASS-21) Türkçe kısa formunun geçerlilik-güvenilirlik çalışması, *Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2017, 2 (2) , 78-91.
18. Baghernezhad, M, Mani, A, Ayoobzadehshirazi, A, et al., Psychologic Evaluation in liver transplantation: Assessment of psychologic profile of end-stage liver disease patients before and after transplant. *Experimental and clinical transplantation*, 2018(18) 339-44.
19. Yıldız, E, The Relationship between anxiety and intolerance of uncertainty levels in individuals who received liver transplant: A descriptive cross-sectional study, *Clinical Nursing Research*, 2021, 30, 548-57.
20. Annema, C, Drent, G, Roodbol, P.F, et al., Trajectories of Anxiety and Depression after Liver Transplantation as Related to Outcomes during 2-Year Follow-Up: A Prospective Cohort Study, *Psychosomatic Medicine*, 2018, 80, 174-83.
21. Pelgur, H, Atak, N, Kose, K, Anxiety and depression levels of patients undergoing liver transplantation and their need for training, *Transplantation proceedings*, 2009, 41, 1743-8.
22. SGK. Malullük [İnternet].Erşim : <http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/emekli/malulluk>, 22 Aralık 2021.

23. Cinel, E.A, Yolcu, U, Eğitim, yaş ve cinsiyetin işsizlik oranı üzerindeki etkileri: Türkiye örneği, *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 2021, 20, 844–58.
24. Jin, S.G, Yan, L.N, Xiang, B, et al., Posttraumatic stress disorder after liver transplantation, *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2012, 11, 28–33.
25. Teixeira, H.R.S, Marques, D.M, Lopes, A.R.F, et al., Anxiety and Stress Levels on Liver Transplantation Candidates, *Transplantation proceedings*, 2016, 48, 2333–7.
26. Davydow, D.S, Lease, E.D, Reyes, J.D, Posttraumatic stress disorder in organ transplant recipients: a systematic review, *General Hospital Psychiatry*, 2015, 37, 387–98.
27. Cai, Z, Cai, X, Song, Y, et al., Psychological distress and its association with quality of life in organ transplant recipients during COVID-19 pandemic, *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12, 1004.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 408-413

Covid-19 Hastalarında Gelişen Solunum Yetmezliğinde Venovenöz Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu; Güney Marmara Bölgesi Tek Merkez Deneyimi

Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Respiratory Failure in Covid-19 Patients; Southern Marmara Region Single Center Experience

Serdar Badem^{1*}, Nail Kahraman¹, Temmuz Taner¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi, Bursa Turkey

e-mail: serdarbadem@hotmail.com, nailkahraman1979@yahoo.com, temmuztaner@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9459-9007

ORCID: 0000-0001-9343-0947

ORCID: 0000-0003-0900-8140

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Serdar Badem

Gönderim Tarihi / Received: 28.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 17.06.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1110273

Öz

Giriş ve Amaç: Covid-19 hastalığında gelişen Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) sonucunda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite oranları artmaktadır. Covid-19 pandemisinde, Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon (ECMO) destek tedavisinin rolü hala tam olarak bilinmemektedir. Bu retrospektif çalışmada, Covid-19 nedeniyle ARDS gelişen hastalarda uyguladığımız ECMO destek tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bursa Şehir Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım ünitesinde Mart 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında ECMO desteği alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma süresinde 12 hastada ARDS nedeniyle ECMO destek tedavisi uygulandı.

Bulgular: 12 hastaya venovenöz ECMO (vv-ECMO) uygulandı. Hastaların dokuzu (%75) erkek, üçü (%25) kadın ve ortalama yaş 49.4 (35-70) olarak bulundu. Hastaların hastaneye yatışından entübasyon için geçen süre ortalama 8.08 (1-23) gündü. Entübasyon gününden ECMO desteğinin başlangıcına kadar geçen süre ortalama 3.08 (1-7) gün ve ECMO desteğinin ortalama süresi 12.3 (1-23) gün olarak bulundu. Sadece 1 hasta (%8,3) dekanüle edildikten sonra taburcu oldu.

Sonuç: ECMO destek tedavisi, Covid-19 hastalığına sekonder gelişen ARDS hastalarında yüksek mortalite ile ilişkilidir. Ancak Covid-19 hastalığında ECMO, erken dönemde uygulandığı zaman hayat kurtarıcı bir destek yöntemidir. ECMO'nun Covid-19 nedeniyle ARDS tablosundaki kritik hastalarda kurtarma tedavisi olarak faydası şu ana kadar sınırlıdır ve bu hasta grubunda kullanımını için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut respiratuar distres sendromu, Covid-19, Ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO).

Abstract

Objective: The need for mechanical ventilation and mortality rates increase as a result of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) developing in Covid-19 disease. The role of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) supportive therapy in the Covid-19 pandemic is still not fully understood. In this retrospective study, we aimed to evaluate the effectiveness of ECMO supportive treatment in patients who developed ARDS due to Covid-19.

Materials and Methods: Patients who received ECMO support between March 2021 and September 2021 in Bursa City Hospital Anesthesia and Reanimation Intensive Care Unit were evaluated retrospectively. During the study period, ECMO supportive treatment was applied for ARDS in 12 patients.

Results: 12 patients underwent veno-venous ECMO (vv-ECMO). Nine (75%) of the patients were male, three (25%) were female, and the mean age was 49.4 (35-70) years. The mean time from hospital admission to intubation was 8.08 (1-23) days. The mean time from the day of intubation to the start of ECMO support was 3.08 (1-7) days, and the mean duration of ECMO support was found to be 12.3 (1-23) days. Only 1 patient (8.3%) was discharged after being decannulated.

Conclusion: ECMO supportive therapy is associated with high mortality in ARDS patients developing secondary to Covid-19 disease. However, in Covid-19 disease, ECMO is a life-saving support method when applied in the early period. The benefit of ECMO as a rescue therapy in critically ill patients with ARDS due to Covid-19 is limited so far and more studies are needed for its use in this patient group.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, Covid-19, Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

1. Giriş

Aralık 2019 yılında Çin Halk Cumhuriyeti Wuhan şehrinde başlayıp, 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde görülmeye başlayan Covid-19 pandemisi; ciddi solunum yetmezliğine neden olarak yoğun bakımlarda mekanik ventilasyona (MV) ihtiyacını artırmaktadır [1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); solunum sistemini tutan, yüksek morbidite ve mortalite oluşturan Coronavirüs hastalığını 2020 yılında pandemi olarak duyurdu [2]. DSÖ Ocak 2022 tarihi itibarıyla yaklaşık 450 milyon Coronavirüs vakası ve 6 milyonun üzerinde ölümlerle sonuçlanan Coronavirüs hastasını bildirmiştir [3]. DSÖ ve Ekstrakorporeal Yaşam Destek Organizasyonu (Extracorporeal Life Support Organization, ELSO) Covid-19 ile ilişkili pnömoni nedeniyle ARDS gelişen uygun hastalarda vv- ECMO destek tedavisinin uygulanmasını önermektedirler [4,5]. ECMO destek tedavisi için ELSO tarafından endikasyon ve kontrendikasyon kriterleri belirlenmiştir [6]. ELSO kriterlerine göre; mekanik ventilatör desteğini 7 günden daha az alan hastalarda aşağıdaki parametreler değerlendirilerek ECMO desteği düşünülmelidir [6].

1- PEEP >12-16 cmH₂O

2- Arter kan gazı analizinde Kan PH<7,25

3- FiO₂>%80

4- Plateau basınç>30 cmH₂O

5- PaO₂/FiO₂ 100-150 mmHg arası

6- Tidal volüm 4-6 mL/kg

7- Altı saatten uzun süre PaO₂>60 mmHg

8- Solunum hızı> 35 nefes/dk

9- Prone pozisyonda inotropik destek ve İABP'ye rağmen düzelmeyen kardiyojenik şok tablosu

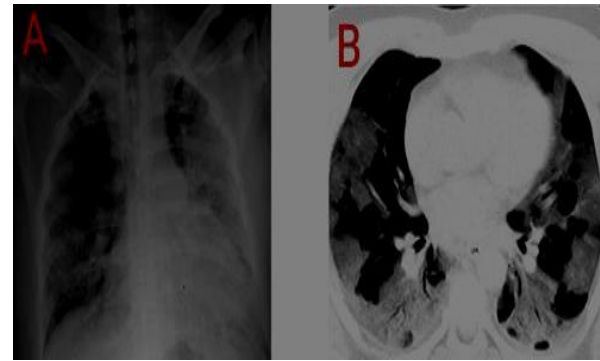
Bu çalışmada, pandemi döneminde Covid-19 pnömonisinin neden olduğu ARDS tablosundaki 12 hastada uyguladığımız ECMO destek tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. ECMO destek tedavisi uygulanan Covid-19 ile ilişkili pulmoner yetmezliği olan hastaların klinik özelliklerini, ECMO değişkenlerini ve sonuçlarını tanımladık.

2. Materyal ve Metot

Bu retrospektif çalışmada, ülkemizde Covid-19 pandemisinin başladığı Mart 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Bursa Şehir Hastanesinde vv-ECMO

uygulanan 12 hasta değerlendirildi. Hastalar Kalp Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Anestezi ve Reanimasyon, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları uzmanları tarafından kapsamlı bir şekilde değerlendirilerek vv-ECMO stratejileri belirlendi. Çalışmamızda hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, mekanik ventilasyon süresi, ECMO destek tedavi süreleri ve olası komplikasyonlar kayıt edildi. Ülke politikası gereğince Covid-19 pandemisine yönelik tüm çalışmalar T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan özel izin almak gerekiyordu. Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından gerekli izin alındı (Sağlık Bakanlığı Çalışma No: Serdar Badem-2021-08-24T13_42_29). Araştırmamız ayrıca Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (E-13012450-514.01.05).

Covid-19 hastalığı, yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm hastalardan nazofarengeal sürüntü örnekleri alınarak PCR testi ile doğrulandı. Tüm hastalarda göğüs röntgeni ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile akciğer tutulumu gösterildi (Resim1).



Resim 1. A: Covid-19 hastalığına bağlı gelişen viral pnömoni PA AC grafisi, **B:** Covid-19 hastalığında BT'de buzlu cam görüntüsü.

BT'de akciğerde pnömonik infiltrasyonu yaygın olan hastalar ECMO desteği için değerlendirildi. Kurumumuzda ELSO yönergelerine uygun olarak endikasyon ve kontrendikasyon kriterlerini uyguladık. ECMO destek tedavisi endikasyonları dikkate alınarak; Covid-19 nedeniyle hızlı ilerleyen pnömoni, şiddetli ARDS tablosu, BT ile tespit edilen diffüz akciğer hasarı ve 18-70 yaş aralığındaki akciğer hasarının düzelme olasılığı yüksek olan hastalara uygulandı. ECMO

kurulumu; 70 yaş üzerindeki hastalar, ağır komorbiditesi olan hastalar, aktif kontrolsüz kanaması olan hastalar, multiple organ yetmezliği, sepsis, septik şok, yaygın intravasküler pıhtılaşma ve mekanik ventilasyon süresi uzun olan hastalarda kontrendikasyon kabul edildi.

2.1 ECMO desteği ve kontrolü

Covid-19 nedeniyle ARDS gelişen hastalarda, mekanik ventilasyon basınçlarının yüksek olmasına rağmen gaz değişimi bozulduğu için vv-ECMO ile solunum sistemini desteklemek uygundur. ECMO desteğine ihtiyaç duyan kardiyak ve solunum yetmezliği olan hastalarda farklı endikasyonlar için farklı destek modları kullanılmaktadır. Bunlar veno-venöz ECMO (vv-ECMO) ve veno-arteriyel ECMO (va-ECMO) olarak adlandırılmaktadır. vv-ECMO, şiddetli ARDS tablosunda gelişen hipoksi ve hiperkapniyi düzeltmek için kullanılır [7]. va-ECMO da ise kanın oksijenlendirilmesi yanında kardiyak ve dolaşım desteği de sağlanır [8].

2.2 Kanülasyon stratejileri

ECMO uygulamasında çeşitli kliniklerin farklı kanülasyon tercihleri mevcuttur. ECMO kanülasyonu tek ya da iki kanül kullanılarak yapılır. Mobilizasyon sıkıntısı yaşamamak için Covid 19 pnömonisinde genellikle iki adet kanül tercih edilmelidir. Çünkü tek kanül kullanılınca kanülün yerleşim bölgesinin yeri tespit edilmelidir. İki adet kanül kullanımında kanülün yerinin tespiti için floroskopiye veya transözefagal ekokardiyografi gerek yoktur. Genellikle sağ femoral ve sağ juguler ven kanülasyonu yapılmaktadır. Vena cava inferior ve/veya sağ atriuma yerleştirilen kanül sayesinde venöz sistemden çekilen kan, ECMO da gaz alışverişi gerçekleştirildikten sonra sağ juguler venden venöz sisteme gönderilir. Bu sayede mekanik ventilatör basınçları güvenli bir şekilde düşürülmesine olanak sağlanır. Aynı zamanda mekanik ventilasyona bağlı oluşan barotravma ve hiperinflasyona sekonder gelişen akciğer hasarı azaltılır. Sonuçta artan oksijen miktarı sayesinde miyokard perfüzyonu iyileşir, pulmoner vasküler direnç düşer ve sağ yetmezlik bulguları düzelmeye başlar.

Kurumumuzda tüm hastalarda çift kanül kullanmayı tercih ettik. Tüm hastalarımızda kanülasyonu, sağ juguler ven ve sol/sağ femoral vene perkütan yöntem kullanarak yaptık. EOS ECMO Oxygenating Module (sorin Group, Mirandola (MO) Italia) ECMO sistemi kullanıldı. Giriş için, Seldinger tekniği kullanılarak sağ juguler vene 23 cm uzunluğunda, 19-21 Fr heparin kaplı kanül (Getinge, Maquet- Cardiopulmoner AG, Rastatt, Germany) perkütan olarak yerleştirildi. Çıkış için sağ veya sol femoral vene 55 cm uzunluğunda, 19-25 Fr heparin kaplı kanül (Getinge, Maquet-Cardiopulmoner AG, Rastatt, Germany) perkütan olarak yerleştirildi. Ayrıca kanülasyon sırasında ultrasonografi desteği alındı. Antikoagülasyon için heparin 100 Ü/kg dozunda kullanıldı ve ACT değeri 180-200 arasında tutulmasına özen gösterildi. Sistemde pıhtı oluşmaması için ACT değeri sık aralıklarla kontrol edildi. ECMO desteğinde tüm hastalarda

mekanik ventilatörün Duo pozitif havayolu (DuoPAP) modu kullanıldı. ECMO desteği başladıktan sonra mekanik ventilatör desteğinin ayarları yakın kontrol altında tutuldu. PEEP 15 cmH₂O, plato basıncı 25 cmH₂O, FiO₂ %50 ve solunum hızı 10-12/dk olacak şekilde belirlendi. vv-ECMO desteği altında hastaların periferik oksijen saturasyonları %85-95 ve parsiyel oksijen basınç düzeyleri ortalama %60-70 arasında olacak şekilde hedeflendi. ECMO kayıtları perfüzyonist ve yoğun bakım hemşireleri tarafından başlangıçta iki saat sonrasında ise dört saat aralıklarla alınan arteriyel kan gazı ile kayıt altında tutuldu. Hastalarımızda ECMO devrelerinde ve pompa başlığında trombüs gelişimi olmadığı için ECMO sistem değişimi olmadı.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Bulgular

ECMO takılma endikasyonu olarak ARDS gelişmesine bağlı pulmoner yetmezlik tanısı alan hastalar belirlendi. Tüm hastalarda kanülasyon öncesi Covid-19 PCR pozitif olarak doğrulanmıştı. Toplam 12 hastaya vv-ECMO uygulandı ve sadece bir (%8,3) hasta dekanüle edilebildi. Olguların 9'u (%75) erkek, 3'ü (%25) kadın, ortalama yaş 49.4 (35-70) olarak bulundu. En sık eşlik eden ek hastalık Diabetes Mellitus (5/12, %41,6) ve obezite (5/12, %41,6) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların hastaneye yatışından entübasyon yapılması için geçen süre ortalama 8.08 (1-23) gün, ECMO öncesi hastaların mekanik ventilatörde kalma süresi ortalama 3,08 gün (1-7gün), ECMO desteğindeki kalma süresi ortalama 12,3 gün (1-23 gün) gün olarak bulundu. Hastaların ECMO destek tedavisi başlamadan önceki kan gazlarında, ortalama pH:7.38 (7.19-7.59), PaCO₂: 54.01 (23.4-83.9), PaO₂: 48.5 (23.9-95.1), ECMO sonrası ilk 24 saatteki kan gazlarında ise pH: 7.46 (7.29-7.66), PaCO₂: 36.6 (30.9-39.4), PaO₂: 97.5 (65.3-154) olarak ortalama değerler saptandı. ECMO desteği alan hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. ECMO desteği alan 12 hastadan sadece bir tanesi (%8,3) ECMO desteğinden 12 gün sonra ayrıldı. Hastaya ECMO desteğinden ayrılmadan önce trakeostomi açıldı. MV desteği 22 gün devam etti ve MV desteği kademeli olarak azaltılarak sonlandırıldı. Hasta 30 gün sonra sorunsuz olarak taburcu edildi. ECMO desteği alan 11 hastadan 2'si intrakranial kanama, 4'ü sepsis, 1'i akut iskemik hepatit ve 4 hastada multiorgan yetmezliğine bağlı olarak kaybedildi (Tablo 3). Hastaları tümünde ön planda solunum yetmezliği düşünüldüğü için vv ECMO desteği planlandı. Kardiyak ve dolaşım desteği düşünülmediği için va ECMO desteği yapılmadı.

3.2 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) paket programında yapıldı. Veriler ortalama standart sapma ve yüzde değerler olarak verildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

3.3 Tartışma

ECMO temelde organ nakli bekleyen hastalarda kanın perfüzyonunu sağlayarak hipoksemi düzeltmek ve kardiyopulmoner sistemin iyileşmesini sağlamak için kullanılır. Temel yöntem, venöz kanın ekstrakorporeal bir membran oksijenatör tarafından oksijen ile doyurularak yeniden vücuda transfüze edilmesidir. primer greft yetmezliği gelişen hastalarda kullanılmaktadır [9].

Covid-19 vakaları dünya çapında giderek artmakta olup pnömoni sonrası gelişen ARDS tedavisinde ECMO kullanım ihtiyacı sınırları zorlamaktadır. Covid-19 pnömonisine bağlı gelişen ARDS tablosunda ECMO desteğinin rolü hala tartışmalıdır [10].

Tablo1. ECMO destek tedavisi uygulanan hastaların demografik özellikleri ve sunum geçmişi

Demografik Özellik	Hasta sayısı (n=12)
Yaş (ortalama)	49.4 (35-70)
Cinsiyet	
Kadın (n,%)	3 (%25)
Erkek	9 (%75)
Vucut kitle indeksi, kg/m ² (ortalama)	27.9 (22.8- 37.4)
Vucut yüzey alanı, m ² (ortalama)	1.95 (1.80-2.14)
Sigara kullanımı (n,%)	4 (%33.3)
Hipertansiyon (n,%)	3 (%25)
Diabetes Mellitus (n,%)	5 (%41.6)
Obezite (n,%)	5 (%41.6)
Koroner Arter Hastalığı (n,%)	1 (%8.33)
Kronik Obstruktif Akciger Hastalığı (n,%)	1 (%8.33)
Astım (n,%)	0 (%0)
Kronik Böbrek Yetmezliği (n,%)	0 (%0)
Gebelik (n,%)	1 (%8.33)
Sunum geçmişi	
Covid-19 PCR tanı doğrulama (n,%)	12 (%100)
Hastanın yatışından entübasyon için geçen süre, gün (ortalama)	8.08 (1-23)
Entübasyondan sonra ECMO kanülasyon zamanı, gün (ortalama)	3.08 (1-7)
ECMO süresi, gün (ortalama)	12.3 (1-23)
ECMO öncesi prone pozisyon, (n,%)	11 (%91.6)
Kullanılan ilaçlar	
Favipiravir (n,%)	9 (%75)
Hydroxychloroquine, (n,%)	0 (%0)
Remdesivir (n,%)	3 (%25)
Azitromisin, (n,%)	0 (%0)

Tablo 2. Hastaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri	ECMO öncesi*	ECMO sonrası**
Ph (ortalama)	7.38 (7.19-7.59)	7.46 (7.29-7.66)
PaCO ₂ (ortalama)	54.01 (23.4-83.9)	36.6 (30.9-39.4)
PO ₂ (ortalama)	48.5 (23.9-95.1)	97.5 (65.3-154)
Laktat (ortalama)	1.72 (0.8-2.6)	1.64 (1-2.2)
Hemoglobin (gr/dl)	12.3 (11.2-14.3)	9.2 (6.9-11.6)
Platelet (k/mm ³)	245 (196-352)	62 (37-96)
Kreatinin (mg/dl)	1.7 (1.1-2.8)	2.83 (1.95-7.65)
INR (ortalama)	1.2 (1.1-1.6)	1.3 (0.9-1.6)

*ECMO öncesi son kan gazı değerler

**ECMO sonrası ilk 24 saatteki değerleri

ECMO destek tedavisi kardiyak ve pulmoner yetmezlikli hastalarda destek tedavisi için son çare olarak kullanılmaktadır. ECMO; kardiyak cerrahi sonrasında kardiyopulmoner bypasstan ayrılamayan hastalar, kalp nakli sonrası, ileri kalp yetmezliği gelişen hastalarda ve ARDS, pnömoni akciğer nakli sonrası DSÖ ve ELSO Covid-19 ile ilişkili pnömoni nedeniyle ARDS gelişen uygun hastalarda vv-ECMO destek tedavisinin uygulanmasını

önermektedir [4,5]. ARDS nedeniyle ECMO desteği alan Covid-19 ve influenza hastalarının karşılaştıran bir çalışmada yapılmış ve sonuç olarak otuz günlük mortalite oranlarının Covid-19 pnömonisi hastalarında daha yüksek olduğu ancak anlamlı olmadığı belirtilmiştir [11]. vv-ECMO desteğinin Covid-19 hastalığına sekonder gelişen

Tablo 3. ECMO destek tedavisinde hastalarda gelişen komplikasyonlar

Komplikasyonlar ve Sonuçlar	Frekans (n %) n=12
Komplikasyonlar	
Akut böbrek yetmezliği*, (n %)	4 (%33.2)
Periferik vasküler komplikasyon**, (n %)	2 (%16.6)
Sepsis /sekonder enfeksiyon, (n %)	4 (%33.2)
Bakteriyemi, (n %)	0 (%0)
Transfüzyon gerektiren kanama, (n %)	1 (%8.3)
Nörolojik komplikasyonlar***, (n %)	2(%16.6)
Karaciğer yetmezliği****, (n %)	1 (%8.3)
Kanüllerin yerinden çıkması, (n %)	0 (%0)
ECMO devre değişimi, (n %)	0 (%0)
Sonuçlar	
Hastaneden taburculuk, (n %)	1 (%8.3)
ECMO dekanülasyonu, (n %)	1 (%8.3)
ECMO desteği altında ölüm, (n %)	11 (%91.7)

*Serum Kreatin > normal değeri X 3

*Alt ekstremitelerde iskemi ve/veya Derin ven trombozu

** İskemik ve/veya hemorajik infarkt

*** Alanin aminotransferaz (ALT) değeri > normal değeri X 5

pulmoner yetmezlikte kullanımına ilişkin yapılan bir çalışmada, 32

hastadan yalnızca 5 hastanın hayatta kaldığını bildirilmiştir [12]. ELSO, Covid-19 kayıt defterine göre, Covid-19 olduğu doğrulanan 1.042 hastaya ECMO destek tedavisi uygulanmış ve sonucu belirlenen 445 hastanın 237'si (%53) sağ olarak taburcu edildiği bildirilmiştir [13]. Yapılan bir başka çalışmada Covid-19 nedeniyle gelişen ARDS tablosundaki 3. gün entübe edilen bir hastayı 6. günde ECMO desteğine bağlamışlar ve 12. günde solunum fonksiyonlarının ve akciğer grafisinin düzeldiği için ECMO'dan ayrıldığı bildirilmiştir. ECMO destek tedavisinin erken dönemde başlanması, kötüleşen oksijenasyonun aşırı sıvı yüklenmesine bağlı olması nedeniyle erken hemodiyalize almaları ve antiviral ajanlar başlanarak (lopinavir/ritonavir) inflamasyonu baskıladıkları için hastanın ECMO desteğinden kolayca ayrıldığı belirtilmiştir [14].

ECMO tedavisinin, Covid-19'lu seçilmiş kritik hastaların stabilizasyonunda ve hayatta kalmasında önemli rol oynadığını aşıkardır. Hastanemizde 12 hastada uyguladığımız ECMO desteğinden sadece bir hasta başarılı bir şekilde ECMO dan ayrılmıştır. ECMO dan başarılı olarak ayrılan hastamız 2 gün MV desteği sonrası ECMO ya bağlanmış ve 12 gün ECMO desteği almıştır. Hastada antiviral ajan olarak Favipiravir kullanmamız inflamasyonu baskı altında tutarak ECMO desteğinden ayrılmasında önemli bir yer tutmuştur. ECMO tedavisi sırasında hastaya

trakeostomi kanülü yerleştirilmiş ve MV desteği altında 22 gün takip edilmiştir. Antikoagülan tedavi verilerek 30 gün sonra hastaneden sorunsuz olarak taburcu edilmiştir [15,16,17]. Hastanın ilk bir aydaki kontrollerinde oksijenden bağımsız olarak hareket edebildiği ve kontrol akciğer grafisinde sekel olmadığı görülmüştür.

Covid-19 ile ilişkili pnömoniye bağlı gelişen şiddetli ARDS tablosundaki hastalarda mekanik ventilasyon ve pron pozisyon verilmesine rağmen refrakter hipoksemi devam ediyorsa vv- ECMO son seçenek kurtarma tedavisidir [18]. vv-ECMO, şiddetli ARDS tablosunda gelişen hipoksi ve hiperkapniyi düzeltmek için kullanılır [7]. Hastalarda ek olarak kardiyak destek tedavisi gerekiyorsa va-ECMO destek tedavisi de düşünülmelidir. va-ECMO; yüksek inotropik destek tedavisine rağmen düşük kardiyak debi gelişen ve intraaortik balon pompası desteğine rağmen kardiyojenik şok tablosundaki hastalarda kullanılır. Bu hastalar genellikle miyokard enfarktüsü, miyokardit, kardiyomiyopati, dekompanse kongestif kalp yetmezliği, postkardiyotomi şoku gelişen hastalardır [19]. Biz kurumumuzda Covid-19 pnömonisi nedeniyle ARDS tablosu düşündüğümüz ECMO endikasyonu olan tüm hastalarda vv-ECMO modu kullanıldık.

3.4 Kısıtlamalar

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı durumlar mevcuttur. Bunlar; çalışmamız tek merkezli, retrospektif ve sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Ayrıca ECMO destek tedavisi kurumumuzda nispeten yenidir ve bu

nedenle örneklem büyüklüğümüz küçüktür. Ancak merkezimize başvuran hastaların homojen özellikler göstermemeleri bu kısıtlayıcı faktörlerin göz ardı edilebileceğini düşündürmektedir.

4. Sonuç

Bu vaka serimiz, Covid-19 pnömonisine sekonder gelişen ARDS tablosunda vv-ECMO desteğinin belirli sınırlamalara rağmen olumlu sonuçlarla ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Bunun için pandemi hastanelerinde multidisipliner bir ECMO ekibinin hazırda bulunması ve hastaların erken dönemde konsültasyonu önem arz eder. Covid-19 ile ilişkili şiddetli ARDS tablosunda konvansiyonel tedavilerin yetersiz kalması durumunda ECMO destek tedavisi uygun endikasyonlarda mutlaka düşünülmelidir. ECMO destek tedavisinde hasta seçimi, zamanlama, destek süresi, tedavinin kesilmesi için daha fazla deneyimlere ihtiyacımız olduğu aşıkardır. Covid-19 vakaları dünya çapında artarken, ECMO destek tedavisinin Covid-19 nedeniyle akciğer tutulumu olan hastalarda solunum desteği yönetimindeki rolüne ilişkin acil çalışmalara ihtiyaç vardır. ECMO destek tedavisi, pandemi dönemi süresince sınırlı bir kaynak olduğu için hasta seçimi detaylı değerlendirilmeli ve kapasite azaldıkça daha katı uygulamalar kullanılmalıdır.

Referanslar

1. Kang, Y, Chen, T, Mui, D, Ferrari, V, Jagasia, D, Scherrer-Crosbie M, et al., Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19, *Heart*, 2020, 106(15), 1132-1141.
2. World Health Organization, WHO announces COVID-19 outbreak as a pandemic, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-apandemic>, (accessed: 02.04.2020).
3. WHO Coronavirus (COVID19) dashboard, <https://covid19.who.int/>
4. WHO: Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19), <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>, (accessed 05.04. 2020).
5. ELSO: COVID-19 Cases on ECMO in the ELSO Registry, <https://www.else.org/COVID19.aspx>. (accessed 05.04. 2020).
6. Badulak, J, Antonini, M.V, Stead, C.M, Shekerdemian, L, Raman, L, Paden, M.L, et al., ELSO COVID-19 Working Group Members. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19, Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization, *Asaio Jouransl*, 2021, 1, 67(5), 485-495.
7. Papazian, L, Herridge, M, Combes, A, Focus on veno-venous ECMO in adults with severe ARDS, *Intensive Care Medicine*, 2016, 42(11), 1655-1657.
8. Jayaraman, A.L, Cormican. D, Shah. P, Ramakrishna. H, Cannulation strategies in adult veno-arterial and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: Techniques, limitations, and special considerations, *Annals of Cardiac Anaesthesiology*, 2017, 20,11-18.
9. Millar. J.E, Fanning, J.P, McDonald, C.I, McAuley, D.F, Fraser, J.F, The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology, *Critical Care*, 2016, 28;20(1):387.

10. Ko, H.K, Yu, W.K, Pan, S.W, Chen, W.C, Yang, K.Y, Lin, Y.T, et al., Research Center for Epidemic Prevention—National Yang Ming Chiao Tung University (RCEP-NYCU). Consensus statement and recommendations on the treatment of COVID-19, *Journal of Chinese Medical Association*, 2022, 1;85(1):5-17.
11. Jäckel, M, Rilinger, J, Lang, C.N, Zotzmann, V, Kaier, K, Stachon, P, et al., Outcome of acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation in Covid-19 or influenza: A single-center registry study, *Artificial Organs*, 2021, 45(6):593-601.
12. Jacobs, J.P, Stammers, A.H, St Louis, J, Hayanga, J.W.A, Firstenberg, M.S, Mongero, L.B, et al., Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Severe Pulmonary and Cardiac Compromise in Coronavirus Disease 2019: Experience with 32 Patients, *Asaio Journal*, 2020, 66(7), 722-730.
13. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), COVID-19 Registry Dashboard, <https://www.else.org/Registry/FullCOVID19RegistryDashboard.aspx>, 2020, (accessed 29.05. 2020).
14. Taniguchi, H, Ogawa, F, Honzawa, H, Yamaguchi, K, Niida, S, Shinohara, M, et al., Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe pneumonia: COVID-19 case in Japan, *Acute medicine & surgery*, 2020, 14, 7(1):e509.
15. Ozdemir, I.H, Ozen, M.B, Gündüz, R, Antikoagulan Tedavi ve COVID-19, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2022, 9(1), 1-4.
16. Arslan, Y, Yılmaz, G, Dogan, D, Hasirci, M, Cetindogan, H, Ocal, N, Savasci, U, Fidan, G, Tasci, C, The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients, *Phlebology*, 2021, 36(5), 384-391.
17. Akar, A.R, Ertugay, S, Kervan, Ü, İnan, M.B, Sargin, M, Engin, Ç, Özatik, M.A, Turkish Society of Cardiovascular Surgery (TSCVS) Proposal for use of ECMO in respiratory and circulatory failure in COVID-19 pandemic era, *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 2020, 30, 28(2), 229-235.
18. Alhazzani, W, Moller M.H., Arabi, Y.M, et al., Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Intensive Care Medicine*, 2020, 46, 854-87.
19. Pineton de Chambrun, M, Bréchet, N, Combes, A, Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock: indications, mode of operation, and current evidence, *Current Opinion in Critical Care*, 2019, 25(4), 397-402.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 414-417

Evaluation of Treatment Volume Determination for Anaplastic Oligodendrogliomas Based on Multimodality Imaging: An Original Article

Anaplastik Oligodendrogliomada Görüntüleme Yöntemlerinin Radyoterapi Tedavi Volümünü Belirlemedeki Etkisi

Mustafa Akin^{1,2*}, Mürsel Düzova^{3,4}

^{1,2} Atatürk Şehir Hastanesi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

^{3,4} Selçuk Üniversitesi, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Manisa, Türkiye.

e-mail: dr.mustafaakin@gmail.com, mursel_duzova@hotmail.com,

ORCID: 0000-0001-6570-5405

ORCID: 0000-0003-1036-2593

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa Akin

Gönderim Tarihi / Received:05.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1112557

Öz

Giriş ve Amaç: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) derece 3 anaplastik oligodendroglioma manajmanında radyasyon tedavisinin (RT) rolü bilinmektedir. Bununla birlikte, WHO derece 3 anaplastik oligodendrogliomanın radyoterapötik manajmanı için optimal hedef tanımının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Bu bağlamda, bu orijinal araştırma makalesinde, WHO derece 3 anaplastik oligodendroglioma için multimodalite görüntülemeye dayalı tedavi hacminin belirlenmesi değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Bu orijinal araştırma makalesinde, WHO derece 3 anaplastik oligodendroglioma için RT alan hastalarda MRI dahil edilerek veya yalnızca CT simülasyon görüntüleri ile RT tedavi hacminin belirlenmesi karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular: 6 MV fotonlarla tedavi için VersaHD (Elekta, UK) Lineer Hızlandırıcı (LINAC) kullanıldı. Tedavi doğrulaması için IGRT teknikleri kullanıldı. Gerçek tedavi ve karşılaştırma amaçlı referans olarak temel gerçek hedef hacmi kullanılmış ve bireysel bazda titiz bir değerlendirmeden sonra belirlenmiştir. Çalışmanın birincil sonuç ölçütü, yalnızca BT görüntüleme ve BT-MR füzyon tabanlı görüntüleme yoluyla tedavi hacmi belirlemenin karşılaştırmalı değerlendirmesiydi. Bu çalışma, temel gerçek hedef hacminin, CT-MR füzyon tabanlı görüntüleme ile tedavi hacmi tanımıyla aynı olduğunu ortaya koydu.

Sonuç: Bu çalışma, MRG'nin tedavi planlama prosedürüne dahil edilmesiyle WHO derece 3 anaplastik oligodendrogliomalar için tedavi hacmi belirlemede iyileştirmeyi ortaya koymaktadır. Açıkçası, bu konuyu aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: WHO grade 3 anaplastik oligodendroglioma, radyoterapi, manyetik rezonans görüntüleme

Anahtar Kelimeler: WHO Grade 3 Anaplastik Oligodendroglioma, Radyoterapi, Manyetik Rezonans Görüntüleme

Abstract

Objective: Utility of radiation therapy (RT) has been well established for management of World Health Organization (WHO) grade 3 anaplastic oligodendroglioma. Nevertheless, optimal target definition for radiotherapeutic management of WHO grade 3 anaplastic oligodendroglioma requires elucidation. Within this context, treatment volume determination for WHO grade anaplastic oligodendroglioma based on multimodality imaging is assessed in this original research article.

Materials and methods: Treatment volume determination for RT by incorporation of MRI or by CT-simulation images only was comparatively assessed for patients receiving RT for WHO grade 3 anaplastic oligodendroglioma in this original research article.

Results: VersaHD (Elekta, UK) Linear Accelerator (LINAC) was used for treatment with 6 MV photons. IGRT techniques were utilized for treatment verification. Ground truth target volume was used as the reference for actual treatment and for comparison purposes, and it was determined after meticulous evaluation on an individual basis. Primary outcome measure of the study was comparative assessment of treatment volume determination by either CT-only imaging and by CT-MR fusion based imaging. This study revealed that the ground truth target volume was identical with treatment volume definition by CT-MR fusion based imaging.

Conclusion: This study reveals improved treatment volume determination for WHO grade 3 anaplastic oligodendrogliomas by incorporation of MRI in the treatment planning procedure. Clearly, further studies are warranted to shed light on this issue.

Keywords: Radyoterapi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, WHO Grade 3 Anaplastik Oligodendroglioma,

1. Introduction

Glial tumors are among the very frequent tumors of the central nervous system (CNS). Within the group of gliomas, oligodendroglial tumors account for a considerable proportion of glial tumors. Oligodendroglial tumors including oligodendrogliomas and oligoastrocytomas account for approximately 5% of primary brain malignancies [1,2]. Oligodendrogliomas are mostly localized in the frontal lobe, and men are more commonly affected as compared to women. Peak manifestation frequently occurs within the older ages of the lifespan with children being less commonly affected. Patients may suffer from a variety of symptoms depending on lesion size, localization and association with critical structures. Nevertheless, clinical presentation may take several years and seizures may be a critical presenting symptom given the high tendency of oligodendrogliomas to involve the cortical gray matter. These tumors have been graded by World Health Organization (WHO) classification scheme based on anaplastic and astrocytic components [3,4]. According to the WHO classification, oligodendrogliomas are categorized into low grade (WHO grade 2) oligodendrogliomas and high grade or anaplastic (WHO grade 3) oligodendrogliomas [3,4]. Imaging studies are useful for diagnosis. Typically, magnetic resonance imaging (MRI) is the principal imaging modality for oligodendrogliomas and imaging characteristics may be associated with grade [5-10]. A round or oval lesion with sharp margins involving the cortex or subcortical white matter is commonly detected in imaging studies. Calcification may be observed, and cystic degeneration or hemorrhage are rarely seen. Computed tomography (CT) typically offers poorer visualization, and MRI is superior to CT in terms of defining the extent of tumor involvement. T1-weighted MRI typically shows a hypointense lesion compared to gray matter, and T2-weighted MRI demonstrates a hyperintense lesion compared to gray matter. Apparent diffusion coefficient values and advanced MRI techniques may be utilized for differentiation of grade, however, histopathological verification is required to establish exact grading of these tumors. Management strategies may differ for different grades of oligodendroglioma. Surgical resection, systemic therapies, and radiation therapy (RT) may be

used for optimal treatment of anaplastic oligodendrogliomas [8-13]. Surgery is the principal modality of management which may allow for histopathological verification and reduction in the mass effect caused by the tumor. However, complete surgical resection may not be feasible in a considerable proportion of anaplastic oligodendrogliomas due to infiltrative nature of the disease resulting in poor delineation of the tumor from the normal brain parenchyma. Also, intimate association of the tumor with surrounding critical structures and localization of the tumor in eloquent brain regions may preclude optimal surgical resection. RT may be used as part of multimodality management and also as salvage therapy for recurrent disease. Utility of RT has been well established for management of WHO grade 3 anaplastic oligodendrogliomas [13-14]. Nevertheless, optimal target definition for radiotherapeutic management of WHO grade 3 anaplastic oligodendroglioma requires elucidation. Within this context, treatment volume determination for WHO grade anaplastic oligodendroglioma based on multimodality imaging is assessed in this original article.

2. Materials and methods

In this original research article, multimodality imaging based treatment volume definition was assessed for patients receiving RT for WHO grade 3 anaplastic oligodendroglioma. Treatment volume determination for RT by incorporation of MRI or by CT-simulation images only was comparatively analyzed. Ground truth target volume which served as the reference for actual treatment and for comparison purposes was defined following thorough individualized assessment. Lesion sizes, localization and association with surrounding critical structures, patient symptomatology, and expected outcomes of radiotherapeutic management were considered at the outset. All patients underwent CT-simulation at the CT-simulator (Siemens Somatom Emotion, Siemens Healthcare, Germany), and acquired planning CT images were then sent to the contouring workstation (MonacoSim, Elekta, UK) for delineation of treatment volumes and critical structures. After the contouring procedure was completed, delineation data sets have been transferred to the Elekta Monaco treatment planning system (Elekta, UK) for radiation

treatment planning. CT-simulation images only or fused CT and MR images were utilized for treatment volume determination. Treatment volume determination by CT only and with incorporation of CT-MR fusion has been assessed comparatively. Setup verification was performed by use of Image Guided Radiation Therapy (IGRT) techniques, and treatment delivery was accomplished by use of VersaHD (Elekta, UK) Linear Accelerator (LINAC) using 6 MV photons.

3. Results

In radiation treatment planning, critical organ dose limitations and requirements for optimal planning were considered according to the guidelines of American Association of Physicists in Medicine (AAPM) and International Commission on Radiation Dose and Measurements (ICRU). Dose calculations have been performed by taking into account the electron density, CT number and HU values in CT images by considering tissue heterogeneity. Optimal coverage of the target volumes has been a priority in radiation treatment planning with optimal critical organ sparing.

VersaHD (Elekta, UK) Linear Accelerator (LINAC) was used for treatment with 6 MV photons. IGRT techniques were utilized for treatment verification. Ground truth target volume was used as the reference for actual treatment and for comparison purposes, and it was determined after meticulous evaluation on an individual basis. Primary outcome measure of the study was comparative assessment of treatment volume determination by either CT-only imaging and by CT-MR fusion based imaging. This study revealed that the ground truth target volume was identical with treatment volume definition by CT-MR fusion based imaging.

4. Discussion

Gliomas are among the most common primary brain tumors, and oligodendrogliomas comprise a considerable proportion of gliomas. Oligodendroglial tumors including oligodendrogliomas and oligoastrocytomas account for approximately 5% of primary brain malignancies [1,2]. Localization for oligodendrogliomas is frequently in the frontal lobe, and there is a male preponderance. Peak manifestation most commonly occurs within the older ages of the lifespan and children are less frequently affected. Symptoms may vary according to lesion size, localization and association with critical structures. However, seizures may be an important presenting symptom taking into account the preponderance of oligodendrogliomas to involve the cortical gray matter. Oligodendrogliomas are graded by WHO classification scheme depending on their anaplastic and astrocytic components [3,4]. As per the WHO classification, oligodendrogliomas may be classified as low grade (WHO grade 2) oligodendrogliomas and high grade or anaplastic (WHO grade 3) oligodendrogliomas [3,4]. Diagnosis may be assisted by use of imaging studies. Indeed, MRI is the main imaging modality for detection of oligodendrogliomas, and imaging characteristics may have an association with disease grade [5-10]. As

compared to MRI, CT typically offers poorer visualization. MRI is superior to CT for definition of tumor extent. A hypointense lesion compared to gray matter is typical on T1-weighted MRI, and T2-weighted MRI indicates a hyperintense lesion compared to the gray matter. Advanced MRI techniques and apparent diffusion coefficient values with other relevant parameters may be used for grade differentiation. Nevertheless, histopathological verification is gold standard for exact grading of oligodendrogliomas. Treatment strategies may show differences for different grades of oligodendrogliomas. Surgery, systemic therapies, and RT may be utilized for multidisciplinary management of anaplastic oligodendrogliomas [8-21]. Surgery is the primary treatment modality for oligodendrogliomas, and it allows for histopathological verification along with reduction in the mass effect caused by the tumor. Nevertheless, complete surgical removal of the lesions may not be achievable in the setting of infiltrating anaplastic oligodendrogliomas in close association with surrounding critical structures. Within this context, RT may be utilized as part of multimodality management and for salvage therapy of recurrent anaplastic oligodendrogliomas. RT has a well established role for management of WHO 3 anaplastic oligodendrogliomas [12-21]. Recent technological developments have paved the way for focused irradiation of well-defined tumors with robust immobilization and IGRT techniques. Precision in treatment volume definition has definitely emerged as an integral part of contemporary RT strategies. As a relatively newer weapon in the therapeutic armamentarium, radiosurgery has revolutionized treatment of brain tumors with exact accuracy and precision. However, tighter margins around the target volume requires optimal target definition to get rid of adverse radiation effects or geographic misses. While large margins around the target volume may result in excessive exposure of the normal brain tissues leading to adverse radiation effects, using tight margins may result in geographic misses particularly in the setting of inaccurate target definition. Within this context, exploitation of multimodality imaging for optimal target definition is of utmost importance. Indeed, the utility of multimodality imaging based target definition for brain tumors has been addressed in several studies [22]. From this standpoint, this study may have contributions to the current body of literature on optimal radiotherapeutic management of WHO grade 3 anaplastic oligodendrogliomas.

There have been unprecedented advances in the discipline of radiation oncology in the millenium era, and toxicity profile of radiation delivery has been improved through the integration of recent RT techniques. Introduction of adaptive RT approaches, Breathing Adapted Radiation Therapy (BART), IGRT, Intensity Modulated RT (IMRT), molecular imaging methods, automatic segmentation techniques, and stereotactic RT has clearly led to optimized radiotherapeutic management [23].

In conclusion, this study reveals improved treatment volume determination for WHO grade 3 anaplastic oligodendrogliomas by incorporation of MRI in the treatment planning procedure. Clearly, further studies are warranted to shed light on this issue.

References

- Polivka, J. Jr, Polivka, J, Rohan, V, Topolcan, O, New treatment paradigm for patients with anaplastic oligodendroglial tumors, *Anticancer Research*, 2014, 34, 1587-1594.
- Ostrom, Q.T, Cioffi, G, Gittleman, H, Patil, N, Waite, K, et al., CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016, *Neuro-Oncology*, 2019, 21, v1-v100.
- Louis, D.N, Ohgaki, H, Wiestler, O.D, Cavenee, W.K, Burger P.C, et al., The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system, *Acta Neuropathologica*, 2007, 114, 97-109.
- Louis, D.N, Perry, A, Reifenberger, G, von Deimling, A, Figarella-Branger, D, et al., 2016, The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Acta Neuropathologica*, 2016, 131, 803-820.
- Khalid, L, Carone, M, Dumrongpisutikul, N, Intrapiromkul, J, Bonekamp, D, et al., Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade, *American Journal of Neuroradiology*, 2012, 33, 852-857.
- Koeller, K.K, Rushing, E.J, From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation, *Radiographics*, 2005, 25, 1669-1688.
- Smits, M, Imaging of oligodendroglioma, *British Journal of Radiology*, 2016, 89, 20150857.
- van den Bent, M.J, Chang, S.M, Grade II and III Oligodendroglioma and Astrocytoma, *Neurologic Clinics*, 2018, 36, 467-484.
- vanden Bent, M.J, Diagnosis and management of oligodendroglioma, *Seminars in Oncology*, 2004, 31, 645-652.
- Bou Zerdan M, Assi, H.I, Oligodendroglioma: A Review of Management and Pathways, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2021, 14, 722396.
- Thon, N, Kreth F.W, Tonn J.C, The role of surgery in grade II/III oligodendroglial tumors, *CNS Oncology*, 2015, 4, 317-323.
- Chung, C, Laperriere, N, Radiation therapy and grade II/III oligodendroglial tumors, *CNS Oncology*, 2015, 4, 325-332.
- Gonzalez-Aguilar, A, Reyes-Moreno, I, Peiro-Osuna, R.P, Hernandez-Hernandez, A, Gutierrez-Aceves, A, et al., Radiotherapy plus temozolomide or PCV in patients with anaplastic oligodendroglioma, 1p19q codeleted, *Revue Neurologique*, 2018, 67, 293-297.
- Cairncross, G, Wang, M, Shaw, E, Jenkins, R, Brachman, D, et al., Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402, *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31, 337-343.
- Weller, M, van den Bent, M, Tonn, J.C, Stupp, R, Preusser, M, et al., European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas, *Lancet Oncology*, 2014, 18, e315-e329.
- Ryckman, J.M, Surkar, S.M, Haque, W, Butler, E.B, Teh, B.S, et al., Sequencing of Chemotherapy and Radiotherapy for Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma and Oligoastrocytoma, *American Journal of Clinical Oncology*, 2019, 42, 258-264.
- Engelhard H.H, Stelea A, Mundt A, Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment, and prognosis, *Surgical Neurology*, 2003, 60, 443-456.
- van den Bent, M.J, Brandes, A.A, Taphoom, M.J, Kros, J.M, Kouwenhoven, M.C, et al., Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951, *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31, 344-350.
- Khan, K.A, Abbasi, A.N, Ali, N, Treatment updates regarding anaplastic oligodendroglioma and anaplastic oligoastrocytoma,

Journal of College Physicians and Surgeons Pakistan, 2014, 24, 935-939.

- Shin, D.W, Lee, S, Song, S.W, Cho, Y.H, Hong, S.H, et al., Survival outcome and prognostic factors in anaplastic oligodendroglioma: a single-institution study of 95 cases, *Scientific Reports*, 2020, 10: 20162.
- Mukherjee, D, Sarmiento, J.M, Nosova, K, Boakye, M, Lad S.P, et al., Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with anaplastic gliomas, *Journal of Clinical Neuroscience*, 2014, 21, 773-778.
- Turna, G, Kılıç, N, Kurt, G, Dogulu, F, Ceviker, N, An Investigation into KLK5, KLK6 and KLK7 Expressions in Intracranial Tumors, *Celal Bayar üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020; 7(3): 272-277.
- Kaymak Çerkeşli, Z.A, Özkan, E.E, Evre IB-III Serviks Kanserinde Definitif ve Adjuvan Radyoterapi Sonuçlarının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020, 7(2), 117-122.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 418-423

Çocuk Acil Serviste Akut Karın Ön Tanısıyla İzlenen Hastaların Tanı, Tedavi ve Hemşirelik Bakımlarına Yönelik Uygulamaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Applications for the Diagnosis, Treatment and Nursing Care of Patients Followed in the Children's Emergency Department with the Prediagnosis of Acute Abdomen

Alper Akyüz^{1*}Türkan Özbayır². Alkan Bal³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, Manisa, Türkiye.

²Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: Alper-akyuz@hotmail.com Turkan.ozbayir@ege.edu.tr balalkan@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5194-5782

ORCID:0000-0003-2308-1117

ORCID:0000-0002-7884-1251

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Alper Akyüz

Gönderim Tarihi / Received: 12.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 21.07.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1116049

Öz

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı, çocuk acil servisinde akut karın ön tanısıyla izlenen hastaların tanı, tedavi ve hemşirelik bakımlarına yönelik uygulamaların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif tipteki araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya Çocuk Acil Servisi'nde akut karın ile ön tanısı ile izlenen, 18 yaş altındaki hastalar dahil edildi. Araştırma verileri hastaların tedavi süreçleri hakkında bilgileri hasta izlem dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden araştırmacılar tarafından hazırlanan Veri Toplama Formu ile toplanarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 351 çocuk (Kız: 156/Erkek: 195) dahil edildi. Çocukların ortalama yaşı $8,53 \pm 5,10$ yıldır. Hastaların %32,2'si cerrahi tanı alırken, %18,2'si ile en çok yapılan cerrahi girişim apendektomi idi. Hastaların %25,9'una birden fazla kez vital takibi yapılırken ateş bulgusu olan çocukların vital takip sıklığı anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$). Hastaların %70,4'üne intravenöz yol ile hidrasyon tedavisi uygulandığı, %92,6'sından ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi istendiği saptanmıştır. Radyolojik tetkik istenmesinin hastaların acil servisteki gözlem süreleri üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p=0,60$) ve ultrasonografi istenilen hastaların cerrahi tanı alma oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,02$).

Sonuç: Acil gözlemlerde akut karın ağrısı nedeniyle izlenen hastalarda cerrahi dışı nedenler daha fazla gözlenmektedir. Cerrahi girişim gerektiren hastalarda ultrasonografi tanımı desteklemektedir. Gözlem süresince hastaların semptomlarına yönelik farmakolojik olmayan yöntemler az tercih edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut karın, Çocuk acil, Hemşirelik, Tanı

Abstract

Objective: The aim of our study was to investigate the pre-diagnosis, treatment and nursing care practices of patients followed up in the pediatric emergency department with a prediagnosis of acute abdomen.

Materials and Methods: The retrospective study was carried out at Manisa Celal Bayar University Hospital. Patients under the age of 18 who were followed up in the Pediatric Emergency Service with a prediagnosis of acute abdomen were included in the study. The data of the research were evaluated by collecting the information about the treatment processes of the patients with the Data Collection Form prepared by the researchers over the patient follow-up files and the hospital information management system.

Results: A total of 351 children (Female: 156/Male: 195) were included in our study. The mean age of the children was 8.53 ± 5.10 years. While 32.2% of the patients were diagnosed surgically, the most common surgical intervention

was appendectomy with 18.2%. While vital follow-up was performed more than once in 25.9% of the patients, the frequency of vital follow-up was significantly higher in children with fever signs ($p=0.001$). Hydration was applied to 70.4% of the patients, ultrasonography or computed tomography was requested from 92.6% of the patients. The effect of requesting radiological examination on the observation time of the patients in the emergency room was found to be insignificant ($p=0.60$), and the rate of surgical diagnosis of the patients who requested ultrasonography was found to be significantly higher ($p=0.21$).

Conclusion: Non-surgical causes are more common in patients followed up for acute abdominal pain in emergency observation. Ultrasonography supports the diagnosis in patients requiring surgical intervention. During the observation period, non-pharmacological methods are less preferred for the symptoms of the patients.

Keywords: Acute abdomen, Child emergency, Diagnosis, Nursing Care.

1. Giriş

Akut karın, bir anda gelişen genel olarak karın bölgesinde ağrının hissedildiği, acil müdahale gerektirebilen travmatik olmayan bir durumu belirtir [1]. Karın ağrısı acil polikliniklere başvuru sebepleri arasında altıncı sırada yer alır ve tüm medikal acillerin de dördüncü nedenidir [2]. Çocuklarda karın ağrısı genellikle kendiliğinden ya da basit tedavilerle çözülebilen sebeplerden kaynaklanmakta, daha küçük bir kısmında ise acil tanı ve tedavi gerektiren cerrahi ya da medikal problemler saptanmaktadır. Çocuklukta genellikle belirti ve bulgunun özgün olmayışı ve fizik bakıda yaşanan zorluklar sebebiyle, cerrahi sorunlarla basit medikal hastalıkları ayırt etmek zor bir basamaktır [3].

Karın ağrısı olan hasta için yararlı olacağı düşünülüyorsa mutlaka tüm olanaklardan faydalanılmalıdır [4]. Laboratuvar tetkikleri karın ağrısının nedenlerini daraltmaya yardımcı olabilir. BT taraması daha hassas, özel ve doğru tanıya yönlendirdiği için tercih edilebilir. Abdominal ve pelvik ultrasonografi taşlar, apandisit ve jinekolojik hastalıklara tanı koymada yardımcı olur [5]. Radyolojik görüntüleme ile ilgili birçok araştırma olsa da akut apandisit tanısı için ultrasonografinin avantajları düşük maliyet, daha az radyasyona maruz kalmak, kolay bulanabilir olmasıdır [6].

Karın ağrısı olan hastaların ayrıntılı bir şekilde tanılanması ve buna yönelik bakımın planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesinde hemşireler önemli bir role sahiptir [7]. Acil servis hemşiresi ilk olarak hastanın yaşam bulgularının ölçümü ile hastayı yakın takibe almalıdır, gerekli ise hasta monitörize edilmelidir [8]. Hastalar acil servise başvurduğunda tüm semptom ve bulgular acil girişim yapmayı gerektirecek kadar şiddetli olabilmekte ya da hastalık tablosunun başlangıç döneminde olması nedeniyle hastaların bir süre gözlem altında tutulması gerekebilmektedir. Bu gözlem süreci içerisinde hastalar en çok acil servis hemşireleri ile iletişim içerisindeyler. Hemşireler hastayı yaşam bulguları ve ağrı, bulantı, kusma ve boşaltım gibi semptomlar açısından değerlendirilirler. Acil servis hemşireleri bununla birlikte hastadan istenilen tüm tetkiklerin ve görüntüleme işlemlerinin zamanında ve eksiksiz olarak yapılması ile sorumludurlar [9].

Akut karında hemşirelik girişimleri hastanın durumunu yakından değerlendirmeleri, hastanın ağrılarını yönetmeleri, duygusal destek sağlamaları, sıvıyı restore etmeleri ve elektrolit dengesi sağlamaları açısından önemlidir. Hastaların ağrıları yönetmede farmakolojik

olmayan müdahaleler ile örneğin pozisyon, sırt ovma ılık pedler gibi uygulamalar yapılabilir [5].

Çalışmamızın amacı akut karın tanısıyla acil serviste izleme yapılan hastalarda tanıya yönelik uygulamaların değerlendirilmesi, izlem süresini etkileyen faktörleri, tanı alma süresince uygulanan tedavileri, hemşirelik bakım ve hizmetlerini ve hastaların nihai sonuçlarını araştırmaktır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Araştırma Modeli

Araştırma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nin Çocuk Acil Servisi'nde Ekim 2019-Kasım 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini, 15.08.2018 ile 15.08.2019 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nin Çocuk Acil Servisi'nde akut karın ön tanısıyla izlenen ve örnekleme alınma ölçütlerine uyan bireyler oluşturmuştur. Bireylerin örnekleme alınma ölçütleri arasında; 0-18 yaş aralığında olması ve akut karın ön tanısı almasıdır. Çalışmadan dışlanma ölçütü ise; Hasta izlem formunda eksik anamnez olma durumlarıdır. Bu çalışmada örnekleme büyüklüğü hesaplanmamış olup, belirlenen tarihler arasındaki akut karınla takip edilen tüm bireyler ($n=351$) araştırılmaya dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz için; veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) 23.0 paket programında analiz edilerek istatistikler tanımlayıcı istatistik olarak belirlenmiştir. Sıklık gösteren veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile gösterilmiş, gruplandırılmış ve analizleri için Ki-kare ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

2.2. Veri Toplama Araçları

2.2.1. Akut Karın Veri Toplama Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan Akut Karın Veri Toplama Formu; akut karın tanısı alan hastaların geliş saati, yaşı, cinsiyeti, sosyal güvencesi, başvuru şekli, çıkış şekli ve zamanı, hayati bulguları, vital takip sıklığı, kronik hastalıkları, ameliyat geçmişi, semptomları, semptomatik tedavisi, ilaç uygulamaları, ilaç uygulama yolları, damar yolu açılması, serum uygulamaları, sonda uygulaması, lavman uygulaması, istenilen laboratuvar tetkikleri, radyolojik tetkikler, önceki başvuru zaman ve nedeni, sonrası başvuru zaman ve nedeni, sürekli kullanılan ilaç, konsültasyon istenme durumu, cerrahi tanı alma durumu, cerrahi girişim yapılma durumu, yatış yapılan klinik, acil gözlem süresi ve yattığı gün sayısı olmak üzere toplam 32 sorudan oluşmaktadır.

2.2. Araştırmanın Etiği

Araştırmanın yapılabilmesi için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan onay (01.10.2019 tarihli 20.478.466 numaralı) alınmıştır. Araştırmanın yürütüleceği kurumdan yazılı izin alınmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışma kapsamında belirlenen tarih aralığında çocuk acil servisine akut karın ön tanısıyla izlenen hasta sayısı 351 olarak belirlendi. Hastaların %44.4'ü kız çocuklardan, %55.6'sının erkek çocuklardan oluştuğu, yaş ortalaması ise 8,53±5,10 olduğu, %82.3'ünün ayakta başvuru yaptığı tespit edildi. Hastaların %78.3'ünün herhangi bir kronik hastalığının olmadığı ve %90,9'unun daha önce ameliyat olmadığı bulundu. Akut karın ön tanısıyla izlenen hastaların geliş şikayetleri sırasıyla %39,6'sı bulantı kusma, %15.1'i konstipasyon ve %14.5'i ateş olarak tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kız	156	44.4
Erkek	195	55.6
Basvuru Şekli		
Ayaktan	289	82.3
Sevk	62	17.7
Kronik Hastalığı		
Yok	275	78.3
Var	76	21.7
Geçirilmiş Ameliyat		
Yok	319	90.9
Var	32	9.1
Semptom		
Bulantı-Kusma	139	39.6
Konstipasyon	53	15.1
Ateş	51	14.5
Diyare	8	2.3
Meteorizm	3	0.9
Ağrı	97	27.6

Hemşirelik izlenimi sırasında hastaların %70.4'ü hidrasyon tedavisi aldığı, vital takip sayısının %74.1'inin bir kez, %16.8'inin iki kez, %6.8'inin üç kez yapıldığı saptandı. Hastaların %72.9'u semptomatik tedavi almazken, uygulanan semptomatik tedaviler %8.5 analjezik, %8 antiemetik, %3.7 antipiretik, %1.7 soğuk uygulama ve %5,1 masaj uygulamaları olarak bulundu (Tablo 2).

Hastaların tanı süreçleri boyunca %94.9'undan kan tetkiki, %89.5'inden röntgen istemi, %73.8'inden idrar tetkiki yapılırken, %86.6'sına ultrasonografi, %0.9'una bilgisayarlı tomografi ve %5.1'ine hem ultrasonografi hem de bilgisayarlı tomografi uygulanmıştır. Hastaların %90.3'üne çocuk cerrahisinden, %2.6'sı genel

cerrahiden ve %1.4'ü de kadın doğum polikliniği'nden konsültasyon istenmiştir. Hastaların %67.8'i herhangi bir cerrahi tanı almazken, %24.8'ine cerrahi müdahale yapıldığı belirlenmiştir. Bu cerrahi müdahalelerin ise %18.2'si apendektomi, %1.7'si invajinasyon, %11'i kist eksizyonu, %0.6'sı özefagoskopi ve %0.6'sı inguinal herni ameliyatları olduğu saptanmıştır. Hastaların çocuk acil servisten çıkış durumuna bakıldığında %45.2'sinin ilgili servise yatışı ile %28.8'inin taburculuk ile ve %24.2'sinin poliklinik kontrolü şartıyla taburcu edildiği bulundu. 351 hastanın en çok başvuru yaptığı aylar Eylül (%12.8) ve Şubat (%12) olarak, en az başvuru yapılan aylar ise Aralık ve Ocak ayları (%5.4) olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 2. Hastalara Uygulanan Hemşirelik Girişimleri

Vital Takip Sıklığı	Sayı	Yüzde
Bir kez	260	74.1
İki kez	59	16.8
Üç kez	24	6.8
Dört kez	6	1.7
Beş kez	2	0.6
Hidrasyon		
Var	247	70.4
Yok	104	29.6
Semptomatik Tedavi		
Yok	256	72.9
Antipiretik	13	3.7
Analjezik	30	8.5
Soğuk Uygulama	6	1.7
Masaj	18	5.1
Antiemetik	28	8.0

Tablo 3. Hastaların Nihai Durumları

Cerrahi Tanı	Sayı	Yüzde
Yok	238	67.8
Var	113	32.2
Cerrahi Girişim		
Yapılmayan	264	75.2
Apendektomi	64	18.2
İnvajinasyon	6	1.7
Kist Eksizyonu	4	1.1
Özefagoskopi	2	0.6
İnguinal Herni	2	0.6
Çıkış Şekli		
Taburcu	101	28.8
Poliklinik Kontrol	85	24.2
İlgili Yatış	160	45.6
Yatış Reddi	3	0.9
Kaçan Hasta	2	0.6

Tablo 4. Hastaların Cerrahi Tanı, Vital Takip Sıklığı ve Gözlem Süresini Etkileyen Durumlar

			İstatistik Değeri	p
Cerrahi Tanı		Tanı Sayısı		
Yaş Grupları	0-6 yaş	35	$\chi^2= 6,191$	0,045
	7-13 yaş arası	55		
	14 yaş ve üstü	23		
Cinsiyet	Erkek	64	$\chi^2= 0,079$	0,435
	Kız	49		
Kronik Hastalık Durumu	Var	23	$\chi^2= 0,166$	0,684
	Yok	90		
Geçirilmiş Ameliyat Öyküsü	Var	7	$\chi^2= 1,717$	0,190
	Yok	106		
Ultrasonografi	Var	110	$\chi^2= 5,488$	0,019
	Yok	3		
Vital Takip Sıklığı		Takip Sayısı Ortalaması		
Ateş	Var	3,04 ±1,06	Z= -8,650	0,001
	Yok	1,26 ±0,54		
Semptom	Var	1,46 ±0,81	Z= -3,035	0,002
	Yok	1,16 ±0,40		
Gözlem Süresi				
Radyolojik Tetkik	Var	2,87 ±1,65	Z=-0,516	0,606

Hastaların çocuk acil serviste izlem süresinin ortalaması 2,85 saat ve çocuk cerrahi servisine yatışı yapılan 72 hastanın servisteki yattığı gün sayısının ortalaması 1,72 gün olarak tespit edildi.

3.2. Tartışma

Hastaların yaş ortalaması ise 8,53±5,10 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Şenaylı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkek ve kız ortanca yaşı sırasıyla 9 ve 10 yıl, Duman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların yaş ortalamasını 10,2±4,7 yıl, Biçer ise 7,46±3,8, Taşar ve arkadaşları ise 11 olarak saptamışlardır [10, 11, 12, 18]. Araştırma örnekleminin 195'ini erkek 156'sını kız hastalar oluşturmaktadır. Benzer şekilde Şenaylı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da 354 hastanın 189'u Erkek ve 165'i kız olarak benzer şekilde bulmuşlardır [10].

Çocuk hastalarda karın ağrısının yanında genellikle başka semptomlar da görülmektedir. Bu semptomların tanıya götürmesi açısından hastalar gözlem altında tutulmalıdır. Çalışmaya alınan 351 hastanın %27.6'sında ağrı dışında semptom bulunmaz iken, %39.6'sında bulantı-kusma, %15.1'inde konstipasyon, %14.5'inde ateş, %2.3'ünde diyare %0.9'unda meteorizm semptomları görülmüştür. Benzer şekilde Biçer yapmış olduğu çalışmada hastaların %11.9'unda sadece karın ağrısı şikayeti olduğunu, en sık görülen ek şikayetin kusma (%60) olduğunu saptamıştır [12]. Arıca ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada karın ağrısına en sık görülen semptom kusmaydı (%65.7) [13]. Akova ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ishal %38,

ıştıhsızlık %29, kusma %24, bulantı %16, ateş %16 olarak bulunmuştur [14]. Taşar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada Olguların %52.4'ünde ek şikayet bulurken, en sık görülen ek şikayet kusma (%36.8) olarak saptamışlardır [18]. Biçer'in yapmış olduğu çalışmada çocukların %15.8'inde ateş yüksekliği bulurken, benzer şekilde çalışmamıza katılan çocukların %14.5'inde hastada ateş yüksekliği semptomu görülmüştür. Ateş yükseliği olan hastalarda vital takip sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Çocuk acil serviste ateş yüksekliği olan hastalar, olmayanlara göre daha sık vital takibi yapılarak izlendiği bulundu. Hastaların %72.9'unun semptomna yönelik tedavi almadığı, soğuk uygulama ve masaj gibi farmakolojik olmayan uygulamaların sık uygulanmadığı saptanmıştır. Hastaların çocuk acil serviste izlem süresinin ortalaması 2,85 saat olarak tespit edildi. Besli ve arkadaşları Olguların acildeki gözlem süresi ortalama 6,2±4,6 saat olarak tespit etmişlerdir [3].

Çocuk acil serviste akut karın ön tanısı alan hastaların sadece %32.2'si cerrahi tanı almış olarak bulunmuştur. Tekgündüz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %11.9'unda cerrahi patoloji saptamışlardır [15]. Şenaylı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %83'ü cerrahi bir tanı almamıştır [10]. Besli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada olguların %83.6'sı medikal, %16.4'ü cerrahi tanı almıştır [3]. Bu farklılığın nedeninin hastalık tanı kodu farklılığından olabileceği düşünülmektedir. 7 ile 13 yaş arasındaki çocukların cerrahi tanı alma oranları diğer

yaş gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çocuk hastaların şikayetlerini tam anlatamaması veya anlatmaktan korkması, muayene anındaki çocuğun ajite olma durumları anamnez alma ve fiziki muayene durumlarını zorlaştırdığı bu nedenle hastaların büyük çoğunluğunun cerrahi tanı almadığı düşünülmektedir. Doğru bir anamnez ve fizik muayenesi akut karın hakkında önemli veriler verebilir. Bunun yanında gerekli olabilecek laboratuvar ve radyolojik tetkikler de tanıya götürmede yardımcı olmaktadır. Araştırmaya alınan hastaların %94.9'undan kan tetkiki, %73.8'inden idrar tetkiki, %89.5'inden ayakta ve yatarak direkt batın grafisi ve %86.6'sından ultrasonografi görülmüştür. Benzer şekilde Biçer'in yapmış olduğu araştırmada hastaların %98.4'ünden kan tetkikine, %95.1'inden idrar tetkikine başvurulmuş olarak saptamıştır [12]. Taşar ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada çalışmaya alınan olguların tümünden tam kan sayımı, CRP istemi yapılmış, %78.8'inde idrar tahlili yapılmıştır. Ayrıca batın ultrasonografisi olguların %93.6'sına yapılmış; bu olguların %53.8'inde patolojik bulgu tespit edilmiş olarak bulunmuşlardır. Bu bulgular ise 44 olguda akut apandisit, 36 olguda batında serbest sıvı, 24 olguda invaginasyon, 9 olguda over kisti, 13 olguda idrar yolu enfeksiyonu bulgularıdır [16]. Çalışmada radyolojik tetkik istenmesinin hastaların acil servisteki gözlem süreleri üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Araştırmamızda ultrasonografi istenilen hastaların cerrahi tanı alma oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çocuklarda en sık akut karın nedeni olan hastalık apandisit olmakla birlikte, çocuğun yaş grubuna göre akut karın nedenleri de değişebilmektedir, bu nedenle çocuğun yaşına göre olası tanıların değişebileceğini bilinmelidir [17]. Akut apandisit, günümüzde gelişen teknolojik tanı ve görüntüleme testlerine karşın hala çocuk acil kliniklerinde tanılamamanın yeterli düzeyde olmadığı görülmektedir. Başlangıçta yanlış tanı koyma sıklığı %7.5 ile %57 arasında değişiklik gösterirken bu oran çocukların yaşı küçüldükçe daha da yükseldiği, okul dönemindeki çocuklarda %12-28 arasında olduğu, ergenlerde ise %15'lere gerilediği görülmektedir [3]. Araştırmamızda hastaların %75.2'sine cerrahi girişim yapılmamışken, %18.2'sine apendektomi, %1.7'si invaginasyon tedavisi, %1.1'ine kist eksizyonu, %0.9'una ileus girişimleri yapılmıştır. Arıca ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada hastaların yalnızca %11.4'üne, Biçer'in araştırmasındaki hastaların %7'sine cerrahi girişim yapılmış olarak bulunmuşlardır [12,13]. Tseng ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada tanı koyulan hastaların %64'ü apandisit tanısı almıştır [18].

4. Sonuç

Sonuç olarak, akut karın ağrısı genellikle dahili nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan, bazen kendiliğinden düzelen, başta akut apandisit olmak üzere cerrahi nedenlerden ayırt edilmesi gereken acil bir durumdur. Araştırma sonuçlarına göre tanı için sıklıkla anamnez ve fizik muayene yeterli olabilir, kesin tanı için laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekebilir. Kesin

tanıya ulaşmak için ultrasonografi tercih edilen bir radyolojik tetkiktir. Hastanın yakın takip amacıyla yatırılarak gözlemi de önemlidir. Hastaların hemşirelik bakımı esnasında semptom ve vital takibi yapılmalıdır. Acil servis izleminde hemşirelerin ateşi olan hastaların ve ağrı dışında ek semptomu olan hastaları daha yakından takip ettikleri belirlenmiştir. Hastaların cerrahi tanı alana kadar geçen sürede ağrı yönetiminde farmakolojik olmayan yöntemleri tercih etmediği görülmektedir. Hemşirelerin ağrı kontrolünde farmakolojik olmayan yöntemleri kullanmama nedenlerinin araştırılması, daha sonraki çalışmalarda bunların da sorgulanması aydınlatıcı bir yol sağlayacaktır.

Araştırmamızın kısıtlılıkları:

1. Araştırma verilerinin PROBEL sistemi üzerinden sadece akut karın ön tanısı girilmiş hastaları kapsamı araştırmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

References

1. Kaya, E, Kuvandı,k G, Karakuş, A, Acil serviste karın ağrısına yaklaşım, *The Journal of Turkish Family Physician*, 2018, 09 (2), 59-67.
2. Çalışkan, M, Coşkun, A, Acar, A, Atak, İ, Kalcan, S, Şişik, S, Kaya, M, Koşmaz, K, Avcı, H, Subaşı, İ, Alimoğlu, O, Acil cerrahi polikliniğine akut karın ağrısı ile başvuran hastaların çok yönlü prospektif değerlendirilmesi, *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 2010, 2, 75-82.
3. Besli, G, Biçer, S, Kalaycı, Ö, Keser, N, Özkanlı, Ş.İ, Saf, C, Ergüven, M, Vitrinel, A, Çocuklarda akut karın ağrısı ve akut apandisit tanısında anamnez ve fizik muayene bulgularının değeri, *Nobel Medicus*, 2013, 9(2), 86-90.
4. Hamzaoglu, İ, Akut karına yaklaşım, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri: İç Hastalıkları Aciller Sempozyum Dizisi 2002, 29, 173-180.
5. Holcomb, S, Acute abdomen, *Nursing Critical Care*, 2008, 38(9), 34-40.
6. Vasavada, P, Ultrasound evaluation of acute abdominal emergencies in infants and children, *Radiologic Clinics of North America*, 2004, 42(2), 445-456.
7. Sayılan, A, Ak, E, Özbaş, A, Acute abdominal pain and nursing care, *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2017, 2(3), 45-49.
8. Çakır, C, Acil serviste akut karın ön tanisiyle izlenen hastaların tanı, tedavi ve hemşirelik bakımlarına yönelik uygulamaların değerlendirilmesi, Marmara Üniversitesi 2011, Yüksek Lisans Tezi.
9. Çöçelli, L.P, Bacaksız, B.D, Owayolu, N, Ağrı Tedavisinde Hemşirenin Rolü, *Gaziantep Tıp Dergisi*, 2008, 14, 53-58.
10. Şenaylı, A, Akın, M, Özgüner, İ, Köseoğlu, B, Karavelioğlu, A, Children with acute abdominal pain: how many of them will have a diagnosis eventually? *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2013, 2, 59-63.
11. Duman, M, Yılmaz, D, Akgül, F, Arlı, A, Akman, H, Karakaya, E, Ateş, O, The value of clinical findings in children admitted to pediatric emergency department with acute abdominal pain, *Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi*, 2015, 2(2), 77-82.
12. Biçer, S, Pediatrik acil ünitesinde akut karın ağrısı ve diğer akut batın semptomları olan çocukların analizi, *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2009, 5(3).
13. Arıca, V, Arıca, S, Tutunç, M, Gücük, S, Van ilinde akut karın ağrısıyla acile başvuran çocukların incelenmesi, *Düzce Tıp Dergisi* 2012, 14(1), 14-18.
14. Akova, S, Yakut, K, Yakut, N, Güven, Ş, Yazar, S, Aydoğdu, S, Kaymakçı, A, Çocuk acil polikliniğine karın ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların değerlendirilmesi, *Gaziantep Tıp Dergisi*, 2013, 19(2), 60-64.
15. Tekgündüz, S.A, Şengül, A, Biçer, S, Aldemir, H, Aydoğan, G, Çocuk acil servisine akut karın ağrısı yakınmasıyla getirilen olguların analizi, *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2005, 1, 52-56.
16. Taşar, S, Taşar, M, Güçer, E, Güder, L, Arıkan, F, Dallar, Y, Akut karın ağrısı ile çocuk acilde izlenen olguların ayırıcı tanısında öykü ve laboratuvar tetkiklerin önemi, *Türkiye Çocuk Hast Dergisi*, 2015,

- 1, 27-31.
17. Emir, H, Causes of acute abdomen pain in children and adolescents, *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 2005, 1(4), 121-8.
 18. Tseng, Y.C, Lee, M.S, Chang, Y.J, Wu, H.P, Acute Abdomen in Pediatric Patients Admitted to the Pediatric Emergency Department, *Pediatrics & Neonatology*, 2008, 49(4), 126-134.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 424-428

Tip III ve IV Hiatal Fıtık Tedavisinde Laparoskopik Floppy Nissen Fundoplikasyonu ve Laparoskopik Toupet Fundoplikasyonunun Erken Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Early Outcomes of Laparoscopic Floppy Nissen Fundoplication and Laparoscopic Toupet Fundoplication in the Treatment of Type III and IV Hiatal Hernia

Serkan Tayar ^{1*}, Tolga Kalaycı ²

¹ Medical Park Trabzon Karadeniz Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Trabzon, Türkiye
² Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

e-mail: tayarserkan61@hotmail.com, dr.tolgakalayci@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5174-2416

ORCID: 0000-0002-6977-1757

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Serkan Tayar

Gönderim Tarihi / Received: 25.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 01.07.2022

DOI: 10.34087/cbusbed. 1135778

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada Tip III ve IV hiatal hernilerin (HH) tedavisinde kullanılan laparoskopik Floppy Nissen fundoplikasyon tekniği (LFNFT) ile laparoskopik Toupet fundoplikasyon tekniği (LTFT) arasında karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif analiz, etik onay alındıktan sonra yapıldı. Ocak 2020 ile Mayıs 2022 tarihleri arasında Tip III ve IV hiatal herni ameliyatı olan hastalar tarandı. Hiatal herni onarımı için LFNFT ve LTFT uygulanan hastalar seçildi. 18 yaş altı hastalar ve ameliyat sonrası kliniğimizde takip edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gruplar arasındaki klinik ve takip farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 38 hastanın 27'si (%71,1) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 41,39±14,03 yıl (21-77) idi. 10 (%26,3) hastada Tip 3 HH, kalan hastalarda (%73,7) Tip 4 HH vardı. 27 (%71,1) hastaya LFNFT, 11'ine (%28,9) LTFT uygulandı. Postoperatif takiplerinde 14 (%36,8) hastada komplikasyon gelişti ve en sık karşılaşılan güçlük %13,1 ile gaz şişkinliği idi. Gruplar karşılaştırıldığında erkek hastalarda (p=0,005) ve genç hastalarda (p<0,0001) LTFT tercih edildi. Ayrıca LTFT, ameliyathane süresi (p=0,038) ve hastanede kalış süresi (p=0,004) daha kısa olan bir işlemdir. Ancak erken dönem sonuçlarında iki ameliyat grubu arasında fark yoktu.

Sonuç: Her iki tekniğin erken dönem sonuçları benzerdi. Ancak LTFT, daha hızlı operasyon süresi ve taburculuk süresi olan teknikti. Bu nedenle hiatal herni onarımı için LTFT'ni öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Hiatal herni, Hastanede kalış, Nissen operasyonu.

Abstract

Objective: This study aims to compare the laparoscopic Floppy Nissen fundoplication technique (LFNFT) and the laparoscopic Toupet fundoplication technique (LTFT) used in treating Type III and IV hiatal hernias (HHs).

Materials and Methods: This retrospective analysis was conducted after ethical approval. Patients who underwent Type III and IV hiatal hernia surgery were searched between January 2020 and May 2022. Patients who underwent LFNFT and LTFT for hiatal hernia repair were selected. Patients under 18 and patients who were followed up in our clinic after surgery were excluded from the study. The clinical and follow-up differences between the groups were evaluated statistically.

Results: Of the 38 patients who met the study criteria, 27 (71.1%) were female. The mean age of all patients was 41.39±14.03 years (21-77). 10 (26.3%) patients had Type 3 HH, and the remaining patients (73.7%) had Type 4 HH. LFNFT was performed on 27 (71.1%) patients, and LTFT on 11 (28.9%). Complications developed in 14 (36.8%) patients in the postoperative follow-up, and the most common difficulty was gas bloating, with a rate of 13.1%. In

comparing the groups, LTFT was preferred in the male patients ($p=0.005$) and younger patients ($p<0.0001$). In addition, LTFT was a procedure that had a shorter operation room time ($p=0.038$) and length of hospital stay ($p=0.004$). However, there was no difference between the two surgery groups among the early period outcomes.

Conclusion: The early period outcomes of both techniques were similar. However, LTFT was the technique with a faster operation time and discharge. Therefore, we recommend the LTFT for hiatal hernia repair.

Keywords: Hiatal hernia, Hospital stay, Nissen operation.

1. Introduction

Physiological reflux is accepted as the retrograde passage of stomach contents into the oesophagus in the rem phase of sleep and the postprandial period, depending on the position. The presence of retrosternal burning more than two days a week for a few months is called gastroesophageal reflux disease (GERD) [1]. Hiatal hernia (HH) is a widespread pathology in the community and causes GERD if symptomatic. HH occurs with disruption of the normal anatomical relationship of the gastroesophageal junction and the diaphragmatic hiatus [2]. HHs are divided into four types according to the position of the gastroesophageal junction, hernia size and content. Type I HHs are called sliding hernias. Sliding HHs account for 95% of all hiatal hernias [3, 4]. Type II HHs are called para-oesophageal hernias, which occur when part of the stomach migrates into the mediastinum parallel to the oesophagus. Type III HHs are the combination of sliding hernia and para-oesophageal hernia. Type IV HHs are the herniation of different organs such as the colon, small intestine or spleen, and the stomach in the thoracic cavity [3].

Many well-known operating techniques in the literature can be applied to HH types [5, 6]. Although both open and minimally invasive procedures have published similar results in morbidity/mortality, complications, long-term benefit and symptom control, laparoscopic/thoracoscopic surgical techniques have become widespread in resident training due to short hospital stays and rapid return to work [2]. Therefore, laparoscopic fundoplication methods have become the gold standard. Therefore, while laparoscopic fundoplication methods have become the gold standard, surgical procedures in reflux surgery to be considered have become important. According to the patient's anatomy, the fundoplication and crus repair calibration are crucial in reflux surgery. Tight fundoplication and narrow crus cause symptoms such as long-term dysphagia, restriction of vomiting and belching, dyspepsia, and distension, while loose repair may cause recurrent reflux. Insufficient oesophageal mobilisation and tension of the hiatal hernia to the abdomen may lead to the development of para-oesophageal hernia and fundus incarceration in the long term [7].

This study is aimed to compare the laparoscopic floppy Nissen fundoplication technique (LFNFT), and laparoscopic Toupet fundoplication technique (LTFT) applied in the treatment of hiatal hernia, and their early outcomes are presented.

2. Materials and Methods

This retrospective analysis was conducted after ethical approval (KA EK 2022/07-81). Patients who underwent Type III and IV hiatal hernia surgery were searched

between January 2020 and May 2022. Patients who underwent LFNFT and LTFT for hiatal hernia repair were selected. Patients under 18 and patients who were followed up in our clinic after surgery were excluded from the study. In addition, all procedures performed in studies involving human participants were by the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

2.1. Searched Parameters

The patients' age, gender, comorbidity status, the presence and duration of proton pump inhibitors in the preoperative period, hernia characteristics detected in preoperative endoscopy and tomography, and the hiatal hernia repair method applied to the patients and the presence of additional surgery were investigated. Operation room time and length of hospital stay were evaluated. Early outcomes were considered as complications and mortality in the first month postoperatively.

After data collection, patients were divided into two groups according to the type of hiatal hernia repair performed: the LFNFT and the LTFT groups. The clinical and follow-up differences between the groups were evaluated statistically.

2.2. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the IBM Statistical Analyses for Social Sciences (SPSS) ver. 23.0 for Windows. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD), median, minimum-maximum, interquartile range and interval. Qualitative variables were reported as numbers and percentages. Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests were used to evaluate the normality distribution. Due to normality test results, a Mann-Whitney U test to compare groups. In addition, a Fisher's exact test was used to compare qualitative variables. A p-value below 0.05 was considered statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1. Results

Of the 38 patients who met the study criteria, 27 (71.1%) were female. The mean age of all patients was 41.39 ± 14.03 years (21-77). Before surgery, 26 patients had a history of long-term use of proton pump inhibitors ranging from 1 to 7 years. In addition, all patients had no other disease in the preoperative period.

Upper gastrointestinal endoscopy, hepatobiliary ultrasonography, and thoracoabdominal computed tomography were routinely performed in all patients in the preoperative period. Colonoscopy was performed on patients over 40 years of age in addition to endoscopy.

After preoperative evaluations, 10 (26.3%) patients had Type 3 HH, and the remaining patients (73.7%) had Type 4 HH. Additionally, 4 (10.5%) patients had cholelithiasis. LFNFT was performed on 27 (71.1%) patients, and LTFT on 11 (28.9%). The mean operation room time was 56.31±14.07 minutes (40-90). In addition, laparoscopic sleeve gastrectomy was performed in 5 (13.2%) patients and laparoscopic cholecystectomy in 4 (10.5%) patients. No operative complications were observed. At the same time, two patients over 65 years of age were followed in the intensive care unit for one day during the postoperative period. The remaining patients were followed up in the service in the postoperative period. Complications developed in 14 (36.8%) patients in the postoperative follow-up, and the most common difficulty was gas bloating, with a rate of 13.1%. However, the mortality rate in the study was 0%. The clinical parameters of all patients are shown in Table 1.

Table 1. Patients' clinical parameters and their follow-up.

Parameters	N (%) or value
Age	41.39±14.03 (21-77)
Gender	
• Female	27 (71.1)
• Male	11 (28.9)
Proton pump inhibitor	
• Yes	26 (68.4)
• No	12 (31.6)
Hiatal hernia type	
• Type III	10 (26.3)
• Type IV	28 (73.7)
Surgery type	
• Floppy Nissen fundoplication	27 (71.1)
• Toupet fundoplication	11 (28.9)
Additional surgery	
• Sleeve gastrectomy	5 (13.2)
• Cholecystectomy	6 (10.5)
Operation room time	56.31±14.07 (40-90)
Postoperative follow-up	
• Gas bloating	5 (13.1)
• Dysphagia	4 (10.5)
○ Lasting a week	1 (2.6)
○ Lasting three week	2 (5.3)
○ Lasting a month	1 (2.6)
• Difficulty belching	3 (7.9)
• Flatulence	2 (5.3)
• No pathology	24 (64.9)
Hospital stays	2.63±0.71 (2-4)

In comparing the groups, LTFT was preferred in the male patients ($p=0.005$) and younger patients ($p<0.0001$). In addition, LTFT is a procedure with a shorter operation room time ($p=0.038$) and length of hospital stay ($p=0.004$). However, there was no difference between the two surgery groups among the early period outcomes. (Table 2)

3.2. Discussion

This comparative study presents the early period outcomes of Type III and IV hiatal hernia surgery. Many studies compare these two methods in the literature [8, 9]. Based on the results of our research, Toupet fundoplication comes to the fore because of the shorter operation time and hospital stay. Postoperative dysphagia rate, gas bloating rate and flatulence rate was higher in the Nissen fundoplication group, while difficulty belching rate was higher in the Toupet fundoplication group. However, the two surgical methods showed similar early outcomes [9].

In a Chinese randomised controlled trial by Wang et al., age, gender distribution, proton pump inhibitor usage rate, and preoperative dysphagia rate were similar between the two groups. In addition, perioperative complication rate, mean operation room time, and length of hospital stay were similar. However, the preoperative regurgitation rate was higher floppy Nissen fundoplication group (41% vs 31%, $p=0.023$). Among the early period postoperative outcomes, dysphagia rate (27.9% vs 14.6%), gas bloating rate (30.2% vs 9.8%), inability to belch rate (20.9% vs 4.9%), and regurgitation rate (14% vs 2.4%) were higher in the patients who underwent floppy Nissen fundoplication. However, only gas bloating and inability to belch was higher statistically, $p=0.020$ and $p=0.029$, respectively. In another randomised study in which the demographic characteristics of the patients in the groups were similar, it was shown that both procedures proved to be equally effective in improving quality of life and GERD symptoms. However, the reoperation and dysphagia rates were lower, and the ability to belch was higher after Toupet fundoplication than after Nissen fundoplication [10]. In a meta-analysis that included 13 studies, the operative time, perioperative complications, postoperative satisfaction, recurrence, and the rates of medication adoption or re-operation due to recurrence were not significantly different between the two groups. However, rates of adverse results involving dysphasia, gas-bloat syndrome, inability to belch and re-operation due to severe dysphasia were considerably higher after the Nissen fundoplication group [11]. Toydemir et al. showed that dysphagia rate (15.4% vs 9.9%) and gas bloating (19.6% vs 10.8%) were higher in patients who underwent Nissen fundoplication [12]. However, the operative room time, estimated operative blood loss, perioperative morbidity, length of hospitalisation, and efficacy in relieving symptoms were similar in the study of Erenoğlu et al. [13]. In this study, the male sex ratio and the young patient population ratio were higher in the

Table 2. Comparison of Laparoscopic Floppy Nissen Fundoplication and Laparoscopic Toupet Fundoplication.

Parameters	Floppy Nissen fundoplication (N=27)	Toupet fundoplication (N=11)	P-value
Age ^a	25.00	6.00	<0.0001*
Gender ^b			0.005**
• Female	23 (85.2)	4 (14.8)	
• Male	4 (36.4)	7 (63.6)	
Proton pump inhibitor ^b			0.121**
• Yes	16 (61.5)	10 (38.5)	
• No	11 (91.7)	1 (8.3)	
Hiatal hernia type ^b			0.225**
• Type III	9 (90)	1 (10)	
• Type IV	18 (64.3)	10 (35.7)	
Additional surgery			
Sleeve gastrectomy ^b			0.295**
• Yes	5 (100)	0 (0)	
• No	22 (66.7)	11 (33.3)	
Cholecystectomy ^b			1.000**
• Yes	3 (75)	1 (25)	
• No	24 (70.6)	10 (29.4)	
Operation room time ^a	21.87	13.68	0.038*
Postoperative follow-up			
Gas bloating ^b			0.295**
• Yes	5 (18.5)	0 (0)	
• No	22 (81.5)	11 (100)	
Dysphagia ^b			0.303**
• Yes	4 (14.8)	0 (0)	
• No	23 (85.2)	11 (100)	
Difficulty belching ^b			0.196**
• Yes	1 (3.7)	2 (18.2)	
• No	26 (96.3)	9 (81.8)	
Flatulence ^b			1.000**
• Yes	2 (7.4)	0 (0)	
• No	25 (92.6)	11 (100)	
Hospital stays ^a	22.76	11.50	0.004*

^a Mann Whitney U test, **Fisher's exact test..

Toupet group. However, the two surgical methods had statistically similar results in terms of early outcomes. Dysphagia is one of the main problems after anti-reflux surgery. It can be seen in the very early stages after the surgery, but it can also be seen as a chronic symptom in the future. Dysphagia occurring in the early period is primarily due to oesophageal oedema. However, several anatomical and technical factors, such as a tight and long wrap and scar tissue formation, are involved in the pathogenesis of chronic dysphagia [14]. Since a 360-degree fundoplication is performed in the Nissen fundoplication, the probability of dysphagia is higher in these cases. Similar to the literature, dysphagia after Nissen fundoplication was higher (14.8% vs 0%).

Limitations

The most important limitation of the current study is that it was conducted retrospectively. In addition, the small number of patients, unfortunately, increases the statistical error rate. The number of patients should be increased to obtain more reliable data, and studies examining long-term outcomes are needed for a healthy comparison of both techniques.

4. Conclusion

Hiatal hernia is a pathology that is very common in the community and causes reflux if symptomatic. Surgical treatment is an essential option in medically resistant hiatal hernia cases. LFNFT and LTFT were two main surgical techniques for repairing the hiatal hernia. The early period outcomes of both methods were similar. However, LTFT was the technique with a faster operation time and discharge. Therefore, we recommend the LTFT for hiatal hernia repair.

5. Acknowledgements and Disclosures

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received from the Non-invasive Clinical Research Ethics Committee of Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey (KAEK 2022/07-81).

Conflict of Interest: None declared.

References

1. Turgut, A, Kahramanca, Ş, Yıldırım, A.C, Yağmurdur, M.C. Gastro özefageal reflü hastalığı (GÖRH) cerrahisinde yaşam kalitesine etki eden preoperatif faktörler, *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2017, 31(1), 19-24.
2. Bilgi, Z, Batrel, H.F, Hiatal herniler, *Bulletin of Thoracic Surgery*, 2013, 4(4), 253-8.
3. Smith, R.E, Shahjehan, R.D, Hiatal Hernia, In: StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan 14 (Access Time: June 6, 2022).
4. Watson, T.J, Moritz, T, Sliding Hernia, 2017, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 May 7 (Access Time: June 6, 2022).
5. Kamolz, T, Granderath, F, Bammer, T, Wykypiel, Jr H, Pointner, R, "Floppy" Nissen vs. Toupet laparoscopic fundoplication: quality of life assessment in a 5-year follow-up (part 2), *Endoscopy*, 2002, 34(11), 917-22.
6. Danilova, D, Bazaev, A, Gorbunova, L, Current aspects of surgical treatment of gastro-oesophageal reflux disease, *Khirurgiia*, 2020(2), 89-94.
7. Hu, Y, Ezekian, B, Wells, K.M, Burks, S.G, Jones, D.R, Lau, C.L, et al., Long-term satisfaction and medication dependence after antireflux surgery, *Annals of Thoracic Surgery*, 2013, 96(4), 1246-

- 51.
8. Broeders, J.A, Mauritz, F.A, Ahmed Ali, U, Draaisma, W.A, Ruurda, J.P, Gooszen, HG, et al., Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease, *British Journal of Surgery*, 2010, 97(9), 1318-30.
9. Wang, B, Zhang, W, Liu, S, Du, Z, Shan, C, Qiu, M, A Chinese randomized prospective trial of floppy Nissen and Toupet fundoplication for gastroesophageal disease, *International Journal of Surgery*, 2015, 23, 35-40.
10. Koch, O.O, Kaindlstorfer, A, Antoniou, S.A, Luketina, R.R, Emmanuel, K, Pointner, R, Comparison of results from a randomized trial 1 year after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications, *Surgical Endoscopy*, 2013, 27(7), 2383-90.
11. Tian, Z.C, Wang, B, Shan, C.X, Zhang, W, Jiang, D.Z, Qiu, M.A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Compare Long-Term Outcomes of Nissen and Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease, *PLoS One*, 2015, 10(6), e0127627.
12. Toydemir, T, Tekin, K, Yerdel, M.A, Laparoscopic Nissen versus Toupet fundoplication: Assessment of operative outcomes, *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 2011, 21(8), 669-76.
13. Erenoğlu, C, Miller, A, Schirmer, B, Laparoscopic Toupet versus Nissen fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease, *International Surgery*, 2003, 88(4), 219-25.
14. Varin, O, Velstra, B, De Sutter, S, Ceelen, W, Total vs partial fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis, *The Archives of Surgery*, 2009, 144(3), 273-8.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 429-435

Ayaktan Kemoterapi Alan Hastaların Sosyal Destek ve Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi

Determination of Social Support and Anxiety Levels in Outpatient Cancer Patients

Metin Kaykunoglu^{1*}, Hatice Tambağ²

¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Hatay, Türkiye.

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

e-mail: htambag@hotmail.com, mkaykunoglu@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3770-9198

ORCID: 0000-0002-0812-2489

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Hatice Tambağ

Gönderim Tarihi / Received: 07.07.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 04.09.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1141820

Öz

Giriş ve Amaç: Ayaktan kemoterapi alan hastaların sosyal destek ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kesitsel bir çalışma olarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma, Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü X Devlet Hastanesi gününbirlik kemoterapi ünitesinde 104 hasta ile yapılmıştır. Veri toplama araçları olarak Kanser Hastası Sosyal Destek Ölçeği (KHSDÖ), Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI) ile Kişisel Bilgi Formu kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzdelik, Mann Whitney U, Kruskal Wallis, All Pairwise testi ve Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların %30.8'inin 40-49 yaş grubunda, %54.8'inin kadın, %64.4'ünün ilköğretim mezunu olduğu saptanmıştır. Araştırmaya katılan hastaların KHSDÖ toplam puan ortalaması 141.38±20.82, KHSDÖ alt ölçeklerinden; güven desteği puan ortalaması 56.50±8.16, duygusal destek puan ortalaması 48.59±7.66 ve bilgi destek puan ortalaması 36.28±7.28 olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan hastaların STAI ölçeklerinden; durumluk kaygı puan ortalaması 40.40±3.89 ve sürekli kaygı puan ortalaması 46.67±6.33 olarak saptanmıştır. Hastaların gereksinim duyduğu anda yardım talep edebilmeleri, tedavinin aile ile olan ilişkileri etkileme durumları ile KHSDÖ toplam ve alt ölçekleri arasında, kronik hastalığı olma durumları ile durumluk kaygı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: Araştırmanın sonucunda KHSDÖ toplam ve duygusal destek alt ölçeği ile durumluk kaygı arasında pozitif yönlü zayıf bir anlamlı ilişki, güven desteği alt ölçeği ile STAI ölçekleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bağlamda hastaların sosyal destek düzeylerinin yüksek, anksiyete seviyelerinin orta seviyede olduğu söylenilebilir.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, Kemoterapi, Kanser, Sosyal destek.

Abstract

Objective: The purpose of this study is to determine the social support and anxiety levels of patients receiving chemotherapy, and conducted as a cross-sectional study.

Materials and Methods: The study is conducted at the Ministry of Health Provincial Health Directorate X Hospital ambulatory chemotherapy unit completed with 104 patient. Cancer Patient Social Support Scale (CSSS), The State-Trait Anxiety Inventory (STAI), and the Personal Information Form are used as data collection tools. The number, percentage, Mann Whitney U, Kruskal Wallis, All Pairwise tests and Spearman correlation are used for data evaluation.

Results: It is identified that 30.8% of the patients are in 40-49 age group, 54.8% are female, and 64.4% are elementary school graduates. CSSS total mean score average of the patients participating in the study is identified as 141.38±20.82, trust support mean score as 56.50±8.16, emotional support mean score as 48.59±7.66 and information

support mean score as 36.28±7.28 from the CSSS subscales. The patients participating in the study is identified state anxiety mean score as 40.40±3.89 and trait anxiety mean score as 46.67±6.33 from the STAI scales. A statistically significant relationship is found between the persons accompanying the treatment, capability to ask for help in case of need, the treatment's impact on the relationship with the family and CSSS total and subscales, as well as between chronic disease and state anxiety scale ($p<0.05$).

Conclusion: While a positive poor relationship is identified between the CSSS total and emotional support subscale and state anxiety scale, a positive moderate relationship is identified between the trust support subscale and the STAI scale. In this context, it can be said that the level of anxiety increases as the social support levels of the patients increase.

Keywords: Anxiety, Cancer, Chemotherapy, Social support.

1. Giriş

Dünya genelinde 2020 yılında 10 milyon kişinin ölümüne neden olan kanser hastalığı, kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır [1]. Kanser hastalığı ülkemizde 2019 yılında %18.4'lük bir oran ile ölüm nedenleri arasında, dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır [2]. Tütün kullanımı (aktif ve pasif içicilik), beslenme alışkanlıkları (obezite, alkol), çevre kirliliği (hava, su, mesleki faktörler), ilaçlar, virüs ve bazı biyolojik etkenler (Hepatit) gibi birçok faktör kanser nedeni sayılmaktadır. Yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, etnik köken, sosyoekonomik faktörler de kanser oluşumunda önemli bireysel belirleyicilerdir [3].

Sağlık hizmetlerinde sağlanan ilerlemeler kanserle mücadele eden hastalar için yaşam kalitesini büyük ölçüde iyileştirmiş, hayatta kalım oranları ile yaşam süresini yükseltmiştir [4]. Kanser tedavisi genellikle cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi bir ya da daha fazla tedavi tipinin uygun bir seçimini içermektedir [5]. Kemoterapi terimi ilk olarak mikrobiyal hastalıkları ve daha sonra neoplastik hastalıkları tedavi etmek için kimyasalların ya da ilaçların kullanımınıdır [6]. Kemoterapinin esas amacı, kanser nüksmesi ya da metastaz riskini azaltmanın yanı sıra kanseri tamamen iyileştirmektir. Kemoterapi sıklıkla cerrahi ya da radyoterapi ile birlikte tedavinin etkinliğini arttırmak için ve bazen de palyatif bakım amaçlı kullanılmaktadır [5]. Kanser tedavisinin yan etkileri bireyi ve ailesini duygusal, fiziksel ve sosyoekonomik açıdan olumsuz etkilemekte, yaşam kalitelerini düşürmektedir. Yaşanılan bu etkilerin azaltılmasında ve yaşam kalitesinin artırılmasında sosyal destek sistemleri önemli rol oynamaktadır [7]. Sosyal destek, duygusal sıkıntılarının etkilerini azaltmada önemli bir rol oynadığı için, stres yanıtını önleyen ya da azaltan bir tampon olarak da görülmektedir. Sosyal destek kaynaklarından uzak kalmak, vücutta istenmeyen bağışıklık fonksiyonu ve daha yüksek nöroendokrin ve kardiyovasküler reaktivite gibi istenmeyen değişikliklere yol açabilir, bunların tümü de hastalığa karşı duyarlılığı artırabilir [8,9].

Kanser tedavisine yanıt olarak doğan anksiyete sıklıkla tanınmaz ve tedavi edilmez. Kanserli hastalarda anksiyete yaratabilecek bazı olaylar arasında tanıyı duymak, kemoterapi almak, ameliyat olmak, radyasyon tedavisi almak ve aile ile ilgili sorunları tartışmak sayılabilir [10]. Anksiyete belirtilerinin, kanser hastalarının %20 ila %60'ında gözlemlendiği bildirilmiştir [11]. Kanser tedavisine odaklanan

onkologlar tarafından psikiyatrik rahatsızlıkların ikincil problem olarak değerlendirilmesi anksiyetenin birçok kez göz ardı edilebilmesine yol açmaktadır [12].

Hastaların sosyal destek ve kaygı düzeylerinin hangi faktörlerden etkilendiğini bilmek bu faktörlerin desteklenmesi ya da ortadan kaldırılmasına yönelik girişimlerin planlanmasına katkı sağlayacaktır. Ayaktan kemoterapi alan hastaların sosyal destek kaynaklarını kullanması sağlanarak kaygı seviyelerinin azaltılması ve bu hasta grubu ile doğrudan ya da dolaylı olarak temas halinde olan sağlık çalışanlara kaynak olması amaçlanmıştır.

Araştırmanın Soruları

Araştırma sonucunda aşağıdaki sorulara cevap alınması planlanmıştır.

- Hastaların sosyal destek düzeyi nedir?
- Hastaların anksiyete düzeyi nedir?
- Hastaların sosyal destek ve anksiyete düzeyleri üzerine etki eden sosyo-demografik özellikler nelerdir?
- Hastaların sosyal destek ile anksiyete düzeyleri arasında bir ilişki var mıdır?

2. Materyal ve Metot

2.1. Araştırmanın Amacı ve Türü

Araştırma, ayaktan kemoterapi tedavisi alan hastalarda sosyal destek ve anksiyete düzeylerinin, belirlenmesi amacıyla kesitsel bir çalışma olarak yapılmıştır.

2.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırma bil il merkezinde bulunan kamu hastanesinin gününbirlik kemoterapi ünitesinde tedavi gören ve araştırmaya katılmayı kabul eden 104 hasta ile yapılmıştır. Hastaların %30.8'inin 40-49 yaş grubunda, %54.8'inin kadın, %64.4'ünün ilköğretim mezunu, %49'nun ev hanımı olduğu, %48.1'inin gelirinin olmadığı, %87.5'inin evli olduğu, %73.1'inin çekirdek ailede yaşadığı, %77.9'unun başka kronik hastalığı olmadığı saptanmıştır. Hastaların %77 sinin tedaviye birinci derece akrabaları ile geldiklerini, %83.7'sinin ihtiyaç halinde rahat bir şekilde yardım talep edebildiği ve %63.5'i tanı ve tedavilerinin aileleri ve yakınlarıyla olan ilişkilerini etkilemediği bildirmişlerdir.

2.3. Veri Toplama Aracı

Veri toplama araçları olarak araştırmacı tarafından geliştirilen Kişisel Bilgi Formu, 'Kanser Hastası Sosyal Destek Ölçeği' ve 'Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği' kullanılmıştır.

I. Kişisel Bilgi Formu: Bu form hasta bireylerin sosyodemografik özellikleri, hastalık bilgileri, sosyal

aktiviteleri ve hastalığın yaratmış olduğu bazı etkiler hakkında bilgi edinmek amacıyla araştırmacı tarafından literatür incelenerek oluşturulan soruları içermektedir [13-16].

II. Kanser Hastası Sosyal Destek Ölçeği: Kanser Hastası Sosyal Destek Ölçeği (KHSDÖ), hastaların, ailelerinden aldıklarını düşündükleri sosyal destek türünü ve düzeyini belirlemek amacıyla ülkemizde Eylon (2002) tarafından geliştirilmiş ve geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır [17]. Toplam 35 sorudan oluşan 5'li likert tipteki ölçek, güven desteği (madde sayısı=13, min-max=13-65), duygusal destek (madde sayısı=12, min-max=12-60) ve bilgi desteği (madde sayısı=10, min-max=10-50) olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puanlar kanser hastasının ailesinden algıladığı sosyal desteğin yüksek olduğunu gösterir. Ölçeğin puan ranjı '35-175'dir [17]. Ölçeğin Cronbach Alpha değeri 0.92 olarak bulunmuştur. Her bir alt ölçeğin Alpha katsayıları "güven desteği" alt ölçeği için 0.88, "duygusal destek" alt ölçeği için 0.88, ve "bilgi desteği" alt ölçeği için 0.87 olarak bulunmuştur [17].

Bu araştırmada Cronbach Alfa katsayısı= 0.95 olarak bulunmuştur. Her bir alt ölçekte ise "güven desteği" alt ölçeği için 0.96, "duygusal destek" alt ölçeği için 0.88, ve "bilgi desteği" alt ölçeği için 0.82 olarak bulunmuştur. III. Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği (State-Trait Anxiety Inventory / STAI): Spielberger ve ark. (1970) tarafından geliştirilen envanter ile durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini ayrı ayrı saptamak amaçlanmıştır [18]. Türkçeye uyarlanması Öner ve Le Compte (1983) tarafından yapılmıştır [19].

Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri toplam 40 maddeden oluşan 4'lü likert tipte iki ayrı ölçeği içermektedir. Durumluk Kaygı Ölçeği bireyin belli bir anda ve belirli koşullarda kendisini nasıl hissettiğini betimlemesini, içinde bulunduğu duruma ilişkin duygularını dikkate alarak cevaplamasını; Sürekli Kaygı Ölçeği ise, bireyin genellikle nasıl hissettiğini betimlemesini gerektirmektedir. Her iki ölçek, 20'şer maddeden oluşmuştur. Her iki ölçekten elde edilen puanlar kuramsal olarak 20 ile 80 arasında değişmektedir. Yüksek puan yüksek kaygı seviyesini, düşük puan ise düşük kaygı seviyesini ifade etmektedir [19,20].

Öner ve Le Compte tarafından yapılan güvenilirlik çalışmasında, Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri'nin Alfa güvenilirlik katsayısını Sürekli Kaygı Ölçeği için çeşitli uygulamalarda 0.83-0.87 arasında, Durumluk Kaygı Ölçeği için 0.94-0.96 arasında bulunmuştur [19]. Bu araştırmada Durumluk Kaygı Ölçeği Cronbach Alfa değeri 0.92, Sürekli Kaygı Ölçeği Cronbach Alfa değeri 0.85 olarak bulunmuştur.

2.4. Verilerin Toplanması ve Analizi

Veriler yüz yüze görüşme yöntemi ile araştırmacılar tarafından Mayıs 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında toplanmış olup, formun ve ölçeklerin doldurulma süresi yaklaşık olarak 40 dakika sürmüştür. Uygulama öncesi araştırmacı tarafından, hastalardan sözel izin alınmış, açıklama yapılmış ve araştırmaya katılmayı kabul edenlerden bilgilendirilmiş gönüllü onamları yazılı

olarak alınmıştır. Araştırma çalışmaya katılmayı kabul eden 104 kişi ile tamamlanmıştır.

2.5. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler için SPSS Windows versiyon 24.0 paket programı kullanıldı [21]. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiş, normal dağılmayan özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All Pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Ayrıca Spearman korelasyon katsayısı, ortalama±standart sapma, sayı ve yüzde kullanılmıştır. İstatistiksel olarak p değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

2.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma, Mayıs 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü x Devlet Hastanesi binasında yer alan gününbirlik kemoterapi ünitesinde tedavi alan hastaların veri toplama formlarına verdikleri cevaplar ile sınırlıdır.

2.7. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın uygulanması için gerekli olan etik izin X Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (tarih:11/01/2016, karar no:07) alınmıştır. Hastanede uygulama yapabilmek için gerekli yazılı izin alınmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların KHSDÖ toplam puan ortalaması 141.38±20.82 KHSDÖ alt ölçeklerinden; güven desteği puan ortalaması 56.50±8.16, duygusal destek puan ortalaması 48.59±7.66 ve bilgi destek puan ortalaması 36.28±7.28 olarak bulunmuştur. STAI ölçeklerinden; durumluk kaygı puan ortalaması 40.40±3.89 ve sürekli kaygı puan ortalaması 46.67±6.33 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Başka kronik hastalığı olan hastaların, olmayanlara göre durumluk kaygı puan ortalamaları, yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.05). Hastaların tedaviye kimlerle geldiklerine göre KHSDÖ güven alt ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0.05). Yapılan ileri analiz testi all pairwise'e göre tedaviye birinci derece akrabası ile gelen hastaların puanları, tedaviye tek başına gelen hastaların puanlarından anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05). KHSDÖ toplam ve KHSDÖ alt ölçeklerinden, güven desteği, duygusal destek ve bilgi desteği puan ortalamaları; yardım talep eden hastalarda, yardım talep edemeyen hastalara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05). Hastaların KHSDÖ toplam ve alt ölçeklerinden, duygusal destek ile bilgi desteği puan ortalamaları almış oldukları tedavinin aile ile olan ilişkilerini etkilenmeyenlerin, etkilenenlere göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05,Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların KHSDÖ ve STAI Puan Ortalamaları (n=104)

ÖLÇEKLER	Ort ± SS	Minimum	Maksimum
KHSDÖ			
Güven Desteği	56.50±8.16	20.00	65.00
Duygusal Destek	48.59±7.66	27.00	60.00
Bilgi Desteği	36.28±7.28	22.00	50.00
KHSDÖ Toplam	141.38±20.82	79.00	175.00
STAI			
Durumluk Kaygı	40.40±3.89	32.00	50.00
Sürekli Kaygı	46.67±6.33	32.00	64.00

Tablo 2. Hastaların Tanıtıcı Bilgilerine Göre KHSDÖ ve STAI Puan Ortalamaları

Hastalara ilişkin özellikler	n	KHSDÖ Toplam ve Alt Ölçekler				STAI	
		Güven Desteği $\bar{x}\pm SS$	Duygusal Destek $\bar{x}\pm SS$	Bilgi Desteği $\bar{x}\pm SS$	KHSDÖ Toplam $\bar{x}\pm SS$	Durumluk Kaygı $\bar{x}\pm SS$	Sürekli Kaygı $\bar{x}\pm SS$
Kronik Hastalığa Sahip Olma Durumları							
Olan	23	58.26 ±7.01	49.96 ±7.56	36.96 ±6.83	145.17±19.90	41.91 ±3.72	46.30±4.98
Olmayan	81	56.00 ±8.43	48.21±7.70	36.10±7.44	140.31±21.07	39.98±3.85	46.78±6.70
		Z= -1.147 p= 0.251	Z= -0.937 p= 0.349	Z= -0.647 p= 0.518	Z= -0.925 p= 0.355	Z= -2.204 p= 0.028	Z= -0.173 p= 0.863
Tedaviye Geldikleri Kişiler							
Tek Başına	20	50.60±11.24	45.15±8.30	35.30±6.84	131.05±24.55	39.60±4.43	43.70±6.10
Birinci Derece Akraba	80	58.03 ± 6.62	49.30±7.45	36.61±7.55	144.06±19.52	40.65±3.81	47.44±6.33
Diğer	4	55.50 ± 6.19	49.25±4.86	34.75±3.86	139.50±11.33	39.50±2.65	46.25±3.50
		$\chi^2= 8.769$ p= 0.012	$\chi^2= 4.477$ p= 0.107	$\chi^2= 0.737$ p= 0.692	$\chi^2= 4.908$ p= 0.086	$\chi^2= 1.246$ p= 0.536	$\chi^2= 5.628$ p= 0.060
Yardım Talep Edebilme							
Eden	87	57.52 ± 7.52	49.74±7.42	36.97±7.58	144.22±20.37	40.57±3.83	46.69±6.39
Edemeyen	17	51.29 ± 9.53	42.76±6.29	32.82±4.23	126.88±17.14	39.53±4.21	46.59±6.23
		Z= -2.820 p= 0.005	Z= -3.384 p= 0.001	Z= -2.077 p= 0.038	Z= -2.972 p= 0.003	Z= -0.985 p= 0.325	Z= -0.145 p= 0.884
Aile İle Olan İlişkilerini Etkileme Durumları							
Etkileyen	38	55.32 ± 9.42	45.87±8.18	34.32±7.44	135.50±22.20	40.42±3.89	47.74±6.91
Etkilemeyen	66	57.18 ± 7.33	50.17±6.94	37.42±7.01	144.77 19.36	40.39±3.92	46.06±5.95
		Z= -0.812 p= 0.417	Z= -2.538 p= 0.011	Z= -2.027 p= 0.043	Z= -2.076 p= 0.038	Z= -0.237 p= 0.812	Z= -1.352 p= 0.176

Z : Mann-Whitney U, χ^2 : Kruskal-Wallis

KHSDÖ Güven desteği alt ölçeği ile durumluk kaygı ($r=0.343$) ve sürekli kaygı ($r=0.313$) puanları arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. KHSDÖ toplam puanı ile durumluk kaygı ölçeği ($r=0.256$) arasında pozitif yönde zayıf bir anlamlı ilişki saptanmıştır. KHSDÖ duygusal destek alt ölçeği ile durumluk kaygı ölçeği puanları arasında pozitif yönde zayıf bir anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.226$, Tablo 3).

Tablo 3. KHSDÖ Toplam ve Alt Ölçekleri ile STAI Ölçeği Arasındaki İlişki

KHSDÖ	STAI		
	Durumluk kaygı	Sürekli kaygı	
Güven desteği	r	0.343**	0.313**
	p	0.001	0.001
Duygusal destek	r	0.226*	0.093
	p	0.021	0.349
Bilgi desteği	r	0.105	-0.127
	p	0.289	0.199
KHSDÖ Toplam	r	0.256**	0.103
	p	0.009	0.299

r: Spearman korelasyon katsayısı, ** Korelasyon katsayısı 0,01 düzeyinde anlamlı,

* Korelasyon katsayısı 0,05 düzeyinde anlamlı

3.2. Tartışma

Araştırmamıza katılan hastaların KHSDÖ alt ölçeklerinden; güven desteği puanları ve duygusal destek puanları yüksek seviyede olup bilgi destek puanları orta seviyededir. Hastaların KHSDÖ toplam puanları yüksek seviyede olup, algıladığı sosyal desteğin yüksek düzeyde olduğu saptandı. Literatür incelendiğinde araştırmamıza benzer sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur¹⁴. Araştırmamıza paralel olarak Dedeli ve ark. [15], kanserli bireylerin fonksiyonel durumları ve algıladıkları sosyal desteğin incelenmesi amacıyla ayaktan kemoterapi ünitesi ve polikliniklere başvuran 105 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların sosyal destek puanlarının yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Çalışkan ve ark. [8] kanser tanısı alan hastaların yaşam kalitesini, sosyal destek düzeylerini ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla kemoterapi ünitesinde ayaktan tedavisi yapılan 102 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların sosyal destek puanlarının yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Hastaların sosyal destek algılarının yüksek düzeyde olması istendik bir sonuç olup, kanser hastalarının algıladığı sosyal desteğin, destek sistemleri tarafından yeterli düzeyde sağlandığını söyleyebiliriz.

Araştırmamıza katılan hastaların STAI ölçekleri; durumluk kaygı puanları ve sürekli kaygı puanları orta seviyede bulunmuştur. Literatür incelendiğinde

araştırmamıza paralel sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur [22]. Mutluay'ın [23] geriatrik kanser hastalarının ağrı ve kaygı düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacı ile 65 yaş ve üzeri 106 hasta ile yaptığı çalışmada hastalarının kaygı düzeylerinin yüksek olduğunu belirlemiştir. Geyikçi ve ark. [24] meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %27.7'sinde anksiyete belirlenmiştir. Araştırmamızın literatür ile benzerlik ve farklılık gösteren yanları mevcuttur. Bu bağlamda daha detaylı sonuçlar için geniş araştırma grupları ile çalışmalar yapılması gerektiği söylenebilir.

Araştırmamızda başka kronik hastalığı olan hastaların sosyal destek ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hem genel toplamda hem de bilgisel, duygusal ve güven destek ortalamalarında kronik hastalığı olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Literatür incelemesinde; Karakoç [14] yorgunluk ile sosyal destek arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacı ile ayaktan kemoterapi alan 60 yaş üzeri 71 bireyle yapmış olduğu çalışmada hastaların kronik hastalıklarının olma durumları ile sosyal destek alt ölçek puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığını bildirmiştir. Sosyal desteğin birçok kronik hastalık durumuyla ilişkili ölüm oranlarının azaltılmasının olumlu yönde etkilendiğini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır [25,26]. Bu bağlamda; araştırmamızda başka kronik hastalığı olan hastaların sosyal destek puanlarının yüksek olması, hastaların önceki hastalığına bağlı olarak, sosyal destek sistemlerinden faydalanmaları kaynaklı olduğu düşünülebilir. Araştırmamızda hastaların başka kronik hastalık varlığına göre durumluk kaygı puan ortalamaları; kronik hastalığı olanlarda, kronik hastalığı olmayanlara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Tedavi sürecindeki belirsizliklerin artması kaygı düzeyini de artırmaktadır [27]. Başka kronik hastalığı sahip olan hastaların çoklu stresöre maruz kalarak, baş etme mekanizmalarını etkin şekilde kullanamadıklarından kaygı puanlarının yüksek olduğu düşünülebilir.

Araştırmamızda hastaların tedaviye kimlerle geldiği ile güven desteği alt ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup, yapılan ileri analiz testine göre; tedaviye birinci derece akrabası ile gelen hastaların puanları, tedaviye tek başına gelen hastaların puanlarından anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca araştırmamızda tedaviye birinci derece akrabası ile gelen hastaların sosyal destek ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hem genel toplamda hem de bilgisel, duygusal ve güven destek ortalamalarında diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur. Günay İsmailoğlu ve Khorshid [28] baş-boyun kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada, özel insandan ve arkadaştan aldıkları sosyal desteğin orta düzeyde, aileden aldıkları sosyal desteğin ise yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu sonucun oluşmasında; hastaların birinci derece akrabalarından daha fazla sosyal destek almalarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Araştırmamızda KHSDÖ toplam ve alt ölçeklerinden, güven desteği, duygusal destek ve bilgi desteği puan ortalamaları; yardım talep eden hastalarda, yardım talep

edemeyen hastalara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ng ve ark. [29] Singapur'da ayaktan bakımı yapılan kanser hastaları arasındaki karşılanmamış psikososyal ihtiyaçları belirlemek amacıyla 535 kanser hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların karşılanmamış gereksinim oranını %75 olarak bulunmuştur. Hastalık hakkında bilgi gereksinimi en sık (%61.5) olmak üzere, bunu ekonomik (%40.2), sosyal destek (%39.7), psikolojik (%27.3) ve fiziksel (%26.1) gereksinimlerin takip ettiği bildirilmiştir. Bu sonucun oluşmasında; tanımlarından biri 'kişinin gereksinim duyduğu anda yardım talep edebilmesi' olan sosyal desteğin, hastalar tarafından hissedildiğinin göstergesi olarak düşünülebilir. Hastaların rahat yardım talep edebiliyor olması, psikososyal sorunları daha az yaşamaları ve hastalığın yaratmış olduğu olumsuz etkileri en aza indirmeye açısından oldukça önemli olduğu söylenebilir.

Araştırmamızda hastaların KHSDÖ toplam ve alt ölçeklerinden, duygusal destek ile bilgi desteği puan ortalamaları almış oldukları tedavinin aile ile olan ilişkilerini etkilenmeyenlerin, etkileyenlere göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Özdemir ve ark. [30] 90 kanser hastası ile radyoterapi uygulanan kanser hastalarının psikososyal özellikleri ve radyasyon onkoloğundan beklentilerini belirlemek amacıyla yapmış olduğu çalışmada, hastaların %77.5'i hastalığının öğrenilmesinden sonra yakınlarının ilgisinin çok arttığından bahsetmişler ve çoğu bu durumdan memnun olmadığını belirtmiş, yakınlarının hiçbir şey olmamış gibi davranmalarını tercih ettiklerini bildirmişlerdir. Tan ve Karabulutlu [31] kanser hastalarında sosyal destek ile umutsuzluk arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla kanser tanısı almış 100 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, kanserli hastaların ailelerinden daha fazla sosyal destek aldıklarını belirtmiştir. Bu bağlamda; hastaların aileden aldıkları sosyal desteğin yüksek olması, tedavinin aile ile olan iletişimini olumsuz etkilemediğinin bir göstergesi olduğu söylenebilir. Ailenin, sosyal destek sistemleri içindeki önemini destekler niteliktedir.

Araştırmamızda hastaların almış olduğu tedavinin aile ile olan ilişkilerini etkileme durumları ile durumluk kaygı ve sürekli kaygı ölçekleri puanları arasında istatistiksel anlamda bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca araştırmamızda aile içi ilişkileri etkilenen hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da durumluk ve sürekli kaygı ortalamaları aile ile olan ilişkilerini etkilemeyen hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Özdemir ve ark. [30] 90 kanser hastası yapmış olduğu çalışmada, hastaların %55.5'i durumu öğrenince ilk olarak eşyle konuştuğu ve tedavi süresince en çok destek olan kişinin de eşleri olduğunu. Hastalığın öğrenilmesinden sonra hastaların %77.5'inde yakınlarının ilgisinin çok arttığını bildirmişlerdir. Bu bağlamda; aile ile olan olumlu ilişkilerin hastaların içinde bulunduğu zorlu durumlar ile baş etmelerini olumlu yönde desteklediği söylenebilir.

Araştırmamızda hastaların sosyal destek düzeyleri arttıkça durumluk kaygılarında artış görülmektedir. Hastaların güven desteği arttıkça durumluk ve sürekli

kaygı seviyeleri de yükselmektedir. Hastaların duygusal destekleri arttıkça durumluk kaygı seviyelerinde artış görülmektedir. Hastaların bilgi destekleri ile kaygı seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Biyolojik ve psikolojik sağlığın önemli bir göstergesi olan sosyal desteğin hastalara sağlanması, kaygı gibi sık gözlenen durumlardan korunmada önemli rol alabilmekte ve hastalığın seyrine olumlu etkiler yaratabilmektedir [32]. Bahar [33] sosyal destek sistemlerinin etkin şekilde kullanılmasının, duygusal iletişimin ve paylaşımın sağlanmasının psikiyatrik problemleri azaltacağına ve hastanın tedaviye uyumunun sağlanmasında etkili olacağını belirtmiştir. Nordin ve ark. [34] 522 kanser hastası ile yaptığı çalışmada, kanser hastalarında duygusal ve maddi yetersizliğin anksiyete ve depresyon için risk etmeni olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların zorlu bir süreç yaşamasına neden olan kanser, hastalarda aşırı bir psikolojik yük yaratmakta, stresin yüksek seviyede yaşanmasına neden olmaktadır [35]. Bu bağlamda hastaların sosyal destek sistemlerinden yardım aldığını, kaygı seviyesini azalttığını; fakat kanser tanısına bağlı olarak sağlık kaygılarının yüksek seviyede yaşanması bu sonucun oluşmasında etkili olabileceği düşünülebilir. Bu konuda daha detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

4. Sonuç

Sonuç olarak, hastaların algıladığı sosyal desteğin yüksek düzeyde olduğu saptandı. Araştırmaya katılan hastalar orta düzeyde anksiyete yaşadıkları tesbit edildi. Hastaların durumluk kaygıları ile sosyal destekleri arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptanmıştır. Ailenin tedavinin her evresinde aktif rol almasının sağlanması, hastaların gereksinim duyduğu anda rahat bir şekilde yardım talep edebileceği şartların sağlanması, başka kronik hastalığa sahip olan hastalarda kaygı düzeyleri daha yüksek olduğundan kaygı belirtileri açısından değerlendirilmesi ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması, kemoterapi alan hastalarda sosyal destek ve kaygı düzeylerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi için geniş araştırma grupları ile araştırmaların planlanması önerilmektedir.

Referanslar

1. World Health Organization. World Health Statistics 2020, Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, Erişim tarihi: 01.09.2022.
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Ölüm Nedeni İstatistikleri Erişim: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-İstatistikleri-2019-33710>, Erişim tarihi: 01.09.2022.
3. Fair A.M, Cancer Nursing: Principles and Practice. Epidemiology, 7 th Ed., Jones and Bartlett Publishers, USA, . 2011, 45-58.
4. Patel, B, Meeks, H, Wan, Y, Johnstone, E.B, Glenn, M, Smith, K.R, Hotaling, J.M, Transgenerational effects of chemotherapy: both male and female children born to women exposed to chemotherapy have fewer children, *Cancer Epidemiology*, 2018, 56, 1-5.
5. Mohanty, C, Different approaches to develop radio- and chemotherapy for treatment of human cancer, From Department of Oncology-Pathology Cancer Centrum Karolinska Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2014, Retrieved from https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/42161/Thesis_Chitralkha_Mohanty.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Tortorice, P.V, Cancer Nursing: Principles and Practice. Cytotoxic Chemotherapy: Principles of Therapy, 7 th Ed., Jones and Bartlett Publishers, USA, 2011, s. 353-363.

7. Çalışkan, T, Duran, S, Karadaş, A, Ergün, S, Tekir, Ö, Kanser hastalarının yaşam kalitesi ve sosyal destek düzeylerinin değerlendirilmesi, *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2015, 17(1), 27-36.
8. Zhang, X, Norris, S.L, Gregg, E.W, Beckles, G, Social support and mortality among older persons with diabetes, *The Diabetes Educator*, 2007, 33(2), 273-281.
9. Riera, R.P, Sans, A.G, Serral, G, Continente, X, Bargalló, X, et al. Anxiety and depression in women with breast cancer: social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA Cohort), *Cancer Epidemiology*, 2018, 55, 123-129.
10. Marrs, J.A, Stress, fears, and phobias: the impact of anxiety, *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2006, 10(3), 319-322.
11. Bail, J.R, Traeger, L, Pirl, W.F, Bakitas, M.A, Psychological symptoms in advanced cancer, *Seminars in Oncology Nursing*, 2018, 34(3), 241-251.
12. Özgüroğlu, M, İç Hastalıkları, Onkoloji, 2.Baskı, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd.Şti, İstanbul, 2012, 101-113.
13. Beşer, N, Öz, F, Kemoterapi alan lenfomalı hastaların anksiyete-depresyon düzeyleri ve yaşam kalitesi, *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 2003, 7(1), 47-58.
14. Karakoç, T, Yurtsever, S, Relationship between social support and fatigue in geriatric patients receiving outpatient chemotherapy, *European Journal of Oncology Nursing*, 2010, 14(1), 61-67.
15. Dedeli, Ö, Fadiloğlu, Ç, Uslu, R, Kanserli bireylerin fonksiyonel durumları ve algıladıkları sosyal desteğin incelenmesi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 2008, 23(3), 132-139. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iuonkder/issue/1069/12117>
16. Öksüz, E, Barış, N, Arslan, F, Ateş, MA, Kemoterapi alan hastalara bakım verenlerin psikiyatrik semptom düzeyleri ve bakım verme yükleri, *The Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 2013, 7(1), 24-30.
17. Eylene, B, Kanser hastası sosyal destek ölçeği'nin geçerlik, güvenilirlik ve faktör yapısı üzerine bir çalışma, *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2002, 14(1), 109-117.
18. Spielberger, C.D, Gorsuch, R.L, Lushene, R.E, The State-Trait Anxiety Inventory: Test manual, Palo Alto, CA: Consulting Psychologist, Press, 1970.
19. Öner, N, Lecompte, A, Süreksiz durumluk / sürekli kaygı envanteri el kitabı, Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1983.
20. Aydemir, Ö, Köroğlu, E, Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler, MedicoGraphics Ajans ve Matbaacılık Hizmetleri, Ankara, 2006, 153-158.
21. SPSS Inc. SPSS For Windows, Version 24.0, SPSS Inc., Chicago, 2016.
22. Demir Zencirci, A, Yıldız, C, Ulusoy, S, Özdemir, F, Kemoterapi alan onkoloji hastalarının anksiyete ve depresyon düzeylerini etkileyen faktörler, *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 2015, 7(1), 1-9.
23. Mutluay, E, Yurtsever, S, Chronic pain and anxiety of geriatric cancer patients, *Journal of Geriatrics*, 2014, 17(2), 164-171.
24. Geyikçi, R, Cakmak, S, Demirkol, M.E, Uguz, S, Correlation of anxiety and with illness and sociodemographic characteristics in patients with a diagnosis of breast cancer, *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2018, 31, 246-257.
25. DeVries, A.C, Glasper, E.R, Detillion, C.E, Social modulation of stress response, *Psychology and Behavior*, 2003, 79(3), 399-407.
26. Uchino, B.N, Cacioppo, J.T, Kiecolt Glaser, J.K, The relationship between social support and physiological process: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health, *Psychological Bulletin*, 1996, 119(3), 488-531.
27. Öz, F, Hastalık yaşantısında belirsizlik, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2001, 12(1), 61-68.
28. Günay İsmailoğlu, E, Khorshid, L, Baş-Boyun kanserli hastaların stresle baş etme tarzları ve sosyal destek düzeylerinin incelenmesi, *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 2016, 8(4), 288-296.
29. Ng, R, Verkooijen, H.M, Ooi, L.L, Koh, W.P, Unmet psychosocial needs among cancer patients undergoing ambulatory care in singapore, *Support Care Cancer*, 2012; 20(5), 1049-1056.
30. Özdemir, S, Dinçbaş, F, Altkovar, G, Özbek, Ö, Özmen, M, Radyoterapi uygulanan kanser hastalarının psikososyal özellikleri ve radyasyon onkoloğundan beklentileri, *Türk Onkoloji Dergisi*, 2011, 26(1), 12-17.
31. Tan, M, Karabulutlu, E, Social support and hopelessness in Turkish patients with cancer, *Cancer Nursing*, 2005, 28(3), 236-40.
32. Işıkkhan, V, Kanser ve sosyal destek, *Toplum ve Sosyal Hizmet Dergisi*, 2007, 18(1), 17-32. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tsh/issue/48458/613780>
33. Bahar, A, Kanser hastalarına psikososyal yaklaşım, *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2007, 10(1), 105-111.
34. Nordin, K, Berglung, G, Glimelius, B, Sjöden, O, Predicting anxiety and depression among cancer patients:a clinical model, *European Journal of Cancer*, 2001, 37(3), 376-384.
35. Bernad, D, Zysnarska, M, Adamek, R, Social support for cancer-selected problems, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 2010, 15(2), 47-50.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 436-442

Anoreksiya Nervoza ve Karaciğer Sağlığı

Anorexia Nervosa and Liver Health

Kübra Uçar^{1*}, Aylin Açıköz Pınar¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

e-mail: kubraucar@hacettepe.edu.tr, aylinn@hacettepe.edu.tr

ORCID: 0000-0001-5970-9784

ORCID: 0000-0002-8847-9305

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Kübra Uçar

Gönderim Tarihi / Received: 19.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1012038

Öz

Sinirsel iştah kaybı anlamına gelen Anoreksiya Nervoza (AN), düşük vücut ağırlığı, devam eden besin kısıtlaması ve bozuk beden algısı ile karakterize psikiyatrik bir hastalıktır. Her yaş grubunda görülebilen AN, genellikle erken ve orta ergenlik döneminde başlamakta olup, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Anoreksiya nervoza tanılı bireyler, enerji alımının kısıtlanması veya alınan enerjinin telafi edilmesi için birtakım davranışlar (kendini kusturma, laksatif-diüretik kullanma, aşırı egzersiz yapma gibi) sergilemektedir. Bunun sonucunda, vücut ağırlığı kaybıyla doğrudan ilişkili olarak tüm organları etkileyebilecek tıbbi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Literatürde, AN'ya özgü hepatik komplikasyonların artış gösterdiği belirtilmektedir. Açlıkla uyarılan, hepatosit hasarına ve ölümüne neden olan otofajinin, AN'da karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olan temel mekanizma olduğu ileri sürülmektedir. Aminotransferaz düzeylerinin artması ve karaciğer hasarının ilerlemesi, ciddi bir komplikasyon olan hipoglisemiye neden olmaktadır. Anoreksiya nervoza tedavisinde, psikiyatri, beslenme ve tıbbi uzmanlardan oluşan ekiple ortak bir yaklaşım uygulanmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi, enerji alımını ve ağırlık kazanımını sağlayacak şekilde bireyin ihtiyaçlarına uygun olarak planlanmalıdır. Ayrıca, davranış değişikliği ve düzenli yeme alışkanlığı kazandırmak için bireye beslenme eğitimi verilmesi faydalı olmaktadır. Yapılan çalışmalar, AN tanılı bireylerde karaciğer fonksiyon bozuklukları ve hepatik komplikasyonlarla ilişkili tıbbi durumların iyileştirilebilmesinde tıbbi beslenme tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir. Bu derlemede, AN'da yaygın olarak görülen hepatik komplikasyonlar ve tıbbi beslenme tedavisinin karaciğer fonksiyon bozukluğu üzerine etkileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Aminotransferazlar, Anoreksiya nervoza, Tıbbi beslenme tedavisi.

Abstract

Anorexia Nervosa (AN) is, which means loss of nervous appetite, a psychiatric disorder characterized by low body weight, continuous food restriction, and impaired body perception. AN, which can be seen in all age groups, usually begins in early and middle adolescence and is more common in women than men. Individual with anorexia nervosa exhibit certain behaviors (such as self-vomiting, laxative-diuretic use, excessive exercise) to limit energy intake or compensate for the energy received. As a result, medical complications may develop which may affect all organs directly related to body weight loss. In the literature, it is indicated that an increase of AN-specific hepatic complications. It has been suggested that autophagy, which is induced by causes hepatocyte damage and death, is the main mechanism leading to liver dysfunction in AN. Increased aminotransferase levels and progression of liver damage cause hypoglycemia, a serious complication. In the treatment of anorexia nervosa, a joint approach with a team of psychiatry, nutrition, and medical experts should be applied. Medical nutritional therapy should be planned in accordance with the needs of the individuals to ensure to achieve energy intake and weight gain. Besides, it is beneficial to give additional nutritional education to the individuals for improving regular eating habits and behavioral change. Studies have shown that medical nutritional therapy is effective in improving liver function disorders and medical conditions associated with hepatic complications in individuals with AN. In this review, common hepatic complications and the effects of medical nutritional therapy on liver dysfunction have been investigated.

Keywords: Anorexia nervosa, Aminotransferases, Medical nutritional therapy.

1. Giriş

Anoreksiya Nervoz (AN), düşük vücut ağırlığı, devam eden besin kısıtlaması ve bozuk beden algısı ile karakterize psikiyatrik bir hastalıktır [1, 2]. İlk AN vakası 1888 yılında William Gull tarafından bildirilmiştir [3]. Anoreksiya nervoz “sinirsel iştah kaybı” anlamına gelse de tanı alan bireylerde gerçek bir iştahsızlık durumunun olmadığı belirtilmektedir. Vücut ağırlıklarını kontrol etmek amacıyla yeme istekleri olmasına rağmen AN tanılı bireyler iştahlarını bastırabilmek için büyük çaba göstermektedir. Bu nedenle bireyler, yemeyi reddetme, azaltma veya kendini kusturma, laksatif-diüretik kullanma, aşırı egzersiz yapma gibi bazı davranışlarla yediklerini telafi etmeye çalışmaktadırlar. Ayrıca bireylerin büyük çoğunluğu yemek tarifleri ve enerji hesabı ile yakından ilgilenmekte, güzel yemekler yapmakta, ancak kendileri tüketmeyerek başkalarının tüketimini tercih etmektedirler [4]. Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychology Association-APA) tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM)-5’te yer alan kriterlere göre bireylere AN tanısı konulabilmektedir (Tablo 1). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El kitabı-5’e göre 2 tip AN bulunmaktadır.

Kısıtlayıcı Tip: bu gruba dahil olan bireylerde düzenli olarak tıknırcasına yeme ya da çıkartma (kendisinin tetiklediği kusma, endikasyon dışı laksatif, diüretik ya da lavman kullanımı) davranışı gözlenmemektedir.

Tıknırcasına Yeme/Çıkartma Tip: bu gruba dahil olan bireylerde düzenli olarak tıknırcasına yeme ya da çıkartma (kendisinin tetiklediği kusma ya da endikasyon dışı laksatif, diüretik ya da lavman kullanımı) davranışı gözlenmektedir [5].

Her yaş grubunda görülebilen AN, genellikle erken ve orta ergenlik döneminde başlamaktadır. Anoreksiya nervozanın yetişkin erkek ve kadınlarda görülme sıklığı oranı 1/8 olarak belirtilmektedir [6]. Genç yaşta kadınlarda görülme sıklığının %0,2-0,8 arasında değiştiği [7] ve kadınlarda yaşam boyu görülme sıklığının %4’e kadar yükselebileceği belirtilmektedir [8]. Avrupa’da yapılan bir diğer çalışmada ise, 45 yaş üstü kadınlarda AN görülme sıklığı %0,17 olarak rapor edilmiştir [9].

Anoreksiya nervozanın patogenezi halen net olarak bilinmemektedir. Ancak etiolojisinde genetik, psikolojik ve sosyal birçok faktörün etkili olabileceği ileri sürülmektedir [1]. Anoreksiya nervozada, enerji alımının kısıtlanması ve ağırlık kaybıyla doğrudan ilişkili olarak tüm organları etkileyebilecek tıbbi komplikasyonlar gelişebilmektedir [10]. Psikiyatrik hastalıklar arasında en yüksek mortalite oranına sahip olan AN’de bireylerin büyük çoğunluğunda ölüm nedeni ciddi medikal komplikasyonlar olarak gösterilmektedir. Gastrointestinal, kardiyovasküler, pulmoner, hematolojik, kas-iskelet sistemi, endokrin, nörolojik ve dermatolojik komplikasyonlar AN tanılı bireylerde gelişen medikal komplikasyonlar olarak özetlenebilmektedir [11]. Anoreksiya nervoz için kabul edilen tek bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Farmakolojik olarak etkinliği onaylanmış herhangi bir ilaç olmamakla birlikte, AN tedavisi için tıbbi komplikasyonların dikkatle değerlendirilerek beslenme tedavisi ve psikoterapilerle desteklenmesi önerilmektedir [10].

Anoreksiya nervozaya bağlı gelişen hepatik komplikasyonların giderek artış gösterdiği belirtilmektedir [10]. Anoreksiya nervoz tanılı bireylerin, yeniden beslenme sürecinde enerji alımının artması, glikoz birikimi ve karaciğerdeki yağ miktarının artması veya uzun süreli açlığa bağlı (yeniden beslenme süreci öncesinde) karaciğer hücreleri ölümü sonucunda karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) düzeylerinde yükselmeler ve hepatik steatoz gelişimi görülebilmektedir [12, 13]. Yeniden beslenmeye bağlı gelişen steatozun kontrol altında tutulması için, AN tanılı bireylerin enerji alımının azaltılması ve aminotransferaz düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir [13]. Ancak yeniden beslenmeye başlamadan önce şiddetli malnütrisyon (yetersiz beslenme) nedeniyle de bireylerin KCFT düzeyleri yükselirken ve yeniden beslenmeye başlamaları ile yükselmiş olan değerler de iyileştirilebilmektedir [13, 14].

Bu derleme yazının amacı, AN’da yaygın olarak görülen hepatik komplikasyonları ve tıbbi beslenme tedavisinin karaciğer fonksiyon bozukluğu üzerine etkilerini incelemektir.

Tablo 1. DSM-5’e göre Anoreksiya Nervoz Tanı Kriterleri [5]

A	Gereksinimine göre enerji alımını kısıtlama davranışı sergilemektedir. Bu durum bireyin yaşı, cinsiyeti, beden sağlığı ve gelişimsel olarak izlediği yol bağlamında önemli düzeyde düşük vücut ağırlığına neden olmaktadır. Önemli düzeyde düşük vücut ağırlığı, normal kabul edilen minimum vücut ağırlığından daha düşük ya da çocuklar ve gençler için beklenen minimum vücut ağırlığının altında olarak tanımlanmaktadır.
B	Vücut ağırlığının artmasından ya da şişman biri olmaktan aşırı korkmaktadır veya beklenenin altında bir vücut ağırlığına sahip olmasına rağmen sürekli olarak vücut ağırlığı artışına engel olacak davranışlar sergilemektedir.
C	Bireyin vücut ağırlığını ya da beden şeklini algılamada bozukluk vardır. Birey kendini değerlendirirken vücut ağırlığı veya beden şekline fazla önem yükler ya da mevcut düşük vücut ağırlığının önemini kavrayamamaktadır.

DSM-5: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El kitabı

1. Hepatik Komplikasyonlar

Anoreksiya nervozaya bağlı karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar olan bireylerde en yaygın görülen laboratuvar bulguları, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerindeki yükselmelerdir [15, 16]. Anoreksiya nervoza tanılı bireylerin yarısından fazlasında, açlıktan kaynaklı ALT ve AST düzeylerinde anormal derecede artışlar görülebilmektedir [15, 17]. Aminotransferaz düzeylerindeki yükselmeler, genellikle hafif ve orta şiddette iken vücut ağırlığı azaldıkça belirgin şekilde artış gösterebilmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına benzer şekilde AN'da da ALT'deki yükselme AST'ye kıyasla daha fazla gözlenebilmektedir [18]. Anoreksiya nervoza tanılı bireyler ile yürütülen bir çalışmada, ideal vücut ağırlığının <math><50\%</math>'sinde olan bireylerin, <math><70\%</math>'inde olan bireylere göre KCFT düzeylerinde ciddi derecede (üst sınırın 3 katından daha yüksek olması) yükselme riskinin 12 kat daha fazla olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, tüm bireylerin beden kütle indeksi (BKİ) ortalamaları $12,8 \text{ kg/m}^2$ olup bireylerin %35'inin ALT ve AST değerlerinde ciddi düzeyde yükselme olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma sonuçları, KCFT düzeylerindeki ciddi yükselmenin AN'ya bağlı şiddetli malnütrisyonu olan bireylerde nadir görülmediğini ve düşük BKİ'nin riski artırdığını göstermektedir. Bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerindeki artışın AN tanılı bireylerde daha az yaygın olduğu ve bireylerin <math><15\%</math>'inde görüldüğü rapor edilmiştir. Bu durumun, AN'da karaciğer hasarının patofizyolojisinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir [15].

Anoreksiya nervoza tanılı bireylerin yeniden beslenmelerine bağlı olarak karaciğer enzim düzeyleri yükseltilmektedir. Ancak bu bireylerin oranı yeniden beslenme süreci öncesinde malnütrisyona bağlı karaciğer enzim düzeyleri yükselen AN tanılı bireylere göre daha düşük oranda kalmaktadır [13, 19, 20]. Yapılan bir çalışmada, BKİ ortalaması $12,2 \text{ kg/m}^2$ ve yaş ortalaması 22 yıl olan AN tanılı 167 bireyin %60'ının yüksek ALT düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Alanin aminotransferaz düzeyi normal kabul edilen bireylerin %48'inin yeniden beslenme süresince ALT düzeyinde hafif-orta şiddette yükselme olduğu gözlenmiştir. Alanin aminotransferaz düzeyindeki bu yükselmenin hastanedeki 27. yatış gününde en üst düzeye ulaştığı, ~1 ay sonra ise %81'inde normalleştiği belirlenmiştir. Yeniden beslenmeye bağlı olarak ALT düzeyindeki yükselmenin, açlık nedeniyle yükselmiş aminotransferaz düzeyine sahip bireylere kıyasla daha düşük düzeyde olduğu rapor edilmiştir [19].

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile net olarak açıklanamamakla birlikte AN'da, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio-*INR*) yükseltilmektedir. Rosen ve ark. [15] yürüttükleri çalışmada, *INR*'nin BKİ ortalaması $12,8 \text{ kg/m}^2$ olan AN tanılı bireylerin ~%50'sinde hafif

düzeyde yükseldiği ve aminotransferaz düzeylerinde ciddi yükselme olan bireylerde daha yaygın olduğu saptanmıştır. Anoreksiya nervozada diyetle yağ alımının düşük olması ve yağ dokusu kaybının yüksek olması dikkate alındığında, *INR*'deki yükselmenin yağda çözünen K vitamininin yetersiz emiliminden dolayı olabileceği düşünülmektedir.

2. Patofizyoloji

Anoreksiya nervozada karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ileri sürülen mekanizmanın, hepatosit hasarına ve ölümüne yol açabilen açlıkla uyarılan otofaji olduğu belirtilmektedir [21-24]. Otofaji hasarlı, yaşlanmış ve/veya fazla olan yapıların (sitozolik proteinler ve organeller) hücrenin kendisi tarafından sindirildiği bir süreçtir. Bu süreçte açığa çıkan parçalanma ürünleri, hücre kullanımı için yeniden kazandırılmaktadır [21]. Otofaji kelimesi, kendi kendini (auto) yeme (phagy) anlamına gelmektedir. Hücre açlıkla karşılaştığı fizyolojik koşullarda, hücre içindeki yapıları parçalayarak kendine besin elde etmeye çalışmaktadır [25]. İlk yapılan çalışmalarda, otofajinin besin yokluğunda hücre içindeki moleküllerin yeniden kazandırılması ile hücrenin stres ortamına uyum sürecini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu sayede otofajinin, hücre homeostazının korunmasında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [26, 27]. Otofajinin, hepatositlerde biyosentez için moleküllerin yeniden kazandırılması ve yetersiz besin alımına bağlı olarak azalan besin öğelerinin alımı ile hücrenin işlevlerini yerine getirebilmesine imkân verebilmesi nedeniyle AN tanılı bireylerde koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir [10]. Anoreksiya nervozada açlık süresinin uzaması ve BKİ'nin $\leq 13,0 \text{ kg/m}^2$ olması otofajinin aşırı aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu durum ise hepatosit hasarını artırarak hücrelerin ölümüne ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun artmasına neden olmaktadır [21]. Ciddi düzeyde transaminaz düzeyleri yükselen (ortalama $>1900 \text{ IU/mL}$) şiddetli AN tanılı bireylerde yapılan karaciğer biyopsisinde, apoptotik cisimciklerin nadir olduğu ve hepatosit nekrozunun ise anlamlı düzeyde olmadığı gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada bireylerin 1/3'ünde, elektron mikroskopunda otofajinin morfolojik göstergesi olan çok sayıda otofagozom olduğu tespit edilmiştir. Enerji alımının artması ve ağırlık kazanımı ile aminotransferaz düzeylerinin normalleştiği, bu sayede hepatosit hasarına ve ölümüne yol açan otofaji sürecinin durdurulabileceği belirtilmektedir [28]. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan AN tanılı bireylerin sadece bir kısmında, oluşan karaciğer hasarının otofaji ile ilişkilendirilebilmesi bilinmeyen farklı mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir [22]. Anoreksiya nervoza tanılı bireylerde görülen karaciğer disfonksiyonunu açıklayan diğer varsayımlar ise karaciğer hipoperfüzyonu ve iskemi [28, 29], glutatyon tükenmesi [30] ve apolipoprotein B-100 sentezinin azalmasıdır [22].

3. Hepatik Komplikasyonlarla İlişkili Tıbbi Sonuçlar

Hipoglisemi, aminotransferaz düzeyleri artışı ve karaciğer hasarının ilerlemesi sonucu AN'da ortaya çıkma olasılığı yüksek olan potansiyel ölümcül bir komplikasyondur [15]. Anoreksiya nervozada hipoglisemiye neden olan mekanizmanın, karaciğer glikojen depolarının ve glukoneogenezin azalması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [17]. Bu durumu destekleyici olarak, transaminaz düzeyleri yükselen AN tanılı bireylerin karaciğer biyopsilerinde boyama yöntemiyle glikojen depolarının azaldığı gösterilmiştir [31]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, aminotransferaz düzeyleri normal aralığın üst sınırının 3 katından daha fazla olan AN tanılı bireylerde vücut ağırlığından bağımsız olarak hipoglisemi görülme riskinin beş kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir [15]. Dolayısıyla, aminotransferaz düzeylerinin artışı ciddi medikal sonuçlara neden olabileceğinden AN tanılı bireylerin tedavi edilmesi daha büyük önem kazanmaktadır. Nadir de olsa AN'ya bağlı olarak koagülopati (pıhtılaşma bozukluğu) ve ensefalopati ile karakterize akut karaciğer yetmezliği de görülebilmektedir. Ancak AN'da ciddi akut karaciğer yetmezliğinden ölüm oranının düşük olduğu belirtilmektedir [28]. Anoreksiya nervozaya tanılı bireylerin hem malnütrisyon hem de yeniden beslenme durumlarının birçok ciddi komplikasyon riskini arttırabileceği ileri sürülmektedir [24, 32].

4. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Etkileri

Yeme bozuklukları biyolojik, psikolojik ve sosyal yönleri nedeniyle multidisipliner değerlendirme ve tedavi süreci gerektirmektedir. Anoreksiya nervozaya tedavisinde psikiyatri, beslenme ve tıbbi uzmanlardan oluşan ekiple ortaklaşa bir yaklaşım uygulanmalıdır. Bu süreçte beslenme uzmanları tarafından uygulanan

tıbbi beslenme tedavisi, akut bakım, iyileşme, hastalığın tekrar etmesinin önlenmesi açısından önemlidir [33, 34]. Hastalık bileşenlerinin şiddetine ve kronik olma durumuna göre AN tedavisi, hastanede yatarak veya ayakta yapılabilmektedir [34]. Bireylerin beslenme rehabilitasyonu, ağırlık kazanımının sağlanması, ağırlık kaybına neden olan davranışların durdurulması ve yeme davranışlarının iyileştirilmesi sağlanmalıdır. Bu amaçla, bireyin enerji ihtiyacı belirlenmeli, beslenme planı oluşturulmalı, gerekirse besin takviyesi ve beslenme ihtiyaçlarını karşılayacak tavsiyeler verilmelidir [33].

Anoreksiya nervozada tıbbi beslenme tedavisi, beslenme eğitimi, öğün planlaması, düzenli yeme alışkanlıklarının edinilmesi ve bireyin besin alımında kısıtlama yapmasının engellenmesi unsurlarından oluşmaktadır [34]. Hedeflenen ağırlığa ulaşmak için uygulanacak tıbbi beslenme tedavisi, kontrollü ağırlık kazanımını sağlayacak şekilde planlanmalıdır. Hastanede yatan AN tanılı bireyler için 2-3 kg/hafta, ayakta tedavi görenler için 0,5-1 kg/hafta ağırlık kazanımı gerçek hedefleri oluşturmaktadır. Genellikle, başlangıçta bireyin 30-40 kkal/kg/gün (1000-1600 kkal/gün) enerji alması sağlanmalıdır. Verilen enerjinin bireyde herhangi bir olumsuz etkisinin olmaması durumunda enerji alımı 70-100 kkal/kg/gün düzeyine çıkarılmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisinde, bireyin BKİ değerinin 19-21 kg/m² aralığında olması hedeflenmelidir. Alınan enerjinin %50-55'i karbonhidratlar, ~%30'u yağlar, %15-20'si proteinlerden karşılanmalıdır. Bireyin şikâyetlerine uygun olarak beslenme önerilerinde bulunulmalı, davranış değişikliğine yönelik ve besinlerin sağlığa etkileri konusunda birey bilinçlendirilmelidir [35]. Buna ek olarak hastanede yatan AN tanılı bireylerin beslenme tedavisinde uygulanan yaklaşımların değerlendirildiği sistematik bir derlemenin sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastanede Yatan Anoreksiya Nervozaya Tanılı Bireylerin Beslenme Tedavisinde Uygulanan Yaklaşımların Değerlendirilmesi [36]

1. Orta derecede yetersiz beslenmiş anoreksiya nervozaya tanılı bireylerde, daha yüksek enerji alımı sağlayacak beslenme tedavisi uygulanabilmektedir.
2. Sadece öğünlerle beslenmenin sağlanması ya da nazogastrik beslenme ile kombine edilmesi, hastanede daha yüksek enerji alımını sağlayabilmektedir.
3. Şiddetli malnütrisyonu olan hastaneye yatan anoreksiya nervozaya tanılı bireylerde, beslenme tedavisi için mevcut standartların değişmesini destekleyecek herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.
4. Yüksek enerji alımını sağlayacak beslenme yaklaşımı, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesiyle ve tıbbi gözetim altında güvenli görünmektedir.
5. Yeniden beslenmenin sağlanmasında, farklı yaklaşımların uzun dönemdeki etkileri bilinmemektedir.
6. Başka bir beslenme yaklaşımının uygulanması mümkün olmadığı sürece, total parenteral beslenme önerilmemektedir.
7. Önerilen düzeylerde besin bileşimine sahip sıvı formülasyon ve öğünler, beslenme tedavisi için uygundur.

Anoreksiya nervozada karaciğer fonksiyon bozukluğu tedavisinin temeli, yeme bozuklukları konusunda deneyimli bir diyetisyen tarafından verilen tıbbi beslenme tedavisi ile bireyin enerji alımı ve ağırlık kazanımının sağlanmasıdır [10]. Literatürde yapılan çok sayıda çalışmada, tıbbi beslenme tedavisi ile AN tanılı bireylerin karaciğer fonksiyon bozukluklarının iyileştirilebildiği gösterilmiştir [13, 28, 29, 37-42]. Ramsoekh ve ark. [39] yayınladıkları olgu sunumunda, 1 yıl içerisinde 14 kg ağırlık kaybeden, BKİ değeri 12,4 kg/m² ve AN öyküsü olan 43 yaşındaki kadın birey değerlendirilmiştir. Bireyin başlangıçta ALT (3485 U/L) ve AST (5601 U/L) düzeylerinin çok yüksek ancak serum albümin düzeyi ile INR'nin normal olduğu belirlenmiştir. Bireyin günlük enerji alımının <500 kkal olduğu ve enteral beslenme desteğini çeşitli komplikasyonlar nedeniyle reddettiği belirtilmektedir. Bireyin yetersiz beslenmeye bağlı olarak hastaneye yatışının 7. gününde hipoglisemi komasına girdiği belirlenmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi ile bireyin vücut ağırlığında aşamalı olarak artış (1,5 kg/hafta) sağlandığı, KCFT düzeylerinin iyileştiği ve 18. günde taburcu edildiği belirtilmektedir. Bireyin KCFT düzeylerinin (ALT:16 U/L ve AST:28 U/L) 50 gün sonra tamamen normaleştiği rapor edilmiştir. Bridet ve ark. [37] yaptığı çalışmada ise, hipoglisemi ile ilişkili akut karaciğer hasarı gelişen 35 yaşındaki AN öyküsü olan kadın birey değerlendirilmiştir. Bireyin en son ölçümünde (çalışmaya dahil edilmeden 5 yıl önce) vücut ağırlığının 32 kg olduğu ve o dönemde aminotransferaz düzeylerinin (ALT:22 U/L ve AST:2 U/L) normal aralıkta olduğu kaydedilmiştir. Çalışma başlangıcında, bireyin vücut ağırlığı 25 kg ve BKİ değeri 10,5 kg/m²'dir. Ayrıca, transaminaz düzeylerinin ciddi derecede yüksek olduğu (ALT:1955 U/L, AST:3758 U/L, GGT:280 U/L ve ALP:344 U/L) belirlenmiştir. Bireyin tıbbi beslenme tedavisi, enerji alımı 1. hafta 750 kkal/gün, 2. hafta 1200 kkal/gün olacak şekilde nazogastrik tüple ve daha sonra 1800 kkal/gün olarak oral alımla sağlanmıştır. Bireye hidrasyon, elektrolit-sıvı dengesi ve tıbbi beslenme tedavisi uygulanması sonucunda, 3. günde transaminaz düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı ve 20. günde normaleştiği bildirilmiştir. Bireyin 45 gün sonraki vücut ağırlığının 32 kg ve BKİ değerinin 13,5 kg/m² ulaştığı rapor edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, transaminaz düzeyleri ciddi derecede yükselmiş AN tanısı alan 17 yaşındaki erkek birey değerlendirilmiştir. Bireyin 11 ay öncesine kadar 82 kg olduğu, vücut ağırlığı ve görünümünden endişe ederek enerji alımını kısıtlaması ve aşırı egzersiz yapması sonucu 6 ay içerisinde 25 kg kaybettiği belirtilmektedir. İlerleyen süreçte birey, egzersizi bırakarak sadece besin alımını kısıtlama yoluna gitmiş ve 5 ay sonra vücut ağırlığı 36,9 kg, BKİ değeri 12,3 kg/m² olarak hastaneye yatırılmıştır. Bireyin bazı KCFT düzeylerinde hafif şiddette yükselme olduğu (ALT:111 U/L, AST: 91 U/L, ALP:52 U/L ve total bilirubin:12 µmol) belirlenmiştir. Hastanedeki 6. gününde bireyin KCFT düzeylerinin ciddi derecede yükseldiği görülmüş ve birey tedavi için çocuk yeme bozukluğu programına

alınmıştır. Tıbbi beslenme tedavisinde, enerji alımı aşamalı olarak artırılarak (1250 kkal/gün) birey takip edilmiştir. Transaminaz düzeylerinin 9-10. günlerde anlamlı derecede azaldığı ve sonraki günlerde normaleştiği saptanmıştır. Beslenme tedavisinin bireyde herhangi bir komplikasyona neden olmadığı ve 66. günde bireyin ideal vücut ağırlığının %80,7'sine ulaşarak KCFT düzeyleri normal olacak şekilde taburcu edildiği rapor edilmiştir [41]. Yoshida ve ark. [42] yaptığı çalışmada ise hepatik koma ve akut karaciğer yetmezliğine sahip, 12 yıllık AN öyküsü olan 37 yaşındaki kadın birey değerlendirilmiştir. Sıklıkla kendini kusturması ve hastalığını reddetmesi nedeniyle bireyin psikolojik tedavi alması sağlanmıştır. Ayrıca bireye, farmakolojik tedavinin yanı sıra multivitamin ve enteral beslenme desteği verilmiştir. Çalışma başlangıcında, bireyin vücut ağırlığı 29 kg ve BKİ değeri 12,6 kg/m² olarak kaydedilmiştir. Karaciğer fonksiyon testleri düzeylerinin ise ciddi derecede yüksek olduğu (ALT:3540 U/L, AST:3194 U/L, ALP:2388 U/L ve GGT:342 U/L) belirlenmiştir. Bireye uygulanan farmakolojik, psikiyatrik ve tıbbi beslenme tedavisi sonucunda, transaminaz düzeylerinin normaleştiği ve KCFT düzeylerinin anlamlı derecede iyileştiği rapor edilmiştir. Çalışmada, bireyin bilinci ile transaminaz düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu ve transaminaz düzeylerinin AN tanılı bireylerde yaklaşan komanın habercisi olabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle, ciddi komplikasyonların önlenmesi için altta yatan beslenme yetersizliği ve psikiyatrik bozukluğun tedavi edilmesiyle birlikte transaminaz düzeylerinin sık sık izlenmesi gerektiği belirtilmektedir.

5. Sonuç ve Öneriler

Aminotransferaz düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu AN tanılı bireylerde yaygın olarak görülebilmektedir. Vücut ağırlığındaki azalma karaciğer hasarının şiddetini artırmaktadır. Anoreksiya nervozada karaciğer fonksiyonlarında bozulmalara neden olan temel mekanizma; açlıkla uyarılan, hepatositlerin hasarına ve ölümüne neden olan otofaji olarak gösterilmektedir. Hücresel bir süreç olan otofaji, besin yokluğunda hücre içindeki moleküllerin yeniden kazandırılmasını sağlayarak hücre homeostazında önemli rol oynayabilmektedir. Bunun yanı sıra otofajinin aşırı aktive olması hepatosit hasarına ve ölümüne yol açarak hepatik komplikasyonların şiddetlenmesinde de etkili olabilmektedir. Anoreksiya nervozada tedavinin etkinliği açısından psikiyatri, beslenme ve tıbbi uzmanlardan oluşan bir ekiple ortak yaklaşımın uygulanması önemlidir. Beslenme uzmanları tarafından uygulanacak tıbbi beslenme tedavisinin, AN tanılı bireylerin enerji alımı ve ağırlık kazanımını sağlayarak karaciğer fonksiyon bozukluklarını ve hepatik komplikasyonlarla ilişkili diğer tıbbi durumları iyileştirdiği belirtilmektedir. Anoreksiya nervozada tıbbi beslenme tedavisi, hedeflenen ağırlığa ulaşmak için kontrollü ağırlık kazanımını sağlayacak şekilde, bireyin ihtiyaçlarına uygun olarak planlanmalıdır. Birey, besinlerin sağlığa etkileri konusunda bilgilendirilmeli,

bireyin beslenme davranış değişikliği konusunda bilinçlendirilerek düzenli yeme alışkanlığı kazanması sağlanmalıdır.

Referanslar

1. Moskowitz, L, Weiselberg, E, Anorexia Nervosa/Atypical Anorexia Nervosa, *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 2017, 47(4), 70-84.
2. Schorr, M, Miller, K.K, The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management, *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(3), 174-186.
3. Silverman, J.A, Sir William Gull (1819-1890). Limner of anorexia nervosa and myxoedema. An historical essay and encomium, *Eating and Weight Disorders*, 1997, 2(3), 111-116.
4. Yücel, B, Estetik bir kaygıdan hastalığa uzanan yol: Yeme bozuklukları, *İlk Söz*, 2009, 22(4), 39-45.
5. Mustelin, L, Silén, Y, Raevuori, A, Hoek, H.W, Kaprio, J, Keski-Rahkonen, A, The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value, *Journal of Psychiatric Research*, 2016, 77, 85-91.
6. Zipfel, S, Giel, K.E, Bulik, C.M, Hay, P, Schmidt, U, Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment, *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(12), 1099-1111.
7. Winston, A.P, The clinical biochemistry of anorexia nervosa, *Annals of Clinical Biochemistry*, 2012, 49(Pt 2), 132-143.
8. Smink, F.R.E, van Hoeken, D, Hoek, H.W, Epidemiology, course, and outcome of eating disorders, *Current Opinion in Psychiatry*, 2013, 26(6), 543-548.
9. Larrañaga, A, Docet, M.F, García-Mayor, R.V, High prevalence of eating disorders not otherwise specified in northwestern Spain: population-based study, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2012, 47(10), 1669-1673.
10. Rosen, E, Bakshi, N, Watters, A, Rosen, H.R, Mehler, P.S, Hepatic Complications of Anorexia Nervosa, *Digestive Diseases and Sciences*, 2017, 62(11), 2977-2981.
11. Westmoreland, P, Krantz, M.J, Mehler, P.S, Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia, *The American Journal of Medicine*, 2016, 129(1), 30-37.
12. Harris, R.H, Sasson, G, Mehler, P.S, Elevation of liver function tests in severe anorexia nervosa, *International Journal of Eating Disorders*, 2013, 46(4), 369-374.
13. Narayanan, V, Gaudiani, J.L, Harris, R.H, Mehler, P.S, Liver function test abnormalities in anorexia nervosa--cause or effect, *International Journal of Eating Disorders*, 2010, 43(4), 378-381.
14. Vootla, V.R, Daniel, M, Abnormal Liver Function Tests in an Anorexia Nervosa Patient and an Atypical Manifestation of Refeeding Syndrome, *Case Reports in Gastroenterology*, 2015, 9(2), 261-265.
15. Rosen, E, Sabel, A.L, Brinton, J.T, Catanach, B, Gaudiani, J.L, Mehler, P.S, Liver dysfunction in patients with severe anorexia nervosa, *International Journal of Eating Disorders*, 2016, 49(2), 151-158.
16. Tomita, K, Haga, H, Ishii, G, Katsumi, T, Sato, C, Aso, R, Okumoto, K, Nishise, Y, Watanabe, H, Saito, T, Otani, K, Ueno, Y, Clinical manifestations of liver injury in patients with anorexia nervosa, *Hepatology Research*, 2014, 44(10), E26-E31.
17. Gaudiani, J.L, Sabel, A.L, Mascolo, M, Mehler, P.S, Severe anorexia nervosa: outcomes from a medical stabilization unit, *International Journal of Eating Disorders*, 2012, 45(1), 85-92.
18. Demir, M, Lang, S, Steffen, H.M, Nonalcoholic fatty liver disease - current status and future directions, *Journal of Digestive Diseases*, 2015, 16(10), 541-557.
19. Imaeda, M, Tanaka, S, Fujishiro, H, Kato, S, Ishigami, M, Kawano, N, Katayama, H, Kohmura, K, Ando, M, Nishioka, K, Ozaki, N, Risk factors for elevated liver enzymes during refeeding of severely malnourished patients with eating disorders: a retrospective cohort study, *Journal of Eating Disorders*, 2016, 4, 37.
20. Nagata, J.M, Park, K.T, Colditz, K, Golden, N.H, Associations of elevated liver enzymes among hospitalized adolescents with anorexia nervosa, *The Journal of Pediatrics*, 2015, 166(2), 439-443, e1.
21. Kheloufi, M, Boulanger, C.M, Durand, F, Rautou, P.E, Liver autophagy in anorexia nervosa and acute liver injury, *BioMed Research International*, 2014, 2014, 701064.
22. Risi, R, Tuccinardi, D, Mariani, S, Lubrano, C, Manfrini, S, Donini, L.M, Watanabe, M, Liver disease in obesity and underweight: the two sides of the coin. A narrative review, *Eating and Weight Disorders*, 2021, 26(7), 2097-2107.
23. Rautou, P.E, Cazals-Hatem, D, Moreau, R, Francoz, C, Feldmann, G, Lebre, D, Ogier-Denis, E, Bedossa, P, Valla, D, Durand, F, Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy, *Gastroenterology*, 2008, 135(3), 840-848, e1-3.
24. Bern, E.M, Woods, E.R, Rodriguez, L, Gastrointestinal Manifestations of Eating Disorders, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2016, 63(5), e77-e85.
25. Arslan, D.Ö, Korkmaz, G, Gözüaçık, D, Otofajı: Bir hücresel stres yanıtı ve ölüm mekanizması, *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2011, (4), 184-194.
26. Ohsumi, Y, Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2001, 2(3), 211-216.
27. Shintani, T, Klionsky, D.J, Autophagy in health and disease: a double-edged sword, *Science*, 2004, 306(5698), 990-995.
28. Dowman, J, Arulraj, R, Chesner, I, Recurrent acute hepatic dysfunction in severe anorexia nervosa, *International Journal of Eating Disorders*, 2010, 43(8), 770-772.
29. De Caprio, C, Alfano, A, Senatore, I, Zarrella, L, Pasanisi, F, Contaldo, F, Severe acute liver damage in anorexia nervosa: two case reports, *Nutrition*, 2006, 22(5), 572-575.
30. Lelli, L, Castellini, G, Gabbani, T, Godini, L, Rotella, F, Ricca, V, Associations between liver enzymes, psychopathological and clinical features in eating disorders, *European Eating Disorders Review*, 2014, 22(6), 443-447.
31. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders, *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157(1 Suppl), 1-39.
32. Gibson, D, Watters, A, Cost, J, Mascolo, M, Mehler, P.S, Extreme anorexia nervosa: medical findings, outcomes, and inferences from a retrospective cohort, *Journal of Eating Disorders*, 2020, 8, 25.
33. Ozier, A.D, Position of the American Dietetic Association: nutrition intervention in the treatment of eating disorders, *Journal of the American Dietetic Association*, 2011, 111(8), 1236-1241.
34. Rosen, D.S, Identification and management of eating disorders in children and adolescents, *Pediatrics*, 2010, 126(6), 1240-1253.
35. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association, *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163(7 Suppl), 4-54.
36. Garber, A.K, Sawyer, S.M, Golden, N.H, Guarda, A.S, Katzman, D.K, Kohn, M.R, Grange, D.L, Madden, S, Whitelaw, M, Redgrave, G.W, A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa, *International Journal of Eating Disorders*, 2016, 49(3), 293-310.
37. Bridet, L, Martin, J.J, Nuno J.L, Acute liver damage and anorexia nervosa: a case report, *Turkish Journal of Gastroenterology*, 2014, 25(2), 205-208.
38. Hunt, D.P, Becker, A.E, Guimaraes, A.R, Stemmer-Rachamimov, A, Misdrabi, J, Case 21-2012: A 27-Year-Old Man with Fatigue, Weakness, Weight Loss, and Decreased Libido, *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(2), 157-169.
39. Ramsoekh, D, Taimr, P, Vanwollegem, T, Reversible severe hepatitis in anorexia nervosa: a case report and overview, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 26(4), 473-477.
40. Restellini, S, Spahr, L, Rubbia Brandt, L, Severe starvation-induced hepatocyte autophagy as a cause of acute liver injury in anorexia nervosa: a case report, *Case Reports in Hepatology*, 2013, 2013, 749169.
41. Smith, R.W, Korenblum, C, Thacker, K, Bonifacio, H.J, Gonska, T, Katzman, D.K, Severely elevated transaminases in an adolescent male with anorexia nervosa, *International Journal of Eating Disorders*, 2013, 46(7), 751-754.
42. Yoshida, S, Shimada, M, Kornek, M, Kim, S.J, Shimada, K, Schuppan, D, Elevated transaminases as a predictor of coma in a patient with anorexia nervosa: a case report and review of the literature, *Journal of Medical Case Reports*, 2010, 4, 307.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

