



e-ISSN:2149-7869

Cilt: 23 Sayı: 4 / Ekim 2022

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

Öğr. Grv. Sevim EMECEN

Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR
Doç. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR
Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT
Doç. Dr. Uğur AKSU
Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR
Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK
Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR
Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ
Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI
Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY
Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ
Prof. Dr. Ferhan EMALİ
Prof. Dr. Elif Günay BULUT
Prof. Dr. Zafer ARIK
Prof. Dr. Hakan UZUN
Prof. Dr. Nader GHOTBI
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER
Prof. Dr. Michiko WATANABE
İsmail Barış TÜRKBEY
Banu BAYRAM
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI
Prof. Dr. Ferhan ATICI
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING
Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 23 Sayı / Number: 4 Ekim 2022 Sayısı / October 2022

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörtüol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt / Volume 23 Sayı / Number 4/ Ekim / October 2022

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

➤ 69 Olgu İle Erişkinlerde Gluten Sensitif Enteropati

Filiz YAVAŞOĞLU, Ayşegül ÖZAKYOL.....359-363

➤ Preeklampsi Tanısında Spot İdrar Protein / Kreatinin Oranının Sensitivitesinin İdrar Verme Zamanı ve Bekleme Süresi Gibi Değişkenler İle Birlikte Belirlenmesi

Kemal HANSU, Halis ÖZDEMİR, Merih BAYRAM.....364-371

➤ Covid-19'un Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Sağlık Profesyonelleri Arasında Depresyon Üzerine Etkisinin Analizi

Necip Gökhan GÜNER, Cengiz DURMUŞ, Yusuf YÜRÜMEZ, Erkan YAMAC, Fatih GUNEYSU, Ensar DURMUŞ.....372-377

➤ Hastanemizde Çocukluk Çağı Yabancı Cisim Aspirasyonlarında Anestezik Yaklaşım

Elif BÜYÜKERKEMEN, Ahmet YÜKSEK, Elif DOĞAN BAKI, Ali KAYNAK, Evrim ÖZKARACA BOYACI, Tuba Berra SARITAŞ, Remziye Gül SIVACI.....378-384

➤ Pediyatrik Hemofiliklerde Kronik Sinovit İçin Yttrium- 90 ve Rhenium- 186 İle Radyoizotop Sinovektominin Uzun Süreli Değerlendirmesi: Akdeniz Üniversitesi Deneyimi

Funda Tayfun KÜPESİZ, Nursah EKER, Adil BOZ, Fikri Feyyaz AKYILDIZ, Can ÇEVİKOL, Deniz GÜVEN, Alphan KÜPESİZ.....385-391

➤ Koroner Arter Baypas Gerft Operasyonlarında Kardiyopulmoner Baypastan Sonra Uygulanan Fibrinojen İnfüzyonunun Kanama Üzerine Etkisi: Retrospektif Karşılaştırmalı Çalışma

Ümit ARSLAN, Ali İhsan TEKİN, Ferhat BORULU, Ziya YILDIZ, Mehmet TORT, Bilgehan ERKURT.....392-398

➤ Anjiyotensin Iı'nın Yüksek Glukozlu Ortamda Vasküler Düz Kas Hücre Proliferasyonuna Etkisi

Mustafa KIRÇA.....399-405

➤ Bir Üniversite Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine Covid-19 Pandemisi Öncesi ve Sırasındaki Başvuruların Karşılaştırılması

Mert BEŞENEK, Doğançan SÖNMEZ, Burak OKUMUŞ.....406-413

➤ Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Ayrılık Kaygısı İle Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Gülnur GÖZEL ŞAHİN, Gülgün DURAT, Soykan ŞAHİN.....414-420

➤ **Koronavirüs Pandemisinin Gebelerdeki Anksiyete ve Depresyon Üzerine Etkisi**

Nayif ÇİÇEKLİ, Ramazan DENİZLİ, Cem Yağmur ÖZDEMİR, Nihat FARİSOĞULLARI, Mikail ÖZDEMİR, Önder SAKİN.....421-426

➤ **Hemodiyaliz Hastalarında Otolog Venlerin Patensinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi**

Taha ÖZKARA, Hüsnü Kamil LİMANDAL.....427-430

➤ **Ramazan Ayında Acil Servise Renal Kolik Nedeniyle Başvuran Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi, Tek Merkezli Bir Çalışma**

Süleyman ERSOY, Fevzi YILMAZ, Erkan DULKADİROĞLU, Cihat YEL.....431-435

➤ **Dislipidemi ve Covid 19 Enfeksiyon Riski Arasındaki İlişki**

Mustafa KUZEYTEMİZ.....436-440

➤ **Konya İlinde Çocuk Yaş Gruplarında Hepatit A Seropozitivitesi**

Nadire Seval GÜNDEM, Feyza ÇETİN, Erkan ATAŞ.....441-446

➤ **Covid-19 Pandemisinin Sağlık Çalışanlarının Sigara İçme Alışkanlığı Üzerine Etkisi: 3. Basamak Bir Hastaneye Kesitsel Bir Bakış**

Alper SARI, Erhan BOZKURT, Elif DİZEN KAZAN, Sevnur AYSAL SARI.....447-451

➤ **Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde Fleksibl Fiberoptik Bronkoskopi Kullanımı / Yararları**

Semiha ORHAN, Aydın BALCI, Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT, Kemal Yetiş GÜLSOY.....452-456

➤ **Spontan Pnömomediastinum: 17 Olgunun Klinik Analizi**

Barış HEKİMOĞLU, Muhammet Ali BEYOĞLU.....457-462

➤ **Peptik Ülserli Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**

Gülseren EVİRGEN ŞAHİN, Ferda ÖZBAY HOŞNUT, Aysun TEKELİ.....463-470

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ **Pandemi Kliniklerinde Covid-19 Dışı Tanı Konulan Hastalar: Üç Olgu Sunumu**

Serdar ÖZDEMİR, Hatice Şeyma AKÇA, İbrahim ALTUNOK, Abdullah ALGIN, Kâmil KOKULU.....471-474

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ **Farmakogenetiğin Antidepresanların Klinik Kullanımı Üzerine Etkisi**

Özlem Seray ÇEVİLİK, Mert KAŞKAL.....475-480

69 OLGU İLE ERİŞKİNLERDE GLUTEN SENSİTİF ENTEROPATİ

GLUTEN - SENSITIVE ENTEROPATHY IN ADULTS WITH 69 CASES

Filiz YAVAŞOĞLU¹, Ayşegül ÖZAKYOL²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Gluten sensitif enteropati, genetik duyarlılığı olan kişilerde glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu intestinal ve ekstraintestinal sistem belirtileri olan otoimmün özellikler taşıyan sistemik bir hastalıktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 2000-2012 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında tanı konulan ve takipte olan 69 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, kemik mineral dansitometre incelemeleri, diyet uyumları, diyet uyumunu etkileyen faktörler değerlendirildi.

BULGULAR: Hastalarımızın 48 tanesi kadın, 21 tanesi erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $35,6 \pm 11,4$ (yaş aralığı 19-81) ve hastaların ortalama tanı yaşı $29,6 \pm 13,1$ olarak saptandı. Major semptom diyare olup (%49,3), karın ağrısı (%18,8), kaşıntı (%4,3) diğer başvuru semptomları olarak göze çarpmaktaydı. Hastalık farklı laboratuvar bulgularına yol açmakta olup en sık görülenler demir eksikliği anemisi (%63,8), folik asit eksikliği (%39,1), ALT yüksekliği (%11,6), hipokalsemi (%11,6) ve vitamin B12 eksikliği (%10,1) idi. Bu çalışmada gluten sensitif enteropatiye otoimmün hastalık eşlik etme sıklığı %24,6 olarak bulundu. En sık otoimmün hastalıklar Tip 1 Diyabetes Mellitus (%5,7) ve otoimmün tiroid hastalığı (%7,2) idi. Demir eksikliği anemisi (%60,9) ve osteoporoz (%37,5) en yaygın komorbid durumlarıdır. Hastaların 24 tanesinin (%34,8) diyet uyumu iyi iken, 38 tanesinin (%55) kısmi diyet uyumu olduğu saptandı.

SONUÇ: Gluten sensitif enteropati semptom ve bulgu spektrumunun geniş olması, atipik bulgularla seyredebilmesi, herhangi bir yaşta tanı konabilmesi nedeniyle tüm hekimleri ilgilendiren bir hastalıktır. Tanı gecikmesi hastalığın prognozunu olumsuz etkilemekte olup, uygun semptomlarda doktorlar gluten sensitif enteropatiyi akla getirmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Çölyak hastalığı, Gluten sensitif enteropati, Anemi, Gluten-sensitif diyet

ABSTRACT

OBJECTIVE: Gluten-sensitive enteropathy is a systemic disease which has autoimmune features which are intestinal and extraintestinal system symptoms caused by gluten grains such as wheat, rye, and barley in people with genetic sensitivity.

MATERIAL AND METHODS: In this study, 69 patients who have been diagnosed and followed up in Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, between 2000 and 2012, have been analyzed retrospectively. Admission symptoms, physical examination symptoms, laboratory findings, bone mineral densitometry examinations, diet compliance of the patients, and factors which affect the diet compliance have been evaluated.

RESULTS: 48 of our patients were female, and 21 were male. The average age of the patient was 35.6 ± 11.4 (age range 19-81), and the average diagnosis age of the patients was 29.6 ± 13.1 . The major symptom was diarrhea (49.3%). Other presenting symptoms were abdominal pain (18.8%) and pruritus (4.3%). The disease can lead to different laboratory findings, but the most frequent findings are iron deficiency anemia (63.8%), folic acid deficiency (39.1%), elevated ALT (11.6%), hypocalcemia (11.6%), and vitamin B12 deficiency (10.1%). In this study, the frequency of autoimmune disease accompanying gluten-sensitive enteropathy was found to be 24.6%. The most frequent autoimmune diseases are Type 1 Diabetes Mellitus (5.7%) and autoimmune thyroid disease (7.2%). The most frequent comorbid diseases were iron deficiency anemia (60.9%) and osteoporosis (37.5%). It has been determined that the diet compliance of 24 patients (34.8%) was good, and 38 patients (55%) have partial diet adaptation.

CONCLUSIONS: As the symptoms and finding spectrum of gluten-sensitive enteropathy are broad and can progress with atypical findings and can be diagnosed in at any age, it is a disease that concerns all physicians. Delay in diagnosis affects the prognosis of the disease negatively, and physicians should think about gluten-sensitive enteropathy in matching symptoms.

KEYWORDS: Celiac disease, Gluten-sensitive enteropathy, Anemia, Gluten-free diet

Geliş Tarihi / Received: 08.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 12.10.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Filiz YAVAŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

E-mail: drfilizyavasoglu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-4017-4668, 0000-0003-0152-8651

Etik Kurul / Ethical Committee: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (28.02.2011/10).

GİRİŞ

Gluten sensitif enteropati, genetik duyarlılığı olan kişilerde, glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu, gastrointestinal sistem (GIS) ve GIS dışı organ belirtileri olan otoimmün özellikler de taşıyan immünolojik kökenli sistemik bir hastalıktır (1). Gluten sensitif enteropati gıda intoleransı ve immünolojik bozukluğun bir arada olduğu bir hastalıktır.

Hastalığın en yaygın semptomu ishaldir. Tanı; serolojik testlerde pozitiflik ve ince barsak biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde tipik bulguların olması ile konur. Tedavisi ömür boyu glutensiz diyettir. Hastalık; erişkinlerde daha yaygındır ve demir eksikliği anemisi, folik asit ve/veya vitamin B12 eksikliği, infertilite gibi atipik semptomlarla seyredabilmektedir. Gluten sensitif enteropatinin semptom benzerliği nedeniyle hastalara irritable barsak sendrom tanısı konmakta; bu da tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Günümüzde tanı genellikle erişkin hayatta konmaktadır (2). Erişkinlerde ortalama tanı yaşı 4. ve 5. dekadlardır (3).

Biz de bu çalışmamızda erişkin yaşta tanı alan gluten sensitif enteropatili hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2000 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda gluten sensitif enteropati tanısı alan 69 hasta alındı. Hastaların başvuru semptomları, klinik ve laboratuvar özellikleri, ekstraintestinal bulguları ve eşlik eden otoimmün hastalıkları, çölyak tanısı almadan önce konan tanılar retrospektif olarak değerlendirildi.

Etik Kurul

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 28 Şubat 2011 tarih ve 10 sayılı etik kurul 'undan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır. Yapılan çalışmaların ve laboratuvar analizlerinin sonuçları aksi belirtilmedikçe ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

Hastalarımızın 48 tanesi (%69,6) kadın, 21 tanesi (%30,4) erkek olup; ortalama tanı yaşı $29,6 \pm 13,1$ idi. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı $32,7 \pm 9,75$, erkeklerin $29,2 \pm 10,9$ olarak saptanmıştır. Hastaların başvuru şikâyetleri **Tablo 1**'de, fizik muayene bulguları **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların başvuru şikâyetleri

	n	%
İshal	34	49,3
Karın ağrısı	13	18,8
Asemptomatik	13	18,8
Kaşınıtı	3	4,3
Kabızlık	1	1,4
Konuşma kaybı	1	1,4
Gelişme geriliği	1	1,4
Kilo kaybı	1	1,4
Kemik ağrısı	1	1,4
Kabızlık	1	1,4

Tablo 2: Hastaların fizik muayene bulguları

	n	%
Normal	47	68,1
Solukluk	15	21,7
Dermatitis herpetiformis	4	5,8
Nörolojik bulgu	1	1,4
Hepatosplenomegali	1	1,4
Ciltte skleroz	1	1,4

Başvuru anında 42 hastada (%60,9) demir eksikliği anemisi, 3 hastada (%4,3) osteoporoz olduğu tanıdan önce bilinmekteydi. Gluten sensitif enteropati (GSE) tanısı öncesinde 29 hasta (%42) demir eksikliği anemisi, 27 hasta (%39,1) irritable barsak sendromu, 4 hasta (%5,8) dermatitis herpetiformis nedeniyle uzun yıllar takip edilmişti. Bizim çalışmamızda da median gecikme 2 yıl (1 - 20 yıl) olarak saptandı. 48 kadın hastanın yapılan sorgulamasında; 13'ünde (%27,1) menstruel düzensizlik, 9'unda (%18,8) düşük öyküsü, 5'inde (%7,2) nedeni bilinmeyen infertilite saptandı. Eşlik eden otoimmün hastalıklar **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Eşlik eden otoimmün hastalıklar

	n	%
Dermatitis herpetiformis	4	5,8
Hashimoto tiroiditi	4	5,8
Tip 1 DM	3	4,3
Primer biliyer siroz	2	2,9
Skleroderma	1	1,4
Tip1DM+Hashimoto tiroiditi	1	1,4
IgA eksikliği	1	1,4
Ülseratif kolit	1	1,4

(Tip1 DM: Tip 1 diyabetes mellitus, IgA eksikliği: İmmunglobulin A Eksikliği)

56 hastanın yapılan kemik mineral dansitometresi (KMD) sonuçlarına göre 27 hastada (%48,2) osteopeni, 21 hastada (%37,5) osteoporoz saptanmıştır. Tanı anındaki laboratuvar bulguları **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Hastaların laboratuvar bulguları

	n	%
Demir eksikliği anemisi	44	63,8
Folik asit eksikliği	27	39,1
ALP yüksekliği	20	29
Hipokalsemi	8	11,6
ALT yüksekliği	8	11,6
Vit B 12 eksikliği	7	10,1
Hipofosfate mi	6	8,7
Hipoalbuminemi	5	7,2
Hipoproteinemi	4	5,8

Hastaların 63 tanesi (%91,3) hastalık konusundaki bilgiyi doktordan alırken, diyetisyen, internet ve çölyak dernekleri de diğer bilgi kaynaklarıdır.

24 hasta (%34,8) diyet tam olarak uyduklarını belirtirken, 38 hasta (%55) diyet kısmen uyduklarını, 7 hasta (%10,2) ise diyet uymadıklarını belirtmişlerdir. Diyete uyumu olan hastaların hepsi diyet sonrası şikayetlerde gerileme olduğunu belirtmişlerdir.

Diyete uyumda yaşanan sıkıntılar sorgulandığında; 37 hasta (%53,6) dışarıda yemek yiyememe, 10 hasta (%14,5) dışarıda yemek yiyememe ve glutensiz ürünlerin sınırlı olması, 8 hasta (%11,6) ürünlere ulaşmada zorluk ve yiyeceklerin içeriğini inceleme olarak belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Gluten sensitif enteropati, çölyak sprue olarak da bilinen; genetik duyarlılığı olan bireylerde, glutenli tahıllar olan buğday, arpa ve çavdarın neden olduğu gastrointestinal sistem ve extra-intestinal bulguları olan, otoimmün bir hastalıktır.

Gluten sensitif enteropati kadınlarda daha sık görülmektedir (4, 5). Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyet baskın olarak saptanmıştır (5). Kronik diyare hastalığının en sık semptomudur (4 - 7). Bizim çalışmamızda da hastaların %49,3'ünde ilk başvuru şikayeti ishaldir. Fernâdez ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %25'i asemptomatik

olmasına rağmen gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur (7). Bizim çalışmamızda hastaların %17,4'ü tanı anında asemptomatiktir.

Rekürren aftöz stomatit, tanı konmamış gluten sensitif enteropati hastalarının %10-40'ında bulunmaktadır (8, 9). Bizim çalışmamızda da 19 hastada (%27,5) aftöz stomatit saptandı. İlk başvuru semptomu olmadan eşlik eden semptom dağılımına bakıldığında rekürren aftöz stomatit dikkat çeken bir bulgudur.

GSE hastalarında infertilite oranı, tekrarlayan düşükler, intrauterin gelişme geriliği daha fazladır (10, 11). Foschi ve ark. spontan abortusun gluten sensitif enteropatinin atipik bir formu olabileceğini belirtmişlerdir (12). Kadınlardaki nedeni bilinmeyen infertilitenin %4-8'inin nedeni gluten sensitif enteropatidir (4). Bizim çalışmamızda da 48 kadın hastanın 5 tanesinde (%7,2) nedeni bilinmeyen infertilite, 9 hastada (%18,8) düşük öyküsü saptanmıştır.

Elsürer ve ark. demir eksikliği anemisini en sık komorbit durum (%33,3) olarak saptamışlardır (6). Karnam ve ark. 50 yaş üstü demir eksikliği anemisi olan hastaların %2,8'inin GSE tanısı olduğunu saptamışlardır (13). Bizim çalışmamızda 42 (%60,9) hastada tanı konmadan önce demir eksikliği anemisi olduğu bilinmekteydi. Demir eksikliği anemisi olan hastalar ortalama 48 ay (24 - 120 ay) sonunda tanı almışlardır. Bariz başka bir nedeni tespit edilemeyen demir eksikliği anemisi olgularında GSE araştırılmalıdır.

Dermatitis herpetiformis hastaların yaklaşık %25'ini etkileyebilmekte ve hastalığın cilt bulgusu olarak bilinmektedir (14). Bizim çalışmamızda da 4 hastada (%5,8) dermatitis herpetiformis saptanmış olup başvuru semptomudur. GSE tanısından önce; farklı tanılar konabilmekte ve tanı süresi uzamaktadır. Green ve ark. hastaların %36 'sına GSE tanısından önce irritabl barsak sendromu tanısı konduğunu saptamıştır (15). GSE ile ilgili bir metaanalizde; gluten sensitif enteropati hastalarına normal popülasyona göre 4 kat daha fazla irritabl barsak sendromu tanısı konduğu saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda da GSE tanısından önce 27 hastaya (%39,1) irritabl barsak sendromu tanısı aldıkları saptanmıştır. GSE; tip 1 Diyabetes Mellitus

(DM)'lu hastalarda ve birinci derece akrabalarında GSE tanısı olanlarda, daha fazla görülmektedir. Tip 1 DM hastalarında GSE prevalansı %5,4-7,4 saptanmıştır (16). Elsürer ve ark. 60 hastayla yaptığı çalışmada hastaların 4 tanesinde (%6,7) hem Tip 1 DM hem de gluten sensitif enteropati tanısı vardır (6). Bizim çalışmamızda da 4 hastada (%5,7) Tip 1 DM tanısı mevcuttur. Gluten sensitif enteropatide otoimmün hastalık prevalansı tanı yaşının gecikmesi ve glutene maruziyetin artışıyla artmaktadır (17).

Erişkinlerde atipik prezentasyonun daha sık olması nedeniyle tanı konması zorlaşmakta ve tanı süresi uzamaktadır. Çeşitli çalışmalarda bu sürenin 11 - 13 yıla kadar uzayabildiği belirtilmiştir (18, 19). Bizim çalışmamızda da median gecikme 2 yıl (1 - 20 yıl) olarak saptandı.

Hastalık insidansında son yıllarda progresif bir artış vardır (20). Tanı testlerindeki gelişmeler, hekimlerin hastalık için şüphe ve bilgilerinin artmış olması etken olabilir. Diğer otoimmün hastalıkların insidanslarının artmasına paralel olarak gluten sensitif enteropati insidansı da artmaktadır. Bu artışta çevresel faktörler de etkili olabilir.

GSE'li hastalarda osteopeni insidansı %30-50, osteoporoz insidansı %5'tir (6, 21). ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların sadece %25'inin KMD'si normal olarak değerlendirilmiş ve erkeklerin kadınlara oranla daha fazla etkilendiği saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda 21 hastada (%37,5) osteoporoz, 27 hastada (%48,2) osteopeni saptanmış ve 8 hastanın (%14,3) BMD'si normal olarak değerlendirilmiştir. Osteoporozu olan hastaların 11 tanesi erkek, 10 tanesi kadındır. Bizim çalışmamızda da erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmişlerdir. Bizim saptadığımız osteoporoz insidansı literatürlere göre yüksektir. Bu oranın yüksek olmasının sebebi hastalığın erişkinlerde atipik semptomlarla seyretmesi, gastrointestinal semptomların daha geç ortaya çıkması ve hastaların doğru tanı almasındaki gecikme olabilir.

Gluten sensitif enteropatinin tek tedavisi glutensiz diyetdir. Diyete uyumu etkileyen en önemli faktörlerden birisi hastaların bilgilendirilmesidir. Hastalar bilgiyi doktordan, diyetisyenden, teknolojinin gelişmesiyle beraber internetten

alabilmektedir. Son zamanlarda hastaların bir araya gelmesiyle beraber dernekler kurulmuştur. Bu dernekler sayesinde hastalar birbiriyle iletişim kurmakta, birbirlerine destek olarak yeni tanı alan hastalar bilgilendirilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların 27 tanesi hastalık konusundaki bilgiyi doktordan alırken, 36 hasta doktor ve internetten, 3 hasta doktor, internet ve çölyak derneklerinden, 2 tanesi hastalıkla ilgili bilgileri internetten, 1 hasta (%1,4) diyetisyenden aldığını belirtmiştir.

Yeni tanı alan bir hastanın glutensiz diyete alışması, ailenin bu diyete uyumu, kısa sürede eski alışkanlıklarını bırakması zor ve zaman isteyen bir iştir. Ülkemizde hastalığın yaygın olarak bilinmemesi de bazı zorlukları beraberinde getirmektedir. Ürün etiketlerindeki yetersiz bilgi, hastalık hakkındaki bilgilendirilmenin yetersiz yapılması, geç tanı konması, fast food yaşam tarzı, glutensiz ürünlerin pahalı olması glutensiz diyete uyumu zorlaştıran faktörlerdir. Kanada'da yapılan bir çalışmada glutensiz ürünlerin %242 oranında daha pahalı olduğu saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda diyete uyumu etkileyen faktörler sorgulandığında; 37 hasta (%59,6) dışarıda yemek yiyememek, 10 hasta (%16,1) dışarıda yemek yiyememe ve glutensiz ürünlerin sınırlı olması, 8 hasta (%12,9) ürünlere ulaşmada zorluk ve yiyeceklerin içeriğini incelemek, olarak yanıtlamışlardır. Son yıllarda ülkemizde glutensiz ürünler üretilmeye başlanmıştır. Hastalığın farkındalığında artışla beraber glutensiz ürünlere ulaşılabilirlik artacak ve böylelikle diyete uyum kolaylaşabilecektir.

Sonuç olarak gluten sensitif enteropati; gastrointestinal ve ekstraintestinal sistemleri etkileyen ve değişik semptom ve bulgularla ortaya çıkan, herhangi bir yaşta tanı konabilen sistemik bir hastalıktır. Gluten sensitif enteropati tüm doktorların karşısına çıkabileceği global bir sağlık problemidir.

KAYNAKLAR

1. Selimoğlu MA (Editör). Çölyak Hastalığı. 1.Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık. 2008:11-17.
2. De Saussure P, Joly F, Bouhnik Y. Contribution of auto-antibody assays to the diagnosis of adulthood celiac disease. Joint Bone Spine. 2005;72(4):279-82.

3. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):186-93.
4. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. *Fordtran and Sleisenger Gastrointestinal and Liver Disease*. 2002;2277-2306.
5. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):126-31.
6. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, et al. Celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1):136-42.
7. Fernández A, González L, de-la-Fuente J. Coeliac disease: Clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(8):466-71.
8. Biemond I, Peña AS, Groenland F, Mulder CJ, Tytgat GN. Coeliac disease in The Netherlands: demographic data of a patient survey among the members of the Dutch Coeliac Society. *Neth J Med*. 1987;31(5-6):263-8.
9. Veloso FT, Saleiro JV. Small-bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology*. 1987;34(1):36-7.
10. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;129(1):41-5.
11. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(1):37-9.
12. Foschi F, Diani F, Zardini E, Zanoni G, Caramaschi P. Malattia celiaca e abortività [Celiac disease and spontaneous abortion]. *Minerva Ginecol*. 2002;54(2):151-9.
13. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J*. 2004;97(1):30-4.
14. Kotze LM. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(4):261-9.
15. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128(1):74-8.
16. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;139(7):651-8.
17. Da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nisihara RM, et al. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci*. 2001;46(12):2624-30.
18. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:105.
19. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:118.
20. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981-2002.
21. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(38):462-4.
22. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(2):127-34.
23. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res*. 2008;69(3):147-50.

PREEKLAMPSİ TANISINDA SPOT İDRAR PROTEİN / KREATİNİN ORANININ SENSİTİVİTESİNİN İDRAR VERME ZAMANI VE BEKLEME SÜRESİ GİBİ DEĞİŞKENLER İLE BİRLİKTE BELİRLENMESİ

DETERMINING SPOT URINE PROTEIN / CREATININE RATIO SENSITIVITY IN THE DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA WITH VARIABLES SUCH AS URINE SAMPLING TIME AND WAITING TIME

Kemal HANSU, Halis ÖZDEMİR, Merih BAYRAM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doğum, Jinekoloji ve Üreme Bilimleri Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada 24 saatlik idrar proteinürisini öngörmede spot idrar protein / kreatinin oranının başarısını, idrarın verilme zamanı ve idrarın bekleme süresi gibi farklı değişkenler ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Mart 2014 - Aralık 2017 tarihleri arasında tansiyon yüksekliği nedeniyle kliniğimize başvuran, 24 saatlik idrarda protein çalışılan ve eş zamanlı spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılan 100 gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan gebeler 24 saatlik idrar proteinürisi normal sınırlarda olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Spot idrarın verilme zamanı, bekleme süresi ve hastaların demografik verileriyle; spot idrar kreatinin oranının 24 saatlik idrar proteinürisini öngörmedeki başarısı karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Spot idrar protein / kreatinin oranının 24 saatlik idrarda proteinürisi olan ve olmayan gruplara ait en iyi kestirim noktası 0.315 olarak belirlenmiştir. İdrar verilme zamanı ve idrar bekleme süreleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

SONUÇ: Preeklampsia şüphesi olan gebelerde spot idrar protein/kreatinin oranı bakılması, 24 saatlik idrarda proteinüri bakılmasının yerini alabilir ancak çalışmamıza göre idrar verilme zamanı ve analiz öncesi idrar bekleme süresi testin duyarlılığını etkilememiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Pre-eklampsia, Gebelik toksemileri, Proteinüri

ABSTRACT

OBJECTIVE: The present study aims to compare the success of spot urine protein/creatinine ratio in predicting 24-h proteinuria with different variables such as urine sampling time and urine wait time before analysis.

MATERIAL AND METHODS: The study included 100 pregnant women who were tested for their 24-h urine protein levels and simultaneously checked for spot urine protein/creatinine ratio upon admission to our clinic with a complaint of high blood pressure between March 2014 and December 2017. The pregnant women included in the study were divided into two groups: those with a normal range for the level of 24-h proteinuria and those with an abnormal range for 24-h proteinuria. The success of spot urine protein/creatinine level in predicting 24-h urine proteinuria was assessed in relation to spot urine sampling time, wait time, and patients' demographic data.

RESULTS: The optimal cut-off value of spot urine protein / creatinine ratio for groups with and without proteinuria in 24-h urine was determined to be 0.315 (cut-off). Urine sampling time and wait time before analysis were compared but no statistically significant difference was found.

CONCLUSIONS: The spot urine protein/creatinine ratio in pregnant women with suspected preeclampsia may replace testing patients for proteinuria in their 24-h urine. However, according to our study, urine sampling time and wait time before analysis did not affect the sensitivity of the test.

KEYWORDS: Preeclampsia, Pregnancy Toxemia, Proteinuria

Geliş Tarihi / Received: 09.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 12.12.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Kemal HANSU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doğum, Jinekoloji ve Üreme Bilimleri Ana Bilim Dalı

E-mail: kemalhansu@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1204-9093, 0000-0002-9194-8504, 0000-0003-1299-2433

Etik Kurul / Ethical Committee: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (25.12.2017/ 24074710-01).

INTRODUCTION

Hypertensive diseases complicate almost 10 % of pregnancies around the world (1). They are among the most important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality (2).

Hypertensive diseases occur in four different forms during pregnancy. These include preeclampsia–eclampsia, chronic hypertension, preeclampsia superimposed on chronic hypertension, and gestational hypertension. Preeclampsia is not only a hypertensive condition but also a disease with a course progressing with multisystemic involvement. According to the American College of Obstetricians and Gynecologists' latest report, approximately 50.000 to 60.000 maternal death/year are associated with preeclampsia. The maternal risks in the acute period of the disease include eclampsia, stroke, placental abruption, disseminated intravascular coagulation, HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelets) syndrome, liver rupture, pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome, and acute renal insufficiency, whereas the risks in the chronic period of the disease include hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, and neurological deficits. Preeclampsia is also one of the most important causes of perinatal morbidity; therefore, early recognition is important. One of the diagnostic criteria is the detection of protein in urine with concomitant hypertension. Proteinuria is diagnosed with protein excretion exceeding 300 mg in 24-hours urine, a protein/creatinine ratio of 0.3 and higher in spot urine, or detection of a persistent protein level of 30 mg/dL (1+ in dipstick testing) (3). In the evaluation of proteinuria, the level of protein in 24-hour (24-h) urine is considered the gold standard (4). However, 24 h of testing can lead to a delay in the diagnosis of preeclampsia as it is also both troublesome and a method with incorrect results when stored and not analyzed under appropriate conditions. Collecting urine samples in an amount less than necessary can also ultimately lead to errors. Recently, spot urine protein/creatinine ratio has also been used in diagnosis (5). Recent studies have reported that there is a strong linear relationship between

the 24-h urine protein and the spot urine protein/creatinine ratio in pregnant women with hypertension and without hypertension (6, 7).

However, studies on the detection of proteinuria in pregnant women and its diagnostic reliability are not yet sufficient (8). In some studies, the correlation between 24-h protein levels and spot urine protein/creatinine ratio has not been confirmed (9 -11). Based on all these results, the test needs certain standards regarding its use in pregnant patients.

Our hypothesis in this study is that the urine sampling time and the wait time before analysis in the lab can affect the sensitivity of the test.

MATERIALS AND METHODS

The present study included pregnant women admitted to Gazi University Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Department for high blood pressure and those pregnant women who were detected to have high blood pressure during clinical follow-ups and therefore tested for 24-h urine protein and simultaneously checked for spot urine protein/creatinine ratio between March 2014 and December 2017.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The data on 24-h urine proteinuria and spot urine protein/creatinine ratios were retrospectively obtained from the database. In our hospital to speed up the diagnosis and treatment of pregnant women presenting with high blood pressure, first of all, spot urine protein/creatinine ratio and then 24-hour urine proteinuria test are performed. The study included 100 pregnant women aged between 19 and 43 years who were in gestational week 20 and further and who did not have additional renal diseases. Patients with suspected urinary tract infections and the interval between 24-hour urine results and spot urine protein/creatinine results longer than 24 hours were excluded. Results of the pregnant women included in the study were evaluated and the patients were grouped as those with abnormal 24-h urine proteinuria of 300 mg/day and higher (50 patients) and those with normal 24-h urine proteinuria under 300

mg/day (50 patients). When assessing spot urine protein/creatinine ratios, the urine samples given between 06:00 and 12:00 were considered morning urine, and those given outside these hours were considered afternoon urine.

The spot urine protein/creatinine ratios in the first-morning urine samples were statistically compared with those of the afternoon urine samples. Spot urine protein/creatinine ratios were studied in four groups, which were the first-hour results group, second-hour results group, third-hour results group, and the group of the results obtained after 3 h according to the durations calculated between the laboratory admission time and result time. Whether the urine wait time had a significant effect on sensitivity and specificity for spot urine protein/creatinine ratios was analyzed. Patients were divided into three groups of nulliparous, primiparous, and multiparous patients based on their demographic data. The sensitivity and specificity of the ratios of spot urine protein/creatinine of the three groups were compared statistically.

Ethical Committee

The study was approved by Gazi University Faculty of Medicine Clinical Researches Ethics Committee with the ethical committee decision dated December 25, 2017, and numbered 24074710-01.

Statistical Analysis

Data analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) package program. The Kolmogorov–Smirnov test was used to investigate whether the distribution of continuous numerical variables was close to normal. Descriptive statistics were expressed in the form of mean \pm standard deviation or median with a minimum–maximum range for continuous numeric variables, whereas categorical variables were expressed in case numbers and (%). The significance of the difference between the groups in terms of continuous numerical variables was assessed using the Mann–Whitney U test in cases of two independent groups, whereas the significance of the difference among more than two independent groups was assessed using Kruskal–Wallis

test. Categorical variables were assessed using Pearson's Chi-squared, Yates' Continuity Correction Chi-squared, or Fisher's exact test. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and a confidence interval of 95% was used to investigate whether the spot urine proteinuria ratio is a statistically significant marker in differentiating groups with normal and abnormal levels of 24-h urine proteinuria. The value at which the sum of sensitivity and specificity levels reached the maximum based on the ROC analysis results was considered the optimal cut-off value. Subsequently, the sensitivity and specificity rates, positive and negative estimated values, and diagnostic accuracy rates related to the spot urine protein/creatinine ratio at the optimal cut-off value were calculated. Results for $p < 0.05$ were considered statistically significant unless otherwise stated. However, Bonferroni Correction was made to check Type I errors in all possible multiple comparisons.

RESULTS

The mean age of the pregnant women participating in the study was 32.0 ± 5.7 (min–max: 19–43). The mean gestational week of the patients was 31.9 ± 4.5 . Of the 100 pregnant women, 58 were nulliparous, 21 were primiparous, and 21 were multiparous (**Table I**).

Table 1: Demographic and clinical variables of the patients

Number of Patients	n=100
Age (years)	32,0 \pm 5,7
Age range (years)	19-44
Gravida	2 (1-10)
Parity	0 (0-4)
Primiparous	21 (%21,0)
Nulliparous	58 (%58,0)
Multiparous	21 (%21,0)
Pregnancy Week	31,9 \pm 4,5

Eighty-seven pregnant women did not have a chronic or gestational disease. Four of the participating pregnant women had diabetes mellitus (without a known renal involvement), three had gestational diabetes mellitus, two had pregnancy cholestasis, one had idiopathic thrombocytopenic purpura, one had chronic hypertension, one other patient had hypothyroidism, and another patient had aplastic anemia.

Of the 100 pregnant women, 37 were observed to give urine samples in the morning and 73 in the afternoon for spot urine protein/creatinine ratio testing. The average time until laboratory

study after urine delivery to the laboratory was 2 h (min–max: 1–12). Spot urine proteinuria rates were compared between normal (<300 mg/day) and abnormal (≥300 mg/day) groups of 24-h urine proteinuria. The spot urine protein/creatinine ratios were 0.15 (0.06–0.60) and 0.56 (0.10–6.80) in the groups with normal 24-h urine proteinuria and abnormal 24-h urine proteinuria, respectively. The spot urine protein/creatinine ratio of the group with normal 24-h urine proteinuria was statistically lower than that of the abnormal group (p < 0.001).

The area under the ROC curve (AURC) of spot urine protein/creatinine ratio was found to be statistically important to distinguish between normal and abnormal groups of 24-h urine proteinuria (AURC = 0.837; 95% confidence interval range: 0.756–0.918 and p < 0.001) (**Figure 1**) (**Table II**).

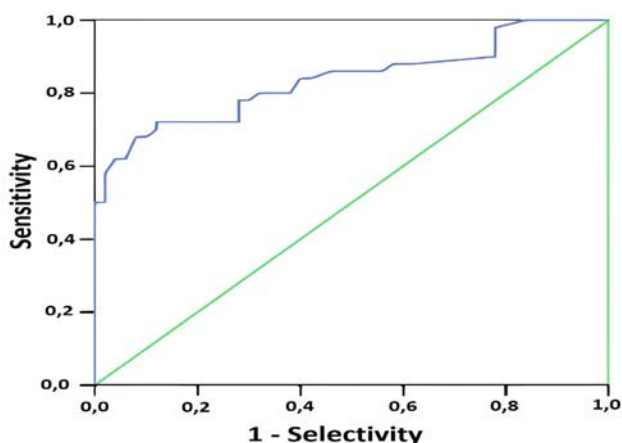


Figure 1: ROC curve of spot urine protein/creatinine ratio to distinguish between normal and abnormal groups of 24-h urine proteinuria

Table 2: The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the spot urine protein/creatinine ratio to distinguish between normal and abnormal groups with 24-h urine proteinuria, 95% confidence interval, the optimal cut-off value, and diagnostic performance indicators in this respect

	Identification	All cases	Morning	Afternoon
AURC		0.837	0.809	0.842
95% confidence interval		0.756-0.918	0.651-0.968	0.744-0.939
p-value		<0.001	0.002	<0.001
Optimal cut-off value		>0.315	>0.275	>0.315
Sensitivity	TP / (TP + FN)	34/50 (68.0%)	11/15 (73.3%)	25/35 (71.4%)
Specificity	TN / (TN + FP)	46/50 (92.0%)	19/22 (86.4%)	27/28 (96.4%)
PPV	TP / (TP + FP)	34/38 (89.5%)	11/14 (78.6%)	25/26 (96.2%)
NPV	TN / (FN + TN)	46/62 (74.2%)	19/23 (82.6%)	27/37 (73.0%)
Accuracy	(TP + TN)/(N)	80/100 (80.0%)	30/37 (81.1%)	52/63 (82.6%)
p-value		<0.001	<0.001	<0.001

TP: True Positivity, FN: False Negative, TN: True Negative, FP: False Positive, N: Number of cases.

In distinguishing groups with normal and abnormal values, the optimal cut-off value for spot urine protein/creatinine ratio was 0.315, the sensitivity of spot urine protein/creatinine ratio was 68%, specificity 92%, positive and negative estimated values were 89.5% and 74.2%, respectively, whereas diagnostic accuracy was

80%. The area under the ROC curve of spot urine protein/creatinine ratio in distinguishing between normal and abnormal groups of 24-h urine proteinuria among the cases of morning spot urination and afternoon spot urination was found statistically significant (p < 0.001; p < 0.001). Diagnostic indicators of the spot urine protein/creatinine ratio in this respect are shown in Table II. In addition, there was no statistically significant difference between the area under the ROC curve of the morning urinating group and that of the afternoon urinating group (p = 0.718).

When evaluated with the optimal cut-off value of 0.315 as calculated in the ROC analysis made on all of the cases and among only the cases with normal 24-h urine proteinuria, it was observed that the specificity in the morning urinating group [19/22 (86.4%)] did not differ from that of the afternoon urinating group [27/28 (96.4%)] at a statistically significant level (p = 0.308) (Table II).

If we keep the cutting point at 0.315 for the spot protein/creatinine ratio, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value (PPV, NPV), and accuracy rates of the test in distinguishing the groups are given in Table III.

Groups were divided by gravida, urine sampling time, and urine wait time. The cutting point of 0.315 was found to have a statistically significant decisiveness in all of the patient groups in differentiating groups with normal and abnormal 24-h urine proteinuria.

Table 3: Diagnostic performance indicators related to spot urine protein/creatinine ratio to distinguish between normal and abnormal groups of 24-h urine proteinuria when a constant cut-off value of 0.315 is kept according to parity, urinary time, and urine wait time

	Sensitivity TP/(TP+FN)	Specificity TN/(TN+FP)	PPV TP/(TP+FP)	NPV TN/(FN+TN)	Accuracy (TP+TN)/(N)
Parity					
Primiparous	6/11 (54,5%)	9/10 (90%)	6/7 (85,7%)	9/14 (64,3%)	15/21 (71,5%)
Nulliparous	22/31 (71,0%)	25/27 (92,6%)	22/24 (91,7%)	25/34 (73,5%)	47/58 (81,0%)
Multiparous	6/8 (75,0%)	12/13 (92,3%)	6/7 (85,7%)	12/14 (85,7%)	18/21 (85,7%)
Urination Time					
Morning	9/15 (60,0%)	19/22 (86,4%)	9/12 (75,0%)	19/25 (76,0%)	28/37 (75,7%)
Afternoon	25/35 (71,4%)	27/28 (96,4%)	25/26 (96,2%)	27/37 (73%)	52/63 (82,6%)
Urine Wait Time					
1 h	9/17(52,9%)	20/21 (95,2%)	9/10 (90,0%)	20/28 (71,4%)	29/38 (76,3%)
2 h	9/11(81,8%)	7/9 (77,8%)	9/11 (81,8%)	7/9 (77,8%)	16/20 (80,0%)
3 h	8/10 (80,0%)	10/11 (90,9%)	8/9 (88,9%)	10/12 (83,3%)	18/21 (85,7%)
>3 h	8/12 (66,7%)	9/9 (100,0%)	8/8 (100,0%)	9/13 (69,2%)	17/21 (81,0%)

TP: True Positivity, FN: False Negative, TN: True Negative, FP: False Positive, N: Number of cases.

DISCUSSION

Proteinuria in preeclampsia is glomerular proteinuria, and the level of protein in 24-h urine is considered the gold standard to test for proteinuria (12). However, methods such as spot urine protein/creatinine ratio of >0.3 or persistent proteinuria level of 30 mg/dL (1+ in dipstick testing) are also used to evaluate proteinuria. In the present study, the optimal cut-off value of spot urine protein/creatinine ratio for groups with and without 24-h urine proteinuria was determined as 0.315. Parity, urine sampling times, and urine wait times were compared, but there was no statistically significant difference.

Spot urine protein/creatinine ratio is a method with higher applicability in terms of patient compliance. Recent studies reported that there was a strong linear relationship between 24-h urine proteinuria and spot urine protein/creatinine ratio in pregnant women with and without hypertension (13 - 15). However, studies on this test conducted to detect proteinuria in pregnant patients and its diagnostic reliability are not yet sufficient (8). Protein excretion in urine can vary because of many factors during the day. In particular, the spot urine content can vary depending on the time it is delivered during the day, the waiting time of urine, and the physical activity of the patient before. Among the reasons that affect the excretion of protein in urine during the day are daily fluid intake and excretion, urine flow rate, diet, and physical activity, which increase the amount of proteinuria (16, 17). Proteinuria increases throughout the day compared with the first urine in the morning. The protein/creatinine ratio is affected by the amount of urinary creatinine. The average daily creatinine excretion is 1000 mg. In people with excess muscle mass, this amount is higher. In cachectic patients, creatinine excretion will be less than normal because the muscle mass is low (18).

A meta-analysis conducted in 2021 a diagnostic test accuracy for both sensitivity and specificity was higher when the first morning void was excluded (excluded first void: sensitivity 93%, specificity 93%; did not specifically exclude first void: sensitivity 87%, specificity 84%) (19). The high specificity and sensitivity, excluding

the patient's first voiding, can be explained by the fact that the patient is resting all night, and suggests that the protein/creatinine ratio may change during the day. In our study, random spot urine samples were used instead of first void morning urine because the features of preeclampsia can present at any time, and waiting for the morning urine collection may have delayed the diagnosis.

A prospective study conducted by Demirci et al. in 2015 to compare 24-h urine proteinuria (≥ 300 mg /day) and spot urine protein/creatinine ratio in a group of 264 pregnant women including 211 preeclamptic patients with an optimal cut-off value of 0.45, sensitivity was 74%, specificity 94%, PPV 98%, and NPV 47% (20). Although sensitivity, specificity, and PPV values are similar to those in the present study, the negative predictive value herein seems more significant. According to the study by Demirci et al., protein/creatinine ratio and 24-h urine proteinuria are correlated by 75%. However, the study only included inpatients and did not include outpatient clinic patients. Protein excretion can vary due to prolonged bed rest and be affected by whether a patient is mobile or exercising. Prolonged bed rest reduces protein excretion. We believe that carrying out the study only on inpatients will affect the results. In the present study, inpatients and outpatients were evaluated together.

In 2008, Cote et al. reviewed 13 studies including 1214 pregnant women with gestational hypertension (21). In nine of these studies, sensitivity and specificity were determined, and the predictive value was calculated in eight studies (0.226–0.339). The prediction value of the present study was within this range. Studies showed that there was no statistically significant difference between the predictive values in terms of proteinuria. The sensitivity and specificity of nine studies were assessed together, and sensitivity was 83.6% (77.5%–89.7%) and specificity 76.3% (72.6%–80.0%).

In many studies, there is a strong connection between 24-h urine proteinuria protein and spot urine protein/creatinine ratio by a correlation coefficient ranging from 0.80 to 0.97 (22 - 24). Similar to the studies conducted, the

correlation coefficient was found to be 83% in the present study. In a study protein/creatinine ratio is a poor predictor for 24-hour proteinuria with a cut-off value of 0.28, the sensitivity and specificity were 60.4% and 77.9%, respectively (25). However, they found protein/creatinine ratio at the cut-off value of 0.77 a good predictor of proteinuria more than 2 g/day. In a study conducted by Lindow and Davey in 1992, it is argued that the protein/creatinine ratio is not an accurate marker for predicting proteinuria (26). But they only focused on correlation in their study where they did not calculate any predictive value either. They noted that protein excretion varies substantially during the day. In the present study, we believe that protein excretion is variable during the day, although there is no statistically significant difference between the morning urinating group and the afternoon urinating group. However, in the present study, it was found that the wait time following urine delivery was significantly longer in the afternoon urine group. Wait time may change protein/creatinine ratios, but this change does not affect the correlation between protein/creatinine ratio and 24-h urine proteinuria to an extent where it renders it insignificant.

In the present study, there was no statistically significant difference between primiparous, nulliparous, and multiparous groups in terms of median 24-h urine proteinuria and spot protein/creatinine ratios. However many studies suggest that testing and using spot urine protein/creatinine ratio should not be associated with maternal age, gestational age, and parity (9, 15, 27).

Verdonk et al. conducted a prospective study with 112 patients in 2014 and compared 24-h urine proteinuria and spot urine protein/creatinine ratio (28). Unlike other studies, they tested patients for spot urine protein/creatinine ratio at three different times during the day (08:00, 12:00, and 17:00). They found the median protein/creatinine ratio of morning urine to be significantly lower than that for the urine given at 12:00, but the difference was not statistically significant compared with the median protein/creatinine ratio of the urine given at 17:00. In the present study, we saw no statistically significant

difference in median 24-h urine proteinuria and spot urine protein/creatinine ratios based on different urine sampling times. With a protein/creatinine predictive value of 0.3, similar to the present study, there was no statistically significant difference between the urine sampling times in terms of sensitivity and specificity.

In the present study, in terms of the relation between urine wait times and frequency of normal/abnormal proteinuria levels, the median spot urine protein/creatinine ratio was statistically significantly higher in the group with abnormal 24-h urine proteinuria compared with the group with normal 24-h urine proteinuria according to the tests run on the urine samples within the first, second, third, and later hours following the urination time. Although the median spot urine protein/creatinine ratio was higher in the urine samples tested after the third hour, there was no statistically significant difference between the groups. We believe that the urine wait time has a negative effect on the spot urine protein/creatinine ratio and diminishes the prediction value of the test.

The present study has some limitations. A retrospective study and a limited number of patients are our significant drawbacks. The inclusion of urine analyses conducted at different times during the day and with different urine wait times and subgroup analyzes are among the important advantages of the present study. There is a requirement for further multi-centric and prospective studies where patient numbers are high and similar variables are evaluated.

In testing for proteinuria, the level of protein in 24-h urine is considered the golden standard. However, in recent times, spot urine protein/creatinine ratio has also been used for diagnostic purposes. The protein/creatinine ratio is a method with higher applicability in terms of patient compliance. To make an evaluation using the literature data, the spot urine protein/creatinine ratio was found to be highly sensitive. A proteinuria analysis in spot urine with a predictive value of 0.3 will be sufficient for preeclampsia management. Protein analysis in 24-h urine, which is a rather exhausting and laborious test for patients, should now be used less frequently.

REFERENCES

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241.
2. Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2323-34.
3. Webster K, Fishburn S, Maresh M, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2019;366.
4. Rydzewska-Rosołowska A, Kakareko K, Naumnik B, Hryszko T. Comparison of different methods of urinary protein excretion measurement: is the king really dead? *Kidney and Blood Pressure Research*. 2019;44(5):993-1001.
5. Morton A, Burke M, Jarvis E, Kumar S. Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2020;20:92-5.
6. Dogan S, Sel G, Arikan I, et al. Accuracy of the 24-h urine protein excretion value in patients with preeclampsia: correlation with instant and 24-h urine protein/creatinine and albumin/creatinine ratios. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1075-80.
7. Stefanska K, Zielinski M, Zamkowska D, et al. Comparisons of Dipstick Test, Urine Protein-to-Creatinine Ratio, and Total Protein Measurement for the Diagnosis of Preeclampsia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4195.
8. Aggarwal N, Suri V, Soni S, et al. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med*. 2008;10(4):98.
9. Al RA, Baykal C, Karacay O, et al. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):367-71.
10. Haas DM, Sabi F, McNamara M, Rivera-Alsina M. Comparing ambulatory spot urine protein/creatinine ratios and 24-h urine protein measurements in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14(4):233-6.
11. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3):848-52.
12. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104.
13. Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, et al. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(5):345-64.
14. Rupakala B, Hiremath AS. Comparative study of 24-hour urinary protein and spot urine protein creatinine ratio in pre-eclamptic women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2021;10(7):2734-9.
15. Pasternak Y, Lifshitz D, Shulman Y, et al. Diagnostic accuracy of random urinary protein-to-creatinine ratio for proteinuria in patients with suspected pre-eclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;304(1):109-15.
16. Fuller CE TG, Henry JB. Basic Examination of Urine. In John Bernard Henry editors. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods 20th Edition*. 2001:373-6.
17. Burtis CA AE, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th Edition, Missouri, Elsevier Saunders 2006: pp.812-8.
18. Kocabaş RN, Başol G. Proteinüri ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2006;4:133-45.
19. Geneen LJ, Webster KE, Reeves T, et al. Protein-creatinine ratio and albumin-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnant women with hypertension: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:196-203.
20. Demirci O, Kumru P, Arinkan A, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan Med J*. 2015;32(1):51-5.
21. Cote AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336(7651):1003-6.
22. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(4):808-11.
23. Robert M, Sepandj F, Liston RM, et al. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):893-5.
24. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, et al. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1990;75(4):604-6.
25. Kayatas S, Erdogdu E, Cakar E, et al. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):368-71.

- 26.** Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(11):869-72.
- 27.** Quadri KH, Bernardini J, Greenberg A, et al. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(3):416-20.
- 28.** Verdonk K, Niemeijer IC, Hop WC, et al. Variation of urinary protein to creatinine ratio during the day in women with suspected pre-eclampsia. *BJOG.* 2014;121(13):1660-5.

COVID-19'UN HASTANE ÖNCESİ ACİL SAĞLIK HİZMETLERİNDE ÇALIŞAN SAĞLIK PROFESYONELLERİ ARASINDA DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİNİN ANALİZİ

ANALYZING THE IMPACT OF COVID-19 ON DEPRESSION AMONG HEALTHCARE
PROFESSIONALS WORKING IN PRE-HOSPITAL EMERGENCY MEDICAL SERVICES

Necip Gökhan GÜNER¹, Cengiz DURMUŞ², Yusuf YÜRÜMEZ¹, Erkan YAMAC³,
Fatih GÜNEYSU¹, Ensar DURMUŞ¹

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

²Konya İl Sağlık Müdürlüğü

³Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü

ÖZET

AMAÇ: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgınının tüm insanlığın, özellikle de sağlık çalışanlarının ruh sağlığını etkilediği düşünülmektedir. En sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biri olan depresyon açısından COVID-19 ile ön planda mücadele eden hastane öncesi sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi ve etkileyen faktörleri belirlemek önemlidir. Bu çalışmada Hastane öncesi acil tıbbi hizmetlerinde çalışan sağlık uzmanları arasında COVID-19 ile ilişkili depresyon ve ilişkili faktörleri analiz etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu kesitsel çalışma, hastane öncesi acil tıbbi hizmetlerinde çalışan 552 sağlık mesleği mensubu üzerinde bir anket yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Beck'in Depresyon İndeksi (BDI) ile ölçülen enfekte olma riski ve korkusu, bilgi kaynaklarına güven ve depresyon düzeyleri COVID-19 ile ilişkili olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Kadınların BDI skorları erkeklerden daha yüksekti ($p = 0.009$). BDI puanları, eşi vefat etmiş veya boşanmışlarda evli veya bekarlara göre daha yüksekti. COVID-19 ile enfekte olma korkusu yüksek olanlar da BDI puanları daha yüksek saptandı. Bilgi kaynaklarına güveni daha az olan ve hastalık hakkındaki bilgi düzeyi düşük olanlar katılımcıların BDI puanları daha yüksek tespit edildi.

SONUÇ: Boşanmış veya dul kalmış kadınlar, enfekte olma riski ve enfekte olma korkusu daha yüksek olanlar, bilgi kaynaklarına güveni düşük olanlar ve hastalık hakkında düşük düzeyde bilgisi olanlar COVID-19 ile ilişkili depresyona daha yatkındır ve bu nedenle desteklenmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Acil, Bilgi, COVID-19, Depresyon, Hastane öncesi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is thought to have affected the mental health of all humanity, especially health workers. It is important to evaluate prehospital healthcare workers fighting COVID-19 at the forefront in terms of depression, which is one of the most common psychiatric diseases, and to determine the factors that affect it. In this study, we aimed to analyze the COVID-19-related depression and associated factors among healthcare professionals working in pre-hospital emergency medical services (PEMS).

MATERIAL AND METHODS: This cross-sectional study was conducted using a survey method on 552 healthcare professionals working in PEMS. The perceived risk and fear of being infected, trust in information sources, and depression levels as measured by Beck's Depression Inventory (BDI) were evaluated in relation to COVID-19.

RESULTS: Women had higher BDI scores than men ($p = 0.009$). BDI scores were higher in widowed or divorced compared to married or single individuals. Those with greater perceived risk and fear of being infected with COVID-19 had also increased BDI scores. BDI scores were higher in those with low trust in information sources and a low level of knowledge about the disease.

CONCLUSIONS: Women, divorced or widowed, those with greater perceived risk and fear of being infected, those with low trust in information sources, and those with a low level of knowledge about the disease are more prone to depression associated with COVID-19 and hence should be supported.

KEYWORDS: Emergency, Information, COVID-19, Depression, Pre-hospital

Geliş Tarihi / Received: 10.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 12.12.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Necip Gökhan GÜNER

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

E-mail: gunernecipgokhan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5052-9242, 0000-0003-1042-8775, 0000-0003-3917-9434, 0000-0002-5967-5673, 0000-0002-8433-3763, 0000-0001-7722-6639

Etik Kurul / Ethical Committee: Sakarya University Faculty of Medicine Ethical Committee (71522473/050.01.04/90).

INTRODUCTION

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first identified in Wuhan, China, in December 2019 and has spread across the globe (1). As of May 2021, more than 150 million people were infected with COVID-19, thus resulting in the death of more than 3 million people (2). The fact that COVID-19 is a deadly disease and scientists claim that the mutations in the virus that cause human-to-human transmission have caused people to worry and constantly believe that they are at risk (3). This condition is not specific to COVID-19, but it can be observed in similar diseases. Indeed, during the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) outbreak, which emerged in 2003, people felt as if they were at risk and exhibited various psychological disorders, especially depression (4).

The Behaviors and attitudes of healthcare professionals have also been affected by this outbreak. In particular, healthcare professionals' risk perception, stress, and anxiety levels increased due to incomplete information, leading to decreased compliance for with their medical decisions. Supporting this viewpoint, a study conducted on COVID-19 in a hospital environment revealed disease-related acute stress reactions experienced by healthcare professionals (5). In a similar vein, another study conducted with hospital professionals in China reported that 10.8% of healthcare professionals met the diagnostic criteria for post-traumatic stress disorder (PTSD) after the COVID-19 outbreak (6).

Although the extant literature examines the COVID-19-related mental state (such as depression, anxiety, and PTSD) of healthcare professionals in the hospital environment, no study investigated the healthcare professionals working in PEMS who perform the first intervention for patients (5 – 7). Thus, this study compared the perceived risk and fear of being infected with COVID-19, trust in information sources, and depression levels with the level of knowledge among healthcare professionals working in PEMS and provided suggestions.

MATERIALS AND METHODS

Study Design: This cross-sectional, analytical study was conducted with 552 healthcare pro-

fessionals in PEMS (management, call center team, and ambulance team) between April and June 2020. The management group included administrators; the call center team included physicians and emergency medical technicians; and the ambulance team included physicians, emergency medical technicians, paramedics, and drivers. All participants voluntarily participated in this study, and they were informed about the quality of the work through verbal communication. Those with a known history of psychiatric disorders (based on the participants' disclosure) were excluded. Then, participants who agreed to participate in the study and whose informed consent was obtained were asked to complete the questionnaires. Demographic data were recorded for all participants.

Questionnaire: A 4-point Likert scale was used to evaluate the perceived risk and fear of being infected with COVID-19, and a 5-point Likert scale was used to assess the trust in information sources. The level of knowledge about COVID-19 was evaluated by utilizing the test used in the study by Taghrir et al. with medical school students, consisting of 15 items. The correct answer to each item was given 1 point (7). Depression levels were assessed using the Beck's Depression Inventory (BDI) developed by Beck et al. and consisted of 21 items designed to measure depressive symptoms. Items on the BDI are scored between 0 and 3, and the total score ranges from 0 to 63; the higher the score, the higher the level of depression. According to BDI, 10–16 points are considered mild, 17–29 points are considered moderate, and 30–63 points are considered severe depression (8).

Ethical Committee

This study was approved by Sakarya University Faculty of Medicine Ethical Committee. (71522473/050.01.04/90)

Statistical Analysis

IBM SPSS 21.0 software was used for the statistical analysis of the data. Numbers and percentages were used to present qualitative data, and mean \pm standard deviation values were used to express quantitative data. The difference between the two groups was analyzed using the Independent Student t-test, while Tukey

HSD posthoc tests with one-way ANOVA were used for more than two groups. All tests were performed at a two-sided 5% level of significance. Absolute and relative effects for each endpoint and the corresponding 95% confidence intervals were calculated as suggested by Altman et al. (9).

RESULTS

Table 1 provides demographic data and the relationship between the demographic data and mean BDI scores. Accordingly, the study included 552 participants consisting of 311 men (56.3%) and 241 women (43.7%). The age of the participants varied between 19 and 60 years, with a mean age of 30.97 ± 5.67 years for women and 32.69 ± 7.34 years for men. In terms of marital status, 66.3% ($n = 366$) were married, 30.6% ($n = 169$) were single, and 3.1% ($n = 17$) were divorced or widowed. Among the participants, 316 (57.2%) had children, 385 (69.7%) were living in the city center, and 472 (82.5%) were working in the ambulance team. When the BDI scores of the participants were examined, they were found to be significantly higher in women (10.04 ± 9.42) according to gender, divorced or widowed (15.24 ± 13.69) according to marital status, and in the call center team (12.50 ± 7.70) compared to other groups ($p = 0.009$, $p = 0.013$, and $p < 0.001$, respectively).

Table 1: Relationship between demographic variables and working conditions and BDI level

		n (%)	Beck's Depression Inventory	p
Gender	Male	311 (56.3)	7.96 ± 9.02	0.009*
	Female	241 (43.7)	10.04 ± 9.42	
Age	19-30	252 (45.6%)	9.08 ± 9.48	0.076
	31-40	248 (44.9%)	9.26 ± 9.41	
	41-50	47 (8.5%)	5.51 ± 6.19	
	51-60	5 (1.0%)	10.00 ± 8.86	
Marital Status	Married	366 (66.3)	8.81 ± 9.47 ^a	0.013**
	Single	169 (30.6)	8.36 ± 7.96 ^a	
	Divorced or Widowed	17 (3.1)	15.24 ± 13.69 ^{ab}	
Children	Yes	316 (57.2)	8.40 ± 9.14	0.171
	No	236 (42.8)	9.49 ± 9.37	
Working Area	Town Center	385 (69.7)	8.57 ± 8.66	0.245
	Country	167 (30.3)	9.56 ± 10.46	
Working Experience	< 1 year	32 (5.8)	9.09 ± 7.78	0.093
	1-5 year	110 (19.9)	10.55 ± 10.49	
	> 5 year	410 (74.3)	8.40 ± 8.96	
Working Unit	Management	20 (3.6)	5.80 ± 6.50 ^a	<0.001**
	Call Center Worker	60 (10.9)	12.50 ± 7.70 ^{ab}	
	Ambulance Team	472 (85.5)	8.54 ± 9.42 ^b	

*Student's t test $p < 0.05$; **one-way ANOVA $p < 0.05$

^{ab} Within the same measurement category, values with the same lowercase letter are statistically different with Tukey's post hoc analysis.

Table 2 shows the results of the BDI analysis based on the perceived risk and fear of being infected with COVID-19, information sources,

level of trust in information sources, and level of knowledge. Accordingly, most participants answered "unlikely" to the questions about the perceived risk and fear of being infected with COVID-19 ($n = 236$, 42.8%; $n = 270$, 48.6%, respectively). It was found that the most preferred source of information was the "internet" ($n = 228$, 41.3%), and the most frequent answer to the question of how much you trust in information sources was "much" ($n = 199$, 36.1%). The assessment of the knowledge level test scored out of 15 revealed that 485 (87.9%) of the participants were in the range of 13–15, and the mean score for all participants was 13.53 ± 7.74 .

The results of the BDI analysis according to perceived risk and fear of being infected with COVID-19, information sources, level of trust in information sources, and level of knowledge revealed that the perceived risk and fear of being infected with COVID-19 increased with increasing BDI scores ($p = 0.032$ and $p < 0.001$, respectively). Regarding information sources, the BDI score increased in radio listeners, while decreased in those who received information from organizations and official institutions, and increased in those who answered "not at all" to the question of trust in information sources ($p < 0.001$ and $p = 0.005$, respectively). It was found significantly higher in participants with a knowledge level score of 10–12 than in other groups ($p = 0.039$).

Table 2: BDI analysis results according to risk perception and fear of getting COVID-19, information sources, levels of trust in information sources and levels of knowledge

		n (%)	Beck's Depression Inventory	p
Perceived Risk of being infected with COVID-19	Very Unlikely	67 (12.1)	6.10 ± 9.60 ^a	0.032*
	Unlikely	236 (42.8)	9.21 ± 8.52 ^a	
	Likely	145 (26.3)	8.37 ± 8.89	
Fear of being infected with COVID-19	Very Likely	104 (18.8)	9.41 ± 10.72	<0.001*
	Very Unlikely	45 (8.2)	5.00 ± 10.24 ^a	
	Unlikely	270 (48.9)	8.23 ± 8.22 ^b	
Information Sources	Likely	142 (25.7)	8.89 ± 7.17 ^c	<0.001*
	Very Likely	95 (17.2)	12.48 ± 12.65 ^{abc}	
	Newspaper	8 (1.4)	10.38 ± 5.37	
	Television	182 (33.0)	7.73 ± 8.53	
Level Of Trust in Information Sources	Radio	6 (1.1)	17.50 ± 24.34	0.005*
	Internet	228 (41.3)	10.24 ± 9.53 ^a	
	Doctor	31 (5.6)	10.48 ± 9.21	
	Associations / Official institutions	94 (17.0)	6.27 ± 7.61 ^a	
	Friends and Relatives	3 (0.5)	17.33 ± 8.39	
	None	14 (2.5)	12.79 ± 20.32	
Level Knowledge of	Little	105 (19.0)	10.45 ± 8.97 ^a	0.039*
	Some	159 (28.8)	9.99 ± 9.29 ^b	
	Much	199 (36.1)	7.24 ± 7.51 ^{ab}	
	Very Much	75 (13.6)	7.87 ± 9.93	
Level Knowledge of	0-9 point	24 (4.3)	7.33 ± 7.82	0.039*
	10-12 point	43 (7.8)	12.19 ± 10.48 ^b	
	13-15 point	485 (87.9)	8.65 ± 9.15 ^a	

*one way ANOVA $p < 0.05$

^{abc} Within the same measurement category, values with the same lowercase letter are statistically different with Tukey's post hoc analysis.

DISCUSSION

COVID-19 causes many mental problems, especially anxiety and depression, among people due to its high transmissibility and mortality rate, the absence of any reduction in the number of patients, and mortality rate in the meantime the mutation of the virus. The literature review suggested that BDI is among the most common scales used to assess depression during such outbreaks. Therefore, the present study used BDI to evaluate the levels of depression associated with the COVID-19 outbreak.

Considering the demographic data of the studies on COVID-19, the disease seems to be more severe and mortal, especially among the older population. The gender-based assessment revealed that mortality was more common among men than women (10, 11). Based on these data, the rate of exposure and depression are expected to be higher in the older population and men. Contrary to expectations, both the present study and the extant literature have demonstrated that being old does not make any difference in the level of depression associated with COVID-19 (12, 13). Regarding the gender difference, the study by Yıldırım et al. on healthcare workers revealed a higher rate of depression among women (14). Likewise, another study conducted by Liu et al. on healthcare professionals during the COVID-19 outbreak reported more depressive symptoms in women (15). The study findings are also consistent with the abovementioned studies, i.e., higher BDI scores were observed in women than in men. This finding may be due to the differences in the anatomical structure; sex hormones; women's family problems, the challenge of building a career, concerns about caring for elderly family members and fulfilling their responsibilities; and being more at the frontline, compared to men, in performing several additional responsibilities, such as taking care of their children's development (16).

One of the factors affecting depression levels is marital status. The study found that the level of depression associated with COVID-19 was highest in widowed or divorced participants. A similar result was reported by Yıldırım et al. The review of the respective literature identi-

fied studies indicating that this finding was due to the transition of widows or divorced into a stressful life and the impairment in their mental health (14, 17).

The extant literature on COVID-19 and SARS has reported more negative effects on the mental health of healthcare professionals who work in the units in direct contact with patients (18 – 20). Contrary to these findings, the present study found that depression was higher in call center workers who did not come into direct contact with patients. Juan et al., as stated in their research among healthcare professionals on COVID-19, this finding may be because healthcare professionals who come into direct contact with patients have a stronger psychological backup and are aware that their contribution to society will be valuable (18).

The present study found higher levels of depression among healthcare professionals with greater perceived risk and fear of being infected with COVID-19. Consistent with the present study, Tan et al. and Ding et al. regarding COVID-19 in the general population established more depressive symptoms in those with a greater perceived risk of contracting the disease (7, 21).

The extant literature revealed that television is the most preferred source of information about new infectious diseases that emerged in previous years (22, 23). Contrary to these findings, the most preferred source was the internet in the present study. We believe that the most frequently used source of information was determined differently in our study because the previous studies were conducted at different time intervals, and the internet was not as widely used as it is today.

People want to trust the source they use while obtaining information on any subject. When it comes to health, the issue of trust in sources of data becomes even more critical. The studies by Voeten et al. and Brug et al. regarding SARS have concluded that people trust the information sources they use (23, 24). Our study results also support this finding. However, what makes our study different is that this is the first study to demonstrate the relationship between trust

in information sources on COVID-19 and levels of depression. Considering our study findings, the level of depression increases with decreasing trust in the source of information.

A realistic risk perception and undertaking effective measures are needed to eliminate the concerns that emerge during outbreaks. For this purpose, healthcare professionals and society need to use information sources effectively and be thoroughly aware of the disease; this aspect should hence be encouraged (24). Considering our study findings, the level of depression decreases with an increasing level of knowledge. This finding is in agreement with the study by Yildirim et al. (14).

The limitations of our study were that the study's cross-sectional design did not interpret the causality, the questionnaire employed was self-administered by the participants due to strict infection control protocols, and the socioeconomic status and education level that could affect the study results were not recorded.

The study findings suggested that women, divorced or widowed, those with greater perceived risk and fear of being infected, those with a low level of trust in the source of information, and those with a low level of knowledge about the disease were more prone to depression and thus should be supported. As this is the first study to establish the relationship between COVID-19 and depression among healthcare professionals working in PEMS, further studies should support its findings.

REFERENCES

1. WHO. Coronavirus disease. World Heal Organ [Internet]. 2020;2019(March):2633. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Access: 1.05.2021.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. <https://covid19.who.int/> Access: 1.05.2021.
3. Eiser JR. Communication and interpretation of risk. *Br Med Bull.* 1998;54(4):779–90.
4. McAlonan GM, Lee AM, Cheung V, et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. *Can J Psychiatry.* 2007;52(4):241–7.
5. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun.* 2020;88:559–65.
6. Tan W, Hao F, McIntyre RS, et al. Is returning to work during the COVID-19 pandemic stressful? A study on immediate mental health status and psychoneuroimmunity prevention measures of Chinese workforce. *Brain Behav Immun.* 2020;87:84–92.
7. Taghrir MH, Borazjani R, Shiraly R. COVID-19 and Iranian Medical Students; A Survey on Their Related-Knowledge, Preventive Behaviors and Risk Perception. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):249–54.
8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561–71.
9. Robert G, Newcombe DG, Altman D (Edited by). *Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines.* 2nd Edition, London: Wiley. 2000:45–7.
10. Güneysu F, Guner NG, Erdem AF, et al. COVID-19 Mortality be Predicted in the Emergency Room?. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(9):928–32.
11. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152.
12. Karaşar B, Canli D. Psychological Resilience and Depression during the Covid-19 Pandemic in Turkey. *Psichiatri Danub.* 2020;32(2):273–9.
13. Sharif S, Amin F, Hafiz M, et al. COVID 19-Depression and Neurosurgeons. *World Neurosurg.* 2020;140:401–10.
14. Yildirim TT, Atas O, Asafov A, et al. Psychological Status of Healthcare Workers during the Covid-19 Pandemic. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(6):26–31.
15. Liu Y, Chen H, Zhang N, et al. Anxiety and depression symptoms of medical staff under COVID-19 epidemic in China. *J Affect Disord.* 2021;278:144–8.
16. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(5):429–36.
17. Stroebe MS. The broken heart phenomenon: An examination of the mortality of bereavement. *J Community Appl Soc Psychol.* 1994;4(1):47–61.
18. Juan Y, Yuanyuan C, Qiuxiang Y, et al. Psychological distress surveillance and related impact analysis of hospital staff during the COVID-19 epidemic in Chongqing, China. *Compr Psychiatry.* 2020;103:152–98.
19. Chen CS, Wu HY, Yang P, et al. Psychological distress of nurses in Taiwan who worked during the outbreak of SARS. *Psichiatri Serv.* 2005;56(1):76–9.

- 20.** Chua SE, Cheung V, Cheung C, et al. Psychological effects of the SARS outbreak in Hong Kong on high-risk health care workers. *Can J Psychiatry*. 2004;49(6):391-3.
- 21.** Ding Y, Xu J, Huang S, et al. Risk Perception and Depression in Public Health Crises: Evidence from the COVID-19 Crisis in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):572-8.
- 22.** Voeten HACM, De Zwart O, Veldhuijzen IK, et al. Sources of information and health beliefs related to SARS and avian influenza among Chinese Communities in the United Kingdom and the Netherlands, compared to the general population in these countries. *Int J Behav Med*. 2009;16(1):49-57.
- 23.** Brug J, Aro AR, Oenema A, et al. SARS risk perception, knowledge, precautions, and information sources, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1486-9.
- 24.** Fischhoff B. Risk Perception and Communication. *Annu Rev Public Health*. 1993;14(1):183-203.

HASTANEMİZDE ÇOCUKLUK ÇAĞI YABANCI CİSİM ASPİRASYONLARINDA ANESTEZİK YAKLAŞIM

ANESTHETIC APPROACH IN CHILDHOOD FOREIGN BODY ASPIRATIONS IN OUR HOSPITAL

Elif BÜYÜKERMEN¹, Ahmet YÜKSEK², Elif DOĞAN BAKI¹, Ali KAYNAK¹,
Evrin ÖZKARACA BOYACI³, Tuba Berra SARITAŞ¹, Remziye Gül SIVACI¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Yabancı cisim aspirasyonları her yaşta görülebilmekle beraber pediatrik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Anestezi tercihi hafif sedasyondan genel anesteziye kadar değişebilmektedir. Bu çalışmamızda yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle anestezi uyguladığımız pediatrik vakalar incelenerek, yaş, cinsiyet, aspire edilen cisimlerin hastaneye yatış ve mortalite açısından farklılıkları analiz edildi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2018 - Aralık 2020 tarihleri arasında 3 yıllık bir dönemde Çocuk Cerrahisi Kliniği tarafından yabancı cisim aspirasyonu opere edilen pediatrik vakalar retrospektif olarak analiz edildi. Toplam 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarda yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru şikayetleri, preoperatif geçen süre, aspire edilen cisimlerin niteliği ve yerleşimi, uygulanan tedavi yöntemleri, anestezi süresi, perioperatif komplikasyonlar, yatış süresi ve mortalite parametreleri incelendi.

BULGULAR: Hastaların % 39,1'i kız, % 60,9'u erkek, yaş ortalamaları $33,47 \pm 39,72$ ay idi. Aspire edilen materyallerin çeşitliliği göstermekle birlikte en çok aspire edilen materyal % 43,5 oranında kuruyemişi. Tüm hastalarda intravenöz anestezi ve kontrollü ventilasyon uygulandı. Hastaların % 76,1'inde komplikasyon gözlenmezken, % 10,9'unda bronkospazm, % 13'ünde geç uyanma gözlemlendi. Hastaların ameliyat sonrası % 89,1 servise çıkarken, bronkospazm gelişen % 10,9 hasta yoğun bakımda izlendi.

SONUÇ: Bir yaşın altındaki ve üstündeki aspirasyon vakalarında komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri değişmemektedir. Hastalarda anestezi tercihi hasta bazlı düşünülmesi gereken bir durumdur. Çalışmamızın sonuçlarına göre intravenöz – inhalasyon anestezi ve kontrollü ventilasyonda anestezi tercihinin de dikkate alınması gereken bir seçenektir.

ANAHTAR KELİMELER: Yabancı cisim, Aspirasyon, Anestezi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although foreign body aspirations can be seen at any age, they are an important cause of mortality and morbidity in pediatric patients. Anesthesia preference can range from mild sedation to general anesthesia. In this study, pediatric cases that we underwent anesthesia for foreign body aspiration were examined, and differences in terms of age, gender, hospitalization of aspirated objects and mortality were analyzed.

MATERIAL AND METHODS: Pediatric cases who underwent foreign body aspiration operation by the Pediatric Surgery Clinic over a 3-year period between January 2018 and December 2020 were analyzed retrospectively. A total of 46 patients were included in the study. Age, gender, hospital admission complaints, duration of preoperative, quality and location of the aspirated objects, treatment methods, anesthesia duration, perioperative complications, length of stay, and mortality parameters were analyzed.

RESULTS: 39.1 % of the patients were girls, and 60.9 % were boys. Their mean age was 33.47 ± 39.72 months. Although the materials aspirated varied, the most aspirated material was dried nuts at a rate of 43.5%. Intravenous anesthetics and controlled ventilation were used in all patients. While 76.1% of the patients had no complications, 10.9% had bronchospasm and 13% had a late awakening. While 89.1% of the patients went to the service after surgery, 10.9 % of the patients who developed bronchospasm were followed up in the intensive care unit.

CONCLUSIONS: Complications and length of stay in the hospital do not change in cases of aspiration below and above the age of one. Anesthesia preference in patients should be considered on a patient basis. According to the results of our study, intravenous-inhalation anesthesia and controlled ventilation are also an option that should be taken into consideration.

KEYWORDS: Foreign body, Aspiration, Anesthesia

Geliş Tarihi / Received: 26.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 18.12.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Elif DOĞAN BAKI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: elifbaki1973@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9644-2185, 0000-0002-7529-2971, 0000-0002-3861-8442, 0000-0002-9188-7561, 0000-0001-8095-4178, 0000-0002-3206-6851, 0000-0002-7303-6034

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (08.01.2021/1).

GİRİŞ

Yabancı cisim aspirasyonları her yaşta görülebilmekle beraber pediatrik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Aspirasyonlar çocukluk çağında kaza sonucu ölümlerde en önemli sebeplerdendir (1). Önemli hava yolu tıkanıklığı yapmayan parçalar aspire edilen cismin yapısına ve büyüklüğüne bağlı laringospazm, bronkospazm ya da obstruksiyon ile sonuçlanabilir (2). Küçük nesnelere distal havayollarında obstruksiyon sonucu tekrarlayan enfeksiyonlar, astım benzeri solunum zorlukları, akciğer apsesi veya hemoptizi ile sonuçlanabilir. Ana havayollarında tam ya da tama yakın tıkanma ani gelişen hipoksi ve sonrasında arrest ile sonuçlanabilir (3). Amerika Birleşik Devletlerinde yabancı cisim aspirasyonları sonucu yıllık 500-2000 arası mortalite gözlenmektedir (4).

Yabancı cisim aspirasyonlarında ciddi hava yolu tıkanıklıklarında kurbanlar hastaneye ulaşamayabilir. Acil serviste yabancı cisim aspirasyonlarında tanı hikaye, fizik muayene ve akciğer görüntülemesi ile konulabilir. Hastaneye ulaşabilen hafif veya orta obstruksiyonlarda çocuk hastalar genellikle wheezing, öksürük veya tek taraflı solunum seslerinde azalma ile ameliyathane odasında işleme alınırlar. Hayati tehdit oluşturan vakalar acil şartlarda operasyona alınmak zorunda kalabilirler (5). Direk laringoskopi, ya da fiberoptik bronkoskopi yabancı cisimlerin çıkartılmasında sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Özefagusa ya da mideye kaçan yabancı cisimler de havayolu açısından daha güvenli işlemler olsa da tedavi için aynı prosedürlerden geçerler (6). Kabuklu yemişler, oyuncak parçaları veya bozuk paralar gibi kazara yutulan cisimlerde anestezi altında çıkartılmaları gerekebilmektedir (7). Pediatrik vakaların kendine özgü zorluklarının yanında acil operasyonun problemleri, açlık durumu, hızlı desaturasyona veya laringospazma yol açan yabancı cisim için operasyona alınması ve hava yolunun cerrah ile paylaşımı anestezi için zorluklar getirir. Anestezi ve bronkoscopide tecrubeli uzmanlar ve gelişen teknolojiler ile yabancı cisim aspirasyonlarına bağlı perioperative mortalite %1'in altına inmiştir (8). Anestezi tercihi hafif sedasyondan genel anesteziye kadar değişebilmektedir. Hastanın klinik durumu ve aspire edilen cismin yerleşime göre her bir hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Bu sebeple de yabancı cisim aspirasyonlarında klinik tecrübe hayati önemlidir. Literatürde yayınlanmış vakalar da anesteziistlerin tecrubelerini artırmada önemli paya sahiptir (9).

Bu çalışmamızda yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle anestezi uyguladığımız pediatrik vakalar incelenmiş, yaş, cinsiyet, aspire edilen cisimleri hastanede yatış ve mortalite açısından farklılıklar analiz edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi yerel etik kurul, ve Başhekimlik hastane arşivlerini kullanma izinleri alınmıştır. Ocak 2018 - Aralık 2020 tarihleri arasında 3 yıllık bir dönemlik çalışmada Çocuk Cerrahisi Kliniği tarafından yabancı cisim aspirasyonu ya da yutulması tanıları ile opere edilen pediatrik vakalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. Müdahaleler birden fazla cerrah tarafından yapılmıştır. Analizlerde anestezi takip formları ve hastane arşivleri taranmıştır. Hastalarda yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru şikayetleri, preoperative geçen süre, aspire edilen cisimlerin niteliği ve yerleşimi, uygulanan tedavi yöntemleri, anestezi süresi, perioperative komplikasyonlar, yatış süresi ve mortalite parametreleri incelenmiştir. Anestezi sırasında havayollarında ilave yaralanmalar, desaturasyon, hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak arrest gelişimi perioperative komplikasyon olarak sınıflandırılmıştır.

Hastane kayıtlarında geçen ancak anestezi uygulanmadan acil serviste, Çocuk Cerrahisi servisinde veya hasta öncesinde yabancı cisimleri çıkartılan vakalar ve erişkin hastalardaki aspirasyonlar çalışmaya alınmamıştır. Hastalar intraoperatif farklılıklar, yatış süresi veya komplikasyonların analizinde 1 yaş altındakiler ve üstündekiler olarak gruplara ayrılmıştır. Ayrıca vakalarda en sık kullanılan anestezi ilaçları da belirlenmiş ve literatüre ile karşılaştırılmıştır.

Etik Kurul

Çalışmamıza Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı akademik kurul izni ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.01.2021 tarih ve 2011/KAEK-2 kod numaralı, 2021/1 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde IBM SPSS vs 20.0 (IBM Corp, Statistical Package for the Social Sciences, Chicago US) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler frekans, yüzde ve ortalama olarak verildi. Bu verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun verilerin analizinde T-test, normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2018 - Aralık 2020 arasındaki 3 yıllık dönemde yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle Çocuk Cerrahisi kliniğince ameliyata alınan toplam 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların % 39,1'i kız, %60,9'u erkek, yaş ortalamaları $33,47 \pm 39,72$ ay, kilo ortalamaları ise $16,15 \pm 10,09$ idi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri, yabancı cisim lokalizasyonları

Özellikler	
Cinsiyet, K/E, n (%)	18 (39,1) / 28 (60,9)
Yabancı cisim yeri,	16 (34,8) / 30 (65,2)
Osafagus/trakea, n (%)	
Yaş, ay, ortalama±SS	33,47±39,72
Kilo, kg, ortalama±SS	16,15±10,09

Veriler hasta sayısı (yüzde), ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir

Yabancı cisim lokalizasyonu % 34,8'i osafagus iken % 65,2'si trakea idi Tablo 1. Aspire edilen materyallerin çeşitlilik göstermekle birlikte en çok aspire edilen materyal % 43,5 oranında kuruyemişti (**Tablo 2**). Hastalara ameliyat sırasında kullanılan anestezi ilaçları **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Aspirasyon materyalleri

	N=46 (%)
para	10 (21,7)
kuruyemiş	20 (43,5)
havuç	6 (13)
mısır	2 (4,3)
fasulye	1 (2,2)
ekmek	1 (2,2)
plastik kapak	2 (4,3)
sarımsak	1 (2,2)
tavuk kanadı	1 (2,2)
toplu iğne	1 (2,2)

Veriler hasta sayısı (yüzde) olarak belirtilmiştir.

Tablo 3: Vaka sırasında kullanılan ilaçlar ve dozları

	Ortanca (minimum-maksimum)
Propofol, mg	30 (10-120)
Dormicum, mg	1 (1-2)
Fentanyl, mcg	20 (10-300)
Aritmal, mg	15 (10-60)
Esmeron, mg	10 (5-40)
Bridion, mg	40 (10-100)
Prednol, mg	20 (8-40)

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir

Hastaların ameliyat sonrası % 89,1 servise çıkarırken % 10,9'u yoğun bakıma çıkarıldı. Hastaları 1 yaş altı ve üzeri olarak sınıfladığımızda, 1 yaş ve altı 12 hastanın 10'u servise çıkarırken 1 yaş üstü 34 hastanın 31'i servise çıkmıştır, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir ($p=0,453$, Tablo 4). Hastaların % 76,1'inde komplikasyon gözlenmezken, %10,9'unda bronkospazm, %13'ünde geç uyanma gözlenmiştir Tablo 4. 1 yaş ve altının ortalama uyanma süreleri 1 yaş üstüne göre uzun olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir ($p=0,357$, Tablo 4). Operasyon süreleri ortalama $32,26 \pm 14,23$ dakika, hastane kalış süreleri ortalama $2,07 \pm 1,06$ gün olup yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir (**Tablo 4**).

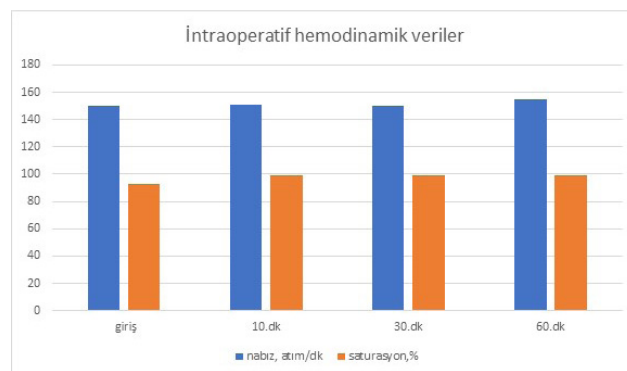
Tablo 4: Hastaların taburculuk durumları, operasyon - uyanma hastanede yatış süreleri ve komplikasyonlar

	Yaş ≤12 ay (n=12)	Yaş >12 ay (n=34)	Total (n=46)	p
Taburculuk, n (%)	10 (24,4) / 2 (40)	31 (75,6) / 3 (60)	41 (89,1) / 5 (10,9)	0,453*
Komplikasyon, n (%)	10 (28,6)	25 (71,4)	35 (76,1)	0,361*
Yok	0 (0)	5 (100)	5 (10,9)	
Bronkospazm	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (13)	
Geç uyanma				
Uyanma süresi, dk	14,18 ± 21,07	7,90 ± 8,4	9,5 ± 12,98	0,357*
Operasyon süresi, dk	34,16 ± 15,05	32,64 ± 14,52	32,26 ± 14,23	0,759*
Hastanede kalış süresi, gün	2,3 ± 1,4	2,4 ± 1,57	2,07 ± 1,06	0,882*

*Chi-Square, *Student-T test

Veriler hasta sayısı (yüzde), ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir

Hastaların operasyon sırasındaki nabız ve saturasyon değerleri **Şekil 1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Hastaların intraoperatif nabız ve saturasyon düzeyleri

TARTIŞMA

Yabancı cisim aspirasyonları hayati tehdit eden acil durumlar oluşturabilir. Küçük objeler tekrarlayan enfeksiyonlara yol açabilir. Radyoopak olmayan cisimler görüntüleme yöntemlerinde gözden kaçabilir. Solid ya da semisolid cisimler larinks ya da trakeada tıkanma sonucu ani ölüm ile sonuçlanabilir. 200 hastanın incelendiği bir çalışmada iki yaş altında ve üstünde olarak hastalar sınıflandırılmış, sağ ve sol akciğerlere

yabancı cisim kaçma oranları ise iki grupta benzer ve sağ %32,1, sol %33 olarak bildirilmiş, arada anlamlı fark bulunmamıştır (10). Şiddetli öksürük ya da cerrahi müdahalede cisimler yer değiştirebilir. Sebzeler şişme sonucu saatler içerisinde kötüleşen obstruksiyon yapabilir. Çerezlerde ise inflamasyon ve ödemi tektikleyebilirler. Tanıda yapısında göre bazı cisimler gözden kaçabilir (11).

Aspire edilen cisimlerin etyolojisinde çoğunlukla çocuklarda, gıdalarla, oyuncaklar, bozuk paralar ve balonlar olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda vakalarda %43,5 oranında kuruyemişler en sık karşılaşılan etkindi. Bunu sırasıyla %21,7 oranında bozuk paralar, havuç %13, mısır %4,3, plastik kapaklar %4,3, fasulye %2,2, ekmek %2,2, sarımsak %2,2, tavuk kanadı %2,2, toplu iğne %2,2 izledi. Bu sonuçlara göre çocuklarda aspirasyon vakalarının üçte ikisinde temel gıdalar dışında maddeler ile olduğu gözlenmektedir. Ding ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada aspire edilen cisimler incelendiğine kuruyemişlerin ve ayçiçeği, karpuz ve kavun gibi besinlerin çekirdeklerinin toplamda aspire edilen maddelerin %70'e yakını oluşturduğu görülmüştür (10). Aspire edilen cisimler ülkelerin gelişmişlik durumlarında göre değişmemektedir (10, 12).

Vakaların epidemiyoloileri incelendiğinde yaş ortalaması $33,47 \pm 39,72$ ay ve %60,9 oranında erkek çocuklarda aspirasyonlar izlenmiştir. Erkek cinsiyet oranı literatürde de benzer olarak yüksek görünmektedir. ABD'de vakaların %55,4'ü erkek çocuklar olduğu bildirilmiştir. Çalışma hastalarımızın yaşları aspire edilen cisimler, hastanede kalış ve mortalite gibi ile klinik çıktıları arasında fark bulunmamıştı. Bildirilmiş vakalara göre Amerika Birleşik Devletlerinde 4 yaş altında fatal olmayan aspirasyon oranı yüzbinde 20,4, fatal aspirasyon ise yüzbinde 0,43'tür (13). Çalışmamızda ise sadece anestezi uygulanan vakalar dahil edilmiştir. Amerikada yaralanma, şiddet ve zehirlenmeleri önleme komisyonunun raporuna göre aspirasyonlarda ortalama yaş 24 aydır (14). Erdem ve ark.'larının bir çalışmasında ise pik yaş 18 ay olarak belirtilmiştir (11). Bu yaşlar çocukların hareketlerinin arttığı ve çevreyi daha fazla tanımaya başladığı yaşlardır. İlginç olarak bizim vakalarımız literature göre ortalama yaşları yaklaşık bir yaş daha büyüktür. Burada aspire edilen cisimlerin de gıda dışı maddeler olduğu göz önünde bulundurul-

duğunda ailelerin çocukları daha kontrolsüz bırakmış olabileceği düşündürmüştür. Çalışmamızda hastaların ameliyat sonrası %89,1 servise çıkarken %10,9'u yoğun bakıma çıkmıştır. Hastaları 1 yaş altı ve üzeri olarak sınıfladığımızda, 1 yaş ve altı 12 hastanın 10'u servise çıkarken 1 yaş üstü 34 hastanın 31'i servise çıkmıştır, her iki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir ($p=0,453$). Sonuçlarımıza göre aspirasyon vakalarının bir yaşın altındaki-lerde daha mortal seyrettiğine dair kanımız yoktur. Yatış süreleri ise benzerdir.

Yabancı cisim aspirasyonlarında klinik tanı sıklıkla radyografi ile desteklenir (11). Direk grafi görüntülemelerinde yabancı cisim kendisi görülebileceği gibi sonuçlarına bağlı olarak pnomotoraks, atelektaziler veya hava hapsi de izlenebilir. Bir çalışmada direkt grafide en sık bulgu %53 oranında hava hapsi olduğu bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmaya göre bu hastalarda %35 oranında normal akciğer grafisi olarak raporlanmıştır. Oyuncak mıknatıslı toplar veya metaller ise MRI gibi radyolojik görüntülemelere engel olabilir (12). Ultra düşük doz Bilgisayarlı Tomografi de acil servislerde aspirasyon vakalarında tanı amaçlı kullanılabilir (15). Burada kullanılan göğüs radyografisinin %67,9 sensitivite ve %71,4 spesifitesine karşılık Ultra düşük doz Bilgisayarlı Tomografi % 98 sensitivite ve spesifite bildirilmiştir. Hastalarımızda işlem öncesi tanı, Çocuk Cerrahisi Kliniği tarafından klinik ve akciğer grafisi ile konulmuştur.

Yabancı cisim aspirasyonlarında kesin tanı ve tedavi bronkoskopi ile cisimin görülmesi ve çıkartılmasıdır. Trakeadaki yabancı cisimlere ulaşabilmek için rijit bronkoskopi ya da fleksibl bronkoskopi en sık kullanılan yöntemlerdir (16). Ancak burada yöntemler hakkında bir uluslararası konsensus yoktur. Her iki teknikte de hastalarda sedasyon ya da genel anestezi uygulaması gerekmektedir. Rijit bronkoskopide hastayı ventile edebilme, rijit teleskop ile görüntüyü artırabilme ve farklı boyutlardaki cisimlere erişebilme, cisim çıkartılırken daha fazla alana sahip olabilme gibi avantajları mevcuttur. Bu avantajlar işlemi kolaylaştırmasının yanında cisimlerin parçalanmasını, veya distale ya da farklı bölgelere yeniden yerleşmesini de azaltmaktadır. Bununla beraber pnomoni veya apse gelişimi ve aspirasyon zamanı belli olmayan cisimlerde de fiberoptik bronkoskopi işlem öncesinde faydalı

olabilir (17). Çalışmamızda tüm hastalarda direk laringoskopi ve rijit bronkoskopi uygulanmıştır. Havayollarında ilave yaralanmalar, desaturasyon, hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak arrest gelişimi gibi komplikasyonlar izlenmemiştir. Hastaların %10,9'un da bronkospazm, %13'ün de geç uyanma gözlenmiştir. Tedavide, aspirasyon, baş pozisyonu, yardımcı hava yolu araçlarının hazırlığı, oksijen desteği ve monitörizasyonu önemli noktalardır (16).

Rijit bronkoskopi işlemlerinde anestezide hastalarımızda en sık kullanılan anestezi ajanı propofol olarak izlenmiştir. Bununla beraber midazolam, fentanyl ve lidokain de perioperatif kullanılmış olan ilaçlardır. Anestezi idamesi de tüm hastalarda inhalasyon ajanları (sevofluran) ile uygulanmıştır. Kullanılan anestezi ilaçları hastaların ihtiyaçlarına ve kliniğin kendi uygulamalarına göre değişebilmektedir. İntravenöz anestezi, inhalasyon anestezisi, kontrollü ventilasyon ya da spontan ventilasyon ile veya bunların kombinasyonları ile yapılmış çalışmalar olsa da bu tekniklerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (16). 12979 vakanın analiz edildiği bir metaanalizde genel yaklaşımın inhalasyon ajanları ile yavaş bir induksiyon sonrası IV ajanlar ile anestezinin desteklenmesi şeklinde olduğu bildirilmiştir. Bu analizde hastalarda yine genellikle spontan solunum korunmaya çalışılmıştır (18). Çalışmamızda genel anestezi ilaçlarının daha etkin kullanıldığını ve yüzeysel anestezinin tercih edilmediğini görmekteyiz, bu açıdan çalışmamızdaki anestezi işlemleri literatürden ayrılmaktadır. Aynı çalışmada Fidkowski ve arkadaşları yüzeysel anestezide bronkospazm, desaturasyon, öksürük, hava yolu yaralanmalarının daha fazla olabileceğini ve derinleştirilmiş anestezinin daha güvenli olabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda hastaların %76,1'inde komplikasyon gözlenmezken, %10,9'unda bronkospazm, %13'ünde geç uyanma gözlenmiştir. Bronkospazmın şiddeti ya da süresi hakkında ise bilgi yoktur. İnhalasyon anestezisinde artmış gaz kaçağı anestezi derinliğinin korunmasında ve operasyon odasında artmış anestezi kaçak konsantrasyonları nedeniyle zorluklar içermektedir. Hızlı induksiyon ve derlenme ise sevofluran ile inhalasyon anestezisinin avantajlarından (19). Bu vakalarda propofol ve remifentanil kombinasyonu ile uygulanan intravenöz anestezide daha sabit bir plazma konsantrasyonu sağlanabilir.

Bu da yüzeysel anestezideye bağlı komplikasyonları azaltabilir. Remifentanil kullanımı hızlı ve derin bir anestezi sağlamada etkin görünse de pediatrik vakalarda plazma konsantrasyonunun ayarlanması fentanile göre daha zordur. Hatalı yüksek doz uygulamaları gözlenebilir (17). Çalışmamızdaki tüm hastalarda opioid olarak fentanyl tercih edilmiştir. %13 hastada anesteziden derlenme gecikme izlenmiştir. Bu durum belki de remifentanil kullanımı ile azaltılabilirdi (20).

Aspirasyonu, hipoksiyi önleyen ve işlem başarısını artıracak en uygun teknik hasta bazlı seçilmelidir. PT Farrell in yapmış olduğu bir derlemede 0.4-1mg/kg deksametazon ya da eşdeğerinin kullanımında mukozal ödemin ve inflamasyonun önlenebileceği belirtilmiştir (21). Çalışmamızdaki tüm hastalara metilprednizolon 20mg (8-40) ortalama uygulanmıştır.

Başarılı bir cerrahi işlemde yabancı cisimlerin ortamdaki uzaklaştırılması uzun sürmese de hastalarda derlenme süresi ameliyathanedeki kalış süresini etkilemektedir. Bu çalışmada operasyon süreleri ortalama $32,26 \pm 14,23$ dakika, hastane kalış süreleri ortalama $2,07 \pm 1,06$ gün olup yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir. Hastalarda spontan solunumun korunduğu anestezi işlemlerinde de yeterli solunum gücü oluşana kadar hastalar yakından izlenmektedir. Çalışma hastalarımızda noromusküler blok sonrası kontrollü ventilasyon uygulanmış ve nöromusküler blok geriye dönderilmesinde sugammadex uygulanmıştır. Bu durumun anestezi süresinde önemli bir kısaltma sağladığını düşünmekteyiz. Hastaların ameliyat sonrası %89,1 servise çıkarken %10,9'u yoğun bakıma çıkmıştır, 1 yaş altındaki ve üstündeki vakalarda yoğun bakım ihtiyacı açısından fark izlenmemiştir ($p=0,453$).

Çalışmamızda sadece anestezi uygulanan yabancı cisim aspirasyonu vakaları incelenmiştir. Hastane öncesi veya servislere tedavi edilmiş vakalar dahil edilmemiştir. Aspirasyon edilen cisimler ülkelerin gelişmişlik durumlarına göre farklılık göstermese de aile eğitimi ve ilk yardım bilgisi mortaliteyi azaltmada etkin olabilir.

Çalışmamızda yabancı cisim aspirasyonlarında anestezi yönetimi olarak intravenöz ve inhalasyon anestezisi, kontrollü ventilasyon kulla-

nılmış, nöromuskuler blok antagonizması ise sugammadeks ile uygulanmıştır. Bu açıdan çalışmamız sadece inhalasyon anestezisi ve spontan solunum korunduğu yüzeysel anestezi işlemlerinden farklıdır. Komplikasyon oranlarımız ise daha düşük olarak izlenmiştir. Ancak çalışmamızın bir kısıtlılığı, bu çalışmada sadece intraoperatif kompliksasyonlar incelenmiştir. Yabancı cisim aspirasyonlarında en sık komplikasyonlardan olan pnömoni gibi geç komplikasyonların oranları hakkında bilgi edinilememiştir. Postoperative etkiler prospektif bir çalışmanın da konusu olabilir.

Yabancı cisim aspirasyonları pedatrik hastalarda acil operasyon gereksinimi ve ciddi hava yolu problemleri ile önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bir yaşın altındaki ve üstündeki aspirasyon vakalarında komplikasyonlar ve hastenede kalış süreleri değişmemektedir. Bu hastalarda anestezi tercihi hasta bazlı düşünülmesi gereken bir durumdur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre intravenöz- inhalasyon anestezisi ve kontrollü ventilasyon da güvenli bir anestezi için dikkate alınması gereken bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Shahid M, Beecham G, Ivanovski I, et al. Removal of critical tracheobronchial foreign body by flexible scope, gastrointestinal biopsy forceps and tube exchange. *Trends Anaesth Crit Care*. 2020;30(1):e51.
2. Sarısoy Ö, Liman ŞT, Aydoğan M, et al. Çocukluk çağı yabancı cisim aspirasyonu: klinik ve radyolojik değerlendirme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2007;50:96-101.
3. Montana A, Salerno M, Feola A et al. Risk management and recommendations for the prevention of fatal foreign body aspiration: Four cases aged 1.5 to 3 years and mini-review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13): 4700.
4. Çobanoğlu U, Yalçınkaya İ. Tracheobronchial foreign body aspirations. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009;15(5):493-9.
5. Kafadar H, Kafadar S. Yabancı Cisim Aspirasyonu olgularının İncelenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2019;9(3):479-84.
6. Khorana J, Tantivit Y, Phiuphong C, et al. Foreign body ingestion in pediatrics: Distribution, management and complications. *Med*. 2019;55(10):686-99.
7. Erikçi V, Karaçay S, Arıkan A. Foreign body aspiration: a four-years experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2003;9(1):45-9.
8. Brkic F, Umihanic S, Altumbabic H, et al. Death as a Consequence of Foreign Body Aspiration in Children. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2018; 72(3): 220-223.
9. Doğan M, Esen F, Doğan Y, et al. Tracheobronchial foreign body aspiration in childhood. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2019;15(2):126-30.
10. Ding G, Wu B, Vinturache A, et al. Tracheobronchial foreign body aspiration in children. A retrospective single-center cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(20):20480.
11. Erdem AO, Etensel B, Yazıcı M, et al. Diagnostic Evaluation of Foreign Body Aspiration in Children. *Journal of Pediatric Research*. 2021;8(1):49-54.
12. Cramer N, Jabbour N, Tavarez MM, Taylor RS. Foreign Body Aspiration [Internet]. Un Pittsburgh, Children's Hosp: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/30285375>
13. Chapin MM, Rochette LM, Anest JL, et al. Nonfatal choking on food among children 14 years or younger in the United States, 2001-2009. *Pediatrics*. 2013;132(2):275-81.
14. Gardner HG, Baum CCR, Dowd MD, et al. Policy statement - Prevention of choking among children. *Pediatrics*. 2010;125(3):601-7.
15. Gordon L, Nowik P, Mobini Kesheh S, et al. Diagnosis of foreign body aspiration with ultralow-dose CT using a tin filter: a comparison study. *Emerg Radiol*. 2020;27(4):399-404.
16. Karaaslan E, Yildiz T. Management of anesthesia and complications in children with tracheobronchial foreign body aspiration. *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(6):1592-97.
17. Mashhadi L, Sabzevari A, Fard MG, et al. Controlled vs spontaneous ventilation for bronchoscopy in children with tracheobronchial foreign body. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017;29(6): 333-40.
18. Fidkowski CW, Zheng H, Firth PG. The anesthetic considerations of tracheobronchial foreign bodies in children: A literature review of 12,979 cases. *Anesth Analg*. 2010; 11(4):1016-25.
19. Hu S, Dong HL, Sun YY et al. Anesthesia with sevoflurane and remifentanyl under spontaneous respiration assisted with high-frequency jet ventilation for tracheobronchial foreign body removal in 586 children. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(11):1100-4.

20. Liao R, Li JY, Liu GY. Comparison of sevoflurane volatile induction/maintenance anaesthesia and propofol-remifentanyl total intravenous anaesthesia for rigid bronchoscopy under spontaneous breathing for tracheal/bronchial foreign body removal in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(11):930-4.

21. Farrell PT. Rigid bronchoscopy for foreign body removal: anaesthesia and ventilation. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(1):84-9.

PEDİYATRİK HEMOFİLİKLERDE KRONİK SİNOVİT İÇİN YTTRIUM- 90 VE RHENIUM- 186 İLE RADYOİZOTOP SİNOVEKTOMİNİN UZUN SÜRELİ DEĞERLENDİRMESİ: AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ

LONG-TERM EVALUATION OF RADIOISOTOPE SYNOVECTOMY WITH YTTRIUM-90 AND RHENIUM-186 FOR CHRONIC SYNOVITIS IN PEDIATRIC HEMOPHILIA: AKDENİZ UNIVERSITY EXPERIENCE

Funda Tayfun KÜPESİZ¹, Nursah EKER², Adil BOZ³, Fikri Feyyaz AKYILDIZ⁴,
Can ÇEVİKOL⁵, Deniz GÜVEN⁶, Alphan KÜPESİZ¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Ana Bilim Dalı
²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Ana Bilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

⁵Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

⁶Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, kronik hemofilik sinoviti olan hastaların eklemlerinde Yttrium- 90 ve Rhenium- 186 ile radyoizotop sinovektominin etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Haziran 2005 - Eylül 2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Yttrium- 90 ve Rhenium-186 ile radyoizotop sinovektomi yapılan pediatrik hemofilik hastalarımızın verileri geriye dönük olarak analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmamızdaki 18 ağır hemofilik hastasına (12,55 ± 4,93 yıl) uygulanan 32 radyoizotop sinovektomi işleminin; 13'ü (% 40,6) dirsek, 9'u (% 28,2) diz, 9'u (%28,1) tibiotalar ve biri (%3,1) de metatars eklemine yapıldı. Hastaların 10'unda (% 55,5) bir eklem radyoizotop sinovektomi uygulandı. Aynı se- ansta birden çok eklem uygulama yapılan beş (%27,8) hasta vardı ve eş zamanlı olarak en fazla iki eklem uygulama yapıldı. İnhibitör pozitifliği olan üç hastaya toplam beş (% 15,6) işlem gerçekleştirildi. İşlem sonrası hastaların 15'inde (% 83,3) radyoizotop sinovektomi uygulanan eklemlerde kanamaların azaldığı ve izlemde tekrar bir cerrahi ya da radyoizotop sinovektomi uygulanması gerekmediği görüldü. Diğer üç hastanın dört eklemine ortalama 20,75 ±14,77 ay sonra ikinci kez uygulama yapıldı. Hastalarımızın ortalama izlem süresi 8,81 ± 4,87 yıldır [9,42 yıl (min-max; 1-22,58)]. Radyoizotop sinovektomi sırasında ve sonrasında kontrol altına alınamayan kanama, ek doz koagülasyon faktör tedavisi ihtiyacı, radyoizotop sızıntısı, lokal enflamatuar reaksiyon gözlenmedi.

SONUÇ: Radyoizotop sinovektomi, hemartrozda kalıcı eklem hasarını önlemek, kanama sıklığını ve pıhtılaşma faktörü kullanımını azaltmak için kullanılabilecek etkin bir tedavi yöntemidir. Radyoizotop sinovektomi, ilerleyici eklem hasarı gelişmeden önce düşünülmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Hemofilik artropati, Radyoizotop sinovektomi, Kronik sinovit

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the effect of radioisotope synovectomy with Yttrium-90 and Rhenium-186 on the joints of patients with chronic hemophilic synovitis.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective analysis of radioisotope synovectomy using Yttrium-90 and Rhenium-186 in pediatric hemophilia patients treated in the Akdeniz University School of Medicine between June 2005 and September 2014 was carried out.

RESULTS: Eighteen patients with severe hemophilia (mean age 12.55±4.93 years) underwent a total of 32 radioisotope synovectomy procedures: 13 elbow (40.6%), nine knee (28.2%), nine tibiotalar (28.2%), and 1 metatarsal (3.1%) joint. Ten patients (55.5%) had radioisotope synovectomy to a single joint; five patients (27.8%) had simultaneous radioisotope synovectomy to two joints. Three patients with inhibitors underwent a total of five radioisotope synovectomy procedures (15.6%). In 15 patients (83.3%), hemarthrosis was reduced after radioisotope synovectomy and no further treatment was required. The other three patients (four joints) underwent repeat radioisotope synovectomy after a mean of 20.75±14.77 months. The mean follow-up period of our patients was 8.81 ± 4.87 years [9.42 years (min-max; 1-22.58)]. Uncontrolled bleeding, need for additional dose factor treatment, radioisotope leakage, and local inflammatory reaction were not observed during and after radioisotope synovectomy.

CONCLUSIONS: Radioisotope synovectomy is an effective treatment method that can be used to prevent permanent joint damage in hemarthrosis and to reduce the frequency of bleeding and the use of coagulation factors. Treatment of radioisotope synovectomy should be considered before progressive joint damage has developed.

KEYWORDS: Hemophilic arthropathy, Radioisotope synovectomy, Chronic synovitis

Geliş Tarihi / Received: 12.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 18.12.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Alphan KÜPESİZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: akupesiz@yahoo.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0003-2513-7188, 0000-0002-7707-3035, 0000-0002-2627-3133, 0000-0003-3881-3819, 0000-0002-0333-0254, 0000-0002-4293-910X, 0000-0001-8827-5567

Etik Kurul / Ethical Committee: Akdeniz University Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (KAEK 117/10.02.2021).

INTRODUCTION

Recurrent intra-articular bleeding is common in hemophilia and is regarded as the main cause of hemophilic arthropathy, which severely impairs patients' quality of life due to permanent joint damage (1). The articular cartilage has no blood supply; it is nourished via the synovial fluid produced by synovial tissue. Tissue factor has a key role in the extrinsic coagulation pathway, and its absence in the synovial tissue is a contributor to articular bleeding in hemophilia, in which the intrinsic system is impaired. In hemarthrosis, blood seeps into the joint and synovial cavity, triggering inflammation and causing synovitis. Repeated intra-articular hemorrhage induces an uncontrolled chronic inflammatory response and leads to chronic synovitis, which begins with synovial membrane proliferation and angiogenesis and leads to hemophilic arthropathy due to progressive cartilage and bone tissue damage (2).

The synovitis process is important in progressive arthropathy because various mediators released by the synovial tissue accelerate cartilage and joint damage. If synovitis is not treated at this stage, permanent joint damage is inevitable, even at a very young age. Medical treatment options for synovitis are very limited. Synovectomy is recommended in patients with chronic synovitis to prevent the development of major joint surface erosion that will lead to end-stage arthropathy (3 - 5).

In hemophilic arthropathy, synovectomy while still in the synovitis stage, before progression to end-stage hemophilic arthropathy, helps to reduce hemarthrosis frequency and bleeding severity. Synovectomy can be performed surgically or using nonsurgical methods involving arthroscopic injection of a radionuclide or chemical agent into the joint (1, 6). The radiopharmaceuticals used in radioisotope synovectomy (RS) aim to deliver a high dose of radiation to the thin layer of synovial cells lining the joint capsule to induce fibrosis of the subsynovial connective tissue and fragile and hypertrophic joint synovium, which cause frequent bleeding (3). The most affected joints are the knees, elbows, and ankles, which account for 80% of hemarthrosis episodes in patients with severe

hemophilia (1). Yttrium-90 (Y-90) is used in large joints such as the knees, rhenium-186 (Re-186) colloid is used in joints such as wrists and elbows, and erbium-169 is used in smaller joints (5). RS is performed to reduce the frequency of bleeding in the target joint and to protect the cartilage and existing joint function before permanent damage occurs, and is an easy, inexpensive, minimally invasive procedure that can be performed in a short hospital stay and can be repeated when necessary (7 - 13). It is a valuable therapeutic option for preventing joint damage in countries with insufficient use of clotting factors for prophylaxis and treatment of bleeding. The aim of this study was to evaluate treatment responses and short- and long-term adverse effects in hemophilia patients who underwent RS in our center over a period of 14 years.

MATERIAL AND METHODS

Study Design and Patient Group

Of the 131 hemophilia patients who were followed up and treated in the pediatric hematology department of Akdeniz University between January 2005 and January 2021, those who underwent RS for hemophilic arthropathy were included in the study. When the data were evaluated, it was seen that RS was performed between June 2005 and September 2014. After this date, RS could not be performed because radionuclides could not be obtained in our country. Data pertaining to 32 RS procedures performed in 18 hemophilic patients were evaluated in this study.

If multiple RS procedures were performed in the same patient or the same joint, each procedure was recorded separately. Patient data were obtained from the hospital records system and department files.

Radioisotope synovectomy procedure

To analyze the effect of RS on hemarthrosis frequency, the number of bleeds in the target joint during the 12 months before and after each procedure was recorded.

Arthropathy was assessed according to the patient's age, based on the most recent X-ray (Pettersson score) and/or MRI (Denver MRI Scale) data together with clinical condition and exa-

mination findings by a committee comprising pediatric hematology, orthopedics, radiology, and nuclear medicine specialists in the hemophilia council. According to the council's decision, RS was performed in patients with joints that met the criteria for a target joint (≥ 3 bleeds in the last 6 months) and in whom RS was indicated for joints with hemophilic arthropathy. Informed consent was obtained before all RS procedures.

Patients with a score of 9 or 10 on the Denver MRI Scale were not considered suitable for RS due to the possibility of radionuclide leakage resulting from cartilage loss, and the decision was made to treat these patients surgically. The Denver MRI Scale is presented in **Table 1** (14).

Table 1: Denver MRI Scale

SCORE	FINDINGS
	0= Normal joint
Effusion/Hemarthrosis	1= Mild
	2= Moderate
	3= Severe
Synovial hyperplasia/Hemosiderosis	4= Mild
	5= Moderate
	6= Severe
Cyst/Erosion	7= 1 cyst or partial surface erosion
	8= 1 cyst or full surface erosion
Cartilage loss	9= <50% cartilage loss
	10= >50% cartilage loss

Patient age, hemophilia type and severity, inhibitor presence, treated joint, number of bleeds in the treated joint within the 12 months before and after RS, need for repeated RS or surgical intervention in the treated joint, the radiopharmaceutical agent used, and side effects were recorded. Radionuclide dose was determined by the nuclear medicine specialist according to the patient's characteristics (age and weight) and the joint being treated. Y-90 (IBA, France) was used for knee joints and Re-186 colloid in ankle and elbow joints. The procedure was performed in sterile conditions by a nuclear medicine specialist and an orthopedist.

Ethical Committee

This retrospective observational study conducted in the hemophilic patient population was approved by the Akdeniz University Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (KAEK 117/10.02.2021).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS version 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Numerical variables were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables as number and percentage.

RESULTS

Patient Characteristics

A total of 32 RS procedures were performed on 18 patients in the pediatric hematology department of the Akdeniz University Faculty of Medicine during the 9-year period between June 2005 and September 2014. The last RS procedure was performed in 2014 because radionuclides could not be obtained.

The mean age of the patients in our cohort at the time of RS was 12.55 ± 4.93 years, and the median age was 11.5 years (range, 5.08 - 26.33 years). Of these 18 patients, 94.5% ($n = 17$) had severe hemophilia A, 5.5% ($n = 1$) had severe hemophilia B, and 16.7% ($n = 3$) had high inhibitor titers. Two of the patients with inhibitors had severe hemophilia A and 1 had severe hemophilia B.

RS was performed in a single joint in 10 patients (55.5%) and 2 joints in 5 patients (27.8%). The other 3 patients underwent 3, 4 and 5 RS procedures, respectively.

Five patients (28%) had multiple joints treated in the same session (maximum 2 joints treated simultaneously).

Characteristics of procedure and joints

The mean number of RS procedures per patient was 1.8 (range: 1-5). Of the 32 RS procedures, 13 (40.6%) were applied to the elbow, 9 (28.1%) to the knee, 9 (28.1%) to the tibiotalar, and 1 (3.1%) to the metatarsal joint.

Re-186 was used in 24 of the procedures (75%). Y-90 was preferred for the knee joint when available and was used in 8 procedures (25%). However, Re-186 was used in 2 procedures to the knee joint because Y-90 could not be obtained. Treatment response was achieved in 87.5% ($n=28$) of the treated joints and 83.3% ($n=15$) of the patients, and repeat surgery or RS

was not performed during the follow-up period. A second RS procedure was performed in 4 joints (14.3%) of 3 patients due to continued hemarthrosis episodes. The joints that underwent repeat RS were two ankles, one elbow, and one knee. The mean time to the second RS was 20.75 ± 14.77 months (median: 19 months, min-max: 6 - 39 months).

The 3 patients with inhibitors underwent RS in a total of 5 joints and none required retreatment during the follow-up period. The patients who underwent a second RS procedure did not have factor inhibitors.

No uncontrolled bleeding, need for additional doses of clotting factor, radionuclide leakage, or local inflammatory reaction were observed during or after RS. The patients' mean follow-up time was 8.81 ± 4.87 years (median: 9.42 years, min-max: 1 - 22.58). During the follow-up period, one patient was diagnosed with acute myelocytic leukemia 15 months after the RS procedure. Malignancy was not detected in any other patient during follow-up.

The characteristics of the patients are presented in **Table 2**.

Table 2: Characteristics of the patients and radiosynovectomy (RS) procedures

Patient	Diagnosis	Age at the time of RS (years)	Date of RS (DMY)	Joint	Radionuclide Used
1	HA	12.9	01.06.2005	Left elbow	Re-186
2	HA	7.66	10.03.2006	Right elbow	Re-186
		8.75	13.04.2007	Left elbow	Re-186
		10.91	19.06.2009	Left elbow*	Re-186
		10.91	19.06.2009	Right tibiotalar	Re-186
		11.91	25.06.2010	Right tibiotalar*	Re-186
3	HA	6.83	10.03.2006	Right tibiotalar	Re-186
		7.91	13.04.2007	Left tibiotalar	Re-186
		10.08	19.06.2009	Right tibiotalar*	Re-186
		10.58	11.12.2009	Right first metatarsal	Re-186
4*	HA	26.3	20.04.2007	Left elbow	Re-186
5	HA	9.08	02.11.2007	Right knee	Re-186
6	HA	11.75	02.11.2007	Right elbow	Re-186
		11.75	02.11.2007	Right tibiotalar	Re-186
7	HA	5.08	02.11.2007	Right elbow	Y-90
8	HB*	12.33	31.10.2008	Left tibiotalar	Re-186
		14.33	01.10.2010	Right knee	Y-90
9	HA	19	11.12.2009	Left elbow	Re-186
10	HA	16	11.12.2009	Right elbow	Re-186
11	HA	16.41	11.12.2009	Right elbow	Re-186
12	HA	10.91	11.12.2009	Right elbow	Re-186
		10.91	11.12.2009	Right tibiotalar	Re-186
13	HA	26.33	24.09.2010	Left knee	Y-90
14	HA	17.75	01.10.2010	Right knee	Y-90
		17.75	01.10.2010	Left knee	Y-90
15	HA	11.5	16.12.2011	Left knee	Re-186
		11.5	16.12.2011	Right elbow	Re-186
		12	29.06.2012	Left knee*	Y-90
16*	HA	8.08	29.02.2010	Right knee	Y-90
		8.08	29.02.2010	Left knee	Y-90
17	HA	9.83	16.11.2012	Right tibiotalar	Re-186
18	HA	16.75	19.09.2014	Right elbow	Re-186

HA: Hemophilia A, HB: Hemophilia B, DMY: Day.Month.Year format, *: Inhibitor-positive, †: Joint undergoing repeat RS

DISCUSSION

Hemophilic arthropathy involves joint swelling, cartilage and bone damage, and the eventual development of osteoarthritis in the joint due to recurrent hemarthrosis (15). Early primary prophylaxis is the only approach that prevents arthropathy in hemophilia (16). Therefore, although early primary prophylaxis is the gold standard in hemophilia treatment to prevent joint damage caused by the effect of blood on the synovium and chondrocytes, it is not always an appropriate treatment or the most cost-effective treatment in the case of patients with inhibitors (3). Despite the fact that clotting factor products are covered by social insurance in Turkey, the development of hemarthrosis is common due to reasons such as treatment noncompliance, late initiation of treatment, or presence of inhibitors.

In synovitis, many mediators released by the synovial tissue trigger progressive arthropathy by accelerating cartilage and joint damage (6, 7). If synovitis cannot be treated in the early stage, permanent joint damage and disability at a young age is unavoidable in patients with hemophilia. A similar clinical presentation of chronic synovitis is seen in patients with rheumatoid arthritis. Five decades of experience using RS to treat this debilitating condition was transferred to the hemophilia population and due to the promising results, RS has been used as the current treatment method for chronic hemophilic synovitis since 2000 (8).

RS aims to reduce the chronic synovitis and recurrent hemarthrosis episodes that will eventually cause joint degeneration (hemophilic arthropathy) by injecting a radionuclide substance into the joint.

In patients who have two or more hemarthrosis episodes in the same joint within a period of six months, RS should be performed in experienced hemophilia centers as soon as possible after demonstrating chronic synovitis findings in the joint by synovitis MRI and/or ultrasound. RS can be repeated in patients who have two or more episodes of hemarthrosis within six months after the procedure. Treating recurrent articular bleeding early with clotting factor con-

centrates at an appropriate dose and frequency is of crucial importance. MRI is routinely used to detect joint damage and stage hemophilic arthropathy, to determine indication for RS, and to monitor treatment response (14, 17).

RS has several advantages compared to surgical synovectomy. It is an attractive treatment option for hemophilic patients with hemarthrosis because it is minimally invasive and easy to perform, does not require a long hospital stay, preserves joint range of motion, creates less need for additional doses of clotting factor concentrate, and offers a short rehabilitation period (9). In addition, as costs are highly dependent on length of hospital stay and need for clotting factor products, RS is less costly than surgical synovectomies (3). Considering the postoperative side effects, cost, and quality of life improvement, RS is regarded as an alternative to surgical synovectomy (1, 3). Erken et al. (18) published their results using Y-90 and reported no further bleeding episodes in 13 of 58 knee joints with hemophilic arthropathy at the end of the 7-year follow-up period. During the follow-up of these patients, the mean frequency of bleeding in the treated joints decreased from 4 per month to 2 per year. RS was reported to (12, 13) completely stop bleeding in 15% and reduce the number of bleeds in 80% of hemophilic patients over long-term follow-up.

Querol-Giner et al. (1) evaluated 174 RS procedures in 71 patients and showed that the number of bleeds before RS was 582 and decreased to 168 after the procedure ($P < 0.001$), whereas in patients who did not undergo RS, significant progression of arthropathy was observed in every joint ($P < 0.05$). Alioglu et al. (19) performed 37 RS procedures in the joints of 18 severe hemophilic patients with grade II or III synovitis and showed that the number of bleeds in ankle and elbow joints decreased significantly. None of the patients had major post-RS complications that required treatment.

Rodriguez-Merchan et al. (20) performed 500 RS procedures in 443 joints of 345 hemophilia patients diagnosed with chronic synovitis over a period of 38 years (1976 - 2013). They reported mean reductions of 64.1% in the number of hemarthrosis episodes, 69.4% in joint pain,

and 31.3% in synovitis grade. Koç et al. (21) performed RS in 51 joints of 22 inhibitor-positive hemophilia patients diagnosed with chronic hemophilic synovitis and reported that the mean frequency of bleeds in the treated joints decreased from 11.2 ± 6.2 (median: 9) during the 6 months before RS to 1.2 ± 2.8 (median: 0) in the first 6 months after RS ($P < 0.0001$). Their study (21) demonstrated that RS is an effective and safe intervention in hemophilia patients with inhibitors. In addition, they observed that the success rate of RS was lower in patients with more than 12 bleeding episodes within the last 6 months before the RS procedure. In the present study, bleeding control was achieved safely and effectively using bypassing agents in 5 different joints of 3 patients with inhibitors. No complications were observed in any of the procedures and no additional doses of clotting factors were required to ensure bleeding control. Furthermore, these patients did not need surgery or repeated RS in the treated joints during follow-up.

Kavaklı et al. (4) performed 105 RS procedures (56 knees, 24 elbows, 23 ankles, and 2 shoulder joints) on 65 patients (53 with severe hemophilia A, 12 with severe hemophilia B) in 4 years and used Y-90 for all joints. The patients had a mean age of 15 years and were followed for 2 years (range, 6 months - 3.5 years) after RS. Ten of the patients who underwent RS had high-titer inhibitors and RS was performed in 17 different joints in these patients. After 2 years of post-RS follow-up, all patients were evaluated and it was found that all of the treated joints improved significantly, with an 83% reduction in bleeding frequency. Successful outcomes were also achieved in the patients with inhibitors. In another study by Kavaklı et al. (11) a total of 63 RS procedures using Re-186 were performed in 49 patients. While the team always preferred Y-90 for knee joints, with this study they demonstrated the efficacy and reliability of Re-186 for mid-sized joints (elbow, ankle, and shoulder).

RS was performed on 32 joints in our center and there were no complications during or after the procedures. The mean follow-up time for our patients was 8.81 ± 4.87 years (median: 9.42

years, range: 1 - 22.58 years). No complications were observed during follow-up. The number of bleeds in the target joint decreased by at least 50% in all patients.

While RS appears to be a safe and simple therapeutic option in hemophilic synovitis, exposure to ionizing radiation is known to potentially cause chromosomal abnormalities, especially in young children. Although there have been recent reports of patients developing acute lymphoblastic leukemia within 1 year after RS, a causal relationship could not be established in these cases due to the presence of autoimmunity, radiation exposure, and the short interval to malignancy. Regarding chromosomal changes after RS, several authors showed that the doses of genotoxic radiation to the peripheral lymphocytes were not statistically significant. The available literature on the long-term cancer risk is limited; however, a retrospective study (22) including 2412 adult patients treated with RS revealed no increase in cancer risk compared to the general population. One of our patients developed acute myelocytic leukemia, but it is very difficult to determine the causal relationship between radionuclide substance use and malignancy.

No acute complications were observed in our patients due to the RS procedure, and no additional doses of medication were required to control bleeding, which is consistent with the literature.

During the period in which we were not able to procure Y-90 for knee joints, we used Re-186 in two knee joints and had to repeat RS with Y-90 in one of these joints. However, the treatment response in the other patient was sufficient. While the use of Y-90 for large joints and Re-186 for medium to small joints is ideal in RS, due to problems obtaining the ideal radionuclide, the procedure can be performed using other available substances at suitable doses to reduce hemarthrosis frequency.

By decreasing the frequency of bleeding, RS not only lowers costs associated with clotting factor products but also benefits the patient by reducing hospital length of stay, chronic joint sequelae, and the need for orthopedic surgery later in life. Decreasing the frequency of bleed-

ing episodes and preventing joint injuries will significantly increase the quality of life among hemophilic individuals and their social environment.

In conclusion, RS appears to be useful in reducing bleeding in hemophilic patients, including those with inhibitors, when administered before the appearance of signs of advanced hemophilic arthropathy.

REFERENCES

1. Querol-Giner M, Perez-Alenda S, Aguilar-Rodriguez M, et al. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2017;23(6):e497-e503.
2. Rodriguez-Merchan EC. Articular Bleeding in Hemophilia. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):21-4.
3. Rodriguez-Merchan EC. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Rev*. 2019;35:1-6.
4. Kavakli K, Aydogdu S, Omay SB, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*. 2006;12(1):28-35.
5. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017;23(4):511-20.
6. Ali T, Abou Fakher FH, Schved JF. Chemical vs. radioactive synoviorthesis for treatment of chronic haemophilic synovitis: Syrian experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):e573-e5.
7. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium(9)(0) citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-6.
8. Kachooei AR, Heidari A, Divband G, et al. Rhenium-188 radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: Evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-50.
9. Turkmen C, Kilicoglu O, Dikici F, et al. Survival analysis of Y-90 radiosynovectomy in the treatment of haemophilic synovitis of the knee: a 10-year retrospective review. *Haemophilia*. 2014;20(1):e45-50.
10. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. What patient, joint and isotope characteristics influence the response to radiosynovectomy in patients with haemophilia? *Haemophilia*. 2011;17(5):e990-8.
11. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia*. 2008;14(3):518-23.

- 12.** De La Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis. *Blood Transfus.* 2013;11(2):254-9.
- 13.** Rampersad AG, Shapiro AD, Rodriguez-Merchan EC, et al. Radiosynovectomy: review of the literature and report from two haemophilia treatment centers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5):465-70.
- 14.** Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia.* 2000;6(3):162-9.
- 15.** Rodriguez-Merchan EC. Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. *Blood Rev.* 2016;30(5):401-9.
- 16.** Teitel JM, Sholzberg M. Current status and future prospects for the prophylactic management of haemophilia patients with inhibitor antibodies. *Blood Rev.* 2013;27(2):103-9.
- 17.** Ozulker T, Ozulker F, Derin E, et al. The efficacy of magnetic resonance imaging and x-ray in the evaluation of response to radiosynovectomy in patients with haemophilic arthropathy. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2011;20(2):38-44.
- 18.** Erken EH. Radiocolloids in the management of haemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clinical orthopaedics and related research.* 1991(264):129-35.
- 19.** Alioglu B, Ozsoy H, Koca G, et al. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia.* 2010;16(6):932-6.
- 20.** Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res.* 2014;134(5):985-90.
- 21.** Koc B, Kilicoglu O, Turkmen C, Zulfikar B. Prognostic factors of radiosynovectomy in haemophilia patients with inhibitors: Survival analysis in a 19-year period. *Haemophilia.* 2020;26(5):855-60.
- 22.** Ozcan Z. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2014;23(1):1-4.

KORONER ARTER BAYPAS GERFT OPERASYONLARINDA KARDİYOPULMONER BAYPASTAN SONRA UYGULANAN FİBRİNOJEN İNFÜZYONUNUN KANAMA ÜZERİNE ETKİSİ: RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRMALI ÇALIŞMA

THE EFFECT OF FIBRINOGEN INFUSION APPLIED AFTER CARDIOPULMONARY BYPASS ON BLEEDING IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY: RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

Ümit ARSLAN¹, Ali İhsan TEKİN², Ferhat BORULU¹, Ziya YILDIZ³, Mehmet TORT⁴, Bilgehan ERKURT¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Kayseri Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

³Erzurum Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Açık kalp cerrahisinde ciddi bir sorun olmaya devam eden postoperatif kanamanın riskini azaltmak için uygulanan fibrinojen konsantrelerinin etkisi tartışmalıdır. Koroner arter baypas greftleme operasyonlarında (KABG) kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası uygulanan fibrinojen infüzyonunun postoperatif kanama üzerine etkisini sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya, KABG yapılan ve fibrinojen düzeyleri KPB sonrası 2.5 g/L altında ölçülen 67 hasta dahil edildi. Fibrinojen konsantrisi verilen 32 hastanın (Grup F; n=32 hasta) verileri, fibrinojen konsantrisi verilmeyen 35 hastanın verileri ile (Grup NF; n=35 hasta) karşılaştırıldı.

BULGULAR: KPB sonrası fibrinojen düzeylerini 2,5 g/L ve üzerine çıkarmak için hastalara fibrinojen konsantrisi uygulandı. KPB sonrası fibrinojen seviyeleri, her iki grup için preoperatif seviyelere göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.01$), ancak azalma oranı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0.321$). Grup F'deki hastalara $2,94\pm 0,91$ g fibrinojen uygulandı. Gruplar arası postoperatif drenaj hem 0-12 saat ($p=0,142$) hem de 12-24 saat ($p=0,309$) arasında anlamlı değildi.

SONUÇ: Fibrinojen konsantrisi, düşük plazma fibrinojen düzeylerini artıran ikincil etkilerle postoperatif drenaj miktarını azaltabilir ve pıhtılaşma fiziolojisinin düzelmesine katkıda bulunabilir. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için fibrinojen konsantrelerinin sadece kanama riski yüksek hastalarda ve KPB sonrası fibrinojen düzeyi <1.5 g/L'nin altında olan hastalarda kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Fibrinojen, Koroner arter baypas cerrahisi, Postoperatif kanama

ABSTRACT

OBJECTIVE: The effect of administered fibrinogen concentrates in reducing the risk of postoperative bleeding that remains a serious problem in open heart surgery is controversial. We aimed to present the effect of fibrinogen concentrates on postoperative bleeding applied after cardiopulmonary bypass (CPB) in coronary artery bypass grafting (CABG).

MATERIAL AND METHODS: 67 patients who underwent CABG and measured below 2.5 g / L fibrinogen after CPB were included in the study. Data of 32 patients (Group F; n=32 patients) who were given fibrinogen concentrate were compared with 35 patients (Group NF; n=35 patients) who were not given fibrinogen concentrate.

RESULTS: After CPB, fibrinogen concentrate was applied to patients in order to increase fibrinogen levels to 2.5 g/L and above. For both groups, fibrinogen levels decreased significantly after CPB compared to preoperative levels ($p<0.01$), however, there was no difference between the groups in terms of reduction rate ($p = 0.321$). 2.94 ± 0.91 g fibrinogen was administered to the patients in Group F. Postoperative drainage between the groups was not significant in both the 0-12 hour period ($p=0.142$) and 12-24 hour period ($p = 0.309$).

CONCLUSIONS: Fibrinogen concentrate may reduce the amount of postoperative drainage with secondary effects which increased low plasma fibrinogen levels and contributes to recovery of coagulation physiology. However, because this decrease was not statistically significant, we think that fibrinogen concentrates should be used only in patients with a high risk of bleeding and in patients with fibrinogen levels below <1.5 g/L after CPB.

KEYWORDS: Fibrinogen, Coronary artery bypass graft, Postoperative bleeding

Geliş Tarihi / Received: 25.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 18.12.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Ümit ARSLAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: kvcumit@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0695-5089, 0000-0002-1509-1772, 0000-0001-9731-9998, 0000-0002-8631-9535, 0000-0001-8414-3751, 0000-0002-8771-3112

Etik Kurul / Ethical Committee: Erzurum Atatürk University Faculty of Medicine Ethics Committee (20.05.2014/10-49).

INTRODUCTION

Fibrinogen, which is synthesized in the liver and is an acute phase reactant, plays an important role in coagulation due to its effect on platelet activation and insoluble clot form (1). Many factors such as the foreign surface effect of cardiopulmonary bypass (CPB) circuits used in cardiac surgery, CPB-related reactions, hypothermia and hemodilution lead to a decrease in fibrinogen levels (2). The relationship between fibrinogen levels and the amount of postoperative bleeding has been described in the literature (3). However, the determinants of bleeding in open heart surgery are multifactorial and especially CPB causes abnormalities in the hemostasis system, making hemostasis management difficult (3,4). On the other hand, bleeding-related reoperation and massive blood transfusion increase both mortality and morbidity rates, and prolonged hospital stay (5). Today, specific coagulation factor concentrates are widely used to facilitate hemostatic strategies and reduce allogeneic blood use. Especially fibrinogen concentrate is preferred more frequently because of the low risk of contamination (6). In fact, the use of fibrinogen concentrates has become popular after the first pilot study proving that postoperative bleeding rates can be reduced (7). In the literature, the results of studies on the effect of fibrinogen concentrate on postoperative bleeding are controversial (7-9). However, fibrinogen concentrate was used in different doses in these studies.

In this study, we aimed to investigate whether the amount of postoperative bleeding is statistically significant compared to patients with or without fibrinogen concentrate, based on the fibrinogen levels measured immediately after CPB.

MATERIAL AND METHODS

The patients were informed about the use of fibrinogen in the preoperative period. Between June 2014 and June 2016, 67 patients who underwent CPB with CPB and had fibrinogen levels below 2.5 g/L just after CPB were included in the study. These patients were divided into two groups as 32 patients who were given fibrinogen concentrate (Group F; n=32 patients)

and 35 patients who were not given fibrinogen concentrate (Group NF; n=35 patients). Patients under 18 years of age, bleeding diathesis, history of anticoagulant medication in the last 7 days, patients with chronic kidney failure, percutaneous coronary intervention (PCI) in the last month, patients with mechanical support device applied preoperatively or postoperatively, patients which died early or without CPB and emergency surgical procedures were excluded from the study.

As the demographic findings and laboratory tests of the patients, HbA1c (%), blood urea nitrogen (BUN, mg/dL), creatinine (Cr; mg/dL), hemoglobin (Hb; g/L), hematocrit (Htc;%), platelet number (PLT, cell/ μ L), partial thromboplastin time (aPTT, seconds), prothrombin time (PT, seconds), international normalized rate (INR,%), aspartate aminotransferase (AST, U/L), alanine aminotransferase (ALT, U/L) and fibrinogen (g/L) values were recorded.

Fibrinogen (g/L) levels were measured in the preoperative period, immediately after CPB and at the 12th and 24th hours of postoperative follow-up with the Clauss method, and the results of the fibrinogen value studied in an average of 10 minutes with this method were obtained within 15 minutes via the electronic patient file system of our hospital. Fibrinogen threshold value after CPB was accepted as 2.5 g/L (10). In order to increase the fibrinogen levels below the threshold value defined as the target level to 2.5 g/L and above, patients were administered fibrinogen concentrate (Haemocomplettan©P CSLBehring, Marburg, Germany) by weight. The fibrinogen concentrate dose was calculated with the formula below based on the fibrinogen value measured immediately after (11) CPB:

$$\text{Fibrinogen dose } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) = \frac{[\text{Target level(g/L)} - \text{Measured level(g/L)}]}{0.017}$$

The dose of fibrinogen concentrate determined by weight was given as an intravenous infusion within 15 minutes by dissolving with 50 ml of saline before the sternum was closed.

Surgical procedures were performed with CPB. CPB performed with a membrane oxygenator and non-pulsatile roller pump was maintained under moderate hypothermia (rectal tempera-

ture 32-340C) with an average arterial pressure of 60-80 mmHg and activated clotting time (ACT)>480 seconds. When the CPB was terminated, the effect of heparin was neutralized with protamine sulfate with 1: 1 ratio.

In the postoperative period, laboratory values and the amount of drainage from the chest tubes were recorded. The first 12-hour drainage amount postoperatively, according to Universal Definition of Perioperative Bleeding criteria (12); defined as mild (600-800 ml), moderate (801-1000 ml) and heavy (≥ 1000 ml) bleeding. The count of erythrocyte suspensions, fresh frozen plasma and platelet suspensions administered to the patients during their hospitalization were recorded.

Ethical Committee

This retrospective comparative study was approved by the ethics committee of our hospital (decision 20.05.2014/10-49), in accordance with the Helsinki Declaration Principles and patient information was obtained from the patient files of our clinic.

Statistical Analysis

Data analyzes were performed with the IBM® SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 program. Suitability of variables to normal distribution was determined by Shapiro-Wilk test. Variables that are suitable for normal distribution are given as mean \pm standard deviation, and variables that are not suitable are given as median. Categorical variables were given in frequency (percent). Student t test was used for continuous numerical data and chi-square test was used for categorical data. In the evaluation of repeated measurements, two-way analysis of variance (Repeated Measures two-way ANOVA) and Bonferroni correction were used for repeated measurements for variables suitable for normal distribution. The quantities of changes that do not fit the normal distribution were compared with the Mann Whitney U test and Paired-samples t test. The relationship between postoperative bleeding amount and applied fibrinogen concentrate was evaluated by Post-hoc analysis. Situations where P values were below 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The demographic and clinical features of the patients are given in **Table 1**. The average age of 32 patients (Male/Female; 23/9) in Group F was 63.5 ± 7.3 years and the average age of 35 patients (Male/Female; 25/10) in Group NF was 64.2 ± 9.8 years. There was no difference between the groups in terms of age ($p = 0.736$), gender distribution ($p = 0.968$), weight ($p = 0.576$), ejection fraction (EF; $p = 0.646$) and Euroscore II values ($p = 0.121$). 25 of 33 diabetic patients were on insulin therapy. None of the patients had bleeding diathesis, kidney failure, acute myocardial infarction and a history of PCI in the past month.

Table 1: Demographic and clinical features of patients

	Group F (n=32)	Group NF (n=35)	p value
Age, years	63.5 \pm 7.3	64.2 \pm 9.8	0.736
Male, n, %	23(71.9%)	25 (71.4%)	0.592
Patient weight, kg	76.0 \pm 8.7	77.1 \pm 8.2	0.576
Smoker	14 (43.8%)	15 (42.9%)	0.941
DM	14 (43.8%)	19 (54.3%)	0.389
HT	16 (50%)	17 (48.6%)	0.907
COPD	8 (25%)	10 (28.6)	0.742
EF, %	52.7 \pm 8.7	51.8 \pm 8.5	0.646
Hb, g/dL	15.1 \pm 1.0	14.9 \pm 0.7	0.328
Htc, %	45.6 \pm 4.3	44.3 \pm 3.0	0.135
PLT, hücre/ μ L	250.9 \pm 56.6	251.1 \pm 63.3	0.994
BUN, mg/dL	16.5 \pm 5.8	17.1 \pm 3.9	0.821
Cr, mg/dL	0.91 \pm 0.1	0.95 \pm 0.3	0.386
ALT, U/L	23.5 \pm 8.7	22.6 \pm 8.9	0.977
AST, U/L	20.1 \pm 8.5	19.6 \pm 8.1	0.950
aPTT, second	28.4 \pm 4.1	28.5 \pm 5.3	0.970
PT, second	14.8 \pm 2.8	14.5 \pm 3.4	0.666
INR, %	1.02 \pm 0.08	1.03 \pm 0.09	0.596
HbA1c, %	6.5 \pm 1.7	6.7 \pm 1.5	0.425
Fibrinogen, g/L	3.42 \pm 0.38	3.37 \pm 0.35	0.585
Euroscore II	1.87 \pm 0.85	1.58 \pm 0.97	0.121
CPB duration, minutes	83.6 \pm 14.0	80.2 \pm 12.9	0.310
Distal anastomosis number	3.4 \pm 0.8	3.3 \pm 0.7	0.393

DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EF, ejection fraction of left ventricle; Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit; PLT, platelet; BUN, blood urine nitrogen; Cr, creatinin; ALT, alanin aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; aPTT, activated partial thromboplastin time; PT, prothrombin time; INR, international normalized rate

Patients were operated by the same team. Between groups, the duration of CPB (83.6 ± 14.0 vs 80.2 ± 12.9 minutes, $p=0.310$, respectively) and the number of distal anastomoses (3.4 ± 0.8 vs 3.3 ± 0.7 , $p=0.393$, respectively) were similar. After CPB, fibrinogen values were significantly decreased in both groups compared to preoperative values ($p < 0.01$). The reduction rate of fibrinogen was similar in comparison between groups (Mann-Whitney test corrected value; $p = 0.321$) (**Table 2**).

Table 2: Fibrinogen values by time

Time	Group F, n=32	p*	Group NF, n=35	P*	Difference between two groups	p _z value
Preoperative value	3.42 \pm 0.38		3.37 \pm 0.35		0.58 \pm 0.1	0.585
Post-CPB value (Min-max)	1.90 \pm 0.24 (1.45-2.41)	<0.01	1.95 \pm 0.25 (1.22-2.35)	<0.01	0.05 \pm 0.3	0.321
Postoperative value						
12. hour	3.29 \pm 0.29		2.77 \pm 0.28		0.53 \pm 0.3	<0.01
24. hour	4.18 \pm 0.38	<0.01	3.64 \pm 0.34	<0.01	0.54 \pm 0.5	<0.01

CPB, cardiopulmonary bypass; p*, value compared within groups; p_z, comparison value between two groups

It was observed that fibrinogen values decreased more as the duration of CPB increased ($p < 0.01$). According to the fibrinogen values measured after CPB, 2.94 ± 0.91 g fibrinogen concentrate was administered to Group F patients according to the formula (mg/kg). Fibrinogen levels measured after CPB were compared with values measured at 12th and 24th hours postoperatively. According to the values measured after CPB, the increase in fibrinogen values at the 12th and 24th hours was significant for both groups ($p < 0.01$), however, in the comparison between groups, the increase in fibrinogen value was greater for Group F Table 2.

In the postoperative period, drainage amounts from the mediastinum and thorax tubes were evaluated for the first 12 hours (0-12) and 12-24 hours in milliliters. Although the amount of drainage was lower in both follow-ups in Group F, there was no significant difference. Drainage amounts were 476.5 ± 219.5 ml in Group F and 554.2 ± 241.4 ml in Group NF ($p = 0.142$) in the first 12 hours and 228.1 ± 82.2 ml in Group F and 248.5 ± 80.8 ml in Group NF between 12 - 24 hours ($p = 0.309$). In addition, in the regression analysis; no correlation was found between the increase in fibrinogen level and the amount of drainage in the first 12 hours ($p = 0.433$) and at 12-24 hours ($p = 0.531$). In post-hoc regression analysis, prolonged aPTT values were associated with postoperative drainage rate (Odds Ratio 0.53; $p < 0.01$). It was noted that platelet count ($p = 0.028$) and aPTT time ($p = 0.033$) improved faster than Group NF in the fibrinogen group. In addition, there was no difference in erythrocyte suspension ($p = 0.169$), fresh frozen plasma ($p = 0.370$) and platelet suspension ($p = 0.314$) used in both groups. Two patients in Group F and five patients in Group NF were revised within 12 hours postoperatively due to heavy bleeding (≥ 1000 ml) ($p = 0.253$) (Table 3). Although there is no statistical difference, this may point to the role of fibrinogen in the coagulation cascade and that bleeding may be multifactorial.

Allergic reaction, thrombotic event and myocardial infarction did not occur in any patient.

Table 3: Postoperative features of patients

	Group F, n=32	Group NF, n=35	p value
Drainage, ml			
0-12 hour	476.5±219.5	554.2±241.4	0.142
12-24. hour	228.1±82.2	248.5±80.8	0.309
Hb, g/dL			
0-12. hour	9.7±1.0	9.4±1.1	0.160
12-24. hour	10.3±0.5	10.0±0.6	0.322
Htc, %			
0-12. hour	28.3±2.7	27.4±2.5	0.149
12-24. hour	31.2±3.4	30.5±3.1	0.216
PLT, cell/μL			
0-12. hour	148.7±55.3	139.8±49.5	0.028
12-24. hour	163.6±72.4	151.3±52.8	0.041
aPTT, second			
0-12. hour	39.4±10.8	46.2±16.7	0.033
12-24. hour	29.1±8.3	37.5±12.1	0.039
PT, second			
0-12. hour	19.9±3.7	23.6±4.2	0.090
12-24. hour	15.6±2.4	18.2±3.1	0.106
ES	1.56±0.7	1.71±0.5	0.169
FFP	2.4±1	2.6±0.7	0.370
PS	0.16±0.3	0.2±0.4	0.314
Revision, n, %	2 (6.2%)	5 (14.2%)	0.253

Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit; PLT, platelet, aPTT, activated partial thromboplastin time; PT, prothrombin time; ES, erythrocyte suspension; FFP, fresh frozen plasma; PS, platelet suspension

DISCUSSION

This study showed that plasma fibrinogen levels were significantly reduced after CPB, and a faster increase in fibrinogen levels was achieved with the administered fibrinogen concentrate ($p < 0.01$), but had no statistically significant effect on bleeding in the postoperative period ($p = 0.142$ for the first 12 hours).

Postoperative bleeding continues to be an important condition since it increases morbidity rates, the number of uses of allogeneic blood products and hospital costs in open heart surgery, as well as causing more than half of re-operations (13, 14). Therefore, preventive measures such as autologous blood transfusion, antifibrinolytic agents and coagulation factor concentrates have been developed to prevent complications of bleeding (6, 15, 16).

It is critical in fibrinogen coagulation and it is recommended to maintain plasma levels above 1.5 g / L (17). Causes such as foreign surface effect of CPB, hemodilution and consumption coagulopathy cause a decrease in fibrinogen levels (3, 9, 16). In addition, the first coagulation factor affected by major bleeding is fibrinogen (18). This has made the use of fibrinogen, a coagulation factor concentrate, popular in patients undergoing cardiac surgery (6, 7, 19). Ternström et al. (20) stated that fibrinogen operations before the next two hours, but after 24 hours

were reduced to about 50% of said increased expression. in coronary artery bypass surgery with CPB, Momeni et al.,(21). Emphasized that fibrinogen levels decreased significantly after CPB and when the patient came to the intensive care unit compared to off-pump CABG. We obtained similar results in our study. It was found that the fibrinogen levels of all patients decreased after the CPB compared to the preoperative values ($p < 0.01$) and in the correlation analysis, this decrease was associated with the duration of the CPB ($p < 0.01$). In the 12th and 24th hour measurements, it was observed that the fibrinogen level increased and this increase was higher in the group given the fibrinogen concentrate (Group F) ($p < 0.01$).

Although it has been shown in many studies that the decrease in fibrinogen levels is associated with postoperative bleeding, in the meta-analysis published by Gielen et al., (2), it was stated that there was weak-moderate correlation (22). Alagha et al., (23) emphasized that fibrinogen levels below 3.1 g/L were associated with bleeding in their measurements in 550 patients undergoing CABG. Ranucci et al. (10) reported the fibrinogen threshold value as 2.5 g/L. Kindo et al. (5), published that fibrinogen values measured in the postoperative early period were more important in determining the risk of bleeding. In our study, we accepted the fibrinogen threshold value of 2.5 g/L. In group NF, although the average fibrinogen levels after KPB decreased below 2 g/L (1.95 ± 0.25), we did not detect correlation with the amount of drainage ($p=0.448$ for the first 12 hours; $p=0.509$ for 12-24 hours). This may possibly be due to the corrective effect of fibrinogen in coagulation physiology, such as the fibrinogen's significant increase in the first 12 hours in the postoperative period, the reduction of aPTT times ($p < 0.05$) and the increase in the number of PLT ($p < 0.05$) (24).

After the first pilot study (7) investigating the effect of exogenous fibrinogen on postoperative bleeding in coronary bypass graft operation fibrinogen concentrates have started to be used in many areas of open heart surgery (9, 19, 25).

In terms of the homogeneity of the study, we included only patients who underwent CABG.

There is no exact information or guideline in the literature about the dose of fibrinogen to be administered (26). In the guide published by the European Society of Anesthesiology in 2017, the starting dose of fibrinogen concentrate was defined as 25-50 mg/kg as the level of evidence '2C'. (27). Karlsson et al. (7), used 2 g of fibrinogen concentrate preoperatively in twenty disease pilot studies, while Sadeghi et al. (28) applied 1 g of fibrinogen 30 minutes before anesthesia induction. Solomon et al [9] and Rahe-Meyer et al. (29) suggested using high-dose (average 5-8 g) fibrinogen to reduce the risk of bleeding in open heart surgery, but their studies do not include isolated CABG. We used the fibrinogen dosage formula stated in the manufacturer's package and FDA (Food and Drug Administration) based on the fibrinogen levels after CPB. Accordingly, we administered an average of 2.94 ± 0.91 g fibrinogen concentrate in Group F. This dose we administered increased the fibrinogen level faster for Group F, and this increased value was found to be more significant than Group NF (the difference between groups for the 12th hour measurement was 0.53 ± 0.3 g; $p < 0.01$).

Although there was a significant increase in fibrinogen levels and less drainage in group F, no statistical difference was found between the two groups (Table 3). Our results are compatible with the results of some studies mentioned in the literature (30 - 32).

Lupu et al. (33), stated that 1 gr fibrinogen concentrates administered in their retrospective studies did not affect bleeding. The long duration of CPB in patients who administered fibrinogen suggests that it could not provide sufficient increase in fibrinogen levels. Bilecen et al. (28) attributed the 2 gr dose of fibrinogen not to be effective for postoperative bleeding, the application of the fibrinogen dose at low doses, and the low doses of fibrinogen not showing enough hemostatic effects. Rahe-Meyer et al. (34), in the REPLACE studies, described the high dose fibrinogen applied after CPB as an unexpected finding that unlike previous studies, the amount of bleeding and the use of allogeneic blood was ineffective. In our study, we administered a fibrinogen concentrate to exceed the target value by weight. In Group F, although not statistically significant, less drainage than the group without fibrinogen suggests that fib-

rinogen acts as a major factor in the coagulation pathway. Because fibrinogen concentrate causes rapid rise of plasma fibrinogen levels and increases both clot formation rate and clot strength (24, 34).

In our post-hoc regression analysis, we found that prolonged aPTT values increased postoperative drainage risk (Odds Ratio 0.53; $p < 0.01$). The shorter aPTT duration ($p < 0.05$) and higher platelet count ($p < 0.05$) in the fibrinogen-treated group support that fibrinogen may contribute with secondary effects on the amount of drainage (9, 30). The fact that Ranucci et al. (35) stated that the amount of bleeding was lower in thrombocytopenic patients with high fibrinogen levels supports this situation. Fibrinogen plays an important role in binding FXIII to clot stabilization and has a central role in platelet activation and aggregation by binding to the platelet glycoprotein receptor GPIIb/IIIa (36). Although there was no difference in the amount of drainage, the drainage rate in Group F was lower than in group NF. (476.5 ± 219.5 and 554.2 ± 241.4 for the first 12 hours; 228.1 ± 82.2 and 248.5 ± 80.8 for the 12-24 hours, respectively).

There are some important factors that limit this study. These are the study's retrospective and low number of patients, the application of fibrinogen dose by calculating the target fibrinogen level with the help of a formula without using fibroelostometry (ROTEM, FIBTEM MCF; EXTEM CT vb.) (37). Due to the expensive fibrinogen concentrates, we determined the target fibrinogen value to be 2.5 g/L and therefore having to use less dose of fibrinogen may have affected the results of the study. We believe that prospective studies with different threshold values will be more beneficial.

Fibrinogen level decreases significantly in patients undergoing CPB compared to preoperative values. We believe that the fibrinogen concentrate can reduce the amount of drainage by secondary effect, contributing to increased plasma fibrinogen levels and rapid recovery of coagulation physiology. According to the results of this study, although we do not encounter side effects with the use of fibrinogen, we

think that it should be used only in patients with a high risk of bleeding and with a fibrinogen level < 1.5 g/L after CPB, since the cost of the drug will increase hospital costs.

REFERENCES

1. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids*. 2005;40(12):1215-20.
2. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014;18:292-9.
3. Ucar HI, Oc M, Tok M, et al. Preoperative Fibrinogen Levels as a Predictor of Postoperative Bleeding after Open Heart Surgery. *The Heart Surgery Forum*. 2007;10(5):392-6.
4. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med*. 2004;30:1873-81.
5. Kindo M, Minh TM, Gerelli S, et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thrombosis Research*. 2014;134(2):360-8.
6. Cardoso TAAM, Neto CN, Silva CGS, et al. Use of lyophilized fibrinogen concentrate in cardiac surgery: a systematic review. *Heart, Lung and Vessels*. 2015;7(1):47-53.
7. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb. Haemost.* 2009;102:137-44.
8. Jeppsson A, Waldén K, Roman-Emanuel C, et al. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: A randomized controlled study. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(2):208-14.
9. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2010;104(5):555-62.
10. Ranucci M, Jeppsson A, Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(4):427-33.
11. <https://www.fda.gov/downloads/Biolog...inonatedPlasmaProducts/ucm094006.pdf> Erişim Tarihi: 13.12.2016.
12. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1458-63.

- 13.** Ateş M, Kayacıoğlu İ, Şaşkın H ve ark. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama Nedeniyle Yapılan Revizyon Ameliyatları (2 Yıllık İzlem). *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* 2003;11:207-10.
- 14.** Pavie A, Szefer J, Leger P, Gandjbakhch I. Preventing, minimizing, and managing postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:705-10.
- 15.** Kurnaz F, Ulaş T. Antifibrinolitik Ajanlar. *Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics.* 2016;9(4):63-7.
- 16.** Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost.* 2005;93:1101-7.
- 17.** Levy HJ, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion.* 2014;54(5):1389-405.
- 18.** Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma- or red cell concentrates. *Anesth Analg.* 1995;81(2):360-5.
- 19.** Esmaeelzadeh M, Amini Sh, Soltani Gh, et al. Exogenous Fibrinogen Pertains Beneficial Effects in Managing Post-Cardiac Surgery Bleeding: A Randomized Clinical Trial. *J Cardiothorac Med.* 2016;4(3):474-9.
- 20.** Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study. *Thromb Res.* 2010;126(2):128-33.
- 21.** Momeni M, Carlier C, Baele P, et al. Fibrinogen Concentration Significantly Decreases After On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Point-of-Care ROTEM Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2013;27(1):5-11.
- 22.** Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusions after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion.* 2008;48:2152-8.
- 23.** Alagha S, Songur M, Avci T, et al. Association of preoperative plasma fibrinogen level with postoperative bleeding after on-pump coronary bypass surgery: does plasma fibrinogen level affect the amount of postoperative bleeding? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2018;27:671-6.
- 24.** Kamath S, Lip Gyh. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med.* 2003;96:711-29.
- 25.** Ranucci M, Pistuddi V, Baryshnikova E, et al. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:78-85.
- 26.** Ranucci M. Fibrinogen supplementation in cardiac surgery: where are we now and where are we going? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(1):1-4.
- 27.** Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:332-95.
- 28.** Sadeghi M, Atefyekta R, Azimaraghi O, et al. A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014;64(4):253-7.
- 29.** Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology.* 2013;118:40-50.
- 30.** Bilecen S, Peelen LM, Kalkman CJ, et al. Fibrinogen concentrate therapy in complex cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(1):12-7.
- 31.** Jeppsson A, Waldén K, Roman-Emanuel C, et al. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: A randomized controlled study. *Br J Anaesth.* 2016;116(2):208-14.
- 32.** Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, et al. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1519-26.
- 33.** Lupu LM, Rebaine Z, Lhotel L, et al. Low-dose Human Fibrinogen is not Effective in Decreasing Postoperative Bleeding and Transfusion Requirements during Cardiac Surgery in Case of Concomitant Clinical Bleeding and Low FIBTEM Values: A Retrospective Matched Study. *Ann Card Anaesth.* 2018;21(3):262-9.
- 34.** Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth.* 2016;117(1):41-51.
- 35.** Ranucci M, Baryshnikova E, Ranucci M, et al. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *International Journal of Cardiology.* 2017;219:96-100.
- 36.** Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2007 May;5(5):1019-25.
- 37.** Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002066.

ANJİYOTENSİN II'NİN YÜKSEK GLUKOZLU ORTAMDA VASKÜLER DÜZ KAS HÜCRE PROLİFERASYONUNA ETKİSİ

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN II ON VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL PROLIFERATION IN HIGH GLUCOSE MEDIA

Mustafa KIRÇA

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Anjiyotensin II (Ang II)'nin damar duvarındaki asıl hedefi vasküler düz kas hücreleri (VDKH)'dir. Bu hücrelerin proliferasyonunu uyararak ateroskleroz ve hipertansiyon patogenezi katılır. Yüksek konsantrasyondaki glukoz (YG) da bu hücrelerde proliferasyonu artırarak diyabetlilerde görülen hızlandırılmış ateroskleroz sürecine katkıda bulunur. Bununla birlikte karşıt görüşte çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada Ang II ve YG'un VDKH proliferasyonuna etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla düşük glukoz (DG, 5,5 mM) ve yüksek glukoz (YG, 25 mM) ortamında Ang II'nin 24, 48 ve 72 saat sonunda VDKH proliferasyonuna etkisi incelendi. Ayrıca Ang II uyarımlı proliferasyonda AT1R inhibitörleri telmisartan ve irbesartana ek olarak p38 ve ERK1/2 MAPK ve NF-κB rolleri araştırıldı. Son olarak proliferasyon verisini desteklemek için Ang II uyarımlı ERK1/2 MAPK fosforilasyonu ölçüldü.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada sıçan aortundan izole edilen primer VDKH kullanıldı. Proliferasyon, Wst-1 tuzu kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. ERK1/2 MAPK fosforilasyonu western blot yöntemiyle belirlendi.

BULGULAR: Ang II ve YG tek başına uygulandığında en yüksek proliferasyon 24 saat sonunda gözlemlendi. DG ortamında Ang II'nin proliferasyonu yaklaşık 1.7 kat, YG'un ise 1.5 kat artırdığı belirlendi. Ang II'nin YG ile 48 saat uygulanması hücre proliferasyonunu %25 daha fazla artırdı. Telmisartan ve irbesartan Ang II uyarımlı artmış proliferasyonu baskıladı. NF-κB inhibisyonunun önemli oranda artmış VDKH proliferasyonu ile sonuçlandığı tespit edildi. P38 ve ERK1/2 MAPK inhibisyonu ile proliferasyonun azaldığı gözlemlendi. Son olarak proliferasyon ölçümlerine paralel şekilde Ang II ve YG'un ERK1/2 MAPK fosforilasyonunu artırdığı bulundu.

SONUÇ: Ang II ve YG uygulanması VDKH'nde proliferasyonu 48 saat sonunda sinerjistik olarak artırır. NF-κB inhibisyonu VDKH'nde artmış proliferasyon ile sonuçlanabilir. Kanseri ve inflamatuvar hastalıklar gibi farklı birçok alanda uygulama sahası bulan NF-κB inhibitörlerinin kullanımının aterosklerozda önemli rol oynayan VDKH proliferasyonu gibi istenmeyen etkileri olabileceği dikkate alınmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Anjiyotensin II, NF-κB, Proliferasyon, Vasküler düz kas hücresi, Yüksek glukoz

ABSTRACT

OBJECTIVE: The main target of angiotensin II (Ang II) is vascular smooth muscle cell (VSMC) on the vascular wall. It contributes to atherosclerosis and hypertension pathogenesis by inducing the proliferation of these cells. Also, high glucose (HG) concentration contributes to accelerated atherosclerosis, observed in diabetics, by triggering the proliferation of these cells. However, studies those asserting an opposing argument are present. In this study, the aim was to determine the roles of Ang II and HG on VSMCs proliferation. To do this, Ang II's effect on VSMC proliferation under low glucose (LG) or HG for 24, 48, and 72 hours was investigated. Moreover, p38 and ERK1/2 MAPKs and NF-κB roles in addition to the effects of AT1R inhibitors telmisartan and irbesartan were explored in Ang II-induced proliferation. Lastly, Ang II-induced ERK1/2 MAPK phosphorylation was determined to support proliferation data.

MATERIAL AND METHODS: Primary VSMCs isolated from rat aorta were used in the study. Proliferation was spectrophotometrically measured by using Wst-1 salt. ERK1/2 MAPK phosphorylation was determined by the western blot method.

RESULTS: The highest proliferation rate was observed at the end of 24 h when Ang II and HG were applied individually. It was observed that Ang II increased the proliferation approx. 1.7 times, and HG 1.5 times under LG media. Application of Ang II with HG yielded 25% more proliferation after 48 h. Telmisartan and irbesartan suppressed Ang II-induced augmented proliferation. Inhibition of NF-κB resulted in a dramatic increase in VSMCs proliferation. Inhibition of p38 and ERK1/2 MAPKs decreased proliferation. Finally, Ang II and HG alone enhanced ERK1/2 MAPK phosphorylation.

CONCLUSIONS: Ang II and HG treatment synergistically increase VSMC proliferation after 48 h. The inhibition of NF-κB might result in augmented VSMC proliferation. NF-κB inhibitors could be applied in different areas like cancer and inflammatory diseases, hence it should be noted that they could have undesired effects such as VSMC proliferation which plays an essential role in atherosclerosis.

KEYWORDS: Angiotensin II, NF-κB, Proliferation, Vascular smooth muscle cell, High glucose

Geliş Tarihi / Received: 03.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 18.12.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş. Gör. Dr. Mustafa KIRÇA

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

E-mail: mustafa.kirca@ksbu.edu.tr

Orcid No : 0000-0002-2959-1735

Etik Kurul / Ethical Committee: Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (23.05.2016/38).

GİRİŞ

Vasküler patolojilerle ilişkisi uzun yıllardır bilinen anjiyotensin II (Ang II) molekülünün ana hedefi damar yapısında yer alarak (patofizyolojik olaylara katılan vasküler düz kas hücreleridir (VDKH) (1, 2). Hücre membranındaki Ang II tip 1 reseptöre (AT1R) bağlanarak hücre içi sinyal yollarını uyarmak suretiyle VDKH proliferasyonuna yol açmakta ve ateroskleroz gelişimine katkı sunmaktadır. Diğer önemli bir husus ise diyabetli hastalardaki hızlandırılmış ateroskleroz sürecidir. Bu tablonun altında da artmış VDKH proliferasyonu yatmaktadır (3, 4). Yüksek kan glukozu bu etkiden sorumlu görülmekte ve ayrıca Ang II üretimini artırdığı da bilinmektedir (5). Dolayısıyla düşük glukoz (DG) yerine yüksek glukozun (YG) olduğu bir ortamda Ang II'nin VDKH proliferasyonuna etkisi daha güçlü olabilir.

Ang II ve yüksek glukoz hücrelerde proliferasyonu artırmakta, bu artışta mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ailesi üyelerinden p38 ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar 1 ve 2 (ERK1/2) MAPK aktivasyonu rol oynuyor gözükmektedir (6). Ang II'nin Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu yaptığı (7), benzer şekilde yüksek glukozun da NF- κ B'yi uyardığı VDKH'nde gösterilmiştir (8). Fakat bu ilişkiler kesinlik kazanmamıştır. Ang II'nin hücrelerde bu etkiyi yaratmadığını söyleyen çalışmalar olduğu gibi YG'un proliferasyonu azalttığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (9 - 11).

Bu amaçla çalışmamda DG ve YG ortamında Ang II'nin 24, 48 ve 72 saat sonunda VDKH proliferasyonuna etkisi incelendi. Ayrıca Ang II uyarımlı proliferasyonda AT1R antagonistleri telmisartan ve irbesartan etkisi ve bu iki ajanın proliferasyonu önleme yönünden birbirine karşı herhangi bir üstünlüğü olup olmadığı araştırıldı. Son olarak NF- κ B, p38 ve ERK1/2 MAPK'ın proliferasyonda rol alıp almadığı inhibitörleri üzerinden sorgulandı. Ang II ve YG uyarımı sonrası ERK1/2 MAPK fosforilasyonu belirlenerek proliferasyon verileri desteklendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasallar

HEPES, elastaz, kollejenaz, penisilin-streptomisin, Tris-HCl, SDS, telmisartan, irbesartan, BSA ve

Ang II Sigma'dan (St. Louis, MO, ABD), Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) hücre medyumunu ve fetal sığır serumu Pan Biotech'den (Aidenbach, Almanya), NF- κ B inhibitörü JSH-23 Cayman Chemical'dan (Ann Arbor, MI, ABD), ERK1/2 (p44/42) MAPK inhibitörü PD98059 ve p38 MAPK inhibitörü SB203580 Invitrogen'den (Carlsbad, CA, ABD), ERK1/2 MAPK primer antikor (Thr202 ve Tyr204) ve HRP-bağlı sekonder antikor Cell Signaling Technology'den (Danvers, MA, ABD) satın alındı. Süt tozu Biorad'dan (Hercules, Kaliforniya, ABD), developer ve fiksatif solüsyonu Ilford'dan (Mobberley, İngiltere), hücre proliferasyon reaktifi Wst-1 tuzu Roche'dan (Basel, İsviçre) temin edildi.

Hücre Kültürü

VDKH, erkek Wistar sıçan torasik aortundan daha önce tarif edildiği şekilde izole edilmiştir (12). VDKH %10 (v/v) fetal sığır serumu, 100 IU/mL penisilin ve 100 μ g/mL streptomisin ile desteklenen DMEM ile beslendi. 3-5 nolu pasajlar deneylerde kullanıldı. %80 doluluk oranına ulaşan hücreler deney öncesi gün en az gece boyu serum içermeyen medyum ile inkübasyona bırakıldı. Ang II steril su ile çözüldü ve deneylerde 100 nM konsantrasyonda kullanıldı. İnhibitörlü deneylerde uyarın verilmeyen en az 30 dakika önce inhibitörler uygulandı. İnhibitörlerin tamamı DMSO ile çözüldü ve şu konsantrasyonlarda kullanıldı: Telmisartan, irbesartan ve SB203580 10 μ M; PD98059 ve JSH-23 20 μ M. DG medyum 5,5 mM glukoz, YG medyum ise 25 mM glukoz içerir.

Proliferasyon Ölçümü

Çözünür tetrazolyum tuzu Wst-1 ile hücre proliferasyon ölçümü kolorimetrik ve radyoaktif olmayan bir yöntemdir. 96 kuyucuklu plakada spektrofotometrik ölçüm yapılır. Wst-1 (4-[3-(4-iyodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolyo]-1,3-benzen disülfonat) suda çözünen, açık kırmızı renkli ve kararlı bir tetrazolyum tuzudur.

Canlı hücre yüzeyinde gerçekleşen bir indirgenme reaksiyonu ile suda çözünen koyu renkli bir formazana dönüşür. Bu sebeple oluşan formazan miktarı canlı hücre sayısı ile orantılıdır. 96 kuyucuklu plakada Wst-1 reaktifi ile yaklaşık 4 saat inkübe edilen hücrelerde oluşan formazan miktarı süre sonunda spektrofotometrede 440

nm'de okunur. Bu amaçla izlenen işlem basamakları şu şekildedir:

- Tripsin-EDTA ile toplanan hücreler santrifüjlenerek (200 g, 5 dk) pellet elde edilir.
- Pellet hücre medyumuyla resüspanse edildikten sonra 96 kuyucuklu plakaya yaklaşık 4 bin hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilir.
- 24 saat sonra hücre medyumunu serum içermeyen medyumla değiştirilerek 24 saat inkübasyona bırakılır.
- Bu süre sonunda hücreler DG ve YG grubu olmak üzere ikiye ayrılırlar. DG grubu hücreler DG medyumla, YG grubu hücreler YG medyumla ekilir.
- İnhibitör uygulanacak kuyucuklara inhibitörler eklendikten yarım saat sonra Ang II eklenir ve hücreler inhibitörlere bırakılır.
- İnkübasyon süreleri bitince hücre medyumları serum içermeyen medyumla değiştirilir ve üstüne Wst-1 reaktifi eklenerek 4 saat boyunca 37 °C'de inkübatörde bekletilir.
- Renk oluşumu tamamlanınca 1 dk hafifçe çalkalanan plakada oluşan formazan miktarına ait absorbanslar hücre içermeyen köre karşı spektrofotometrede okunur (μ Quant, Biotek, Agilent).
- Ölçümler her bir kuyucuğu temsilen en az üç tekrar içerecek şekilde çalışılır.

Western Blot

Hücreler 60 mm çapındaki petrilere ekildi ve proliferasyon ölçüm basamaklarında anlatıldığı gibi gerekli uygulamalar yapıldı. İnkübasyon sonunda hücreler buz soğukluğunda 1X PBS tamponu (pH:7,4) ile 2 kez yıkandıktan sonra yine buz soğukluğunda hücre lizis tamponu eklenerek buz üzerinde parçalandı. Hücreler petriden kazınarak toplandı ve 10 saniye boyunca sonike edildi (Bendelin, UW2070). Ele geçen sıvı santrifüj edilerek (10000 g, 4 °C, 30 dk) süpernatant ve pellet elde edildi. Süpernatant kısmı (lizat) sonraki işlemlerde kullanıldı, pellet atıldı. Mikro BCA ölçüm kiti kullanılarak (Pierce, Rockford, IL, ABD, kat. no:23225) lizatların protein konsantrasyonları belirlendi. Her bir numune için gerekli dilüsyonlar hesaplandı, 5X Laemmli örnek

tamponu ve distile suyla gerekli seyreltmeler yapılarak SDS-PAGE elektroforez için her kuyucuğa 40 μ l protein yüklendi.

Elektroforez işlemi tamamlanan jel nitroselüloz bir membrana transfer edildi. Transfer sonrası yağsız süt tozu ile bloke edilen membran, geceboyu 4°C'de primer antikora bırakıldı. Ertesi gün primer antikör ortamdan uzaklaştırılıp membran yıkandı ve 2 saat HRP bağlı sekonder antikora bırakıldı. Süre sonunda sekonder antikör çözeltisi uzaklaştırıldı, membranlar yıkandı ve kemilüminesans reaktifi (ECL, Thermo Scientific, Rockford, IL, ABD) ile muamele edilerek sinyaller tespit edildi.

Etik Kurul

Bu çalışmada "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals"(www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarının korunduğunu ve çalışmanın Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından uygun bulunduğunu beyan ederim (karar no:38, 23.05.2016).

İstatistiksel Analiz

Hücre proliferasyon ölçümleri en az 4 tekrar olacak şekilde yapıldı (n=4-12, ortalama 8), Gruplar arası anlamlılık One-Way ANOVA testi ile belirlendi (GraphPad Prism 8.0.1). Grupları karşılaştırmada Bonferroni post-hoc testinden yararlanıldı. Western blot görüntüleri ImageJ yazılımı ile analiz edildi (version 1.48), görüntüler en az 3 farklı deneyin temsilini ifade eder. Veriler ortalama \pm ss ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

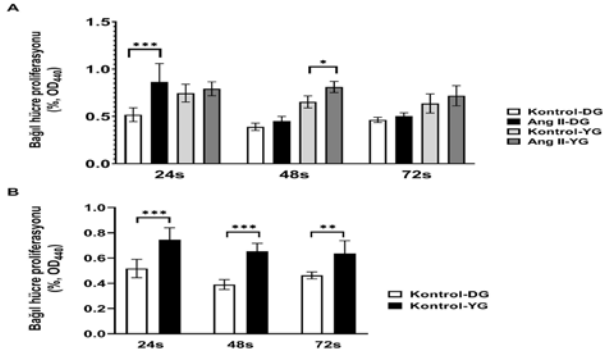
BULGULAR

Ang II ve yüksek glukoz düzeyinin VDKH proliferasyonuna etkisi

Primer VDKH proliferasyonunda Ang II ve yüksek glukozun etkisini belirlemek için hücreler gece boyu serum içermeyen medyumla inkübe edildi. Sonra DG ve YG'lu ortamda ve Ang II varlığında 24, 48 ve 72 sa inkübe edildikten sonra proliferasyon oranları belirlendi. Ang II'nin DG ortamında 24 sa sonra proliferasyonu anlamlı şekilde artırdığı ($p < 0.01$), 48 ve 72. saatte ise artışların anlamlı olmadığı belirlendi (**Şekil 1-A**).

YG uygulamasının etkisini belirlemek için DG ve YG kontrol grupları mukayese edildiğinde YG

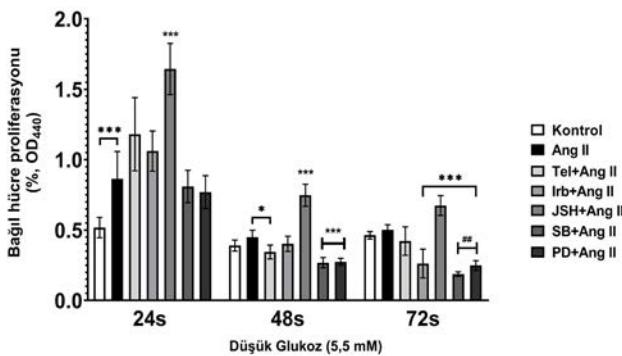
uygulanmasının 24, 48 ve 72 sa sonunda hücrelerde proliferasyonu anlamlı olarak artırdığı görüldü (sırasıyla $p < 0.01$; 0.01 ; 0.05 ; **Şekil 1-B**).



Şekil 1: Ang II ve YG VDKH proliferasyonunu artırır. **A.** DG ve YG ortamında Ang II'nin (100 nM) 24, 48 ve 72 sa boyunca uygulanması sonucunda VDKH proliferasyonu ölçüldü. **B.** DG ve YG kontrol grubu hücrelerinin 24, 48 ve 72 sa sonunda VDKH proliferasyonları. Sonuçlar ortalama \pm ss olarak ifade edildi, $n=4-12$, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$.

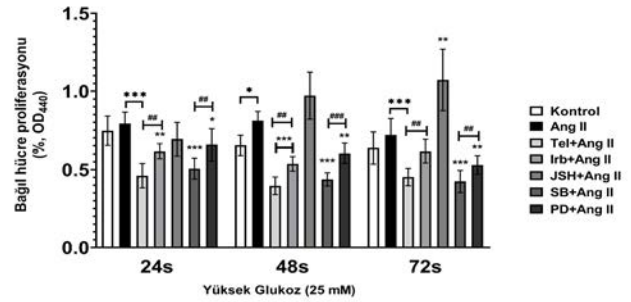
NF- κ B inhibisyonunun proliferasyona etkisi

Ang II'nin proliferasyona etkisi belirlendikten sonra DG ve YG ortamda AT1R antagonistleri telmisartan ve irbesartan, NF- κ B inhibitörü JSH-23, p38 MAPK inhibitörü SB203580 ve ERK1/2 MAPK inhibitörü PD98059 varlığında proliferasyon ölçümleri yapıldı. Ang II'nin indüklediği hücre proliferasyonunu telmisartanın 48, irbesartanın ise 72 sa sonunda anlamlı şekilde azalttığı tespit edildi (sırasıyla $p < 0.05$; 0.01). 24-72 saatte iki ilacın birbirine karşı herhangi bir üstünlüğü tespit edilemedi. Ang II uygulaması öncesinde JSH-23 uygulanan hücrelerde sadece Ang II uygulanan hücelere kıyasla 24, 48 ve 72 sa sonunda dramatik proliferasyon artışı gözlemlendi (tümü için $p < 0.01$). Son olarak SB203580 ve PD98059 uygulamasının 48 ve 72 sa sonunda proliferasyonu anlamlı düzeyde azalttığı (hepsi için $p < 0.01$), 24 saatteki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$, **Şekil 2**).



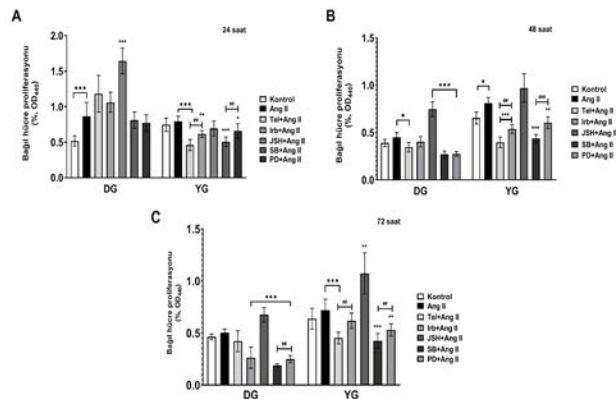
Şekil 2: DG ortamında Ang II'nin VDKH proliferasyonuna etkisi. İnhibitorler ortama Ang II (100 nM; 24, 48 ve 72 sa) eklenmeden en az 30 dk önce eklendi. Sonuçlar ortalama \pm ss olarak ifade edildi, $n=4-12$, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $##p < 0.01$. Tel: telmisartan, Irb: irbesartan, JSH: JSH-23, SB: SB203580 ve PD: PD98059.

Aynı deneylerin YG ortamında yapılması sonucunda Ang II'nin sadece 48 saatte anlamlı proliferasyon artışı yaptığı ($p < 0.05$) belirlendi. Telmisartanın YG ortamında Ang II uyarımlı proliferasyonu 24, 48 ve 72 saatte azalttığı (her üçü için $p < 0.01$), irbesartanın ise 24 ($p < 0.01$) ve 48 saatte ($p < 0.01$) anlamlı olarak proliferasyonu azalttığı belirlendi. YG ortamında Ang II uyarımlı 24, 48 ve 72. saatteki proliferasyonu baskılamada irbesartana kıyasla telmisartan lehine anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.01$). YG ortamında JSH-23 uygulanan hücrelerde sadece 72 sa sonunda proliferasyon artışı gözlemlendi ($p < 0.01$). SB203580 ve PD98059 uygulanmasının 24, 48 ve 72 saatte Ang II uyarımlı proliferasyonu azalttığı tespit edildi (SB203580 için 3 grupta $p < 0.01$; PD98059 için sırasıyla $p < 0.05$; 0.01 ; 0.01). Her üç zaman diliminde proliferasyonu baskılamada PD98059'a kıyasla SB203580 lehine anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p < 0.05$; 0.01 ; 0.05 ; **Şekil 3**).



Şekil 3: YG ortamında Ang II'nin VDKH proliferasyonuna etkisi. İnhibitorler ortama Ang II (100 nM; 24, 48 ve 72 sa) uygulanmadan en az 30 dk önce eklendi. Sonuçlar ortalama \pm ss olarak ifade edildi, $n=4-12$, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $#p < 0.05$, $##p < 0.01$, $###p < 0.001$.

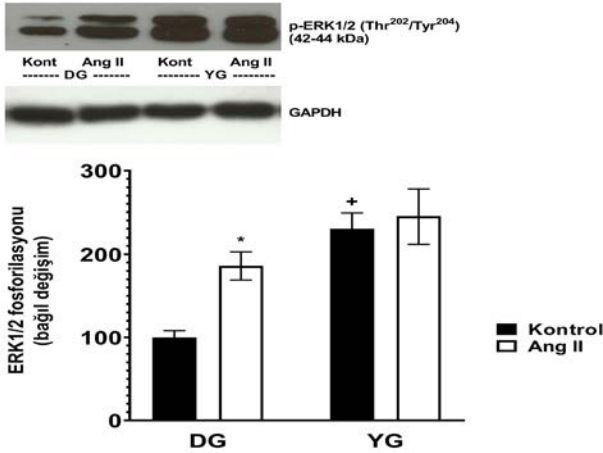
DG ve YG ortamında 24, 48 ve 72 saatte Ang II uyarımlı VDKH proliferasyonu ve inhibitörlerin etkisini daha detaylı incelemek için **Şekil 4**'e bakılabilir (Şekil 4A-C, veriler Şekil 2 ve 3'tekiler ile aynıdır).



Şekil 4: Ang II ve YG'un VDKH proliferasyonuna etkisi. **A.** 24 sa sonunda etkisi. **B.** 48 sa sonunda etkisi. **C.** 72 sa sonunda etkisi. Sonuçlar ortalama \pm ss olarak ifade edildi, $n=4-8$, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $#p < 0.05$, $##p < 0.01$, $###p < 0.001$. Veriler Şekil 2 ve 3'tekiler ile aynıdır (24, 48 ve 72 saatlik sürelerle göre yeniden düzenlenmiştir).

ERK1/2 MAPK fosforilasyonunda Ang II ve yüksek glukoz etkisi

Ang II ve YG uyarımlı artmış VDKH proliferasyonunun p38 ve ERK1/2 MAPK inhibitörü uygulandığında azaldığı görüldü. ERK1/2 MAPK fosforilasyonunun protein düzeyinde doğrudan göstermek ve proliferasyon verisini desteklemek amacıyla ERK1/2 MAPK fosforilasyonu ölçüldü. Sonuç olarak DG ve YG ortamında Ang II uygulanan VDKH'nde (48 sa, 100 nM) ERK1/2 MAPK fosforilasyonunun DG ortamında kontrole kıyasla yaklaşık 2 kat arttığını ($p<0.05$), bu artışın YG ortamında hafif olmakla birlikte anlamlı olmadığı tespit edildi (**Şekil 5A-B**). Kontrol grupları karşılaştırıldığında YG'un DG'ya kıyasla hücrelerde ERK1/2 MAPK fosforilasyonunu 2 kattan daha fazla artırdığı belirlendi ($p<0.05$, Şekil 5A-B).



Şekil 5: Ang II ve YG ERK1/2 MAPK fosforilasyonunu artırır. VDKH'ne DG ve YG ortamında 100 nM Ang II'nin 48 sa uygulanması ERK1/2 MAPK fosforilasyonunu (Thr202 ve Tyr204) uyarır. Sonuçlar ortalama \pm ss olarak ifade edildi, $n=3$, * $p<0.05$, + $p<0.05$; DG-kontrole karşı.

TARTIŞMA

Hipertansiyon, ateroskleroz ve inme önde gelen kardiyovasküler hastalıklardandır. Bu hastalıkların gelişiminde rol oynayan patofizyolojik mekanizmaların kavşak noktalarından biri de VDKH'dir. Ang II bu hücrelerde proliferasyonu artırabilir. VDKH'nde proliferasyon dengesi hayatidir zira aterosklerotik plak oluşum basamaklarında artmış proliferasyon söz konusudur (2).

Ayrıca diyabetlilerde normal bireylere kıyasla çok daha hızlı şekilde ateroskleroz geliştiği bilinmekte olup bu durumdan kontrol altında olmayan yüksek glukoz konsantrasyonu ve ilişkili artmış VDKH proliferasyonu sorumlu görülmektedir (13). Diğer taraftan Ang II ve YG'un belli şartlar altında bu etkiye yol açmadığını iddia

eden yayınlar olduğu gibi (9, 14) birlikte hareket ederek proliferasyonu tek başına olduğundan daha fazla artırdığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (6). Burdan yola çıkarak bu çalışmada DG ve YG ortamında Ang II'nin VDKH'nde proliferasyon üzerine etkisi ve bu etkinin hangi yollardan kaynaklı olabileceğinin incelenmesi amaçlandı.

Deney sonuçları 100 nM derişimdeki Ang II'nin VDKH'nde proliferasyonu artırdığını daha önceki çalışmalarla (15) uyumlu bir şekilde gösterdi. Gao ve ark. aynı doz Ang II uygulaması sonrasında 24, 48 ve 72 saatlik proliferasyonlarda artan bir trend ve 72. saatte maksimum proliferasyon gözlemlerine rağmen (16) bulgularında bu durumu tespit edemedim. DG ortamında 24 saatten uzun süreler Ang II'nin etkinliğini azaltıyor gözükmektedir. Zira 24 saate kıyasla 48 ve 72 sa inkübasyonlarda Ang II'nin proliferatif etkisi azalmış ve anlamlı bulunamamıştır. Bunun nedeni ise Ang II'nin in vitro yarı ömrünün kısa olması olabilir (17). Diğer taraftan Yu ve ark. yapmış oldukları çalışmada 100 nM Ang II'nin 24, 48 ve 72 saatte proliferasyon üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (18). Bu gözlem ile bulgularım uyuşmamaktadır. YG'un VDKH'nde proliferasyonu artırdığı diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (19, 20). Çalışmamın sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir. AT1R antagonistleri telmisartan ve irbesartanın Ang II'nin etkilerini ortadan kaldırması beklenen sonuçlardır. Diğer taraftan YG ortamında telmisartanın Ang II'nin uyardığı proliferasyonu baskılamada irbesartana göre üstünlüğünü tespit ettim. Bu gözlemim başka çalışmalar tarafından da belirlenmiş ve gözlemlerimi destekler niteliktedir (21, 22). Özellikle stent takılan hastalarda restenozda arteriyel yeniden modellenme görülebilmektedir. Bu sebeple bu gözlemler tek başına yeterli olmasa ve in vivo çalışmalara gereksinim olsa da diyabetik hipertansif hastalarda ilaç seçiminde telmisartanın in vitro VDKH proliferasyonunu daha etkili şekilde baskılayabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Çalışmamdaki en önemli bulgulardan birisi NF- κ B inhibitörü JSH-23 uygulanan hücrelerdeki artmış proliferasyondur. Bu etki DG grubunda çok daha kuvvetli olmakla birlikte hem DG hem de YG ortamında tespit edildi. DG grubunda 24, 48 ve 72 sa sonunda bütün gruplarda anlamlılık varken ($p<0.01$, Şekil 2), YG grubunda sadece 72

saat anlamlı bulundu ($p < 0.01$, Şekil 3). Bunun nedeni ise YG ortamının bizatihi kendisinin NF- κ B indüksiyonuna yol açabilmesi olabilir. P38 ve ERK1/2 MAPK inhibitörleri ile yapılan deneylerde proliferasyonun azalması umulan sonuçlardan biridir. Lu ve ark. ile Wang ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar proliferasyonu önlemede bu iki inhibitörün birbirine üstünlüğünü tespit edemese de çalışmamda YG ortamında PD98059 kullanımına kıyasla SB203580 kullanılmasının proliferasyonu daha iyi baskıladığını gözledim (23, 24). Diğer çalışmalar bu çalışmadan farklı olarak YG ortamında bu etkiyi incelememişlerdir. YG ortamında bu etkinin görülme sebebi YG'un ERK1/2 MAPK'dan daha güçlü şekilde p38 MAPK aktivasyonuna yol açması ve bu etkinin 48. saat sonunda 24. saate göre daha fazla olması olabilir (25, 26). Ang II ve YG'un p38 ve ERK1/2 MAPK gibi proliferasyon yollarını aktive ettiği gösterilmiştir (27 - 29). Kim ve ark. yaptıkları çalışmada Ang II ve YG'un sinerjistik bir şekilde VDKH proliferasyonunu uyardığını ortaya koymuşlardır. Yine bu çalışmada ERK1/2 MAPK fosforilasyonunun hem Ang II hem de YG tarafından ayrı ayrı uyarıldığı, ikisinin kombine uygulanmasının ise ERK1/2 MAPK fosforilasyonunu daha fazla artırmadığı da gösterilmiştir (6). Çalışmamın bulguları Kim ve ark.'nın hem proliferasyon hem de ERK1/2 MAPK fosforilasyon verileri ile uyumludur. Kim ve ark. bir saat Ang II uyarımı sonrasında ERK1/2 MAPK fosforilasyonunu incelerken, bu çalışmada 48 saat sonundaki etki belirlendi. Ayrıca artmış ERK1/2 MAPK fosforilasyonu Ang II ve YG uyarımlı proliferasyon artışlarını doğrular niteliktedir.

Özetle, Ang II ve yüksek glukozun VDKH'nde proliferasyonu artırdığı, ERK1/2 MAPK fosforilasyonunu uyardığı mevcut çalışma ile ortaya konmuştur. Antihipertansif ilaç telmisartanın irbesartana göre YG ortamında Ang II uyarımlı proliferasyonu daha iyi baskıladığı belirlenmiştir. Ayrıca NF- κ B inhibitörü JSH-23 uygulanan hücrelerde artmış proliferasyon tespit edilmiştir. Yüksek glukoz ortamında Ang II'nin atrogenez ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan olumsuz etkileri daha fazla artmaktadır. Bu tablo diyabet hastası hipertansif bireylerde kan glukoz düzeyini kontrol altına almanın önemini vurgulamaktadır.

TEŞEKKÜR

Çalışma için herhangi bir yerden maddi destek alınmamıştır. Çalışma esnasındaki her türlü desteklerinden dolayı Prof. Dr. Akın YEŞİLKAYA'ya teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, et al. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension*. 2018;71(5):804-10.
2. St Paul A, Corbett CB, Okune R, et al. Angiotensin II, Hypercholesterolemia, and Vascular Smooth Muscle Cells: A Perfect Trio for Vascular Pathology. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2020;21(12):4525.
3. Shaw S, Wang X, Redd H, et al. High Glucose Augments the Angiotensin II-induced Activation of JAK2 in Vascular Smooth Muscle Cells via the Polyol Pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(33):30634-41.
4. Won SM, Park YH, Kim HJ, et al. Catechins inhibit angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation via mitogen-activated protein kinase pathway. *Experimental & Molecular Medicine*. 2006;38(5):525-34.
5. Lavrentyev EN, Estes AM, Malik KU. Mechanism of High Glucose-Induced Angiotensin II Production in Rat Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation Research*. 2007;101(5):455-64.
6. Kim YH, Han HJ. Synergistic effect of high glucose and ANG II on proliferation of mouse embryonic stem cells: involvement of PKC and MAPKs as well as AT1 receptor. *Journal of Cellular Physiology*. 2008;215(2):374-82.
7. Wolf G, Wenzel U, Burns KD, et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappaB through AT1 and AT2 receptors. *Kidney International*. 2002;61(6):1986-95.
8. Hattori Y, Hattori S, Sato N, et al. High-glucose-induced nuclear factor kappaB activation in vascular smooth muscle cells. *Cardiovascular Research*. 2000;46(1):188-97.
9. Li Y, Song Y-H, Mohler J, et al. Ang II induces apoptosis of human vascular smooth muscle via extrinsic pathway involving inhibition of Akt phosphorylation and increased FasL expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290(5):2116-23.
10. Wang J, Fu D, Senouthai S, et al. Critical roles of PI3K/Akt/NF- κ B survival axis in angiotensin II-induced podocyte injury. *Mol Med Rep*. 2019;20(6):5134-44.
11. Han X, Wang B, Sun Y, Huang J et al. Metformin Modulates High Glucose-Incubated Human Umbilical Vein Endothelial Cells Proliferation and Apoptosis Through AMPK/CREB/BDNF Pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1266.

12. Kırça M, Oğuz N, Çetin A, et al. Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFR β . *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2017;37(2):167-73.
13. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(1):27-39.
14. Jiao L, Jiang M, Liu J, et al. Nuclear factor-kappa B activation inhibits proliferation and promotes apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Vascular*. 2018;26(6):634-40.
15. Yu C, Chen J, Guan W, et al. Activation of the D4 dopamine receptor attenuates proliferation and migration of vascular smooth muscle cells through downregulation of AT1a receptor expression. *Hypertension Research*. 2015;38(9):588-96.
16. Dengfeng G, Xiaolin N, Ning N, et al. Regulation of Angiotensin II-Induced Krüppel-Like Factor 5 Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2006;29:2004-8.
17. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*. 2018;98(3):1627-738.
18. Yu KY, Wang YP, Wang LH, et al. Mitochondrial KATP channel involvement in angiotensin II-induced autophagy in vascular smooth muscle cells. *Basic Research in Cardiology*. 2014;109:416.
19. Xi G, Shen X, Wai C, et al. Hyperglycemia induces vascular smooth muscle cell dedifferentiation by suppressing insulin receptor substrate-1-mediated p53/KLF4 complex stabilization. *Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(7):2407-21.
20. Zhou D-M, Ran F, Ni H-Z et al. Metformin inhibits high glucose-induced smooth muscle cell proliferation and migration. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5352-61.
21. Benson SC, Iguchi R, Ho CI, et al. Inhibition of cardiovascular cell proliferation by angiotensin receptor blockers: are all molecules the same? *Journal of Hypertension*. 2008;26(5):973-80.
22. Yamamoto K, Ohishi M, Ho C, et al. Telmisartan-induced inhibition of vascular cell proliferation beyond angiotensin receptor blockade and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009;54(6):1353-9.
23. Lu Q, Qiu T-Q, Yang H. Ligustilide inhibits vascular smooth muscle cells proliferation. *European Journal of Pharmacology*. 2006;542(1):136-40.
24. Wang Y, Zhang X, Gao L et al. Cortistatin exerts antiproliferation and antimigration effects in vascular smooth muscle cells stimulated by Ang II through suppressing ERK1/2, p38 MAPK, JNK and ERK5 signaling pathways. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(20):561.
25. Igarashi M, Wakasaki H, Takahara N, et al. Glucose or diabetes activates p38 mitogen-activated protein kinase via different pathways. *J Clin Invest*. 1999;103(2):185-95.
26. Xu ZG, Kim KS, Park HC, et al. High glucose activates the p38 MAPK pathway in cultured human peritoneal mesothelial cells. *Kidney International*. 2003;63(3):958-68.
27. Kırça M, Yeşilkaya A. Losartan inhibits EGFR transactivation in vascular smooth muscle cells. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2018;48(6):1364-71.
28. Çağlar S, Çetin A, Uzuner F, et al. The role of AT1 receptor, Ras and NAD(P)H oxidase on p38 MAPK phosphorylation by angiotensin II stimulation in primary cultured vascular smooth muscle cells. *Turk J Bioch*. 2012;37(4):407-16.
29. Montezano AC, Nguyen Dinh Cat A, Rios FJ, Touyz RM. Angiotensin II and Vascular Injury. *Current Hypertension Reports*. 2014;16(6):431.

BİR ÜNİVERSİTE ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİ VE SIRASINDAKİ BAŞVURULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF REFERRALS TO A UNIVERSITY CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY OUT-PATIENT UNIT BEFORE AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Mert BEŞENEK¹, Doğançan SÖNMEZ², Burak OKUMUŞ³

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Ankara Mamak Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: COVID-19 salgınının fiziksel etkilerinin yanında; hem hastalık kavramının hem de alınan tedbirlerin ruh sağlığı kliniklerinde takip edilen çocuklar üzerindeki etkilerinin dikkatle izlenmesi ve ortaya konması çok önemlidir. Çalışmamızda, pandemi öncesi ve pandemi sırası dönemlerdeki çocuk psikiyatrisi poliklinik başvurularının karşılaştırılarak pandeminin hasta profili ve poliklinik pratiğine etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Türkiye’de ilk COVID-19 vakasının bildirildiği 11 Mart 2020 tarihinden önceki (pandemi öncesi [PÖ]) ve sonraki 14 aylık dönem (pandemi sırası [P]) boyunca üniversitemizin çocuk psikiyatrisi polikliniğine yapılan girişlerin tamamı geriye dönük olarak incelenmiştir. P’nin ilk 7 ayı “pandeminin ilk dönemi (PID)”; son 7 ayı ise “pandeminin son dönemi (PSD)” olarak ayrıca araştırılmıştır. Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri ve psikiyatrik sorunları ayrıntılı olarak kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Toplam poliklinik başvuru sayısı PÖ’ne göre P’de %45,9 azalmış; PID’ne göre PSD’nde %82,5 artmıştır. Tanılar özelinde başvuru sayıları PÖ’ne göre P’de; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve depresif bozukluklar için belirgin azalma, obsesif-kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları, özgül öğrenme bozukluğu ve kişilik bozuklukları için belirgin artış göstermiştir (her biri için $p<0,001$). PID’ne göre PSD’nde ise başvuru sayıları; kişilik bozuklukları için artış, davranım bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ve anksiyete bozuklukları için azalma göstermiştir (her biri için $p<0,001$).

SONUÇ: COVID-19 pandemisinin getirdiği psikolojik stresörlere rağmen P’de poliklinik başvurularının azalmış olması bu kişilerin ihtiyaçları olmasına rağmen psikiyatrik desteğe yeterince ulaşamadıklarını göstermektedir. PSD’nde poliklinik başvurularında oldukça keskin bir artış izlenmesi de, uzun dönemde ruh sağlığı desteğine olan talebin artabileceğini vurgulamaktadır. Psikiyatrik sorunların COVID-19 pandemisinden nasıl ve ne ölçüde etkilendiğini tam olarak ortaya koyabilecek geniş kapsamlı uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: COVID-19, Psikopatoloji, Çocuk ve ergen

ABSTRACT

OBJECTIVE: It’s essential to carefully assess and define the effects of illness conception and precautions related to COVID-19 pandemic, in addition to it’s physical effects, on children followed-up in psychiatry clinics. We aimed to define the effects of pandemic on patient profile and clinical practice by comparing child psychiatry out-patient unit referrals before and during the pandemic.

MATERIAL AND METHODS: All child psychiatry out-patient referrals during 14-months periods before (before pandemic [BP]) and after (during pandemic [DP]) the official announce of first COVID-19 case in Turkey on 11 March 2020 were retrospectively examined. First (PFP) and second (PSP) 7-months periods of DP were additionally explored. Age, gender and psychiatric problems of all referrals were recorded and compared.

RESULTS: Total referrals decreased by 45.9% in DP compared to BP and increased by 82.5% in PSP compared to PFP. For the diagnoses, rates of attention deficit-hyperactivity disorder and depressive disorders significantly decreased; whereas obsessive-compulsive disorder, anxiety disorders, learning disorders and personality disorders significantly increased in DP compared to BP ($p<0.001$ for each). Rates of personality disorders significantly increased; whereas conduct disorders, obsessive-compulsive disorders and anxiety disorders significantly decreased in PSP compared to PFP ($p<0.001$ for each).

CONCLUSIONS: Despite the psychological stressors came along with COVID-19 pandemic, dropping rates of referrals in DP shows these individuals cannot access psychiatric support even if they need it. Sharp increase in referral rates in PSP might implicate growing demand for psychiatric support in the long run. Further studies with larger samples and longitudinal design are needed in order to fully define how and to what extend psychiatric problems are effected by COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: COVID-19, Psychopathology, Child and adolescent

Geliş Tarihi / Received: 24.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 18.12.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Mert BEŞENEK

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: mbesenek1989@gmail.com

Orcid No (Sirasıyla) : 0000-0003-1637-2485, 0000-0003-0937-8264; 0000-0003-3591-6927

Etik Kurul / Ethical Committee: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (2021/141).

GİRİŞ

İlk olarak Çin’de 2019 yılının sonlarına doğru ağır pnömoni olguları ile başlayan ve sonrasında tüm dünyaya yayılan hastalığın etmeni “yeni nesil Coronavirus (COVID-19)” olarak tanımlanmıştır. COVID-19’un gün geçtikçe artan yayılımı uluslararası halk sağlığını tehdit etmeye başlamış ve 11 Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “pandemi” olarak tanımlanmıştır (1). Türkiye’de ise ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020’de tespit edilmiş, virüse bağlı ilk ölüm 15 Mart 2020’de kaydedilmiş ve 1 Nisan 2020’de TC Sağlık Bakanlığı tarafından virüsün tüm ülkeye yayıldığı ilan edilmiştir. Salgının ülke çapında kontrol altına alınması için dönemler halinde eğitim-öğretim faaliyetleri durdurulmuş, seyahat kısıtlamaları, maske ve sosyal mesafe tedbirleri getirilmiş, hastanelerde poliklinik hizmetleri azaltılmış ve sokağa çıkma yasakları ile birlikte tam/kısmi kapanma önlemleri uygulanmıştır (2).

Küresel salgınlar, toplumda yaşayan bireyleri doğrudan etkileyen ve insanların varoluşları için risk teşkil eden travmatik olaylardır (3). Felaketler ve acil önlem gerektiren yaşantılar içinde kalan çocukların çoğu geçici psikolojik tepkiler gösterirler. Çocuklar aynı olayın tekrar yaşanmasından endişe edebilirler; bazı çocuklar korkulu, yapışkan, gergin veya çok sinirli olabilirler, bazıları içe kapanabilir veya tepkisiz kalabilirler; baş ağrısı ve mide ağrısı gibi bedensel belirtiler de geliştirebilirler (4). Olay öncesi herhangi bir psikopatolojisi olan veya nörogelişimsel bozuklukları nedeniyle takip edilen çocuklar için ayrıca dikkatli olmak gerekir. Salgın ve benzeri afet ve felaketlerde, sayıca az olsa da bazı çocuklarda depresyondan davranış bozukluklarına, madde bağımlılığı, yeme bozukluğu, anksiyete bozuklukları ve travma sonrası stres bozukluğuna (TSSB) kadar değişen psikopatolojiler gelişebilir (4). Ebeveynler ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, COVID-19 pandemisi nedeniyle sokağa çıkma yasağı döneminde özellikle 4 – 11 yaş aralığı için ruh sağlığında bozulmalar ve davranışsal problemler saptanırken; ilginç olarak 11 – 16 yaş aralığında davranışsal problemlerin azaldığı gözlenmiştir (5). Toplam 12 merkezde yapılan, hem COVID-19 pandemisi öncesi hem de sonrası dönemde uzunlamasına

izlemler sonucu elde edilen verilerin bir araya getirildiği bir çalışmada ise çocuk ve ergenlerde gözlenen depresif bulgularda orta düzeyde bir artış saptanmıştır (6). Benzer şekilde pandemi döneminde yeme bozuklukları ve intihar girişimlerinde artış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (7, 8).

COVID-19 salgınının fiziksel etkilerinin yanında; hem hastalık kavramının hem de alınan tedbirlerin kişilerin ruh sağlıklarına ve psikiyatri poliklinik pratiğine etkileri kaçınılmazdır. Akranlardan ayrı kalmak, evde izolasyon sırasında ebeveynler ile anlaşmazlıkların artması, sosyal medyada daha uzun süre vakit geçirmek, çözümlenmeyen sosyal medya tartışmaları, akademik stres ve sosyal izolasyon duygusu çocuk ve ergenleri bu dönemde daha hassas bir konuma koymaktadır (8). Pandemi ilişkili psikolojik stres etmenlerinin yanı sıra, virüsün kendisinin de nöropsikiyatrik belirtiler oluşturabildiği belirtilmektedir (4). Ayrıca çocuk ve gençlerin gelişmekte olan beyin yapılarının, süreklilik gösteren pandemi ve ilişkili stresörlere erişkinlere oranla daha duyarlı oldukları düşünülmektedir. Çocukların okul ortamından uzak kalma süresinin uzaması, COVID-19 hastalığında korkma, engellenme, yetersiz bilgilenme, arkadaşlarından ve öğretmenlerinden uzak olma, evde kişisel alanın kalmayışı ve ailenin ekonomik kayıpları çocuk ve ergenlerin ruhsal sağlığını olumsuz etkilemektedir (9). Olumsuz etkileri oldukça fazla olan COVID-19 pandemisinin sağlıklı çocukların yanı sıra, ruh sağlığı kliniklerinde takip edilen çocuklar üzerindeki etkilerinin dikkatle izlenmesi ve ortaya konması büyük önem teşkil etmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda, pandemi öncesi ve pandemi sırası dönemlerdeki Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik randevularının karşılaştırılarak pandeminin hasta profili ve poliklinik pratiğine etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Çalışmamızda, Türkiye’de ilk COVID-19 vakasının bildirildiği 11 Mart 2020 tarihinden önceki 14 aylık dönem (pandemi öncesi [PÖ]) ve sonraki 14 aylık dönem (pandemi sırası [P]) boyunca Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine yapılan girişlerin tamamı geriye dönük olarak hastane kayıt sistemi üzerinden incelenmiştir. Bununla birlikte pandemi sırasındaki dönemin ilk 7 ayı "pandeminin ilk dönemi (PİD)", son 7 ayı ise "pandeminin son dönemi (PSD)" olarak ayrıca ele alınmıştır. Çalışmaya dahil edilebilmek için hastane kayıt sistemindeki ICD-10 tanıların ve sosyodemografik bilgilerinin tam olması ölçütü konulmuştur. Hastane kayıt sisteminden elde edilen toplam 19428 başvurudan 423 tanesi ICD-10 tanıları eksik olduğu için çalışmaya alınmamış ve sonuçta toplam 19078 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Mükerrer başvuruların her biri ayrı birer başvuru olarak ele alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların psikiyatrik sorunları, hastane kayıt sistemi üzerinden girilmiş olan psikiyatrik görüşme notları ve ICD-10 tanı kodlarına göre; F20-29 kırımları "psikotik bozukluklar", F30-31 kırımları "bipolar bozukluklar (BB)", F32-33 kırımları "depresif bozukluklar", F40-41 kırımları "anksiyete bozuklukları", F42 kırımları "obsesif-kompulsif bozukluk (OKB)", F43 kırımları "akut stres bozukluğu/post-travmatik stres bozukluğu (ASB/PTSB), F44 kırımları konversiyon bozukluğu", F50 kırımları "yeme bozuklukları", F51 kırımları "uyku bozuklukları", F60-61 kırımları "kişilik bozuklukları (KB)", F63.3 "trikotillomani", F70-79 kırımları ve R62.0 "gelişimsel gecikme/zihinsel engellilik (GG/ZE)", F80 kırımları "dil bozuklukları", F81 kırımları "özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB)", F84 kırımları "otizm spektrum bozukluğu (OSB)", F90 kırımları "dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB)", F91 kırımları (F91.3 hariç) "davranım bozukluğu (DB)", F91.3 "karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB)", F95 kırımları "tik bozuklukları", F98.0 ve F98.1 "dışa atım bozuklukları (DAB)", T36-50 ve X40-49 kırımları "suisid girişimi sonrası poliklinik değerlendirmeleri" ve bu kırımlar dışındaki tüm kırımlar "diğer sorunlar" (örneğin kardeş sorunları, uyaran eksikliği, yaş grubuna göre dönemsel sıkıntılar, ergenlik dönemi ile ilgili problemler, ilişkisel sorunlar vb.) olmak üzere toplam 22 ayrı başlıkta kodlanmıştır (10). Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri ve psikiyatrik sorunları ayrıntılı olarak çalışma öncesinde yazarlar tarafından oluşturulan, her katılımcı için ayrı ayrı doldurulan, içeriğinde

olguların yaşlarının yıl cinsinde ve psikiyatrik sorunlarının ICD-10 kodları şeklinde kayıt altına alındığı olgu rapor formuna kaydedilmiş ve sonrasında bilgisayar sistemine aktarılmıştır.

Etik Kurul

Çalışmamız, 2008 yılında yayımlanan Helsinki Bildirgesi'nin içerdiği etik kurallara uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir ve çalışma öncesinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onam alınmıştır (Karar No: 2021/141).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS 24.0 İstatistik Paket programı (deneme sürümü) kullanılmıştır. Kategorik verilerin tanımlayıcı analizleri yapılmış ve bulgular sayı ve yüzdeler şeklinde belirtilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmalarında Ki-kare (gerektiğinde Fisher'ın Kesin Ki-kare) testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Parametrik verilerin ortalama ve standart sapma değerleri, non-parametrik verilerin ise ortanca ve çeyrekler açıklığı değerleri verilmiştir. İkili gruplar arasında sürekli veriler açısından farkların incelenmesinde; parametrik veriler için Bağımsız T-testi, non-parametrik veriler için ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Belirli iki zaman aralığı arasında verilerin oransal değişimlerinin karşılaştırılması için 2-Oran Z Testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran olguların yaş ortalamaları PÖ'nde 10,59 ($\pm 4,01$) ve P'de 10,63 ($\pm 4,12$) yıl olarak saptanmış olup aralarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,515$). Benzer şekilde PİD'de başvuran olguların yaş ortalamaları 10,67 ($\pm 4,17$) ve PSD'de başvuran olguların yaş ortalamaları 10,61 ($\pm 4,09$) yıl olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,601$) (Tablo 1). PÖ'ne göre P'de başvuran olgularda erkek cinsiyet oranının anlamlı olarak azaldığı (%61,8'e karşılık %58,4) ve kız cinsiyet oranının anlamlı olarak arttığı (%38,2'ye karşılık %41,6) [$\chi^2(1, N=19078) = 21,830, p < 0,001$] gözlenmiştir. Ayrıca PİD'ne göre PSD'nde başvuran olgu-

larda da erkek cinsiyet oranının anlamlı olarak azaldığı (%62,4'e karşılık %56,2) ve kız cinsiyet oranının anlamlı olarak arttığı (%37,6'ye karşılık %43,8) [$\chi^2(1, N=6700) = 23,929, p < 0,001$] saptanmıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1: Dönemler sırasında başvuran olguların yaş ortalamalarının ve cinsiyetlerinin karşılaştırılması

Yaş (Yıl)	Pandemi Öncesi (n=12378)	Pandemi Sırası (n=6700)	t	p [†]	Pandemi İlk Dönem (n=2372)	Pandemi Son Dönem (n=4328)	t	p [†]
	Ortalama (±SS)	Ortalama (±SS)			Ortalama (±SS)	Ortalama (±SS)		
	10,59 (±4,01)	10,63 (±4,12)	-0,652	0,515	10,67 (±4,17)	10,61 (±4,09)	0,523	0,601
Cinsiyet	Sayı (%)	Sayı (%)	χ^2	p [‡]	Sayı (%)	Sayı (%)	χ^2	p [‡]
Erkek	7654 (%61,8)	3911 (%58,4)	21,830	<0,001	1479 (%62,4)	2432 (%56,2)	23,929	<0,001
Kız	4724 (%38,2)	2789 (%41,6)			893 (%37,6)	1896 (%43,8)		

SS, standart sapma

[†] Bağımsız T-testi, istatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın yazılmıştır.

[‡] Ki Kare testi, istatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın yazılmıştır.

Toplam poliklinik başvuru sayısı PÖ'ne göre (n=12378), P'de (n=6700) %45,9 azalmıştır. Psikiyatrik sorunlar özelinde PÖ'ne göre P'deki başvuru oranları karşılaştırıldığında ise; DEHB'nun anlamlı olarak azaldığı (%50,16'ya karşın %39,39, p<0,001), depresif bozuklukların anlamlı olarak azaldığı (%2,91'e karşın %1,57, p<0,001), OKB'un anlamlı olarak arttığı (%2,88'e karşın %3,87, p<0,001), anksiyete bozukluklarının anlamlı olarak arttığı (%11,34'e karşın %14,40, p<0,001), ÖÖB'nun anlamlı olarak arttığı (%0,15'e karşın %0,63, p<0,001), KB'nin anlamlı olarak arttığı (%0,35'e karşın %3,51, p<0,001) ve diğer sorunların anlamlı olarak arttığı (%17,27'ye karşın %21,92, p<0,001) gözlenmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Pandemi öncesi ve pandemi sırasında poliklinik başvurularındaki oransal değişimlerin karşılaştırılması

	Pandemi Öncesi Sayı (%)	Pandemi Sırası Sayı (%)	p [†]	Pandemi İlk Dönem Sayı (%)	Pandemi Son Dönem Sayı (%)	p [†]
Toplam Başvuru	12378 (%100)	6700 (%100)		2372 (%100)	4328 (%100)	
BB	360 (%2,91)	105 (%1,57)	0,053	37 (%1,56)	68 (%1,57)	0,972
DEHB	6209 (%50,16)	2639 (%39,39)	<0,001	943 (%39,75)	1696 (%39,19)	0,649
Depresif Bozukluklar	484 (%3,91)	188 (%2,81)	<0,001	64 (%2,70)	124 (%2,87)	0,692
DB	439 (%3,55)	230 (%3,43)	0,683	117 (%4,93)	113 (%2,61)	<0,001
OKB	356 (%2,88)	259 (%3,87)	<0,001	110 (%4,64)	149 (%3,44)	0,015
OSB	258 (%2,08)	164 (%2,45)	0,103	74 (%3,12)	90 (%2,08)	0,067
Anksiyete Bozuklukları	1404 (%11,34)	965 (%14,40)	<0,001	440 (%18,55)	525 (%12,13)	<0,001
KOKGB	124 (%1,00)	32 (%0,48)	0,058	13 (%0,55)	19 (%0,44)	0,536
GG/ZE	154 (%1,24)	218 (%3,25)	0,061	77 (%3,25)	141 (%3,26)	0,979
DAB	171 (%1,38)	26 (%0,39)	0,052	10 (%0,42)	16 (%0,37)	0,744
Tik Bozukluğu ASB/PTSB	57 (%0,46)	23 (%0,34)	0,232	15 (%0,63)	8 (%0,18)	0,060
Dil Bozuklukları	21 (%0,17)	16 (%0,24)	0,300	8 (%0,34)	8 (%0,18)	0,222
Trikitilomani	50 (%0,40)	31 (%0,46)	0,551	12 (%0,51)	19 (%0,44)	0,700
Suisid Girişimi	5 (%0,04)	2 (%0,03)	0,717	0	2 (%0,05)	0,295
Yeme Bozuklukları	39 (%0,32)	30 (%0,45)	0,145	13 (%0,55)	17 (%0,39)	0,363
Konversiyon Bozuklukları	11 (%0,09)	12 (%0,18)	0,086	6 (%0,25)	6 (%0,14)	0,290
Uyku Bozuklukları	5 (%0,04)	3 (%0,04)	0,888	2 (%0,08)	1 (%0,02)	0,257
ÖB	8 (%0,06)	1 (%0,01)	0,131	0	1 (%0,02)	0,459
KB	18 (%0,15)	42 (%0,63)	<0,001	9 (%0,38)	33 (%0,76)	0,057
Psikotik Bozukluklar	43 (%0,35)	235 (%3,51)	<0,001	50 (%2,11)	185 (%4,27)	<0,001
Diğer Sorunlar	25 (%0,20)	10 (%0,15)	0,417	1 (%0,04)	9 (%0,21)	0,093
DİĞER	2137 (%17,27)	1469 (%21,92)	<0,001	371 (%15,64)	1098 (%25,38)	<0,001

BB, bipolar bozukluk; DEHB, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; DB, davranım bozukluğu; OKB, obsesif kompulsif bozukluk; OSB, otizm spektrum bozukluğu; KOKGB, karşıt olma karşı gelme bozukluğu; GG/ZE, gelişimsel gecikme/zihinsel engellilik; DAB, dışa atım bozukluğu; ASB/PTSB, akut stres bozukluğu/post-travmatik stres bozukluğu; ÖB, özgül öğrenme bozukluğu; KB, kişilik bozuklukları

[†] 2-Oran Z Testi, istatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın yazılmıştır.

PSD'ndeki toplam poliklinik başvuruları (n=4328), PİD'ne göre (n=2372) %82,5 oranında artmıştır. Psikiyatrik sorunlar özelinde PİD'ne göre PSD'ndeki başvuru oranları karşılaştı-

rıldığında ise; DB'nun anlamlı olarak azaldığı (%4,93'e karşın %2,61, p<0,001), OKB'un anlamlı olarak azaldığı (%4,64'e karşın %3,44, p=0,015), anksiyete bozukluklarının anlamlı olarak azaldığı (%18,55'e karşın %12,13, p<0,001), KB'nin anlamlı olarak arttığı (%2,11'e karşın %4,27, p<0,001) ve diğer sorunların anlamlı olarak arttığı (%15,64'e karşın %25,38, p<0,001) saptanmıştır Tablo 2.

TARTIŞMA

Araştırmamızda Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik başvuruları PÖ/P ve PİD/PSD arasında karşılaştırılmış olup; toplam poliklinik başvurularının PÖ'ne göre P'de %45,9 oranında azaldığı; ancak PİD'e göre PSD'de %82,5 oranında arttığı saptanmıştır. Bu bağlamda DSÖ, COVID-19 salgını sırasında ruh sağlığı hizmet işleyişlerinin 130 ülkede belirgin olarak sekteye uğradığını bildirmiştir (11). İngiltere'de yapılan bir araştırmada Mart ve Mayıs 2020 tarihleri arasında sık görülen ruh sağlığı hastalıkları nedeniyle başvuruların beklenen düzeye göre %50 oranında azaldığı gözlenmiştir (12). Diğer bir toplum temelli prospektif çalışma, Nisan 2020'deki ruh sağlığı başvurularının geçen yılların aynı döneminin ortalamasına göre beklenenden %75,3 daha az olduğunu ortaya koymuştur (13). Türkiye'de ise bu konudaki incelemeler kısıtlıdır ve literatür taramasında bildiğimiz kadarıyla COVID-19 pandemisi sırasında Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Poliklinik başvurularını geniş kapsamlı inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Ülkemizde pandemi sırasında hem erişkin hem de çocuk ve ergen ruh sağlığı alanında çalışan uzman doktorlar COVID acil polikliniği ve servislerinde görevlendirilmiş, branş poliklinikleri çoğu merkezde teke düşürülmüş ve randevusuz hasta kabulü sınırlandırılmıştır (14). Ayrıca getirilen ev kısıtlamaları ve sokağa çıkma yasaklarının da hastaların ruh sağlığı desteklerine ulaşmalarını olumsuz etkilemiş olabilir. Bütün bu etmenler dikkate alındığında, P'de çocuk ve ergen ruh sağlığı poliklinik başvurularının azalmış olması beklenen bir bulgudur; ancak salgının bütün olumsuz biyopsikososyal etkilerine rağmen bu düşüş, kişilerin ihtiyaçları olmasına rağmen psikiyatrik desteğe yeterince ulaşamadıklarını gösteriyor olabilir. Kısıtlamaların yavaş yavaş kaldırıldığı ve rutin hayata dönüşün kademeli olarak gerçekleştiği PSD'de başvuru oranının %82,5 artış göstermesi de; hem

pandeminin ruh sağlığı üzerindeki uzun dönem olumsuz etkilerini, hem de P'de destek sistemlerine ulaşamayan hastaların kısıtlılıklar sonrası dönemdeki talep artışlarını yansıtmaktadır.

Çalışmamızın bir diğer sonucu ise; hem PÖ'ne göre P'de, hem de PİD'ne göre PSD'nde erkek cinsiyet oranının azalması ve kız cinsiyet oranının artmasıdır. Bu bulgu ele alınırken; önceki birçok çalışmada vurgulanan içe atım bozuklukları için güçlü cinsiyet farklılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tipik gelişim gösteren çocuk ve ergenlerde (özellikle ergenlik döneminde), kızlar erkeklere oranla daha fazla içe atım problemleri (örneğin anksiyete bozuklukları, depresif bozukluklar) yaşamaktadırlar (15, 16). Gerçekten de çalışmamızdaki bu cinsiyet farklılığı ile anksiyete bozukluğu başvuruları arasında bir paralellik olduğu söylenebilir: PÖ'ndeki anksiyete bozukluğu başvuru oranları (%11,34), P'de %14,4'e yükselmiştir. Pandemi kişilerin günlük aktivitelerini ve davranışlarını etkileyerek anksiyete ve stres duygularına neden olmakta ve sık sık yoğun korkuları tetikleyerek yaşamlarını olumsuz etkilemektedir (17). Çocuklar ve ergenler pandemi sırasında okul, fiziksel aktiviteler, sosyal etkileşimler gibi birçok önemli aktiviteyi aniden kaybetmiştir ve bu kayıplar, pandeminin kendisinin de doğrudan etkileriyle birlikte, kaygı bozukluklarına yol açmış veya var olan kaygı bulgularını daha da arttırmış olabilir. Ayrıca COVID-19 ile ilgili televizyon ve sosyal medyadaki haberler çocuklar ve ailelerinin kaygı düzeylerini oldukça fazla arttırabilmektedir. Aile bireylerinden bir veya birkaçının korona virüs enfeksiyonundan şüphelenilerek hastane ve tıbbi bakım merkezinde karantinaya alınması sonucu bakım verenlerinden ayrılan veya bu salgın nedeniyle bakım verenlerini kaybetmiş olan çocuklar ve ergenler anksiyete bozukluklarına daha duyarlı olabilirler (18). Pandemi sırasında ebeveynlerin kendilerine ait sorunlar da (örneğin iş kaybı, yakınlarının ölümü, ruh sağlığının bozulması ve madde kullanımı gibi sebeplerle ebeveynlik becerilerinin bozulması) çocuk ve ergenler için pandeminin travmatik olma riskini arttırmaktadır (19). Bütün bunların yanında, PİD'ne kıyasla PSD'ndeki anksiyete bozukluğu başvuru oranlarının düşüşü (%18,55'e karşın %12,13) ise dikkat çekicidir. Her travmatik durumda olduğu gibi, pandemide de bir adaptasyon dönemi olduğu söylenebilir. Çocuk

ve ergenlerde, COVID-19 pandemisinin getirmiş olduğu yeni yaşam kuralları ve koşullarına zamanla uyum sağladıktan sonra ilk döneme göre kaygı düzeylerinde bir azalma meydana gelmiş olabilir; ancak çalışmamızdaki bu bulgunun ileri dönemde yapılacak geniş kapsamlı uzunlamasına izlem çalışmalarıyla daha ayrıntılı olarak ele alınması gerekmektedir.

Yoğun endişe ve korkular anksiyete bozukluklarının yanı sıra, OKB'un ortaya çıkmasında da en önemli etiyolojik etmenlerden biri olarak kabul edilmektedir ve COVID-19 pandemisinin getirdiği stresörlerden bu hastaların etkilenmesi beklenen bir durumdur (20). DSÖ, COVID-19 salgınından korunmanın önde gelen yollarından birkaçının da ellerin sık sık yıkaması, yüzeylerin sık sık dezenfekte edilmesi ve sosyal ilişkilerin sınırlandırılması olduğunu açıklamıştır. Fontenelle ve Miguel yaptıkları araştırmada, DSÖ'nün önerdiği bu önlemlerin OKB hastalarının kirlilik ve mikroplardan korkma ile belirgin bulaşma obsesyonları ve temizleme/yıkama kompulsiyonları ile benzeştirdiğini, neredeyse bire bir aynı olarak kabul edilebileceğini vurgulamış ve pandemi döneminde başvuran OKB hastalarında en yaygın obsesyonunun "kirlenmekten korkma" ve en yaygın kompulsiyonun "yıkama" olduğunu gözlemlemişlerdir (21). OKB tanımlı çocuk ve ergenlerde COVID-19 pandemisinin etkilerini inceleyen bir çalışmada, semptomlarda alevlenmelerin oldukça sık olduğu, alevlenmelerin çoğunlukla depresif/anksiyöz bulgularla paralel geliştikleri ve bunların genelde kaçınma davranışlarının artması ile bağlantılı oldukları saptanmıştır (22). Benzer şekilde Seçer ve Ulaş'ın gençler üzerinde yaptıkları araştırmada da, COVID-19 pandemisinin depresyon ve anksiyete bulgularını şiddetlendirerek OKB bulguları üzerinde olumsuz bir etki yaptığı vurgulanmıştır (23). Bu sonuçlar ışığında çalışmamızda OKB başvurularının P'de artış ve PSD'nde azalma göstererek anksiyete bozukluklarına benzer bir eğilim izlemesi, COVID-19'un OKB'yi anksiyete bulguları üzerinden alevlendirdiği bilgileriyle uyumludur.

Okul ortamından uzaklaşma, hastalanmaktan korkma, sıkılma, sürecin belirsizliği nedeni ile oluşan mutsuzluk, evdeki aktivitelerin kısıtlılığı, ailenin yaşadığı maddi kayıplar ruh sağlığını olumsuz etkilemekte ve depresif bulgulara neden olabilmektedir (9). Barendse ve ark.'larının

yaptığı çok merkezli bir uzunlamasına izlem çalışmasında; pandemi öncesine göre pandemi sonrası dönemde çocuk ve ergenlerde gözlenen depresif bulgularda orta düzeyde bir artış gözlenmiştir (6). İlk planda çalışmamızda PÖ'ne göre P'de depresif bozukluk kapsamındaki başvuruların azalmasının yazındaki bilgilerle çeliştiği düşünülebilir; ancak çocuk ve ergenlerde bu duruma neden olabilecek farklı etmenler rol oynayabilir. Pandemi sürecinin kaçınılmaz olarak hayatımıza getirdiği sosyal etkileşim kısıtlılığı, ev içi aktivite sınırlılığı ve belirsizlik süreci depresif belirtilerin fark edilmemesine ve normalizasyonuna neden olarak hastane başvurularını geciktirebilir. Buna ek olarak yakınmaları olan hastalar sokağa çıkma kısıtlamalarının olduğu pandemi sürecinde farklı nedenlerle sağlık sistemine ulaşmakta güçlük yaşadıklarını bildirebilmektedir (24). Ayrıca depresif bozukluğun klinik belirtileri içerisinde sosyal izolasyon, anhedoni, umutsuzluk gibi belirtiler bulunabilmektedir ve bu belirtiler doktora gidip yardım talep etmeyi direk olarak etkileyebilmektedir (25).

Emosyonel regülasyon ve kişilerarası ilişkilerde zorluklar KB'nın temel özellikleridir ve COVID-19 pandemisinin hem emosyonel hem de sosyal yaşantı üzerine negatif etkileri göz önünde bulundurulduğunda, KB olan kişilerin bu süreçte olumsuz etkilenmeleri kaçınılmazdır. Ayrıca KB olan kişilerdeki patolojik kişilik özellikleri, salgın sırasındaki kısıtlama ve önemlerle uyumda zorlanmalara da neden olabilir (26). Pandemi koşullarında diğer insanlar kişinin kendi hayatı için potansiyel bir tehdit olarak algılanabilmekte ve bulaşma korkuları yoğunlaşabilmektedir (27). Ayrıca sosyal mesafe ve izolasyon önlemleri bu kişilerde halihazırda var olan içe kapanıklık ve sosyal içe çekilme bulgularını arttırabilir (28). Bu etmenler, var olan paranoid yatkinlikleri alevlendirerek şüpheliği yoğunlaştırabilir ve paranoid, şizoid veya şizotipal KB'larını (A Küme) olumsuz etkileyebilir (26). Diğer yandan temel olarak aşırı duygusal, dürtüsel, dramatik ve öngörülemeyen özelliklere sahip olan ve strese aşırı duyarlılık gösteren B Küme KB'na sahip kişiler ise; pandemi sırasında daha fazla negatif duygulanım, nörotisizm ve daha olumsuz psikolojik iyilik hali göstermişlerdir (29, 30). Ayrıca özellikle borderline KB olan kişilerdeki baskın dürtüsellik, bu hastaların sosyal mesafe ve kısıt-

lama tedbirlerine uyumda zorluk yaşamalarına neden olabilir (26). Tipik olarak aşırı kaygılı ve korkulu düşünme ve davranışlar üzerinde şekillenen kaçınan, bağımlı veya obsesif-kompulsif KB (C Küme) olan hastalar ise; COVID-19 pandemisi sırasında ciddi olumsuz psikolojik sorunlar yaşayabilir (26). Bütün bu bulgular ışığında, bizim çalışmamızda da vurguladığımız, önceki dönemlere göre P'de KB başvurularındaki belirsiz artış ele alınması gereken ciddi bir ruh sağlığı problemi.

Pandemi sürecinde nörogelişimsel bozuklukları olan çocuk ve ergenlerin pandemiden daha olumsuz etkilendiğini, emosyonel ve davranışsal sorunlarının arttığını ve adaptif sosyal davranışlarının azaldığını belirten çalışmaların yanı sıra aksini bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (31). Çalışmamızda nörogelişimsel bir hastalık olan DEHB olgularının, pandemi sırasında öncesine kıyasla daha az oranda başvurdukları gözlenmiştir. Fransa'da DEHB tanılı çocukların ebeveynlerine uygulanan anket ve açık uçlu sorular ile yapılan bir çalışmada; DEHB'li çocukların psikolojik iyilik hallerinin karantina uygulamaları sürecinde daha olumlu olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmalarındaki bu olumlu sonuçları; ebeveynlerin çocuklarının yaşadığı dikkatsizlik ve diğer alanları ilgilendiren sorunlarını daha iyi fark edebilmelerine, okul ile ilişkili anksiyetelerinin azalmasına ve çocuğun gün içinde yaşadığı ritmin daha esnek olabilmesine bağlamıştır (32). İrlanda'da yapılan başka bir çalışmada ise ebeveynler, DEHB tanılı çocuklarının okulların kapanmasının ardından duygudurum ve davranışlarında olumlu yönde gelişme olduğunu bildirmişlerdir (33). Pandemi sürecinde DEHB ile ilişkili araştırmaların bir kısmının sonuçları bulgularımızla paralel olsa da; bu çocukların yaşayabilecekleri potansiyel güçlükleri ortaya koyabilecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer bir nörogelişimsel bozukluk olan ve DEHB ile çok sık birliktelik gösteren ÖÖB başvurularının ise PÖ'ne göre P'de artış gösterdiği saptanmıştır. Pandemi sürecinde alınan tedbirler ile birlikte geçilen uzaktan eğitim sisteminde öğretmenlerin öğrencilere geri bildirimleri, sınıf ortamına kıyasla ev ortamında daha kısıtlı olabilmektedir ve bu durum uzaktan eğitime uyumu güçleştirebilmektedir. COVID-19 pandemisi sırasında yapılan bir çalışmada evde ders

çalışmakta güçlük yaşamak ile depresif belirtiler arasındaki ilişkinin önemli ölçüde desteklendiği gözlenmiştir (34) Halihazırda akademik zorluk çeken çocukların uzaktan eğitim ile birlikte akademik başarılarının daha da gerilemesi, komorbid psikiyatrik sorunların ortaya çıkması ve ebeveynlerin evde birlikte ders çalışma fırsatı buldukları çocuklarını daha iyi gözlemleyebilmeleri; ÖÖB'nin farkına daha iyi varabilmelerine ve psikiyatrik destek aramalarına neden olmuş olabilir.

Saldırganlık, zorbalık, mülke zarar verme, aldatma veya hırsızlık ve evden kaçma, tekrarlayan okuldan kaçmalar gibi ciddi kural ihlalleri ile karakterize DB başvuru oranı PİD'ne göre PSD'de belirgin olarak azalmıştır. Ev kısıtlamaları ve sosyal izolasyon ile birlikte insanlar ilişkilerinde gerilim yaşamaya başlamış, eşler arasında ve ebeveynler ile çocuk arasında yoğun iletişim sorunları ve tartışmalar, tahammülsüzlük, öfke patlamaları, depresif ve anksiyöz duygudurum, bu durumu azaltmak adına yoğun sosyal medya kullanımı ve sedanter yaşam ortaya çıkmıştır. Bütün bunların sonucunda ebeveynlerin çocuklarıyla olan tartışmalarının, kavgalarının ve uzun süren küslüklerinin arttığı söylenebilir (35). Böyle bir dönemde davranım bozukluğu olan çocuk ve ergenler pandemiye özgü önlemlerin ve fiziksel mesafenin neden olduğu sıkıntıya karşı savunmasızdırlar, artan davranış problemleri sergileyebilirler ve bu etmenler PİD'ndeki görece yüksek DB başvuru oranlarını açıklayabilir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma; COVID-19 pandemisi öncesindeki ve sırasındaki Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinik başvurularını inceleyen Türkiye'de yapılmış ilk araştırmadır ve bu çalışmamızın en güçlü tarafı olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte başvuruların tek bir psikiyatrik tanı özelinde değil, oldukça geniş psikiyatrik sorun yelpazesinde incelenmesi de çalışmamızın bir diğer önemli güçlü yönüdür. Ancak bunların yanında araştırmamızın bazı kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır; psikiyatrik sorunların sistem üzerinden geriye dönük olarak incelenmesi çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak sayılabilir ve bu durum komorbid psikiyatrik tanılarının atlanmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamız belirli zaman aralıklarını incelemiş olsa da; uzunlamasına izlem yapılmamış olması, bize daha kesitsel

bir tablo sunmaktadır ve COVID-19 salgınının uzun dönemdeki etkilerini tam olarak yansıtmayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, COVID-19 pandemisinin getirdiği psikolojik stresörlere rağmen pandemi sırasında poliklinik başvurularının azalmış olması bu kişilerin ihtiyaçları olmasına rağmen psikiyatrik desteğe yeterince ulaşamadıklarını vurgulamaktadır. Pandemi son dönemde poliklinik başvurularında oldukça keskin bir artış izlenmesi de, uzun dönemde ruh sağlığı desteğine olan talebin artabileceğini göstermektedir. Psikolojik sorunlar özelinde, bazı kategoriler pandemiden olumsuz etkilenirken (özellikle anksiyete bozuklukları ve OKB), bazıları için daha olumlu sonuçlar gözlenmiştir (örneğin ÖÖB). Ancak depresif bozukluklar için saptanan bulgular gibi bazı sonuçların gerçeği yansıtmayabileceği, hem hastalığın kendi özelliklerinden hem de pandemi sürecindeki toplumsal ve bireysel faktörlerden etkilenmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu bağlamda psikiyatrik sorunların COVID-19 pandemisinden nasıl ve ne ölçüde etkilendiğini tam olarak ortaya koyabilecek geniş kapsamlı uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Erişim Tarihi: 22.08.2021.
2. COVID-19 Pandemic in Turkey. https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Turkey Erişim Tarihi: 22.08.2021.
3. Kaya B. Pandeminin Ruh Sağlığına Etkileri. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2020;23(2):123-4.
4. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. Brain Behav Immun. 2020;87(34-39):34-9.
5. Waite P, Pearcey S, Shum A, Raw J, Patalay P, Creswell C. How did the mental health of children and adolescents change during early lockdown during the COVID-19 pandemic in the UK? JCPP Advances. 2021;(1):e12009.
6. Barendse MEA, Flannery J, Cavanagh C, et al. Longitudinal change in adolescent depression and anxiety symptoms from before to during the COVID-19 pandemic. J Res Adolesc. 2022;Epub ahead of print.

7. Tanaka T, Okamoto S. Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nat Hum Behav.* 2021;5(2):229–38.
8. Ford T, John A, Gunnell D. Mental health of children and young people during pandemic. 2021;372:n614.
9. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395(10227):912–20.
10. World Health Organisation (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva, Switzerland: World Health Organisation (WHO), 1993.
11. World Health Organisation. The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: Results of a rapid assessment. <https://www.who.int/publications/i/item/978924012455> Erişim Tarihi: 22.08.2021.
12. Williams R, Jenkins D, Ashcroft D, et al. Diagnosis of physical and mental health conditions in primary care during the COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study. *Lancet Public Heal.* 2020;5(10):e543–50.
13. Carr M, Steeg S, Webb R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on primary care-recorded mental illness and self-harm episodes in the UK: a population-based cohort study. *Lancet Public Heal.* 2021;6(2):e124–35.
14. Bozkurt A. COVID-19 Günlerinde “Hepimiz”in Ruh Sağlığı. *Türkiye Psikiyatri Derneği Bülteni.* 2020;23(1):31–2.
15. Van Oort F, Greaves-Lord K, Verhulst F, et al. The developmental course of anxiety symptoms during adolescence: the TRAILS study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009;50(10):1209–17.
16. Angold A, Rutter M. Effects of age and pubertal status on depression in a large clinical sample. *Dev Psychopathol.* 1992;4(1):5–28.
17. Jiao W, Wang L, Liu J, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr.* 2020;221:264–266.e1.
18. Liu J, Bao Y, Huang X, Shi J, Lu L. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(5):347–9.
19. Fegert J, Vitiello B, Plener P, Clemens V. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2020;14:20.
20. López-Solà C, Fontenelle L, Bui M, et al. Aetiological overlap between obsessive-compulsive related and anxiety disorder symptoms: multivariate twin study. *Br J Psychiatry.* 2016;208(1):26–33.
21. Fontenelle L, EC M. The impact of coronavirus (COVID-19) in the diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2020;37(6):510–1.
22. Nissen J, Højgaard D, Thomsen P. The immediate effect of COVID-19 pandemic on children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):511.
23. Seçer İ, Ulaş S. An Investigation of the Effect of COVID-19 on OCD in Youth in the Context of Emotional Reactivity, Experiential Avoidance, Depression and Anxiety. *Int J Ment Health Addict.* 2020;1–14.
24. Terzioğlu F. COVID-19 Sürecinde Sağlık Sistemlerinin Zorlukların Üstesinden Gelebilmeye Kapasitesinin Geliştirilmesi ve Hemşireler ile Diğer Sağlık Profesyonellerinin Güçlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2020;14(4):76–83.
25. Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16065.
26. Preti E, Di Pierro R, Fanti E, Madeddu F, Calati R. Personality Disorders in Time of Pandemic. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(12):80.
27. Azim D, Kumar S, Nasim S, et al. COVID-19 as a psychological contagion: A new Pandora’s box to close? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(8):989–90.
28. Colle L, Pellicchia G, Moroni F, et al. Levels of social sharing and clinical implications for severe social withdrawal in patients with personality disorders. *Front Psychiatry.* 2017;8:263.
29. Somma A, Galdi G, Krueger RF, et al. Dysfunctional personality features, non-scientifically supported causal beliefs, and emotional problems during the first month of the COVID-19 pandemic in Italy. *Pers Individ Dif.* 2020;165:110139.
30. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the COVID-19 pandemic: Immediate psychological responses and associated factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3165.
31. Nonweiler J, Rattray F, Baulcomb J, Happé F, Absoud M. Prevalence and Associated Factors of Emotional and Behavioural Difficulties during COVID-19 Pandemic in Children with Neurodevelopmental Disorders. *Children.* 2020;7(9):128.
32. Bobo E, Lin L, Acquaviva E, et al. How do children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) experience lockdown during the COVID-19 outbreak? *Encephale.* 2020;46(3):85–92.
33. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(6):421.
34. Wang J, Wang H, Lin H, et al. Study problems and depressive symptoms in adolescents during the COVID-19 outbreak: poor parent-child relationship as a vulnerability. *Global Health.* 2021;17(1):1–9.
35. Ögütü H. Turkey’s response to COVID-19 in terms of mental health. *Ir J Psychol Med.* 2020;37(3):222–5.

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA AYRILIK KAYGISI İLE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SEPARATION ANXIETY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

Gülner GÖZEL ŞAHİN¹, Gülgün DURAT², Soykan ŞAHİN³

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

²Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Psikiyatri Hemşireliği Ana Bilim Dalı

³Deniz Tıbbi Araştırma Merkezi

ÖZET

AMAÇ: Ruhsal bozukluklarda komorbidite varlığı, psikososyal işlevselliğin yitimine, yaşam kalitesinde azalmaya, hastalığın seyrinin ve tedavisinin olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Çalışmamız, bipolar bozukluk hastalarında ayrılık kaygısı belirtilerinin yaşam kalitesiyle ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmaya Kasım 2016 - Mayıs 2017 tarihleri arasında, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran bipolar bozukluk tanısı alıp en az iki ay atak geçirmemiş remisyon evresinde olan 18 - 65 yaş arası 104 hasta dâhil edilmiştir. Veriler, araştırmacı tarafından hazırlanan Görüşme Formu ile Ayrılık Kaygısı Belirti Envanteri (AKBE), Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği (YAKÖ) ve Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form 36 (SF-36) kullanılarak toplanmıştır. Veriler bağımsız t testi, Kruskal Wallis, Mann Whitney U, ANOVA ve Pearson korelasyon testleri ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: AKBE toplam puanı ile SF-36'nin fiziksel sağlık bileşenleri ve ruhsal sağlık ($r=-0,30$ $p=0,001$) alt boyut puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki saptanmıştır. YAKÖ ile SF-36'nin fiziksel fonksiyon ($r=-0,44$ $p<0,001$) ve ağrı ($r=-0,45$ $p<0,001$) alt boyutları arasında ise negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır. YAKÖ ile AKBE toplam puanı ($r=0,79$ $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde iyi düzeyde ilişki saptanmıştır.

SONUÇ: Bipolar bozukluk hastalarında hem çocukluk döneminde hem yetişkinlik döneminde yaşanan kaygı belirtileri yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Literatürde bipolar bozukluk ile ayrılık kaygısı bozukluğunu birlikte ele alan çalışma sayısı oldukça az olduğu için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Bipolar bozukluk, Yaşam kalitesi, Ayrılık kaygısı

ABSTRACT

OBJECTIVE: The presence of comorbidity in psychiatric disorders result in the loss of psychosocial functioning, quality of life, the course and treatment of the illness being affected negatively. Our study was carried out to investigate separation anxiety symptoms and their relation with quality of life in patients with bipolar disorder.

MATERIAL AND METHODS: Between November 2016 and May 2017, 104 patients aged between 18-65 years, who were diagnosed with bipolar disorder and were in remission phase for at least 2 months, who applied to the Derince Training and Research Hospital Psychiatry Outpatient Clinic were included in the study. They consulted to the data were collected using the Interview Form prepared by the researcher, the Separation Anxiety Symptom Inventory (AABI), the Adult Separation Anxiety Scale (AACS) and the Short Form 36 of the Quality of Life Scale (SF-36). Data were evaluated with independent t test, Kruskal Wallis, Mann Whitney U, ANOVA and Pearson correlation tests.

RESULTS: There was a statistically significant negative correlation between the total score of Separation Anxiety Symptom Inventory and SF-36 physical health components with mental health subscale score of Quality Of Life scale shortened form-36 ($r=-0,30$ $p=0,001$). There was a moderate negative correlation between Adult Separation Anxiety Questionnaire and physical function ($r=-0,44$ $p<0,001$) with pain ($r=-0,45$ $p<0,001$) subscales of Quality-of-Life scale shortened form. There was a statistically significant positive correlation between the total scores of Adult Separation Anxiety Questionnaire and Separation Anxiety Symptom Inventory ($r=0,79$ $p<0,001$).

CONCLUSIONS: Anxiety symptoms experienced during both childhood and adulthood negatively affect the quality of life in patients with bipolar disorders. More research is needed in this area, as the number of studies that deal with bipolar disorder and separation anxiety disorder together is very low in the literature.

KEYWORDS: Bipolar disorder, Quality of life, Separation anxiety

Geliş Tarihi / Received: 02.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 04.01.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Hem. Gülner GÖZEL ŞAHİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

E-mail: gulnurgzl@hotmail.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0003-3549-0188, 0000-0002-9889-3622, 0000-0001-9838-1152

Etik Kurul / Ethical Committee: Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (71522473/050.01.04/175).

GİRİŞ

Bipolar bozukluk, düzensiz olarak yinelenen depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) dönemlerle seyreden, yineleme ve özkıyım riski nedeniyle işlevsellikte bozulma ve yeti yitimine yol açan süregelen bir hastalıktır. Bu dönemler arasında iyilik dönemleri olabilir, kişinin hiçbir belirtisi bulunmayabilir, duygu durumu sağlıklı haline dönebilir (1, 2). Hastaların %20-30'unda ilk atak 21 yaşından önce ortaya çıkarken, 50 yaşından sonra başlayan olgular %10 olarak bildirilmektedir (3). Ek tanı alan bipolar bozukluk hastalarında, bu bozukluğun daha erken yaşta başladığı, psikotik özelliklerin daha şiddetli olduğu, hastanede yatarak tedavi görme sürelerinin daha uzun olduğu, iyileşme oranlarının düşük ve hızlı döngü oranlarının yüksek olduğu bulunmuştur. En fazla eşlik eden bozukluklar, kaygı bozuklukları ve madde kötüye kullanım bozukluğudur (4). Kaygı bozukluğu eş tanısı olan bipolar hastaların yaşam kalitesi açısından değerlendirildiği bir çalışmada yaşam kalitesinin tüm alanlarında daha düşük puan aldıkları saptanmıştır (5). Ayrıca bipolar bozukluk belirtilerinin tedavisinin öncelikli olarak yapılması, kaygı bozukluğu ek tanı varlığına dikkat edilmemesi bireylerde yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır (6).

Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının beşinci baskısında yayınlanan (DSM-IV-TR) kriterlerine göre ayrılık kaygısı, sadece çocukluk çağında görülen bozukluklar bölümünde yer alırken, DSM-V'te "Kaygı Bozuklukları" bölümüne kaydırılmış ve tanı ölçütlerinde 18 yaşından önce başlamış olma vurgusu kaldırılmıştır (7). Ayrılık kaygısı, bireyin gelişim düzeyi ile uyumlu olmayan şekilde bağlılık yaşadığı kişilerden veya evden ayrı kaldığında yoğun kaygı yaşaması durumudur (8). Yaşamın ilk 6 ayı ile 18 ayı arasında doğal ve uyum sağlama süreci olduğundan normal bir tepki olarak kabul edilir. Ancak işlevselliğin bozulduğu noktada bozukluk olarak değerlendirilir. Çocuklarda 6-12 aylık yaygınlık yaklaşık %4, ergenlerde 12 aylık yaygınlık %1,6 civarındadır. Ayrılık kaygısı bozukluğu 12 yaşından küçük çocuklarda en sık görülen kaygı bozukluğudur (7). Çocuklarda toplumsal çekilme, ilgisizlik, üzüntü veya oyuna konsantrasyon güçlüğü görülebilir.

Fiziksel belirtiler olarak karın ağrısı, baş ağrısı, kas krampları, mide bulantısı, kusma, kısa süreli nefes alma, titreme, terleme, baş dönmesi ve bayılma gözlenebilir. Bireyler yaşlarına bağlı olarak hayvanlardan, canavarlardan, karanlıktan, hırsızlardan, kaçırılmaktan, araba kazalarından, uçak seyahatinden ve aileye veya kendilerine tehlike teşkil ettiği düşünülen diğer durumlardan korkabilirler (9). Yetişkinlikteki ayrılık kaygısı, uyumakta zorluk çekmek, ev dışında başka bir yerde kalamama durumu, yanında güçlü hissettikleri bireylerle duygusal yakın ilişki kurup bağımlı hale gelme gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. Bu durum kişinin toplumsal sorumluluklarında, akademik başarısında ya da sosyal işlevsellik alanında azalmaya neden olur (7).

Literatürde ayrılık kaygısı ve bipolar bozukluk komorbiditesini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada %54 oranında yetişkin ayrılık kaygısı bozukluğu (YAKB) tespit edilmiş olup bazı işlevsellik alanlarında kayıplara yol açtığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yetişkin ayrılık kaygısı bozukluğu tanısı alan hastalarda daha yüksek oranda çocukluk çağından erişkinliğe uzanan YAKB oranının daha yüksek olduğu da dikkati çekmiştir (10). Duygu durum ve kaygı bozukluğu olan 454 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise YAKB oranı %40,7 bulunmuş, YAKB olanların %52'sinde de çocukluk dönemi ayrılık kaygısı bozukluğu (ÇAKB) olduğu saptanmıştır (11). Yaşları 11-18 arasında değişen bipolar bozukluk tanılı hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada katılımcıların %56,7'sinde eş tanı olarak ayrılık kaygısı bozukluğunun olduğu bulunmuştur (12). Lewinsohn ve ark. çalışmalarında çocukluk ayrılık kaygısının yetişkinlikteki kaygıyı ve duygu durum bozukluğuna duyarlılığı arttırdığını tespit etmişlerdir (13).

Yaşam kalitesi, hastalar tarafından daha çok yaşam tarzı ve yaşam standardı olarak tanımlanırken, psikiyatride hastalığın belirtilerinden kaynaklı işlevsellikte azalmayı ve profesyonel yardımın gerekliliği olarak değerlendirilmektedir (14). Düşük yaşam kalitesi, psikopatolojinin bir nedeni ya da sonucu olabilmektedir (15). Ayrıca kişisel ve sosyal değişkenler de yaşam kalitesi üzerinde etkili olabilir.

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda bu değişkenlerin etkisinin tanımlanması yaşam kalitesinin artırılması açısından önem taşımaktadır (16). Ciddi bir ruhsal hastalığa sahip olmak, bireyin özgüveninin azalmasına, yaşamını tek başına sürdürmeyle ilgili kaygı yaşamasına neden olabileceği için bağımlılığını arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bipolar bozukluk olgularında işlevsel iyileşmenin tek ölçütünün yaşam kalitesinin artması olduğu bildirilmiştir (17). Bu çalışmanın amacı, bipolar bozuklukta ayrılık kaygısı belirtilerinin yaşam kalitesiyle ilişkili olup olmadığını incelemektir.

Araştırma soruları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

- Bipolar bozukluk tanılı bireylerde ayrılık kaygısı görülme sıklığı nedir ?
- Ayrılık kaygısı belirtileri yaşamalarına etki eden faktörler nelerdir ?
- Ayrılık Kaygısı Belirti Envanteri (AKBE) ve Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği (YAKÖ) ile Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36) arasındaki ilişki nasıldır ?

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için evrenden örneklem seçimine gidilmemiş, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne Kasım 2016 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında DSM-V tanı ölçütlerine göre bipolar I ve II bozukluk tanılı, en az iki ay hiç atak geçirmemiş (remisyon) olup kontrol için ayaktan başvurmuş, ICD 10 'a göre mental retardasyon tanısı olmayan, 18-65 yaşları arasında okur-yazar olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 122 hastaya ulaşılmıştır. Ölçekleri tam doldurmayan ya da hepsini aynı şık olarak işaretlemiş 18 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden ve ölçekleri uygun şekilde cevaplayan 104 kişi araştırmanın örneklemine oluşturmuştur. Katılımcılara araştırmanın amacı açıklanmış, uygulamanın yaklaşık 25-35 dakika süreceği bildirilmiş ve "Gönüllü Olur Formu"nu okuyarak sözlü ve yazılı katılımları istenmiştir. Araştırmada kullanılan formlar katılımcıların kendileri tarafından doldurulmuştur.

Etik Kurul

Bu araştırma, Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından

71522473/050.01.04/175 protokol numarası ile onaylanmıştır.

Değerlendirme Araçları

Her hastaya "Görüşme Formu", "Ayrılık Kaygısı Belirti Envanteri", "Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği" ve "Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form-36 (SF-36)" uygulanmıştır.

Görüşme Formu: Bu form araştırmada yer alan katılımcıların; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çocuk sayısı gibi bireysel özellikleri ile birlikte yaşadığı bireyler, çocukluğunu geçirdikleri yer, şu anda yaşadıkları yer ve kronik bir fiziksel hastalığa sahip olma gibi demografik özelliklerini içermektedir.

Ayrılık Kaygısı Belirti Envanteri (AKBE): Silove ve ark. tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlik güvenirlik çalışması Diriöz ve ark. tarafından yapılmıştır. Yetişkinlerde çocukluk dönemi ayrılık kaygısı belirtilerini sorgulayan 15 maddeli 4'lü likert tipinde (0=hiç hissetmedim-3=çok sık hissettim) bir öz bildirim ölçeğidir (18, 19). Ayrılık kaygısı boyutu (7 madde), aile üyelerinden uzak kalamama boyutu (5 madde), okul fobisi boyutu (3 madde) şeklinde toplam 3 alt boyutu bulunmaktadır. Ayrılık Kaygısı Belirti Envanterinin duyarlılığı %83, özgünlüğü %76, kesme noktası "12 puan" (ham puan cinsinden) olarak belirlenmiştir (19). Çalışmamızın örneklemini için ölçeğin cronbach alfa değeri hesaplanmış olup 0,93 olarak bulunmuştur.

Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği (YAKÖ): Manicavasagar ve ark. tarafından geliştirilen, 27 maddeden oluşan ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlik güvenirlik çalışması Diriöz ve ark. tarafından yapılmıştır (19, 20). Ölçek 4'lü likert tipinde (0 "hiç hissetmedim" ile 3 "çok sık hissettim") olup öz bildirim niteliğindedir ve uygulaması 10-15 dakika sürmektedir. 25 puan ve üzeri alanların Ayrılık Kaygısı Bozukluğu kriterlerini karşılama olasılığı yüksektir (19). Çalışmamızın örneklemini için ölçeğin cronbach alfa değeri hesaplanmış olup 0,94 olarak bulunmuştur.

Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form-36(SF-36): Ware ve ark. tarafından 1992 yılında geliştirilmiş olup Türkçe versiyonunun güvenirlik ve geçerlik çalışması Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır (21, 22). SF-36 bir öz bildirim ölçeği olup

uygulaması yaklaşık 5 dakika sürmektedir. Fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel nedenlere bağlı rol kısıtlamaları (4 madde), duygusal nedenlere bağlı rol kısıtlamaları (3 madde), ruhsal sağlık (5 madde), enerji (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel olarak algılanması (5 madde) gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Ölçeğin dördüncü ve beşinci sorusu evet/hayır, diğer soruları likert tipi (3, 5 ve 6'lı) derecelendirme ile değerlendirilmektedir. Ölçeğin 1, 6, 7, 8, 9a, 9d, 9e, 9h, 11b, 11d maddeleri ters çevrilerek puanı hesaplanmaktadır. Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir. Ölçeğin bir toplam puanı yoktur. Çalışmamızın örnekleme için ölçeğin alt boyutlarının cronbach alfa değeri hesaplanmış olup, bu değerlerin 0,61-0,91 arasında değiştiği tespit edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırılmış, normal dağılıma uyan ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi; normal dağılıma uymayan ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla olan grupların karşılaştırılması sonucunda aralarında istatistiksel olarak fark bulunanlarda bu farklılığın hangi iki alt gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. 0-0,40 aralığı düşük derecede korelasyon, 0,41-0,70 aralığı orta derecede korelasyon, 0,71 ve üzeri iyi derecede korelasyon olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 104 hastanın (ortalama yaş; $35,88 \pm 8,03$ yıl) sosyodemografik özellikleri ele alındığında, grubun çoğunluğunun kadın

(%68,3), eş ve çocuklarıyla birlikte (%42,3) şehirlerde yaşadığı (%77,9) bulunmuştur (**Tablo 1**).

Tablo 1: Bipolar bozukluk hastalarının demografik özellikleri

Özellikler	Ort±SS	
	Sayı (n=104)	Yüzdeler (%)
Yaş	35,88± 8,03	
Cinsiyet	Kadın	71 68,3
	Erkek	33 31,7
	Evlü	54 51,9
Medeni Durum	Bekar	25 24,0
	Eşinden ayrı yaşayan	1 1,0
	Dul veya boşanmış	24 23,1
Eğitim Durumu	İlköğretim	44 42,3
	Lise	41 39,4
	Üniversite mezunu	19 18,3
	Yalnız	16 15,4
Birlikte Yaşadığı Bireyler	Sadece eş	7 6,7
	Eş ve çocuklarıyla	44 42,3
	Anne-baba	30 28,8
	Diğer	7 6,7
Sahip Olduğu Çocuk Sayısı*	Tek	17 27,4
	İki	28 45,2
	Üç	16 25,8
	Dört ve daha fazla	1 1,6
Cocukluğunu Geçirdikleri Yer	Köy	26 25,0
	İlçe	21 20,2
	Şehir	57 54,8
Şu An Yaşadığı Yer	Köy	8 7,7
	İlçe	15 14,4
	Şehir	81 77,9
Kronik Fiziksel Bir Hastalık Sahibi Olma Durumu	Var	15 14,4
	Yok	89 85,6

*n=62: Hiç çocuğu olmayanlar dahil edilmemiştir.

Olguların AKBE'den aldıkları puan ile cinsiyet, medeni durum, birlikte yaşadıkları bireyler, çocuk sayısı, çocukluklarını geçirdikleri yer, şu anda yaşadıkları yer ve kronik bir hastalığa sahip olma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

YAKÖ toplam puanları eğitim durumlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup yapılan ikili alt grup karşılaştırmalarında (Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi) farkın kaynağının ilköğretim mezunlarına ait değerlerin yüksekliğinden olduğu saptanmıştır ($p < 0,017$). Benzer şekilde AKBE'nin aile üyelerinden uzak kalamama alt boyutu puanı da ilköğretim mezunlarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,017$).

Olguların AKBE'den aldıkları toplam puanların ortalaması $19,25 \pm 11,47$ iken YAKÖ'den aldıkları toplam puan ortalaması $34,13 \pm 16,99$ 'dur. AKBE puanı hastaların 34 (%32,7)'sinde düşük, 70 (%67,3)'ünde yüksek bulunmuştur. YAKÖ'den ise 35 (%33,7) hasta düşük puan, 69 (%66,3)'u ise yüksek puan almıştır. Katılımcıların 61'i (%58,6) her iki ölçekten de yüksek puan almıştır.

AKBE toplam puanı ile SF-36'nın fiziksel sağlık bileşenleri olan fiziksel fonksiyon ($r=-0,21$ $p=0,03$), fiziksel rol güçlüğü ($r=-0,23$ $p=0,01$), enerji/canlılık/vitalite ($r=-0,19$ $p=0,04$), ağrı ($r=-0,22$ $p=0,02$), genel sağlık algısı ($r=-0,31$ $p=0,001$) ile ruhsal sağlık ($r=-0,30$ $p=0,001$) alt boyut puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki saptanmıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2: Ayrılık kaygısı belirti envanterinin ve alt boyutlarının yaşam kalitesi ölçeği kısa form 36 alt boyutları ile ilişkisi

Ayrılık Kaygısı Belirti Envanteri	Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form 36							
	Fiziksel Fonksiyon	Fiziksel Rol Güçlüğü	Emosyonel Rol Güçlüğü	Enerji/Canlılık/vitalite	Ruhsal Sağlık	Sosyal İşlevsellik	Ağrı	Genel Sağlık Algısı
Ayrılık Kaygısı	r* -0,14 p 0,13	-0,20 0,03	-0,07 0,43	-0,20 0,03	-0,31 0,001	-0,02 0,84	-0,17 0,07	-0,31 0,001
Aile üyelerinden uzak kalamama	r* -0,30 p 0,002	-0,28 0,003	0,004 0,96	-0,09 0,34	-0,18 0,06	-0,15 0,12	-0,26 0,01	-0,21 0,02
Okul fobisi	r* -0,14 p 0,15	-0,10 0,27	-0,12 0,22	-0,20 0,03	-0,30 0,002	-0,20 0,03	-0,19 0,04	-0,27 0,005
Ölçek Toplam Puanı	r* -0,21 p 0,03	-0,23 0,01	-0,07 0,48	-0,19 0,04	-0,30 0,001	-0,10 0,30	-0,22 0,02	-0,31 0,001

* Pearson Korelasyon Testi

YAKÖ ile SF-36'nın fiziksel rol güçlüğü ($r=-0,30$ $p=0,002$), enerji/canlılık/vitalite ($r=-0,21$ $p=0,02$), ruhsal sağlık ($r=-0,29$ $p=0,003$), sosyal işlevsellik ($r=-0,25$ $p=0,008$) ve genel sağlık algısı ($r=-0,26$ $p=0,006$) alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük düzeyde; fiziksel fonksiyon ($r=-0,44$ $p<0,001$) ve ağrı ($r=-0,45$ $p<0,001$) alt boyutları arasında ise negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3: Yetişkin ayrılık kaygısı ölçeğinin, yaşam kalitesi ölçeği kısa form-36 alt boyutları ile ilişkisi

Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği	Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form-36							
	Fiziksel Fonksiyon	Fiziksel Rol Güçlüğü	Emosyonel Rol Güçlüğü	Enerji/Canlılık/vitalite	Ruhsal Sağlık	Sosyal İşlevsellik	Ağrı	Genel Sağlık Algısı
Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği	r* -0,44 p <0,001	-0,30 0,002	-0,06 0,52	-0,21 0,02	-0,29 0,003	-0,25 0,008	-0,45 <0,001	-0,26 0,006

* Pearson Korelasyon Testi

YAKÖ ile AKBE alt boyutlarından ayrılık kaygısı ($r=0,72$ $p<0,001$), aile üyelerinden ayrı kalamama ($r=0,77$ $p<0,001$) ile ölçek toplam puanı ($r=0,79$ $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde iyi düzeyde ilişki; okul fobisi ($r=0,57$ $p<0,001$) alt boyutu ile pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**Tablo 4**).

Tablo 4: Yetişkin ayrılık kaygısı ölçeğinin ayrılık kaygısı belirti envanteri ve alt boyutları ile ilişkisi

Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği	Ayrılık Kaygısı Belirti Envanteri ve Alt Boyutları			
	Ayrılık Kaygısı	Aile üyelerinden uzak kalamama	Okul Fobisi	Toplam Puan
Yetişkin Ayrılık Kaygısı Ölçeği	r* 0,72 p <0,001	0,77 <0,001	0,57 <0,001	0,79 <0,001

* Pearson Korelasyon Testi

TARTIŞMA

Çalışma grubunda çocukluk ve yetişkinlik döneminde ayrılık kaygısı belirtileri yaşayanların en fazla ilköğretim mezunlarında olduğu saptanmıştır. Bu durum bireylerin lise veya yükseköğretim için farklı şehirlere gitmeye ve ailelerinden ayrı kalmaya hazır olmalarına ve öğrenim düzeyi arttıkça da ortaya çıkabilecek kaygı belirtileriyle baş etme stratejileri kazanmalarına bağlı olabilir. Benzer şekilde Alkan'ın çalışmasında kişinin öğrenim yılı arttıkça baş etme stratejileri geliştirdiği vurgulanmaktadır (23). Başka bir çalışmada eğitim düzeyi arttıkça yetişkin ayrılık kaygısı bozukluğu oranının azaldığı saptanmıştır (24). Bu sonuç bulgularımızla paralellik göstermektedir. Fakat literatürde YAKB'nun eğitim seviyesi ile ilişkisi bulunmadığını belirten bir çalışma da mevcuttur (25).

Çocukluk döneminde ayrılık kaygısı belirtileri yaşamış hastaların yaşam kalitesinin fiziksel fonksiyon ve rol güçlüğü, enerji-canlılık-vitalite alanlarının olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır. Ayrılık kaygısı bozukluğunda da fiziksel belirtilerin görüldüğü bilinmektedir (9). Bu nedenle katılımcılarımızın ayrılık kaygısı belirtilerini bedensel olarak dışa vurmaları nedeniyle yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiği düşünülmektedir. Çalışmamızda negatif yönde etkilenen diğer yaşam kalitesi alanlarının, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı olduğu saptanmıştır. 2017 yılında 12-17 yaş aralığında 1719 kişide yapılmış bir çalışmada kaygı belirtilerini ve yaşam kalitesini sorgulayan ölçekler karşılaştırılmış, kaygı belirti düzeyleri arttıkça yaşam kalitesinin düştüğü vurgulanmıştır (26). Çalışma sonuçlarımız, çocukluk döneminde yaşanan kaygı belirtilerinden dolayı sosyal aktivitelerinin engellemesinin, gelişim düzeyine uygun olmayan korku ve endişenin, çocukluk döneminde başlama olasılığı olan bipolar bozukluktan kaynaklı işlevsel kayıpların oluşmasının yaşam kalitesinde azalmaya sebep olabileceğini düşündürmektedir.

SF-36 ölçeğinde Fiziksel Sağlık alanındaki maddeler dikkati toplamada güçlük, uyku sorunları, günlük yaşamı sürdürme becerisi ve işlevselliği araştırmaktadır. Elde ettiğimiz bulgulara göre yetişkin ayrılık kaygısı belirtilerinin özellikle Fiziksel Sağlık alanındaki yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Bu bulgu

Alkan'ın çalışması ile uyumludur (23). Heinrichs ve ark.'larının çalışmasında kollektif yaşam şeklinin kaygı belirtilerini arttırdığı ileri sürülmektedir (27). Bu da çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmektedir ve bireyselleşmenin zor olduğu ve topluluk halinde yaşamayı benimseyen kültürel yapımızın bu sonuçları etkilediği düşünülebilir. Pini ve ark. ise bipolar bozukluk hastalarına YAKB'nin eşlik etmesi durumunda yaşam kalitesinin oldukça düştüğünü belirtmişlerdir (11).

Araştırmaya katılan olgularda YAKÖ puanı ile AKBE toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde iyi düzeyde ilişki saptanmıştır. Bu bulgu doğrultusunda çocukluk dönemi ayrılık kaygısı belirtileri yaşayanların yetişkinlik döneminde de ayrılık kaygısı belirtileri yaşadığı sonucuna ulaşılabilir. Silove ve ark. çalışmasında yetişkin ayrılık kaygısı belirtilerinin çocuklukta başladığına ve kadınlarda daha sık görüldüğüne yer vermiştir (28).

2016 yılında herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan katılımcılarda AKBE toplam puanı ile YAKÖ toplam puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (29). Kaygı hastalarıyla yapılan bir çalışmada, yetişkin ayrılık kaygısı olanların diğerlerine oranla çocukluk döneminde ayrılık kaygısını daha yüksek seviyede yaşadıkları vurgulanmıştır (20). Dağlar ise araştırmasında annelerin çocukluk dönemlerindeki ayrılık kaygıları ile yetişkin dönemdeki ayrılık kaygılarının birbiriyle doğrudan ilişkili olduğunu vurgulamıştır (30). Sonuçlarımız literatürle uyum göstermektedir. Bu noktadan yola çıkarak ayrılık kaygısı belirtilerinin çocukluk döneminden köken alabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan katılımcılarımızın bipolar bozukluk tanılı bireylerden oluşması, bipolar bozukluk varlığının kaygı bozukluğu belirtileri ile ne kadar ilişkili olabileceği sorusunu akla getirmektedir.

Çocuk bipolar bozukluk hastalarıyla yapılmış bir çalışmada, kaygı bozukluğu ek tanısının çok erken başlangıçlı bipolar bozukluğun bir göstergesi olabileceği de ileri sürülmüştür (31). Kaygı bozukluğu tanısı alan ergenlerle yapılan bir araştırmada erken erişkinlik döneminde bipolar bozukluk geliştirme riskinin kaygı bozukluğu olmayan ergenlere göre (%56 ya karşı %6) daha fazla olduğu bildirilmiştir (32). Pediatrik bipolar bozukluğun kaygı bozuklukları ile komorbidi-

te göstermesi, kronik gidişata, rekürrense, hızlı döngüye, miks epizoda, psikoza, intihar riskine ve madde kullanım bozukluğu riskine yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle bipolar bozukluk tanısı almış çocukların, kaygı bozukluğu belirtileri yönünden değerlendirilmelerinin hastalığın gidişatını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında bipolar bozuklukta klinik özelliklerin sorgulanmamış olması, örneklem sayısının azlığı yer almaktadır. Literatürde ek tanı varlığının yaşam kalitesini etkilediğine dair çalışmalara rastlanmıştır (10, 33). Ancak ek tanı varlığının sorgulanmaması ve ek tanılarının olası etkilerinin dışlanamaması çalışmamızın diğer kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, bipolar bozukluk hastalarında ayrı ayrı hem çocukluk döneminde hem yetişkinlik döneminde yaşanan kaygı belirtileri yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Çocuk bipolar bozukluk hastalarının kaygı belirtileri yönünden değerlendirilmelerinin hastalığın seyrine olumlu yönde katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Hastalık nedeniyle yaşam kalitesinin düşmesi, bu hastaların daha donanımlı ve kaliteli bakım hizmetine ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Ayrılık kaygısı bozukluğunun bipolar bozukluk üzerindeki etkilerinin bilinmesinin, hastaların işlevselliğine, hastalığın seyrine ve yaşam kalitesine olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bipolar bozukluk ile ayrılık kaygısı bozukluğunu birlikte ele alan çalışma sayısının az olması nedeniyle bu alanda daha fazla ve geniş örneklerle araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zengin ME, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2010;2(2):206-36.
2. Çam O, Engin E (Editör). Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bakım Sanatı. In: Engin E, Çuhadar D. Bipolar Bozukluk. 1nci Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2014:369-89.
3. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, et al. Age at Onset in Bipolar I Affective Disorder: Further Evidence for Three Subgroups. Am J Psychiatry. 2003;160(5):999-1001.
4. Öztürk O, Uluşahin A (Editör). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13ncü Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 297-333.

5. Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, et al. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry*. 2007;52(3):175–81.
6. Tamam L. Bipolar Bozukluk ile Anksiyete Bozukluğu Birlikteliği: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007; 18: 59–71.
7. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5), Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013:123-54.
8. Köroğlu E (Editör). DSM-5 Tanı Odaklı Klinik Psikiyatri. 2nci Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın, 2015:63-90.
9. Townsend MC, (Çeviri eds. Tangül Özcan C, Gürhan N). Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliğinin Temelleri: Kanıta Dayalı Uygulama Bakım Kavramları. 6ncı Baskı, Ankara: Akademi Tıp Kitabevi; 2016:428-59.
10. Tasdemir A, Tamam L, Keskin N, et al. Assessment of co-morbidity of adult separation anxiety in patients with bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(2):93–102.
11. Pini S, Gesi C, Abelli M, et al. The relationship between adult separation anxiety disorder and complicated grief in a cohort of 454 outpatients with mood and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2012;143(1–3):64–8.
12. Çoşkun M, Zoroğlu S. Phenomenology and Psychiatric Comorbidity in Pediatric Bipolar Disorder. *Anadolu Kliniği*. 2016;21(3):187–96.
13. Lewinsohn PM, Zinbarg R, Seeley JR, et al. Lifetime comorbidity among anxiety disorders and between anxiety disorders and other mental disorders in adolescents. *J Anxiety Disord*. 1997;11(4):377–94.
14. Katschnig H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry? *Curr Opinions Psychiat*. 1997; 10(5):337-45.
15. Namjoshi MA, Buesching DP. A review of the health-related quality of life literature in bipolar disorder. *Quality of Life Research*. 10(2):105-15.
16. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005;3:72.
17. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, et al. Quality of life in patients with bipolar I depression: Data from 920 patients. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):379–85.
18. Silove D, Manicavasagar V, O'connell D, et al. The Development of the Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI). *Aust New Zeal J Psychiatry*. 1993; 27(3):477–88.
19. Diriöz M, Alkın T, Yemez B, ve ark. Ayrılık Anksiyetesi Belirti Envanteri ile Yetişkin Ayrılık Anksiyetesi Anketinin Türkçe Versiyonunun Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23(2):108–16.
20. Manicavasagar V, Silove D, Curtis J, et al. Continuities of separation anxiety from early life onto adulthood. *J Anxiety Disord*. 2000;14(1):1–18.
21. Ware JJ, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
22. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, ve ark. Kısa Form-36 (SF-36)'nin Türkçe Versiyonunun Güvenirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999; 12(2):102-6.
23. Alkan M. Duygudurum ve Anksiyete Bozukluklarında Panik Agorafobik Spektrumun ve Erişkin Ayrılık Anksiyetesinin Komorbiditesi ve Etkileri. Doktora Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı, 2007.
24. Shear K, Jin R, Ruscio AM, et al. Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1074–83.
25. Pini S, Abelli M, Shear KM, et al. Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(1):40–6.
26. Raknes S, Pallesen S, Himle JA, et al. Quality of life in anxious adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11:33.
27. Heinrichs N, Rapee RM, Alden LA, et al. Cultural differences in perceived social norms and social anxiety. *Behav Res Ther*. 2006;44(8):1187–97.
28. Silove DM, Marnane CL, Wagner R, et al. The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry*. 2010;10: 21.
29. Çakmak B. Çocukluk Çağı Travmaları İle Yetişkin Ayrılık Anksiyetesi Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı, 2016.
30. Dağlar K. Okul Öncesi Çocuklarda Anksiyete Belirtileri ile Annelerinin Bağlanma Biçimleri ve Ayrılık Anksiyeteleri Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Arel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı, 2016.
31. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, Richards J, Faraone SV. (2002) Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 12:101-11.
32. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000 Jun;58(3):215-21.
33. Yassa A. Bipolar Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Komorbid Olarak Anksiyete Bozuklukları ve Obsesif-Kompulsif Bozukluk Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ruh ve Sinir Hastalıkları Anabilim Dalı, 2016.

KORONAVİRÜS PANDEMİSİNİN GEBELERDEKİ ANKSİYETE VE DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF CORONAVIRUS PANDEMIC ON ANXIETY AND DEPRESSION IN PREGNANT WOMEN

Nayif ÇİÇEKLİ¹, Ramazan DENİZLİ², Cem Yağmur ÖZDEMİR¹,
Nihat FARİSOĞULLARI², Mikail ÖZDEMİR³, Önder SAKİN⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Gaziantep Oğuzeli İlçe Sağlık Müdürlüğü

⁴Istanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

ÖZET

AMAÇ: Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisiyle savaş devam etmektedir. Pandemi tüm insanlarda olduğu gibi gebelerde de olumsuz psikolojik yükü arttırmıştır. Bu çalışma COVID-19 pandemi sürecinin, sosyoekonomik durumu kötü olan bir coğrafi bölgede gebelerdeki anksiyete ve depresyon durumu üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemize başvuran 200 gebe Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Hasta Sağlığı Anketi-9 (HSA-9) ile değerlendirildi.

BULGULAR: Eşten destek almayan gebe kadınlarda ortalama HSA-9 skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). Gelir durumu kötü olan gebe kadınların ortalama BAÖ skoru, geliri durumu iyi olan gebe kadınların ortalama BAÖ skoruna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,015$). Post-hoc analizine göre, kronik hastalıklara göre BAÖ skorunun anlamlı olarak değişmediği saptandı.

SONUÇ: Pandemi döneminde, sosyoekonomik düzeyi düşük bir coğrafi bölgede yapılan bu çalışma, gebe kadınlarda anksiyete ve depresyon sıklığının arttığını belirledi. Anksiyete ve depresyonun olası komplikasyonlarından kaçınmak için olguların taranması ve gereksinim duyulması halinde profesyonel destek sağlanması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Anksiyete, Depresyon, Pandemi, Gebelik

ABSTRACT

OBJECTIVE: The war continues with the COVID-19 pandemic that affect the whole world. Pandemic has made negative impact on psychological well being of pregnant women as well as all people. This study aims to investigate the effects of COVID-19 pandemics on anxiety and depression during pregnancy in a population with low socioeconomic status.

MATERIAL AND METHODS: A total of 200 pregnant women who admitted to the hospital were evaluated with Beck Anxiety Inventory (BAI) and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).

RESULTS: The mean PHQ-9 score was significantly higher in women who were unable to receive support from their partners ($p = 0.008$). The mean BAI score of pregnant women with poor income were found to be significantly higher than those with a good income ($p = 0.015$). According to the Post-hoc analysis, it is found that that BAI score doesn't differ significantly with respect to chronic diseases.

CONCLUSIONS: This study which was conducted on a population of pregnant women with low socioeconomic status during the pandemic period found that there was an increase in anxiety and depression scores. In order to avoid possible complications of anxiety and depression, it is necessary to screen the cases and provide professional support when needed.

KEYWORDS: Anxiety, Depression, Pandemic, Pregnancy

Geliş Tarihi / Received: 29.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted:20.01.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Op.Dr. Nayif ÇİÇEKLİ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: dr.nayif@windowslive.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9480-7769, 0000-0003-1128-7169, 0000-0001-5560-2162, 0000-0002-7767-0657, 0000-0001-7567-1763, 0000-0001-6036-9975

Etik Kurul / Ethical Committee: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Etik Kurulu (21.01.2021/514/194/50).

GİRİŞ

İlk koronavirüs vakasının Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan bölgesinden bildirilmesinin ardından, hastalık kısa sürede tüm dünyayı etkileyen bir tehdide dönüşmüştür (1, 2). Dünya Sağlık Örgütü bu hastalığı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımlamıştır ve 11 Mart 2020'de ise pandemi ilan etmiştir (3, 4).

COVID-19 pandemisiyle savaş hızla devam etmektedir ve tüm ülkeler bu problemi çözmek için ciddi çalışmalar yapmaktadır. Ancak hastalığın önlenmesine ve tedavisine yönelik yaklaşımlar şimdilik yeterli olmamıştır. Pandeminin kısa sürede tüm dünyaya yayılması, hastalığın tedavisine yönelik etkin bir tedavi bulunmaması ve hastalığın mortalite ve morbiditeye yol açması, dünya genelinde pek çok faaliyetin kısıtlanmasına ve hatta durdurulmasına neden olmuştur (5). Hastalığın yayılma hızını azaltmak için restoranların ve alışveriş merkezlerinin kapatılması, turistik faaliyetlerin kısıtlanması, işyerlerinin kısıtlı süre çalışması ve sokağa çıkma yasağı gibi uygulamalar devreye sokulmuştur. Bu önlemler, insanlar üzerinde stres, anksiyete, öfke ve depresyon gibi olumsuz psikolojik süreçlerin ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir (6). Tıpkı diğer bireyler gibi, gebe kadınlar da COVID-19 pandemisinden psikolojik anlamda olumsuz etkilenmiştir (7, 8). Bu olumsuz etkilenmenin başlıca nedeni, hastalığın mortalite ve morbiditesinin yarattığı endişedir. Bunun yanı sıra, pandeminin yayılma hızını azaltmaya yönelik sosyal izolasyon önlemleri de gebe kadınların psikolojisini olumsuz yönde etkileyebilir. Gebelik döneminin anksiyete ve depresyon açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar zaten mevcuttur. Gebelik süreci pandemi döneminde geçirilince gebe kadınlardaki olumsuz psikolojik yükün iyice artacağı düşünülebilir (9, 10).

Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin, sosyoekonomik düzeyi düşük bir bölgede yaşayan gebe kadınlar üzerindeki psikolojik etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma merkezinin kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine 1 Kasım 2020 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran, okuduğunu anlayıp anket doldurabilen, tekil gebeliği olan ve sağ-

lıklı çocuk dünyaya getiren 200 gebe kadın çalışmaya alındı. Çalışma hakkında bilgilendirilen ve aydınlatılmış onam alınan katılımcılara Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) uygulandı. Risk grubunda saptananlar psikolog ve psikiyatri uzmanlarına yönlendirildi. Alkol ve uyuşturucu kullanımı olan gebe tespit edilmedi. Gebelik öncesi ve gebelik sırasında psikiyatrik rahatsızlığı bulunan gebe kadınlar, çoğul gebeliği olan kadınlar ve doğumsal anomalisi ya da kromozom bozukluğu olan çocuk doğuran kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcıların yaş, boy, vücut ağırlığı, gebelik sırasındaki vücut ağırlığı değişimi, gebelik yaşı, gravidite, parite, yaşayan çocuk sayısı ve abortus ile ilgili verileri kaydedildi. Bundan başka; katılımcıların hastalıkları, sigara kullanım durumu, gebelik süresince eşlerinden destek alıp almadıkları, eğitim ve gelir seviyeleri, uyku problemleri ve gebelik süresince hastanede 48 saatten fazla yatış gereksinimleri (uzamış yatış ihtiyacı) sorgulandı. Katılımcılar, vücut kitle indeksi değerlerine göre, normal kilolu (<25 kg/m²), kilolu (25-29,9 kg/m²) ve obez (≥30 kg/m²) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, aylık geliri açlık sınırı olan 2482 TL altında olan gebe kadınlar ekonomik durumu kötü, yoksulluk sınırı olan 8085 TL üzerinde olan gebe kadınlar ekonomik durumu iyi, 2482-8085 TL arasında aylık geliri olan gebe kadınlar ise ekonomik durumu orta olarak kabul edildi.

Ölçekler

Beck Anksiyete Ölçeği: Aaron T. Beck tarafından geliştirilen bu ölçek, katılımcının klinik belirtilerini sorgulayan ve katılımcı tarafından kendi kendine yanıtlanan 21 sorudan oluşur. Soruların puanlaması aritmetik olarak toplandığında, 0 ile 63 arasında değişen bir skor elde edilir. Skor yüksekliği anksiyetenin derecesiyle doğru orantılıdır. BAÖ skorunun 0-21 arasında değişmesi durumunda hafif anksiyete, 22 ile 35 arasında değişmesi halinde orta düzeyde anksiyete ve 35'ten yüksek olması durumunda şiddetli anksiyete bulunduğu kabul edilir (11, 12).

Hasta Sağlık Anketi-9: Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9), depresyon belirtilerini sorgulayan 9 sorudan meydana gelir. Bu sorulara verilen yanıtlar, en düşük 0, en yüksek 3 olacak şekilde puanlanır.

HSA-9 skorunun 0-4 arasında değişmesi durumunda minimal depresyon, 5 ile 9 arasında değişmesi halinde hafif depresyon, 10 ile 20 arasında değişmesi durumunda orta düzeyde depresyon ve 20'den yüksek olması durumunda şiddetli depresyon bulunduğu kabul edilir (13).

Etik Kurul

Bu çalışma için Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nden 21.01.2021 tarihli ve 514/194/50 karar nolu etik kurulu onayı ve COVID-19 pandemi süreci nedeniyle Sağlık Bakanlığı'nın izni alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) programı kullanıldı. Kategorik değerler için p değerleri ki-kare testi kullanılarak hesaplandı. Sürekli değişkenler için p değerleri Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılarak bulundu. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 1'de çalışmaya alınan kadınların sosyodemografik ve klinik özellikleri özetlenmiştir. Buna göre, çalışmaya katılan gebelerin yaşları 16 ve 43 arasında değişmekteydi.

Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca
Yaş (yıl)	26,50	±6,51	26
Boy (m)	161,30	±5,68	160,00
Vücut ağırlığı (kg)	73,50	±12,69	73,00
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,10	±4,92	27,34
Gebelikte ağırlık değişimi (kg)	12,43	±7,73	10,00
Gebelik yaşı (hafta)	35,24	±6,66	37,00
Beck Anksiyete Ölçeği	15,47	±10,48	14,00
Hasta Sağlık Ölçeği-9	8,10	±4,72	8,00
	Ortanca	Minimum	Maksimum
Gravidite	3,00	1	6
Parite	1,00	0	4
Yaşayan çocuk	1,00	0	4

Tablo 2'de ise, çalışmaya alınan kadınlara ait sosyodemografik ve klinik özelliklerin dağılımı gösterilmiştir. Buna göre, BAÖ skorları temel alındığında 142 kişide (%71) hafif, 49 kişide (%24,5) orta ve 9 kişide (%4,5) ise şiddetli anksiyete bulunmaktadır. Yine, HSA-9 skorları dikkate alındığında, 60 kişide (%30) minimal, 59

kişide (%29,5) hafif ve 81 kişide (%40,5) ise orta derecede depresyon mevcuttur. On üç hastada (%6,5) hastanede kalış süresi uzamıştır. On hastada (%5) sosyoekonomik nedenlerle hastanede kalış süresi uzarken, iki hastada (%1) 3. derece perineal laserasyon tamiri yapıldığı ve bir hastada (%0,5) postpartum kanama meydana geldiği için hastanede kalış süresi uzamıştır.

Tablo 2: Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	n (sayı)	%	
Vücut kitle indeksi	Normal (<25 kg/m ²)	54	27,00
	Kilolu (25-29,9 kg/m ²)	99	49,50
	Aşırı kilolu (≥30 kg/m ²)	47	23,50
Parite durumu	Nullipar	74	37,00
	Multipar	126	63,00
Uyku problemi	Yok	79	39,50
	Var	121	60,50
Eşten destek	Yok	42	21,00
	Var	158	79,00
Sigara kullanımı	Yok	187	93,50
	Var	13	6,50
Kronik hastalıklar	Yok	186	93,00
	Diyabet	3	1,50
	Hipertansiyon	1	0,50
	Kardiyovasküler hastalık	2	1,00
	Tiroid hastalığı	8	4,00
Gelir düzeyi	Düşük	129	64,50
	Orta	56	28,00
	Yüksek	15	7,50
Eğitim durumu	Okuryazar	17	8,50
	İlkokul	88	44,00
	Ortaokul	51	25,50
	Lise	31	15,50
Hastane yatışında uzama	Üniversite	13	6,50
	Yok	187	93,50
Beck Anksiyete Ölçeği	Var	13	6,50
	Hafif anksiyete	142	71,00
Hasta Sağlık Anketi-9	Orta düzeyde anksiyete	49	24,50
	Şiddetli anksiyete	9	4,50
	Minimal depresyon	60	30,00
	Hafif depresyon	59	29,50
	Orta düzeyde depresyon	81	40,50

Katılımcıların BAÖ ve HSA-9 skorları; vücut kitle indeksi gruplandırmasına, parite durumuna, uyku sorunu olup olmamasına, eşten desteği alıp almamasına, sigara kullanımına, kronik hastalıklara, gelir düzeyine, eğitim durumuna ve uzamış yatış gereksinimine göre karşılaştırılmıştır. Eş desteği almayan gebe kadınlarda, ortalama HSA-9 skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). Gelir durumu kötü olan gebelerin BAÖ skoru, geliri durumu iyi olan gebe kadınların ortalama BAÖ skoruna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,015$). Post-hoc analizine göre, kronik hastalıklara göre BAÖ skorunun anlamlı olarak değişmediği saptandı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması

		Beck Anksiyete Ölçeği			Hasta Sağlık Anketi-9				
		Ortalama	Standart sapma	Ortanca	P	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	P
Vücut kitle indeksi	<25 kg/m ²	15,06	±10,62	12,00		8,30	±4,76	8,50	
	25-29,9 kg/m ²	15,74	±10,34	14,00	0,895 ¹	8,05	±4,63	8,00	0,898 ¹
	≥30 kg/m ²	15,38	±10,83	17,00		8,00	±4,97	8,00	
Parite Durumu	Nullipar	16,39	±9,50	15,00		8,53	±4,55	9,00	
	Multipar	14,93	±11,02	13,00	0,218	7,86	±4,82	8,00	0,292
Uyku problemi	Yok	15,35	±11,41	14,00		8,58	±4,83	9,00	
	Var	15,55	±9,88	14,00	0,716	7,79	±4,65	8,00	0,235
Eş desteği	Yok	14,00	±8,51	15,00		6,43	±4,36	9,00	
	Var	15,86	±10,94	12,50	0,444	8,55	±4,73	5,50	0,008
Sigara kullanımı	Yok	15,53	±10,49	14,00		8,15	±4,69	8,00	
	Var	14,54	±10,69	14,00	0,695	7,46	±5,30	6,00	0,488
	Yok	15,91	±10,59	15,00		8,27	±4,74	8,00	
Kronik hastalıklar	Diyabet	1,67	±1,53	2,00		4,00	±5,20	1,00	
	Hipertansiyon	3,00	±	3,00	0,039 ¹	2,00	±	2,00	0,298 ¹
	Kardiyovasküler	7,00	±5,66	7,00		7,50	±4,95	7,50	
	Tiroid hastalığı	14,13	±4,61	13,00		6,75	±3,85	4,50	
Gelir düzeyi	Düşük	15,95	±10,29	20,00		8,02	±4,68	10,00	
	Orta	12,91	±10,63	14,00	0,015 ¹	7,79	±4,86	10,00	0,339 ¹
	Yüksek	20,87	±9,45	11,00		10,00	±4,49	8,00	
	Okuryazar	17,41	±14,27	14,00		7,65	±5,12	8,00	
Eğitim durumu	İlkokul	15,38	±10,24	13,00		8,22	±5,14	8,00	
	Ortaokul	15,41	±10,26	12,00	0,991 ¹	7,37	±4,16	7,00	0,501 ¹
	Lise	14,68	±10,39	15,00		9,16	±4,16	10,00	
Hastane yatışında uzama	Üniversite	15,69	±8,61	15,00		8,31	±4,80	8,00	
	Yok	15,35	±10,46	14,00		8,13	±4,72	8,00	
	Var	17,23	±11,04	18,00	0,513	7,69	±4,97	8,00	0,702

¹Mann Whitney U Testi ²Kruskal Wallis Testi

TARTIŞMA

Doğum, genellikle sağlıklı bir anneden sağlıklı bir bebeğin dünyaya gelmesi ile sonuçlanan ve tüm aile için mutluluk veren bir süreçtir. Ancak bazı kadınlar, gebelik sırasında olumsuz psikolojik süreçler yaşayabilir (14). Pandemi döneminde, gebe kadınların bu olumsuz psikolojik süreçlere maruz kalma riski artmaktadır. Bu risk artışının sebepleri; gebelerin sosyal çevrelerinden yeterince destek alamaması, pandeminin yarattığı ekonomik zorluklar ve virüsün kendilerinde ve yakınlarında meydana getirebileceği mortalite ve morbidite endişesi olarak sıralanabilir. Ayrıca henüz doğmamış çocuğun gelecekteki iyilik haliyle ilgili belirsizlikler de bu olumsuz psikolojik sürece katkıda bulunmaktadır.

Gebelerde pandemi döneminde anksiyete ve depresyon sıklığı çeşitli çalışmalarda farklılıklar gösterse de COVID-19 pandemisinin anksiyete ve depresyon sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (7, 15 - 21). Bu çalışmada, olguların %71'inde hafif anksiyete, %24,5'inde orta düzeyde anksiyete ve %4,5'inde şiddetli anksiyete saptanmıştır. Ek olarak, olguların %30'unda minimal depresyon, %29,5'inde hafif depresyon ve %40,5'inde ise orta düzeyde depresyon belirlenmiştir. Hiçbir gebede şiddetli depresyon saptanmamıştır. Bu bulgular, Çin'de genel popülasyonda yapılan çalışmada erişilen bulgularla ve ülkemizde Erdoğan ve ark.'larının yaptıkları çalışmayla

uyumludur (15, 16). Lebel ve meslektaşlarının yaptıkları çalışmada ise klinik olarak tedavi gerektiren depresyon oranı %37 olarak bulunmuştur (7). COVID-19 öncesine dönem değerlendirilecek olursa, yapılan çalışmalarda anksiyete ve depresyon oranlarının sırasıyla %20-25 ve %23-28 arasında değiştiği görülmektedir (15 - 21).

Literatüre bakılacak olursa, Silva ve ark. gebelikte sigara kullanımıyla anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (22). Başka bir çalışmada ise gebelikte sigara kullanımının depresyonu ve anksiyeteyi tetiklediği tespit edilmiştir (23). Bu çalışma, sigara kullanımı ile anksiyete ve depresyon arasında bir ilişki saptayamamıştır.

Gebelik sürecinde eş ve sosyal çevre desteğinin olumsuz psikolojik yükü azalttığı ve depresyonu önlemede etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (24, 25). Çalışmamızda literatürü destekleyecek şekilde eşinden destek görmeyen gebe kadınlarda, ortalama HSA-9 skoru anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Gebe kadınlarda gelir düzeyi ile depresyon ve anksiyete arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde, gelir düzeyi düşük gebe kadınlarda, depresyon ve anksiyete oranlarının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (26, 27). Öte yandan, Abu-idhail ve ark., gelir düzeyiyle depresyon arasında herhangi bir ilişki kuramamıştır (28).

Bu çalışmada düşük gelir düzeyinin anksiyete ile ilişkili olduğu, ancak depresyonla ilişkili olmadığı saptandı.

Aksiyete ve depresyonun kötü maternal ve obstetrik sonuçlara sebep olabileceği gösterilmiştir. Anksiyete ve depresyon; gebelikte yetersiz kilo alımı, gebelik sürecinde ve sonrasında anne de özbakım azalması, postpartum depresyon, anne ve bebek arasındaki maternal bağlanmada azalma, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük APGAR skoruyla ilişkilendirilmiştir (10, 29 - 33). Görüldüğü üzere bu olumsuz durumlardan kaçınmak için gebelikte anksiyete ve depresyonun belirlenmesi ve önlenmesine yönelik stratejiler gereklidir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği, tüm gebelerin, gebelikte ve doğum sonrasında en az bir kere anksiyete ve depresyon açısından taranmasını önermektedir (34). Bu taramalar, obstetri polikliniğe başvuran gebelere anksiyete ve depresyon ölçekleri uygulanarak gerçekleştirilebilir.

Pandemi döneminde, gebe kadınlardaki anksiyete ve depresyon sıklığı belirgin olarak artabilir. Anksiyete ve depresyon sıklığındaki bu artış, anne ve bebek açısından komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, gebe kadınların anksiyete ve depresyon açısından değerlendirilmesi ve riskli grupta saptananların profesyonel destek almaları için yönlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470-3.
2. Nishiura H, Jung SM, Linton NM, et al. The extent of transmission of novel coronavirus in Wuhan, China. *J Clin Med*. 2020;9(2): 330.
3. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ*. 2020;368:408.
4. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica*. 2020;91(1):157.
5. Zhao S, Musa SS, Lin Q, et al. Estimating the unreported number of novel coronavirus (2019-nCoV) cases in China in the first half of January 2020: a data-driven modelling analysis of the early outbreak. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):388.
6. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 2020;395(10227):912-20.
7. Lebel C, MacKinnon A, Bagshawe M, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht G. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 277: 5-13.
8. Read MC. Effects of Quarantine. *Emerg Infect Dis*, 2004; 10(7):1206-12.
9. Räisänen S, Lehto SM, Nielsen HS, Gissler M, Kramer MR, Heinonen S. Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: a population-based analysis during 2002–2010 in Finland. *BMJ Open*. 2014;4(11):e004883.
10. Schetter CD, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012; 25(2):141.
11. Beck, AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71.
12. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği.(a reliability and validity study of Beck depression inventory in a university student sample). *J Psychol*. 1989;7:3-13.
13. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, et al. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomed Res-India*. 2016;27:460–2.
14. Isgut M, Smith AK, Reimann ES, et al. The impact of psychological distress during pregnancy on the developing fetus: biological mechanisms and the potential benefits of mindfulness interventions. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(9):999-1011.
15. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(5):1729.
16. Erdoğan Y, Koçoğlu F, Sevim C. COVID-19 pandemisi sürecinde anksiyete ile umutsuzluk düzeylerinin psiko-sosyal ve demografik değişkenlere göre incelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2020;23(1): 24-37.
17. Grant KA, McMahon C, Austin MP. Maternal anxiety during the transition to parenthood: a prospective study. *Journal of Affective Disorders*. 2008;108:101-11.
18. Giardinelli L, Innocenti A, Benni L, et al. Depression and anxiety in perinatal period: prevalence and risk factors in an Italian sample. *Archives of Women's Mental Health*. 2012;15(1):21-30.
19. Sutter-Dallay AL, Giaccone-Marcasche V, Glatigny-Dallay E, Verdoux H. Women with anxiety disorders during pregnancy are at increased risk of intense postnatal depressive symptoms: a prospective survey of the MATQUID cohort. *European Psychiatry*. 2004;19(8):459-63.
20. Karaçam Z, Ançel G. Depression, anxiety and influencing factors in pregnancy: a study in a Turkish population. *Midwifery*. 2009;25(4):344-56.
21. Miksic s, Miškulin M, Juranic B, Rakosec Z, Vcev A, Degmečić D. Depression and suicidality during pregnancy. *Psychiatria Danubina*. 2018;30(1):85-90.
22. Silva MMDJ, Nogueira DA, Clapis MJ, Leite EPRC. Anxiety in pregnancy: prevalence and associated factors. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2017; 51:e032553.
23. Abujilban SK, Abuidhail J, Al-Modallal H, Hamaideh S, Mosemli O. Predictors of antenatal depression among Jordanian pregnant women in their third trimester. *Health Care for Women International*. 2014;35(2):200-15.
24. Biaggi A, Conroy S, Pawlby S, Pariante CM. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2016;191:62-77.
25. Agostini F, Neri E, Salvatori P, Dellabartola S, Bozicevic L, Monti F. Antenatal depressive symptoms associated with specific life events and sources of social support among Italian women. *Maternal and Child Health Journal*. 2015;19(5):1131-41.

- 26.** Jeong HG, Lim JS, Lee MS, et al. The association of psychosocial factors and obstetric history with depression in pregnant women: focus on the role of emotional support. *General Hospital Psychiatry*. 2013;35(4):354-8.
- 27.** Zeng Y, Cui Y, Li J. Prevalence and predictors of antenatal depressive symptoms among Chinese women in their third trimester: a cross-sectional survey. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):1-7.
- 28.** Abuidhail J, Abujilban S. Characteristics of Jordanian depressed pregnant women: a comparison study. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2014;21(7):573-9.
- 29.** Eskici L, Demir Akca AS., Atasoy N, et al. Gebelerde depresyon ve anksiyete bozukluğunun obstetrik sonuçları ve yenidoğan üzerine etkileri. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*. 2012;6(1):10-6.
- 30.** Alder J, Fink N, Bitzer J, et al. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2007;20(3):189-209.
- 31.** Qiao Y, Wang J, Li J, Wang J. Effects of depressive and anxiety symptoms during pregnancy on pregnant, obstetric and neonatal outcomes: a follow-up study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;32(3):237-40.
- 32.** Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A, et al. The COVID-19 pandemic, psychological stress during pregnancy, and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a neglected consequence. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2020;41(3):247-2.
- 33.** Schetter CD, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012;25(2):141.
- 34.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion No. 757: screening for perinatal depression. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e208-e12.

HEMODİYALİZ HASTALARINDA OTOLOG VENLERİN PATENSİNİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF PATENCY OF AUTOLOGICAL VEINS ON QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Taha ÖZKARA, Hüsnü Kamil LİMANDAL

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Hemodiyaliz hastalarındaki yaşam beklentisi ve hayat kalitesi vasküler erişim yolunun efektif olarak kullanılabilmesi ile doğru orantılıdır. Arteriyovenöz fistülde(AVF) oluşan komplikasyonlar morbidite ile ilişkilidir. Çalışmamızda, kronik böbrek yetmezliği hastalarında arteriyovenöz fistüllerin bölgelerine dikkat ederek akut ve kronik patensi oranlarını ve cerrahi tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2019 Ocak ve 2020 Ocak tarihleri arasında 121 hastada retrospektif olarak hemodiyaliz için dominant olmayan üst ekstremitelerinden açılan vasküler akses amacıyla kullanılan 152 adet AVF'yi değerlendirdik.

BULGULAR: Cimino-Brescia 68 (%44,7), brakiosefalik 62 (%40,7), brakiobazilik 22 (%14,4) AVF operasyonları uyguladık. Akut dönem komplikasyon 18 AVF'de (%11,8), geç dönem olgunlaşmama ve komplikasyon gelişmesi 11 AVF'de(%7,1) saptanmıştır. Distal fistül akut komplikasyonları %21, proksimal fistül akut komplikasyonları %12 saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Geç dönemde, proksimalde açılan AVF'lerin ve distalde açılan AVF'lerin başarısız olma oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Açılan AVF'lerin 29(%18,8)'inde komplikasyon geliştiği saptandı.

SONUÇ: Ekstremitenin distalinde oluşturulan AVF'lerin proksimal lokalizasyonlara açılanlara göre başarılı olma oranlarını daha az olarak saptadık; ancak brakial bölgenin ilerideki dönemlerde kullanılması suretiyle korumak amacıyla öncelikli olarak distal bölgelere açılan AVF uygulamaları ilk tercih olmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Arteriyovenöz fistül, Erken dönem başarısızlık, Geç dönem başarısızlık, Hemodiyaliz, Kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: Life expectancy and quality of life in hemodialysis patients are directly proportional to the effective use of the vascular access way. Complications in arteriovenous fistulas are related to morbidity. The aim of this study was to evaluate the incidence of early and long-term patency of arteriovenous fistulas (AVF) and the results of surgical treatment of patients with chronic kidney failure.

MATERIAL AND METHODS: We retrospectively evaluated 152 AVFs used for vascular access from their non-dominant upper extremities for hemodialysis in 121 patients between January 2019 and January 2020.

RESULTS: There were 68 (44,7%) cimino-brescia, 62 (40,7%) brachiocephalic, and 22 (14,4%) brachiobasilic AVFs. Complication in acute stage was found in 18 AVFs (11,8%) and late stage immaturity and the development of complication was found in 11 AVFs (7,1%). Acute complications of distal fistula were found 21%, acute complications of proximal fistula were found 12% and detected as statistically significantly higher ($p<0.05$). In the late period, there was no statistical difference between the failure rates of AVFs opened proximally and AVFs opened distally ($p>0.05$). Complications were detected in 29 (18.8%) of AVFs that were opened.

CONCLUSIONS: The success rate of AVFs formed in the distal of the extremity was found to be lower than those opened in proximal localizations. However, in order to protect the brachial region by using it in the future, AVF applications opened primarily to the distal regions should be the first choice.

KEYWORDS: Arteriovenous fistula, Early stages of failure, Late stages of failure, Hemodialysis, Chronic kidney failure

Geliş Tarihi / Received: 11.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted:20.01.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Taha ÖZKARA

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: tahaozkara@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9245-5584, 0000-0002-5565-4912

Etik Kurul / Ethical Committee: Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (04.10.2021/17-251).

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği hastaları diyaliz (hemodiyaliz, periton diyalizi) veya böbrek nakli ile yaşamlarını sürdürmektedir. Böbrek nakli, böbrek hastalarında primer tedavi olmasına rağmen, organ donörü bulmanın zorluğundan dolayı bu hastalarda en çok kullanılan tedavi hemodiyalizdir (1).

Pratikte fistül patensi süresinin çok uzun olması önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Açılan AVF'lerin patensi bir yıllık zaman diliminde %85 ve iki yıllık zaman diliminde de %65 olarak verilmiştir (2). Yapılan fistüllerin düzgün çalışması hemodiyaliz için kullanım zamanlamasını arttırmaktadır. Hemodiyaliz sırasında gerekli kan akışı, yapılacak arteriyovenöz anastomozun venöz tarafındaki uygun debiye bağlıdır. Başarı, yapılan anastomoza ve cerrahi işleme alınan vasküler yapının durumuna, fistülün ameliyat sonrası takibine ve hastada eşlik eden diğer patolojilerin varlığına bağlıdır (3).

Çalışmamızda hemodiyaliz amaçlı açılan AVF uygulama bölgesinin komplikasyon gelişimine ve AVF açıklık oranlarına olan etkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

2019 Ocak - 2020 Ocak tarihleri arasında hastanemizin kardiyovasküler cerrahisi ekibi tarafından 121 hastaya 152 AVF uygulanmış hastalara ait veriler hastane otomasyon sistemi yardımıyla retrospektif olarak incelendi. Belirtilen tarihler arasında hemodiyaliz amacıyla AVF açılan 18 yaş üzeri olan hastalar ve üst ekstremiteden primer AVF oluşturulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hemodiyaliz için uygun vasküler yapısı olmayan ve bundan dolayı ven grefti veya sentetik greft kullanılarak oluşturulan AVF hastaları ile alt ekstremiteden hemodiyaliz erişim yolu sağlanan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Arteriyovenöz fistülün açılması için hastanın yaşına ve vasküler yapısına bağlı olarak non-dominans kol ve bu kolun distalindeki bölgelere uygulandı. Daha öncesinden el bilek düzeyinden başarısız AVF uygulaması olan hastalarda yeni vasküler erişim yolu için antekübital bölge tercih edildi. İlk bir aydaki başarısızlıklar erken dönem, daha sonra gelişen komplikasyonlar ise

geç dönemki başarısızlık kriteri olarak belirlendi. Hemodiyaliz için gerekli minimum 200 ml/dk altı akımı olan veya tromboz nedenli akımı olmayan hastalar başarısız AVF uygulaması olarak kabul edildi.

Tüm hastalar, vasküler yapının endotel bütünlüğünün bozulmaması için son bir haftada perkütan venöz girişim yaptırmamaları konusunda bilgilendirildiler. AVF açılma alanına göre hastalar distalde olanlar (Brakiosefalik) ve proksimalde olanlar (antekübital) olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Operasyon sırasında arterler askıya alındıktan sonra 0,5cc (2500U) I.V. heparin uygulanmış ve vasküler klemler uygulanmadan önce 3 dk. beklenmiştir. Postoperatif dönemde profilaktik doz düşük molekül ağırlıklı (DMAH-EnoksaparinNa 4000Ü 1x1) profilaktik dozda subkütan olarak uygulanmıştır. AVF açıldıktan sonra thrill alındığı takdirde operasyon başarılı olarak değerlendirilmiştir.

Snuff-box ve Brecia-Cimino'da, sefalik venin distali ligate edilerek radial artere side-to-side anastomoz veya venin distal ucu ile end-to-side anastomoz yapıldı, antekübital fossada da venin distali ligate edildikten sonra venin ucu kesilerek anastomoza hazırlanıp end-to-side anastomozlar 7/0 prolene sütür kullanılarak yapılmıştır.

Etik Kurul

Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesinin bağlı olduğu etik kurula başvurularak 04/10/2021 tarihinde 2021/17-251 karar numarası ile Etik kurul onamı alınarak çalışma yapılmıştır.

İstatiksel Analiz

IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ve ortanca (min-maks), kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Chi-square testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları $48.3 \pm 12,4$ (18-72 yaş) içerisinde dağılım göstermekteydi. 152 hastanın 52'si (%42,7) kadın, 65'i (%57,2) erkekti.

En sık AVF oluşturulma metodu 68 (%44,7) hastaya uygulanan radiosefalik AVF idi. 62 (%40,7) hastaya brakiosefalik ve 22 (%14,4) hastaya brakiobazilik AVF oluşturulması yapıldı. 152 AVF ameliyatından 43 hastada ilk fistülün açılması, 109 AVF ise aynı hastada ≥ 2 AVF açılması operasyonlarından oluşmaktadır. Yapılan AVF'lerin hepsinde erken dönemde olan başarısızlık 18'inde (%11,8) ve geç dönem başarısızlık 11'inde (%7,1) gelişmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: AVF lokalizasyonlarında erken ve geç dönem başarısızlıklarının karşılaştırılması

Fistülün lokalizasyonu (Olgu sayısı)	Erken dönembaşarısızlık	Geç dönembaşarısızlık	Toplam
Brakiosefalik (62)	6(%9,67)	7 (%11,2)	13 (%20,8)
Brakiobazilik (22)	2 (%9,09)	0	2 (%9,09)
Proksimal (84) (Brakiosefalik + brakiobazilik fistüller)	8 (%9,52)	7 (%8,33)	15 (%17,85)
Distal (68)(Radiosefalik)	10 (%14,7)	4 (%5,88)	14 (%20,58)
Toplam (152)	18 (%11,8)	11 (%7,1)	29 (%19,07)

AVF'lerin erken dönemde başarı oranı %88,2, geç dönemde başarı oranı %92,9 idi (**Tablo 2**).

Tablo 2: AVF lokalizasyonlarında erken ve geç dönem çalışma oranlarının karşılaştırılması

Fistülün lokalizasyonu (Olgu sayısı)	Erken dönemçalışma oranı	Geç dönemçalışma oranı
Brakiosefalik (62)	56(%90,33)	55(%88,8)
Brakiobazilik (22)	20 (%90,91)	0
Proksimal(84)(Brakiosefalik+brakiobazilikfistüller)	76 (%90,48)	77 (%91,67)
DistalRadiosefalik (68)	58 (%85,3)	64 (%94,12)
Toplam (152)	134 (%88,2)	141 (%92,9)

Üst ekstremitenin proksimaline (brakiosefalik ve brakiobazilik) yapılan 84 AVF'de erken dönemdeki başarı oranı %90,48 geç dönemdeki başarı oranı %91,67 olarak, AVF'lerin tromboz oranı ise %4,8 olarak tespit edildi. Üst ekstremitenin distalinde uygulanan (radiosefalik) 68 AVF'ün erken dönemdeki başarısı %85,3, geç dönemdeki başarısı ise %94,12, AVF'lerin geç dönemde tromboze olma durumu ise %8,1 olarak tespit edildi (Tablo1, 2). Veriler sonucunda üst ekstremitenin proksimalinde ve distalinde uygulanan AVF'ler içerisinde istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmadı ($p>0.05$).

Üst ekstremitelerin proksimaline uygulanan AVF'lerin erken dönemdeki başarısızlığı %9,5, distaline uygulanan fistüllerin erken dönem başarısızlığı %14,7 olarak tespit edildi ($p<0.05$). Erken dönemde veya geç dönemde ki AVF'lerin çalışması ve başarısızlığında cinsiyetler ara-

sında fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Uygulanan AVF'lerin 31 (%20,4)'inde postoperatif komplikasyon gelişti. Komplikasyonların 18 (%11,8)'inde erken dönemde tromboz, Sekiz AVF'de (%5,3) geç dönemde tromboz olduğu, iki AVF'te (%1,31) kanama, ikisinde (%1,31) enfeksiyon ve bir AVF'te (%0,65) pseudoanevrizma olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinde hemodiyaliz tedavisinin uygulanabilirliği için elzem olan AVF, böbrek nakline hazırlanan hastanın tedavisinde primer seçenek olarak kullanılmaktadır (4). Çalışmamızda, AVF'lerin proksimal veya distalde yerleşimlerine göre kısa ve uzun dönemdeki başarılı olma oranlarını karşılaştırdık. Genel itibarıyla başarılı AVF oranımız literatür ile araştırmamız sonucundaki değerler benzeşmektedir. Akut dönemde uygulanan AVF'lerdeki başarılarımız %88,2 olup, literatürdeki oranlar %79-94 arasında değişmektedir (5).

Distal AVF'lerin başarı oranları, proksimale açılan AVF'lere göre başarı oranları daha düşük saptandı. Ancak proksimal alanları son döneme bırakmak ve korumak amacıyla ilk olarak en distal fistül bölgesi tercih edilmelidir (5). Bu karar verilirken hastanın daha önce bu ekstremitede tromboflebit olmaması, fistül ameliyatı planlanan bölgede ve çevresinde enfeksiyondan korunmuş olması, yeterli venöz kan akımının sağlanmış olması ve arteriyal yapının sklerotik olmaması gibi faktörlere önem verilerek operasyona alındı (6).

Çalışmamızda üst ekstremitelerin proksimallerinde uygulanan AVF'lerin erken dönemde ve geç dönemde başarıları %90,48 ve %91,67 saptanmış olup, distale uygulanan AVF'lerde ise %85,3 ve %94,12 olarak hesaplanmıştır. Yapılan diğer bir araştırmada, proksimalde uygulanan brakiosefalik AVF'de altı ay ve bir yıllık takip periyotlarındaki patensi oranları sırasıyla %87 ve %77 olarak bildirilmiştir (7). Erken dönemde ve geç dönemde oluşan başarısızlıklar %19,07 olup, erken dönemdeki başarısızlıklar %58'idi. Proksimale uygulanan AVF'lerin erken dönemdeki başarısızlığı %9,52, distalde uygulanan AVF'lerin ise erken dönemdeki başarısızlığı %14,7 olarak saptanmış olup, üst ekstremitenin

distaline uygulanan AVF'lerin erken dönemdeki gelişen başarısızlıkları istatistiksel anlamda yüksek bulundu ($p<0.05$). AVF'lerin geç dönemdeki başarısızlıklarında ise proksimale veya distale açılan AVF'ler arasında anlamlı fark saptanmadı. Erken dönemde veya geç dönemdeki AVF'lerin çalışmasında ve ya başarısızlık oranlarında ise cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Özellikli olarak böbrek yetmezliği nedeniyle rutin hemodiyaliz programına dahil hastalar için gerekli olan AVF'lerin patensinin uzun süreli olması önemli bir gereksinimdir (8). Üst ekstremitede distal AVF uygulamaları, proksimal AVF uygulamalarına göre erken dönemdeki kullanılabilirlik oranları daha düşük olsa da uzun dönem sonuçları benzerdir. Sefalik venin ve basilik venin sonraki dönemde kullanılabilirliğine olanak sağlamak için AVF uygulamalarına ekstremitede distalinden başlanması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Haberal M (Editör).Transplantasyon. In: TezelE, Velidedeoğlu E, Haberal M.Arteriyovenöz Fistüller. 1nci Baskı, Ankara: Haberal Eğitim Vakfı.1994:199-204.
2. Rutherford RB (Edited by). Vascular Surgery. In: Hertzner NR. Circulatory access for hemodialysis. 2nd Edition, Philadelphia:WB Saunders Company.1984:923-45.
3. Ateş E, Erkasap S, Karaca İ. Kliniğimizde hemodiyaliz amaçlı açılan a-v fistüllerin retrospektif değerlendirilmesi. Damar Cerrahisi Dergisi.1998;3:147-150.
4. Tort M. Tüneli hemodiyaliz kateterleri olan hastalarda kateter disfonksiyonu için risk faktörleri. Kocatepe Tıp Dergisi. 2021;22:422-8.
5. Siracuse JJ, Cheng TW, Arinze NV, Levin SR, Jones DW,et al.Snuffbox arteriovenous fistulas have similar outcomes and patency as wrist arteriovenous fistulas. J Vasc Surg. 2019;70(2):554-61.
6. Pivin E, Cunha Moreira Da Silva FA, Calanca L, et al. The vascular access of hemodialysis patients - What should the primary care physician know about ?. Rev Med Suisse. 2019;15(639):439-43.
7. Radoui A, Lyoussfi Z, Haddiya I, et al. Survival of the first arteriovenous fistula in 96 patients on chronic hemodialysis. Ann Vasc Surg. 2011;25(5):630-3.
8. Bae E, Lee H, Kim DK, et al. Autologous arteriovenous fistula is associated with superior outcomes in elderly hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2018;19(1):306.

RAMAZAN AYINDA ACİL SERVİSE RENAL KOLİK NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

EVALUATION OF CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF PATIENTS APPLYING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT DUE TO RENAL COLIC IN RAMADAN, A SINGLE CENTER STUDY

Süleyman ERSOY¹, Fevzi YILMAZ², Erkan DULKADİROĞLU³, Cihat YEL⁴

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

²Antalya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı

³Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

⁴Hatay Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada Ramazan ayında renal kolik (RK) nedeniyle acil servise başvuran hastaların demografik, laboratuvar ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif kesitsel çalışma, 2019 Ramazan ayı ve Ramazan ayından önceki 1 ay içinde acil servise RK tanısı ile başvuran hastaları içermektedir. Yaş, cinsiyet, başvuru saati, idrar tahlili sonuçları (eritrositüri, lökositüri, ketonüri, idrar dansitesi), radyolojik görüntülemeye taş varlığı ve taşın üriner sistemdeki yeri kaydedildi. Hastalar, Ramazan öncesi aydaki hastalar (Grup 1, n = 83); Ramazan ayında oruç tutan hastalar (Grup 2, n = 55); ve Ramazan ayında oruç tutmayan hastalar (Grup 3, n = 37) olarak üç gruba ayrıldı.

BULGULAR: Çalışmaya katılanların %52,6'sı Ramazan ayında ve %47,4'ü bir önceki ay içinde başvurdu. Gruplar arasında yaş, idrarda lökosit, keton, taş varlığı ve taşın lokalizasyonu açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup 3'te idrarda eritrosit anlamlı olarak düşüktü. Grup 2'de erkek oranı ve 16-24 saatleri arasında hasta başvuru sıklığı diğer gruplara göre daha yüksekti. Grup 1'in idrar yoğunluğu grup 2 ve 3'e göre anlamlı derecede düşük bulundu ancak grup 2 ve 3 arasında fark yoktu.

SONUÇ: Oruç tutan hastaların renal kolik nedeniyle acil servise en sık 16-24 saatleri arasında başvurduğu bulundu. Grup 3'te idrarda eritrosit anlamlı olarak daha az bulundu. Ayrıca Ramazan ayında başvuran hastaların idrar dansitelerindeki yüksekliğin oruç ile değil artan hava sıcaklığı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Acil servis, Ramazan, Renal kolik

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to evaluate the demographic, laboratory and radiological results of patients who applied to the emergency department due to renal colic (RC) during Ramadan.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective cross-sectional study included patients applied to emergency department (ED) with a diagnosis of RC during 2019 Ramadan and the 1 month preceding Ramadan. Age, sex, the hour of application, the results of urinalysis (erythrocyturia, leukocyturia, ketonuria, and urine density), presence of stones on radiological imaging and the location of the stone in the urinary system were recorded. The patients were grouped into three groups as the patients in the month preceding Ramadan (Group 1, n=83); patients fasting in Ramadan (Group 2, n=55); and patients not fasting in Ramadan (Group 3, n=37).

RESULTS: Of the study population, 52.6% applied in Ramadan and 47.4% in the preceding month. There was no significant difference between the groups with respect to mean age, urinary leukocytes, urinary ketone, presence of stones and location of stones ($p > 0.05$). Urinary erythrocytes were significantly lower in Group 3. The proportion of men and frequency of patients' admission between 16-24 hours in Group 2 was higher than the other groups. Urine density of Group 1 was found to be significantly lower than groups 2 and 3, but there was no difference between groups 2 and 3.

CONCLUSIONS: It was found that fasting patients applied to the emergency department most frequently between the hours of 4 p.m. and 12 a.m. due to renal colic. Urinary erythrocytes were found significantly less in Group 3. In addition, we think that the high urine densities of the patients who applied during Ramadan are not related to fasting but to the increasing air temperature.

KEYWORDS: Emergency department, Ramadan, Renal colic

Geliş Tarihi / Received: 04.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Süleyman ERSOY
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

E-mail: ersoydr@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5417-934X, 0000-0002-3675-7457, 0000-0001-7665-7453, 0000-0002-5415-7762

Etik Kurul / Ethical Committee: Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Ahi Evran University (24.12.2019/23-221).

INTRODUCTION

Renal colic is one of the causes of sudden-onset abdominal pain, which is commonly seen in the ED and the incidence of which is increasing each year (1, 2). It constitutes 0.6% of all ED application (3). The pain of RC is usually one-sided, blunt, excruciating, and it radiates to the pelvic region (1).

Ramadan is a sacred month during which Muslims fast, which is one of the fundamental rituals of Islam. Fasting Muslims avoid earthly pleasures (food, beverages, sex, etc.) for a period from sunrise until sunset (4, 5). Ramadan month begins 11 days earlier each year compared to the year before and corresponds to a different time of the year because the time of the Ramadan month is determined according to Hijri calendar. The duration of the fasting depends on the period of the year, which Ramadan month coincides with, and location. This duration can increase up to 18 hours, especially in summer months. There are concerns about not drinking enough water during Ramadan month and the subsequent renal hypoperfusion. This concern particularly increases in Ramadan months when days last longer (6). Studies investigating the effect of Ramadan fasting on laboratory and radiological results are limited in the literature.

In this study, we aimed to evaluate the patients who applied to the emergency department due to renal colic during Ramadan and to identify if there was a difference in urine analysis and radiological imaging results fasting and non-fasting individuals.

MATERIAL AND METHOD

This was a retrospective and cross-sectional study. Our study was carried out among patients applying to the Kırşehir Training and Research Hospital ED with RC during Ramadan (fasting month) of 2019 (6 May - 3 June) and the 1-month preceding Ramadan (7 April - 5 May). Our hospital is the only hospital in the city center and serves as a tertiary emergency department. Patients having the diagnostic code of RC recorded in the hospital automation system were called via telephone and informed about the study; they provided the necessary information for the study.

The patients were grouped into three groups as the RC patients admitting to the ED in the month preceding Ramadan (Group 1, n=83); RC patients fasting in Ramadan (Group 2, n=55); and RC patients not fasting in Ramadan (Group 3, n=37). Age, sex, the hour of the application, urine analysis results (erythrocyturia, leukocyturia, ketonuria, urine density), whether a stone is present on radiological imaging and if so the location of the stone were recorded. Patients' hours of admission to the emergency department were stratified as 8 a.m.-4 p.m., 4 p.m.- 12 a.m. and 12 a.m.- 8 a.m.. Non contrast abdominal tomography or urinary ultrasonography was used for the detection of stones and their locations in the urinary system.

Additionally, daily weather temperature values and moisture levels during the time period of the study were obtained from Regional Meteorology Directorate. Patients younger than 18 years and patients with comorbidity diseases such as chronic kidney disease, metabolic disorder, hepatic or endocrinological disorders were excluded from the study. Twenty patients among 195 patients diagnosed with RC were excluded from the study due to missing information and having excluding criteria.

Ethical Committee

Research involving human subjects complied with all relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration and has been approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Ahi Evran University under number 2019-23/221 and approval date 24.12.2019. Informed consent was obtained from all individuals included in this study.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 25.0 software package (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp). Descriptive statistics included mean, standard deviation, (SD), and number and percentage of cases. Data distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. As quantitative data met the parametric test assumptions, inter-group comparisons of quantitative data with quali-

tative data were carried out using ANOVA test (Tukey test was used as a post-hoc test); a comparison of qualitative data was performed with Pearson's Chi-Square test and Fisher exact test. Independent Samples t test was used for comparing air temperature and humidity rates on 1-month preceding Ramadan and Ramadan month. P values of <0.05 was taken as statistically significant.

RESULTS

Of the study population, 52.6% (n=92) applied to the ED in Ramadan (6 May - 3 June) and 47.4% (n=83) in the preceding month (7 April - 5 May). While 59.8% of the applicants were fasting during Ramadan, 40.2% were not fasting. The mean age of the patients was 43.3 ± 15.3 years in Group 1, 39.4 ± 12.4 years in Group 2, and 43.5 ± 15.8 years in Groups 3. There was no significant difference between the study groups with respect to mean age ($p=0.244$). Men constituted 43.4% of Group 1, 69.1% of Group 2, and 51.4% of Group 3. The proportion of men was statistically significantly higher in Group 2 ($p=0.012$). An analysis of the presenting hour to the hospital revealed that patients in Group 2 significantly more commonly applied between 4 p.m. and 12 a.m. ($p=0.002$), (Table 1).

Table 1: Comparison of the demographic, laboratory, radiological data of the patients presenting with renal colic

	Group 1 (n:83)	Group 2 (n:55)	Group3 (n:37)	p
Age, Mean±SD	43.3±15.3	39.4±12.4	43.5±15.8	0.244
Sex, n(%)				
Male	36 (43.4)	38 (69.1)	19 (51.4)	0.012
Female	47 (56.6)	17 (30.9)	18 (48.6)	
Hour of presentation n(%)				
24.00-08.00	14 (16.9)	8 (14.5)	11 (29.7)	0.002
08.00-16.00	33 (39.8)	9 (16.4)	15 (40.5)	
16.00-24.00	36 (43.4)	38 (69.1)	11 (29.7)	
Urinary Erythrocyte n(%)				
Absent	3 (3.6)	3 (5.5)	3 (8.1)	0.002
Trace	1 (1.2)	4 (7.3)	0	
+1	26 (31.3)	6 (10.9)	6 (16.2)	
+2	17 (20.5)	5 (9.1)	2 (5.4)	
+3	36 (43.4)	37 (67.3)	26 (70.3)	
Urinary Leukocyte n(%)				
Absent	42 (50.6)	27 (49.1)	17 (45.9)	0.617
Trace	13 (15.7)	12 (21.8)	4 (10.8)	
+1	10 (12)	9 (16.4)	7 (18.9)	
+2	8 (9.6)	2 (3.6)	2 (5.4)	
+3	10 (12)	5 (9.1)	7 (18.9)	
Urinary Ketone n(%)				
Absent	72 (86.7)	39 (75)	30 (70.9)	0.280
Trace	7 (8.4)	9 (16.4)	3 (8.1)	
+1	3 (3.6)	4 (7.3)	4 (10.8)	
+2	1 (1.2)	3 (5.5)	0	
Presence of Stone, n(%)				
Present	33 (39.8)	25 (45.5)	19 (51.4)	0.481
Absent	50 (60.2)	30 (54.5)	18 (48.6)	
Location of Stone, n(%)				
Kidney	6 (18.2)	3 (12)	2 (10.5)	0.593
Ureter	27 (81.8)	21 (84)	17 (89.5)	
urinary bladder	0	1 (2.3)	0	
Density	1018.9±9.0	1022.6±6.0	1023.08±9.9	0.013

In our study, urinary erythrocytes were found significantly lower in Group 3 ($p=0.002$). However, no difference was found among groups in terms of urinary leukocytes, urinary keto-

ne, presence of stones and location of stones ($p>0.005$) (Table 1). The mean urine density level was 1018.9 ± 9.0 in Group 1; 1022.6 ± 6.0 in Group 2; and 1023.08 ± 9.9 in Group 3. The urine density level of the patients in Group 1 was significantly lower than that of the patients in Group 2 and Group 3 ($p=0.042$, $p=0.039$, respectively). On the other hand, there was no significant difference between Group 2 and Group 3 ($p=0.959$) (Table 1). In our study, the distribution of patients applying for renal colic during Ramadan was examined by week. While the rate of those who did not fast was 20% in the first week, this rate reached 42.2% in the last week (Figure 1).

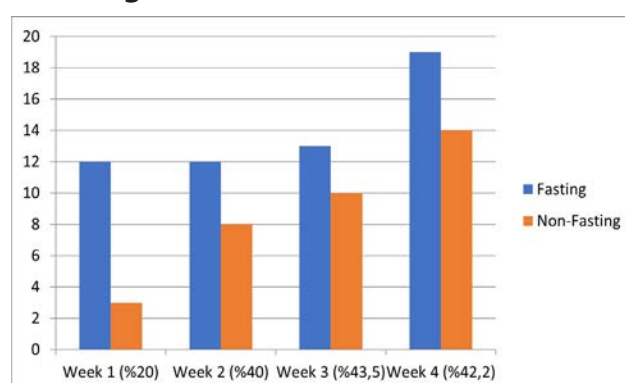


Figure 1: Rates of whether fasting or not among patients admitting with renal colic in Ramadan according to weeks

During Ramadan month, average weather temperature was $18.9\pm 4.4^\circ\text{C}$ and average humidity was 50.9 ± 103 ; while average weather temperature was $9.7\pm 3.6^\circ\text{C}$ and average humidity was 63.9 ± 10.4 during the month preceding Ramadan. Average, minimum and maximum air temperatures in the month of Ramadan were found to be significantly higher than the month before Ramadan, while the average humidity in the month of Ramadan was found to be significantly lower than the month before Ramadan ($p<0.05$) (Table 2).

Table 2: Comparison of weather temperature and humidity rates between Ramadan and the preceding month

	Preceding Month Mean±SD	Ramadan Mean±SD	p
Average Air Temperature	9.7±3.6	18.9±4.4	<0.001
Maximum Air Temperature	16.5±4.9	26.8±5.1	<0.001
Minimum Air Temperature	4.0±3.0	11.2±4.1	<0.001
Relative Humidity	63.9±10.4	50.9±103	<0.001

DISCUSSION

Al-Hadramy et al. reported that no significant increase incidence of renal colic during the Ra-

madan months compared with the other periods of the year (7). In another similar studies reported that no significant change in renal colic incidence during the month of Ramadan (4, 5). In contrast to these studies, Abdolreza et al. reported that the incidence of renal colic during the first half of Ramadan was significantly higher than two weeks before and after the month of Ramadan (8). In the study of Çevik et al., when the number of patients who applied to the emergency department for renal colic in the month of Ramadan and the month before Ramadan was compared; even though the average weather temperature in the month of Ramadan was higher, it was found that the number of patients was not significantly different from the month before Ramadan (9). Similarly, in our study, there was no significant difference between the two months.

In a study that evaluated 30358 cases, it was found that the average age of the patients who applied for renal colic was 44 and 63% of these patients were male (10). The results of our study are in line with the literature in terms of age; while, in terms of gender, the prevalence of women was higher in the month preceding Ramadan and the prevalence of men was higher in Ramadan month.

Fukuhara et al. reported that 57.3% of patients with stone-induced renal colic presented to the ED between 8:30 AM and 13:00 PM (2). Our study, on the other hand, found that fasting individuals more commonly applied to the ED between the hours of 4 p.m. and 12 a.m. We hypothesize that fasting people apply to the emergency department after iftar because they think that their fasting will be broken when painkillers and serums are given to the body (intramuscularly, intravenously etc.).

Günaydın et al. showed that there was no significant difference between fasting and non-fasting subjects in terms of urinary erythrocyte, leukocyte and ketone levels (11). Çevik et al. showed that there was no significant difference between urine erythrocyte, leukocyte, ketone levels of patients applying with RC in Ramadan versus those applying in preceding month Ramadan. The same study also showed the absence of any significant difference between

urine erythrocyte, leukocyte and ketone levels in the first and second halves of Ramadan (9). In our study, there was no significant difference in terms of leukocyte and ketone levels in the urinalysis of the patients among groups in line with literature. However, erythrocyte level in urine was found to be lower in group 3 compared to other groups.

Urine density is the ratio of solutes (NaCl, Sulfate, Phosphate, K, Cl) in unit volume to the density of distilled water in unit volume. It is normally 1002-1020 and it is an indicator of the kidneys' concentration ability (12). Günaydın et al. reported similar urine density values for fasting and non-fasting individuals (11). Çevik et al. found a higher urine density in Ramadan compared to that in the preceding month. The same study reported comparable urine densities in the first and second halves of Ramadan (9). In our study, consistent with the literature, urine density of group in the month before Ramadan was found to be significantly lower than the groups in Ramadan. However, no statistically significant difference was found in terms of urine density the fasting group than the non-fasting group in Ramadan. The fact that the urine density was higher in Ramadan compared to the previous month, but there was no difference between those who fasted and those who did not in the same month, suggested us that the increase in urine density might be related to the increased air temperature in Ramadan rather than fasting. In a study, 73% of RC patients had urinary stones (2). Al Mahayni et al. found that the ureter was the most common location that urinary stones were formed comparing to other locations during the month of Ramadan (4). Our study revealed that the most common location of urinary stones was ureters (84.4%). Furthermore, we did not detect any significant difference between the study groups with respect to the presence and location of urinary stones.

Some studies compared the prevalence of renal colic in the first and last two weeks of Ramadan and found that the prevalence of renal colic was higher in the first half (8, 9). In our study, the rate of patients who applied with renal colic in the first week of Ramadan was higher in fasting individuals than those who did not fast;

yet it was found that this rate started to decrease in the following weeks. We believe that this finding may be explained by the possibility that patients who had renal colic might have stopped fasting.

As a result, it was found that fasting patients were most likely to visit the emergency department for renal colic between the hours of 4 p.m. and 12 a.m. Erythrocytes were found significantly less in the urine analysis of those who did not fast during Ramadan. It was also found that the urine density was higher in patients who came during Ramadan. However, we believe that this is not related to fasting but to the increasing air temperature.

The limitations of our study may be its retrospective design and that it does not compare the month of Ramadan with all months of the year.

REFERENCES

1. Gulacti U, Polat H, Lok U, Aydın I. The evaluation of patients with renal colic due to urinary tract stones in emergency department. *Gaziantep Medical J.* 2016;22 (1):22-26.
2. Fukuhara H, Ichianagi O, Kakizaki H, et al. Clinical relevance of seasonal changes in the prevalence of ureterolithiasis in the diagnosis of renal colic. *Urolithiasis.* 2016;44(6):529-37.
3. Brown J. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US emergency departments. *International Urology and Nephrology.* 2006;38(1):87-92.
4. Al Mahayni AO, Alkhateeb SS, Abusaq IH, et al. Does fasting in Ramadan increase the risk of developing urinary stones? *Saudi Med J.* 2018;39(5):481-86.
5. Basiri A, Moghaddam SM, Khoddam R, et al. Monthly variations of urinary stone colic in Iran and its relationship to the fasting month of Ramadan. *J Pak Med Assoc.* 2004;54(1):6-8.
6. Emami-Naini A, Roomizadeh P, Baradaran A, et al. Ramadan fasting and patients with renal diseases: A mini review of the literature. *J Res Med Sci.* 2013;18(8):711-16.
7. Al-Hadramy MS. Seasonal variations of urinary stone colic in Arabia. *J Pak Med Assoc.* 1997;47:281-84.
8. Abdolreza N, Omalbanin A, Mahdieh TS, et al. Comparison of the number of patients admitted with renal colic during various stages of peri-Ramadan month. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(6):1199-1202.
9. Cevik Y, Corbacioglu SK, Cikrikci G, et al. The effects of Ramadan fasting on the number of renal colic visits to the emergency department. *Pak J Med Sci.* 2016;32(1):18-21.
10. Chauhan V, Eskin B, Allegra JR, et al. Effect of season, age, and gender on renal colic incidence. *Am J Emerg Med.* 2004;22(7):560-63.
11. Günaydın GP, Doğan NO, Çevik Y, et al. Evaluation of Patients with Renal Colic that Present to an Emergency Department During the Month of Ramadan. *Journal of Academic Emergency Medicine.* 2013;12(1):24-26.
12. J. Vidal, A. Olivas, I. Pérez, et al. Calculated Versus Measured Urine Osmolarity: Accuracy of Estimated Urine Density. *Rev Invest Clin.* 2018;70(6):310-18.

DİSLİPİDEMİ VE COVID 19 ENFEKSİYON RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN DYSLIPIDEMIA AND THE RISK OF COVID 19 INFECTION

Mustafa KUZEYTEMİZ

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Son zamanlarda ortaya çıkan koronavirüs (COVID-19) salgını, küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, kronik kalp ve akciğer hastalıkları, COVID-19 enfeksiyonu ve ciddi COVID-19 hastalığı gelişme riskini artırır. Bu çalışmada; hiperlipideminin tek başına COVID-19 enfeksiyonu gelişme riskini artırıp artırmadığını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 134 hasta ile 122 sağlıklı kontrol alındı. Hasta grubunun başvuru öncesi son 6 aydaki lipid değerlerinin ortalaması hesaplandı. Kontrol grubunun da yine son 6 aylık lipid parametrelerinin ortalaması alındı.

BULGULAR: İki grup arasında yaş, cinsiyet ve laboratuvar özellikleri açısından fark yoktu. COVID-19 hastaları, kontrol deneklerine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol değerlerine ve önemli ölçüde düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerine sahipti ($p < 0.01$).

SONUÇ: Dislipidemi ve COVID-19 ile ilgili mevcut araştırmalar sınırlı olmakla birlikte, bulgularımız serum kolesterol düzeylerinin COVID-19 gelişme riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Covid-19 Virüs, Dislipidemi, Risk faktörleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: The recent coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak has become a worldwide public health problem. Hypertension, diabetes mellitus, obesity, chronic heart and lung diseases increase the risk of development of COVID-19 infection and severe COVID-19 disease. In this study; we aimed to investigate whether hyperlipidemia alone increases the risk of development of COVID-19 infection.

MATERIAL AND METHODS: One hundred-thirty four patients who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 and did not have any chronic disease and one hundred-twenty-two healthy controls were included in this study. The average of the lipid values of the patient group in the last 6 months before admission was calculated. Likewise, the average of the lipid parameters of the control group in the last 6 months was taken.

RESULTS: There were no differences between two groups with regard to age, gender, and laboratory characteristics. Triglyceride and Low-density lipoprotein cholesterol values were significantly higher and High-density lipoprotein cholesterol levels were significantly lower in the COVID-19 patients compared to the control subjects ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS: Although research on the association of dyslipidemia with COVID-19 is still insufficient, our findings show that serum cholesterol levels are significantly associated with the risk of COVID-19 infection.

KEYWORDS: Covid-19 Virus, Dyslipidemia, Risk factors

Geliş Tarihi / Received: 04.07.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 11.02.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Mustafa KUZEYTEMİZ

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

E-mail: mustafakuzeytemiz@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-3316-2490

Etik Kurul / Ethical Committee: Bursa High Education Research Hospital Ethics Committee (11.04.2020/148).

INTRODUCTION

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was reported for the first time in December 2019 in Wuhan, China, as the severe acute respiratory distress syndrome caused by the The SARS-CoV-2 (1, 2). The SARS-CoV-2 infection outbreak has been named by the World Health Organization (WHO) as COVID-19 (2). The virus spread very quickly around the world and according to the data of the WHO, 242 million cases and 4.91 million deaths were reached as of 20.10.2021.

This disease is transmitted from person to person, especially adults are susceptible to COVID-19, and the severity of the disease has been shown to be related to age and chronic diseases of the patient. It has been shown that the disease progression is more seriously in people with comorbidities such as hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease. In a meta-analysis, it was found that 17% of patients have coexisting HT, 8% DM, 5% cardiovascular diseases in and 2% respiratory system disease (3, 4).

Even in the early stages of the disease, there is evidence of arterial and venous coagulopathy in 8-15% of patients (5). Thrombosis of deep veins may lead to pulmonary embolism and thrombosis of the arterial system may lead to stroke and myocardial infarction in these patients. Thus, coagulopathy is the major contributing factor of mortality in COVID-19. Studies demonstrate that activation of coagulation cascade and endothelial dysfunction is an independent factor on the severity and mortality of the disease (5).

Mortality in COVID-19 patients without comorbidity is 0.9%, but the ratio increases as the comorbidities being added. Mortality reaches 10.5% with coexisting cardiovascular diseases, 7.3% with DM and 6% with HT (6). This may be attributed to the effect of the hyperinflammatory response combined with endothelial dysfunction.

Hyperlipidemia is one of the major risk factors of cardiovascular diseases and is a co-factor for HT, obesity, DM progression. Dyslipidemia causes vascular endothelial dysfunction and begets many of the metabolic and vascular complications of these diseases.

Total cholesterol (TC) and Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) levels have been reported to decrease in patients during the COVID-19 infection process (7); This decrease in LDL-c and Triglycerid (TG) levels in COVID-19 patients with dyslipidemia is related to the severity of the disease. This finding suggests a pathophysiological interaction between lipid metabolism and vessel damage (7, 8). High-density lipoprotein cholesterol (HDL -c) level decreases significantly only in critical cases (8). Therefore, LDL is the thought to be major factor contributing to the dyslipidemia in COVID-19 infection.

Dyslipidemia that occurs during COVID-19 infection is thought to be caused by many complex biological processes triggered by SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 reduces the uptake and biosynthesis of LDL-c by disrupting liver functions. Besides that, there is a moderate increase in aspartat aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) levels, which are markers of hepatic functions, in less than half of the patients (7, 8).

Both viral infection of endothelial cell (EC) and endothelial dysfunction at atherosclerotic areas may trigger thrombotic events at vascular bed. It has been concluded that cholesterol is required for early replication of SARS virus in host cells (9). Therefore, cholesterol participates in SARS-CoV-2 replication in host cells, including ECs. One of the hypothesis is that, the infected EC triggers coagulopathy and also local and acute damage of the blood vessels. The other hypothesis is that, the accumulation of oxidative LDL-c in the subendothelium forms an early step of atherogenesis (10). Unstable atherosclerotic plaques that are enriched by inflammatory cells and lipids, release high thrombogenic contents and trigger the onset of thrombotic occlusion. The death rate of COVID-19 infection in patients with cardiovascular disease reaches 10.8% and heart involvement especially in the form of acute myocardial injury is the major manifestation.

MATERIAL AND METHOD

The study was performed in Bursa High Specialized Education Research Hospital. It was planned as an observational case-control study. 134 patients who were hospitalized with COVID-19

diagnosis and positive nasopharyngeal swab PCR test between April 15 and June 15 2020, were enrolled in the study.

Since hypolipidemia developed during the COVID 19 infection process, the lipid values of these patients in the last 6 months before hospitalization were examined. 122 healthy adults were included in the control group. In the control group, all routine biochemical values, including lipid parameters in the last 6 months, were checked (such as glucose, urea, creatinine, hematocrit, hemogram). The lipid parameters measures in the last 6 months were also evaluated and averaged.

The exclusion criteria in our study were: Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia treatment, coronary artery disease (chronic or acute coronary syndromes), cerebrovascular diseases, peripheral artery disease, known malignancy, heart failure (left ventricular ejection fraction; LVEF 45% or diastolic heart disease), liver dysfunction, renal failure (serum creatinine 110 $\mu\text{mol} / \text{L}$ in men and 90 $\mu\text{mol} / \text{L}$ in women), thyroid dysfunction and moderate or severe valvular disease.

Ethical Committee

The study was approved by the Bursa High Education Research Hospital Ethics Committee (Approval ID: 2020/148 date: 11.04.2020) and was conducted in accordance with the Helsinki declaration. Written informed consent was obtained from all patients.

Statistical Analysis

All statistical calculations were made by using SPSS statistics software (SPSS for Windows 25.0, Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables are given as mean \pm SD, categorical variables are shown as percentages. The normal distribution of continuous variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. To compare one group with another for continuous variables, Student's t-test was used. Categorical variables were compared by using the χ^2 -test. All tests of significance were two-tailed. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

Of the 134 patients in the study group, 70 were male, 64 were female, and the mean age was 39.6 years. There were 63 males and 59 fema-

les in the control group and the mean age was 37.9 years. There was no significant difference between the groups in terms of age and gender parameters. The groups had similar characteristics in terms of basic biochemical and haematological values (hemoglobin, hematocrit, white blood cell count, glucose, creatinine, uric acid) in blood tests.

TG and LDL-c levels were higher and HDL-c level was lower in the COVID-19 group compared to the control group (TG: $267 \pm 101 \text{ mg/dl}$ and $159 \pm 56 \text{ mg/dl}$, $p < 0.001$, LDL-c: $145 \pm 30 \text{ mg/dl}$ and $100 \pm 24 \text{ mg/dl}$, $p < 0.001$, HDL-c: $36 \pm 7 \text{ mg/dl}$ and $42 \pm 12 \text{ mg/dl}$, $p = 0.008$, respectively). The difference between the groups was statistically significant (**Table 1**).

Table 1: Clinical characteristics of COVID-19 patients and control subjects

Variable (mean)	Covid 19 group (n=134)	Control group (n=122)	P value
Age(year)	39.6 \pm 5.7	37.9 \pm 5.1	0.812
Gender (male/female)	26/24	23/27	0.517
Height(cm)	168 \pm 9	171 \pm 8	0.231
Weight(kg)	79 \pm 10	81 \pm 9	0.345
BMI	28	28	0.857
White Blood Cell count ($10^3/\text{ml}$)	7.1 \pm 2.5	6.8 \pm 1.9	0.741
Hemoglobin(g/dl)	13.5 \pm 1.8	13.2 \pm 1.8	0.287
Hematocrit (%)	40.4 \pm 4.7	38.8 \pm 5.5	0.593
Glucose (mg/dl)	98 \pm 12	94 \pm 10	0.421
Creatinine (mg/dl)	0.95 \pm 0.6	0.76 \pm 0.18	0.156
Uric-acide (mg/dl)	5.6 \pm 1.9	4.9 \pm 1.3	0.124
Triglycerid (mg/dl)	267 \pm 101	159 \pm 56	<0.001*
LDL-c (mg/dl)	145 \pm 30	100 \pm 24	<0.001*
HDL-c (mg/dl)	36 \pm 7	42 \pm 12	0.008*

The covid 19 group and the control group are similar in basic characteristics. However, in the covid 19 group, TG and LDL-c were significantly higher and HDL-c was again significantly lower.
(LDL-c: Low-density lipoprotein cholesterol, HDL-c: High-density lipoprotein cholesterol BMI: Body Mass Index)
*: shows statistically significant values. ($p < 0.05$)

DISCUSSION

There are two possible mechanisms underlying the relationship between dyslipidemia and COVID-19 infection. Firstly, hyperlipidemia may increase coagulopathy in COVID-19 patients and thus results in endothelial dysfunction (11, 12). In addition, cholesterol is required for the virus replication in the host cell (13). In the second manner, liver dysfunction arising in the course of COVID-19 infection may cause hyperlipidemia too. Behind these aspects, there is an interesting relationship between hypolipidemia and severity, prognosis of the disease (14).

Comorbid conditions like hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic lung disease, cardiovascular disease, cancer, obesity may lie behind the susceptibility of some patients to COVID-19 infection. These comorbidities also increases the risk of mortality and disease progression of COVID-19. As hyperlipidemia is also a predisposing factor for all these diseases, it may increase susceptibility to COVID 19 infection. Wei et al. found out that the major comorbidities in patients with COVID-19

in Wuhan are HT (32%), DM (12%) and cardiovascular disorders (8%) (15). Another study with 388 patients from Italy displayed 47.2% prevalence for HT, 22.7% prevalence for DM, 13.9% prevalence for coronary artery disease. In a meta-analysis of six studies conducted in China (including a total of 1527 patients); It has been shown that the prevalence of HT in COVID-19 patients is 17.1%, the prevalence of cardiovascular/cerebrovascular disorders is 16.4%, and the prevalence of DM is 9.7% (16).

The mortality risk of COVID-19 infection is quite high in patients with cardiovascular disease (10.8%) and manifestation of heart involvement especially seen as acute myocardial damage (17). Statins are known to have mortality and morbidity reducing effect on acute coronary events and may be expected to decrease cardiovascular complications in COVID-19 patients. Therefore, it seems reasonable to continue statin treatment in COVID-19 (18). There are studies disclosing that response to the treatment is better in patients with pneumonia receiving statin therapy than non-receivers. In a study by Grudzinska et al. (18) it has been demonstrated that statin treatment reduced in-hospital mortality in patients with community-acquired pneumonia. Surprisingly these patients were older, had diabetes more frequently and longer hospital stay than the control group. Although the mechanism is not fully elucidated, the anti-inflammatory and pleiotropic effects of statins is thought to play a role.

Statins have immunomodulating and anti-inflammatory effects via controlling excessive cytokine release in the immune system in influenza infection and thus preventing the intense inflammatory response (19, 20).

It is known that hyperlipidemia has an inflammatory effect and causes endothelial damage. Endothelial damage may increase the risk of contracting COVID-19 infection. It can be considered as a stand-alone risk factor for COVID-19 infection, as it both paves the way for comorbid diseases and causes endothelial damage. In our study, healthy individuals with the same characteristics were compared with the group without a chronic disease who contracted COVID-19 infection. Lipid parameters were signifi-

cantly higher in those with COVID-19 infection. This suggests that hyperlipidemia may be a risk factor for COVID-19 infection.

In this study, patients with HT, DM and heart disease were excluded. Our aim was to investigate whether the hyperlipidemia is a risk factor for COVID-19 infection risk or not. According to the results, even in the absence of diseases that result in endothelial dysfunction, hyperlipidemia alone increases the risk of COVID-19 infection.

There is a complex relationship between COVID-19 infection and lipid metabolism. In the course of COVID-19 infection, hypolipidemia develops, the degree of hypolipidemia is closely related to the severity of symptoms and mortality. On the other hand, hyperlipidemia eases endothelial dysfunction, increases coagulopathy and results in increased COVID-19 infection risk and poor prognosis. It is therefore a risk factor for COVID-19 infection and need to be controlled to prevent the spread of the COVID-19.

REFERENCES

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26:450-2.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
3. Heng L, Shang-Ming L, Xiao-Hua Y, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105951.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5.
5. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089-98.
6. Zhonghua L, Xing B, Xue Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention.* 2020;41(2):145-51.
7. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism.* 2020;15:42-3.
8. Wei X, Zeng W, Su J, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020;7:26-33.

- 9.** Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;369:344-9.
- 10.** Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm.* 2013;71:46-53.
- 11.** Henry BM, Vikse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020;507:167-73.
- 12.** Yang M. SSRN Electronic Journal. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. 2020. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3527420 Accessed April 10, 2020.
- 13.** Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into 397 Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;369:344-9.
- 14.** Fan J, Wang H, Ye G, et al. Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism* 2020;15:42-3.
- 15.** Wei X, Su J, Yang K, et al. Elevations of serum cancer biomarkers correlate with severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;(12):45-51.
- 16.** Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Re Cardiol.* 2020;109:531-8.
- 17.** Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.
- 18.** Grudzinska FS, Dosanjh DP, Parekh D, et al. Statin therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond).* 2017;17:403-7.
- 19.** Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis.* 2012;205:13-9.
- 20.** Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, et al. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014;87:63-70.

KONYA İLİNDE ÇOCUK YAŞ GRUPLARINDA HEPATİT A SEROPOZİTİVİTESİ

SEROPOSITIVITY OF HEPATITIS A IN PEDIATRIC AGE GROUPS IN KONYA

Nadire Seval GÜNDEM¹, Feyza ÇETİN¹, Erkan ATAŞ²

¹Dr Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

²Dr Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada yaygındır. Görülme sıklığı toplumların hijyen ve sanitasyon koşullarına göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada Konya ilindeki çocuk hastalarda HAV seropozitivitesinin belirlenmesi, yaş gruplarına, cinsiyete ve mevsimlere göre dağılımının araştırılması ve elde edilen verilerin önceki çalışmalarda bildirilenlerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada Ocak 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında hastanemize çeşitli şikayetlerle başvuran ve anti-HAV immünoglobulin G (IgG)/immünoglobulin M (IgM) tetkikleri istenen toplam 760 çocuk hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak incelenmiştir. Serum örneklerinde anti-HAV IgG/IgM varlığı kemilüminesan mikropartikül enzim immünassay yöntemiyle araştırılmıştır. İstatistiksel analizler ki-kare Monte Carlo exact test yöntemiyle yapılmıştır.

BULGULAR: Tüm hastalarda anti-HAV IgG seropozitifliği %52,2 oranında bulunurken, anti-HAV IgM pozitifliği %0,5 idi. Anti-HAV IgG/IgM seropozitiflik oranı ise %5,3 olarak saptanmıştır. Anti-HAV IgG/IgM seropozitiflik oranının 9-14 (%32,5) ve 15-18 (%15) yaş gruplarında 3-8 (%52,5) yaş grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p<0.05$). Erkeklerde anti-HAV IgG (64,8%) seropozitiflik oranı kızlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Anti-HAV IgG/IgM seropozitiflik oranı (%42,5) kışın istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.05$).

SONUÇ: HAV aşısı ülkemizde 2012 yılında rutin aşı takvimine girmiştir. Anti-HAV IgG seropozitifliğinin iki yaş altı olgularda anneden geçen antikorlarla ilişkili olabileceği, 3-8 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre yüksek bulunmasının ise rutin aşılama programının sonucu olduğu düşünülmüştür. Anti-HAV IgG/IgM'in birlikte pozitifliğinin kış aylarında anlamlı olması bu mevsimde artan yağışlarla birlikte kanalizasyon ve altyapı sistemlerinin yetersiz kalmasıyla açıklanabilir. HAV enfeksiyonunun sıklığı, aşı uygulamasının sıkı takibi, toplumda hijyen ve sanitasyon koşullarına dikkat edilmesiyle azaltılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Hepatit A, anti-HAV IgG, anti-HAV IgM, Seropozitivite

ABSTRACT

OBJECTIVE: Hepatitis A virus (HAV) infection is common especially in developing countries worldwide. Prevalence of HAV varies according to public hygiene and sanitation conditions. In this study, it was aimed to determine seropositivity of HAV in pediatric patients in Konya province, investigate its distribution according to age groups, gender and seasons and compare findings with those reported in previous studies.

MATERIAL AND METHODS: In this study, records of 760 pediatric patients admitted to our hospital with various complaints and tested for anti-HAV immunoglobulin G(IgG)/ immunoglobulin M(IgM) between January 2019-April 2020 were evaluated retrospectively. Anti-HAV IgG/IgM in serum samples were analyzed by chemiluminescent microparticle enzyme immunoassay method. Statistical analysis was performed by using chi-square Monte Carlo exact test.

RESULTS: Anti-HAV IgG seropositivity was found to be 52.2% while anti-HAV IgM positivity was 0.5% for all patients. Seropositivity rate of anti-HAV IgG/IgM was detected as 5.3%. It was observed that anti-HAV IgG/IgM seropositivity rate significantly decreased in age groups of 9-14 (32.5%) and 15-18 (15%) compared to 3-8 (52.5%) age group ($p<0.05$). Males had significantly higher seropositivity rates of anti-HAV IgG (64.8%) compared with females ($p<0.05$). Seropositivity rate of anti-HAV IgG/IgM (42.5%) demonstrated a statistically significant increase in winter ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: HAV vaccine has been included into routine vaccination program in our country, in 2012. It was thought that anti-HAV IgG seropositivity might be related to maternal antibodies in patients under two years of age and its higher rate in 3-8 age group compared to other age groups has been the result of routine vaccination. Seropositivity rate of anti-HAV IgG/IgM together significantly increased in winter. This can be explained by insufficiency of sewerage and infrastructure systems with increasing rainfall in this season. Frequency of HAV infection can be reduced by strict follow-up of vaccine administration and attention to hygiene and sanitation conditions.

KEYWORDS: Hepatitis A, anti-HAV IgG, anti-HAV IgM, Seropositivity

Geliş Tarihi / Received: 30.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 21.02.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Nadire Seval GÜNDEM

Dr Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

E-mail: sevalgndem@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-3157-6849, 0000-0001-5714-3617, 0000-0001-6582-9950

Etik Kurul / Ethical Committee: Konya Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Ethics Committee (02.10.2020/2840).

INTRODUCTION

Hepatitis A virus (HAV) is a non-enveloped, single-stranded positive-sense RNA virus belonging to genus Hepatovirus within Picornaviridae family and causes hepatitis, a mild, self-limited non-chronic disease (1 - 4). HAV has six genotypes and only one serotype. Genotypes I-III are detected in human infections (5). Transmission of HAV mainly occurs through consumption of contaminated food or water and direct contact via fecal-oral route. Occasionally, it is transmitted by transfusion of contaminated blood or blood products (6 - 8). Healthcare workers, intravenous drug users, homosexuals, travelers to intermediate or high endemic regions, and people requiring life-long treatment with blood products are specific groups in danger of HAV infection (9).

HAV infections in childhood are mostly asymptomatic. Symptoms like fever, fatigue, malaise and jaundice develop with increasing age (7, 9, 10). Complications of HAV like fulminant hepatitis can develop in adolescents, adults, patients with underlying liver diseases and immunocompromised patients. Fortunately, it occurs in less than 1 percent of patients. While mortality rates in young adults are approximately 0.1%, it is going to increase to 2.1% for adults aged over 40 years (2, 4, 6).

HAV infection is diagnosed by serological methods with detection of HAV specific antibodies in serum samples (6). Anti-HAV immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) usually arise within several weeks after the first clinical symptoms of infection. While anti-HAV IgM decreases within (3 - 6) months, IgG provides life-long immunity. Seropositivities of total antibodies or anti-HAV IgG occur because of infection or vaccination so detection of those antibodies indicates immunity to HAV (5, 9, 11).

Determination of the age specific seropositivity of HAV in a country enables identification of infection-susceptible population for vaccination. Also, it is essential in consequence of serious complications of HAV in older people (6). The aim of this study was to determine seropositivity of HAV in pediatric age groups in Konya, Turkey, investigate its distribution according to age groups, gender and seasons and compare the findings with those reported in previous studies.

MATERIAL AND METHOD

A total of 760 serum samples of patients aged 0-18 years who admitted to pediatric outpatient clinics of our hospital and tested for anti-HAV IgG and IgM for screening and diagnostic purposes between January 2019-April 2020 were included in this retrospective study. Test results were examined retrospectively from the laboratory information system. Patients were divided into age groups such as (0-2), (3-8), (9-14) and (15 - 18). Exclusion criterias are lipemic and hemolyzed serum samples and repeated results of same patients for anti-HAV IgG and IgM.

Using aseptic technique, 2-5 mL blood samples were taken by venopuncture of antecubital region, centrifuged at 4.000 rpm for 10 minutes to separate the sera and analyzed on the same day. Serum samples were analysed for anti-HAV IgG and IgM using chemiluminescent micro-particle immunoassay method in test kits and autoanalyzer (Architect i2000; Abbott Diagnostics, Abbott Park, Illinois, USA) consistent with manufacturer's instructions. Anti-HAV IgM values equal to or higher than 1,2 S/CO were classified as positive while those lower than 1.2 S/CO were accepted as negative. Anti-HAV IgG values equal to or greater than 1 S/CO indicated positive and lower than 1 S/CO demonstrated negative.

Ethical Committee

The study was approved by Review Board and Ethics Committee of Konya Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine on the date of 02.10.2020 (Ref No: 2020/2840). Informed consent was conducted in accordance with the Ethics Committee and approval procedures.

Statistical Analysis

Data analyses were performed by Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 20.0) (IBM Inc., Chicago, IL, USA). The relationship between test results and variables was evaluated by Chi-Square Monte Carlo exact test. Also, this analysis method was used to determine whether independent variables like age and gender were associated with HAV seropositivity. The results were considered significant at probability value of <0.05 ($p < 0.05$).

RESULTS

A total of 760 patients were included in this retrospective study. The mean age of patients was 10.5 ± 5.1 years (age interval: min:0, max:18 years). Of 760 patients, 307 (40.4%) of them were female and 453 (59.6%) of them were male. There were 42 (5.6%) patients younger than 2 years old. While 248 (32.6%) patients were in the age group of 3-8, the age groups of 9-14 and 15-18 comprised of 237 (31.1%) and 233 (30.7%) of patients, respectively.

Of 760 patients, 397 (52.2%) were anti-HAV IgG positive and 4 (0.5%) were anti-HAV IgM positive. The seropositivity rate of anti-HAV IgG/IgM was detected as 5.3% (n=40). The highest seropositivity rates of anti-HAV IgG (43.8%) and IgM/IgG (52.5%) were found in the age group of 3-8 and this finding demonstrated a statistically significant difference between other age groups ($p < 0.05$). The seropositivity rate of anti-HAV IgG/IgM decreased in age groups of 9-14 (32.5%) and 15-18 (15%) compared to 3-8 (52.5%) age group ($p < 0.05$) (Table 1).

Table 1: Distribution of anti-HAV IgG and IgM seropositivities according to age groups

Age groups	Anti-HAV IgG positivity		Anti-HAV IgM positivity		Anti-HAV IgG/IgM positivity		Anti-HAV IgG/IgM negativity		Total		X^2	P^*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
0-2 age	23	5.8	0	0	0	0	19	6	42	5.6	84.78	$p < 0.05$
3-8 age	174 ^b	43.8	2	50	21 ^b	52.5	51	16	248	32.6		
9-14 age	87	21.9	1	25	13	32.5	136	42.6	237	31.1		
15-18 age	113	28.5	1	25	6	15	113	35.4	233	30.7		
Total	397	100	4	100	40	100	319	100	760	100		

* Chi-square Monte Carlo Exact Test, ^{a,b} Different superscript letters denote the significant difference between proportions

Males composing of majority of patients (59.6%) had significantly higher seropositivity rates of anti-HAV IgG (64.8%) compared with females ($p = 0.017$) (Table 2).

Table 2: Distribution of anti-HAV IgG and IgM seropositivities according to gender

Gender	Anti-HAV IgG positivity		Anti-HAV IgM positivity		Anti-HAV IgG/IgM positivity		Anti-HAV IgG/IgM negativity		Total		X^2	P^*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Female	140	35.2	2	50	17	42.5	148	46.4	307	40.4	9.51	$p < 0.05$
Males ^a	257 ^b	64.8	2	50	23	57.5	171 ^b	53.6	453	59.6		
Total	397	100	4	100	40	100	319	100	760	100		

* Chi-square Monte Carlo Exact Test, ^{a,b} Different superscript letters denote the significant difference between proportions

Seropositivity rate of anti-HAV IgG/IgM (42.5%) demonstrated a statistically significant increase in winter ($p = 0.001$) (Table 3).

Table 3: Distribution of anti-HAV IgG and IgM seropositivities according to seasons

Seasons	Anti-HAV IgG positivity		Anti-HAV IgM positivity		Anti-HAV IgG/IgM positivity		Anti-HAV IgG/IgM negativity		Total		X^2	P^*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Winter ^a	91	22.9	2	50	17 ^b	42.5	76	23.8	186	24.5	24.65	$p < 0.05$
Spring ^a	107 ^b	27	0	0	9	22.5	59	18.5	175	23		
Summer	103	25.9	2	50	4	10	75	23.5	184	24.2		
Autumn ^a	96	24.2	0	0	10	25	109 ^b	34.2	215	28.3		
Total	397	100	4	100	40	100	319	100	760	100		

* Chi-square Monte Carlo Exact test, ^{a,b} Different superscript letters denote the significant difference between proportions

DISCUSSION

HAV infection is especially common in developing countries worldwide (12). According to recent reports, it is estimated that approximately 1.4 million new cases occur throughout the world every year (13, 14). Seroprevalence of HAV differs from one region to another in a country or between countries in terms of geographical, environmental, socioeconomic and sanitary conditions (7, 9).

Turkey in which the seropositivity of HAV ranges between geographical regions, has an intermediate endemicity in line with epidemiological informations (12, 15). Our study conducted in Konya province where is found in Central Anatolia region of Turkey indicated the seropositivity rate of anti-HAV IgG in pediatric population as 52.2%. Similar to this finding, a study from Van province located in Eastern Anatolia of Turkey revealed seropositivity rate of anti-HAV IgG as 54.9% among 1-15 year old children (13). Additionally, a study conducted between 2011-2013 years in İstanbul supported these findings with anti-HAV IgG rate of 55% among children aged 0-16 years (15). On the other hand, a lower seropositivity rate (37%) of anti-HAV IgG in childhood was reported from Yozgat, a province in Central region of Turkey (4). The differences between HAV seropositivity rates obtained in Turkey can be associated with changing of hygienic and sanitation conditions of regions, socioeconomic and nutritional habits of populations from one region to another.

Some studies conducted in Turkey reported that seropositivity rates of anti-HAV IgG or total antibodies increased significantly with age (3, 4, 7, 16, 17). A study from Germany indicated significantly increasing seropositivity rates of anti-HAV IgG with age and reported that this mi-

ght be related with vaccination or infection (18). Besides this, anti-HAV IgG seropositivity rates in adolescence were reported as ranging between 2% to 20% from countries in North America, Austria and Norway (19). A study investigating HAV frequency in Brazil, in 2006, reported a significantly higher rate of HAV seropositivity in 15-19 (65%) age group compared to 10-14 (46%) age group and revealed that some individuals may already be infected with HAV during adolescence (20). In a study from Sri Lanka, anti-HAV IgG seropositivity rates were obtained as 70.4% and 66.8% among the age groups of 1-10 and 11-20, respectively, and reached to 93.2% from the age of 31 to 40 years (6). These studies demonstrated that vaccination programs in childhood will reduce the incidence of HAV infection and periodic serological testing has been recommended to identify variation in endemicity across age groups. In our study, seropositivity rates of HAV IgG/IgM antibodies decreased gradually with age among the age group of 3-8 (52.5%) compared to 9-14 (32.5%) and 15-18 (15%) age groups. This difference can be related with improving environmental and living conditions and taking strict precautions for elevating hygien level. It may also coincide with the start of the national vaccination program.

Studies from endemic regions suggested that serological tests should be done for detection of not only IgG or total antibodies but also IgM antibodies and even further testing was needed to research serotype of HAV (5, 11). In a study carried out by Tewari et al. from India, the rate of anti-HAV IgM seropositivity was reported as 33.7% in symptomatic children aged 5-15 years who presented with fever, jaundice, nausea and vomiting (5). A study conducted to determine HAV serological markers at a public child care center in Brazil indicated the rate of anti-HAV IgM seropositivity as 10.5% among tested individuals: 6 staff members and 38 children 79% of whom were asymptomatic (8). Anti-HAV IgM seropositivity rates were found to be lower in studies investigating HAV serological markers in patients who applied to various departments of hospitals for screening and diagnosis. In a retrospective study examining the relationship between age groups and HAV antibodies in

Turkey, anti-HAV IgM seropositivity rates were reported as 13.2% and 13.7% for 0-10 and 11-20 age groups, respectively (12). In another study from Turkey, the seropositivity rate of anti-HAV IgM was 4.9% in 0-10 age group, while it was 6.8% in 11-20 age group (3). In our study, anti-HAV IgM seropositivity rate was 0.5% in all children who underwent anti-HAV IgG and IgM tests for screening and diagnostic purposes. Although the anti-HAV IgM seropositivity rate obtained in our study was low, it is clear that children can easily transmit the virus to each other and to individuals of all age groups. It is considered that it would be beneficial to vaccinate children to prevent HAV infection from shifting to advanced ages.

In China, HAV vaccine has been included within the national immunization program since 2008 and a study performed to compare changes in seroepidemiology of HAV between 2006 - 2014 years indicated the positive effect of vaccination with increased anti-HAV IgG levels among children (10). A study from USA documented high seropositivity rates among the participants aged 2-19 years due to vaccination instead of naturel infection (21). In a study performed by Kurugöl et al from İzmir, Turkey, in 2008, the potential risk of HAV epidemics has been emphasized due to the detection of increased number of susceptible adolescents and HAV vaccine has been suggested to be added into the national vaccination program of Turkey (17).

In 2012, HAV vaccine has been included into the routine childhood vaccination program in Turkey (4). In our study, significantly higher seropositivity rates of anti-HAV IgG were determined (43.8%) in the age group of 3-8 compared to other age groups. Anti-HAV IgG levels can not explain whether this is natural or vaccine-related immunization but it is predicted that this favourable outcome may be associated with the effect of routine HAV vaccination program. Anti HAV IgG seropositivity rates detected in the age group of 9-14 (21.9%) and 15-18 (28.5%) indicated that patients among these age groups were susceptible to HAV. In a study conducted in Konya province, in 2019, HAV vaccination rates in patients over the age of 18 were reported as 13.4% and it was determined that HAV vaccina-

tion rates, including risk groups, are not at the desired levels (22). Studies conducted in Turkey and other countries indicated no significant association between gender and HAV seropositivity. This finding may possibly be due to the fact that males and females forming a population are often exposed to the same environmental, sanitary and socioeconomic conditions (1 - 4, 13, 15, 17, 19, 21). On the other hand, Tseng et al from Taiwan detected significantly higher anti-HAV IgG levels in females than in males and attributed this to variation of immune response between genders to vaccine administration (23). In a study from Germany, males had significantly higher anti-HAV antibody levels than females and it was thought to be associated with hygienic behaviors and eating habits (9).

This finding is consistent with the data obtained in our study, as anti-HAV IgG seropositivity rates (64.8%) were significantly higher in men (59.6%), who constitute the majority of the patients.

A study from India have identified seasonal variation for HAV epidemiology and reported a rise within the number of cases, especially during the monsoons in August (5). On the other hand, in our study, a statistically significant increase was detected in the seropositivity rate of anti-HAV IgG/IgM during the winter months. This finding can also be explained by insufficiency of sewage and infrastructure systems together with increasing rainfall in winter. A study from Black Sea region of Turkey partially supported this data as they indicated higher seropositivity rates of anti HAV IgM in both autumn and winter (14).

Our study has some limitations. First of all, limited sample size of our study may not reflect total pediatric population in Konya. Additionally, vaccination status, living and socioeconomic conditions of patients could not be questioned. Even though these, our study contributed recent data to literature on seropositivity of HAV in pediatric age groups.

In conclusion, serological screening of population is important to determine susceptible individuals and changes in HAV epidemiology. The proportion of seronegative patients obtained in

our study pointed out that this population was at risk of HAV infection and a catch up vaccination program should be implemented for these individuals to prevent a HAV outbreak among unvaccinated children and teenagers.

Also, knowledge of age specific seropositivity of HAV in different cities of a country will guide routine vaccination programs. Frequency of HAV infection can be reduced by applying strict follow-up programs for vaccine administration, paying attention to educate population about hygiene and healthy life style and improving sanitation conditions.

This study was presented as an e-poster at the "TMC ONLINE SYMPOSIUM of MICROBIOLOGY, 25-27 December 2020.

REFERENCES

1. Ikobah JM, Okpara HC, Ekanem EE, et al. Seroprevalence and predictors of hepatitis A infection in Nigerian children. *Pan Afr Med J.* 2015;20:120.
2. Ardakani AT, Soltani B, Sehat M, et al. Seroprevalence of Anti-Hepatitis A Antibody Among 1-15 Year Old Children in Kashan-Iran. *Hepat Mon.* 2013;13(5):1-6.
3. Sağlam M, Çelik C, Kafa AHT, Hasbek M. Evaluation of Hepatitis A Seroprevalance and Epidemiologic Data of Patients Applying to A Medical Faculty Hospital. *Viral Hepat J.* 2020;26(2):104-109.
4. Kader Ç, Göçmen AY, Demir MI ve ark. Hepatitis A immunity in Yozgat, Turkey. *Ann Saudi Med.* 2019;39(1): 37-41.
5. Tewari R, Makeeja V, Dudeja M. Prevalence of hepatitis A in southern part of Delhi, India. *Int J Med Sci Public Health.* 2016;5(10):2067-2070.
6. Ariyaratna N, Abeysena C. Seroprevalence of viral hepatitis A in a district of Sri Lanka: a community based cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2019;19:443:1-7.
7. Halicioglu O, Akman SA, Tatar B, et al. Hepatitis A seroprevalence in children and adolescents aged 1-18 years among a low socioeconomic population in Izmir, Turkey. *Travel Med Infect Dis.* 2012;10(1):43-47.
8. Morais LM, Paula VS, Arantes MR, et al. Early infection and asymptomatic spread of hepatitis A virus in a public child care center in Rio de Janeiro, Brazil: Should attending children under two years of age be vaccinated? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(4):401-405.
9. Krumbholz A, Neubert A, Girschick H et al. Prevalence of antibodies against hepatitis A virus among children and adolescents in Germany. *Med Microbiol Immunol.* 2013;202:417-424.

- 10.** Yan B, Lv J, Liu J et al. Changes in seroprevalence of hepatitis A after the implementation of universal childhood vaccination in Shandong Province, China: A comparison between 2006 and 2014. *Int J Infect Dis.* 2019;82:129-134.
- 11.** Mazanderani AH, Motaze NV, McCarthy K, et al. Hepatitis A virus seroprevalence in South Africa - Estimates using routine laboratory data, 2005-2015. *PLoS One.* 2019;14(6):1-11.
- 12.** Köroğlu M, Demiray T, Terzi HA, Altındış M. Seroprevalence of Hepatitis A among Different Age Groups in Sakarya and Review of The Literature. *Viral Hepat J.* 2014; 20(3):110-114.
- 13.** Karaman S, Karaman K, Kızılyıldız BS, et al. Seroprevalence of hepatitis a and associated factors among 1-15 year old children in Eastern Turkey. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19394-99.
- 14.** Yanik K, Akbal AU, Erdil M, et al. Evaluation of the Prevalence of Hepatitis A in Samsun Vicinity. *Viral Hepat J.* 2015;21(1):23-27.
- 15.** Karadeniz A, Alaşehir EA, Yeşilbağ Z, Balıkcı A, Yaman G. The seroprevalence of hepatitis A in Istanbul, Turkey. *Marmara Med J.* 2017;(30):14-17.
- 16.** Pirinççioğlu AG, Adıgüzel S, Özekinci T. Seropositivity of Hepatitis A in Children Aged 7–14 Years in Diyarbakir Province Center. *Med Sci Monit.* 2018;(24): 936-43.
- 17.** Kurugol Z, Aslan A, Turkoglu E, Koturoglu G. Changing epidemiology of hepatitis A infection in Izmir, Turkey. *Vaccine.* 2011;29(37):6259-61.
- 18.** Michaelis K, Poethko-Müller C, Kuhnert R, et al. Hepatitis A virus infections, immunisations and demographic determinants in children and adolescents, Germany. *Sci Rep.* 2018;8(1):16696.
- 19.** Wasunna A, Murila F, Obimbo MM, et al. Hepatitis A Antibody Seroprevalence in a Selected Kenyan Pediatric Population. *OJPed.* 2016;06(04):316-323.
- 20.** Dinelli MIS, Fisberg M, Moraes-Pinto MI. Anti-Hepatitis A Virus Frequency in Adolescents at an outpatient clinic In São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(1):43-44.
- 21.** Velasco-Mondragon E, Lindong I, Kamangar F. Determinants of anti-hepatitis A antibody seroprevalence in 2- to 19-year-olds in the USA using NHANES 2007–2008. *Epidemiol Infect.* 2012;140(3):417-25.
- 22.** Bolatkale MK, Kutlu R, Eryılmaz MA. The Adult Immunization Knowledges and Vaccination Status of Individuals Who Applied to Family Medicine Polyclinic. *Konuralp Tıp Derg.* 2019;11(3):362-8.
- 23.** Tseng SL, Hsieh YC, Huang YL, et al. Hepatitis A virus seroepidemiology of elementary school children in New Taipei City in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(5):743-48.

COVID-19 PANDEMİSİNİN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ SİGARA İÇME ALIŞKANLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ: 3. BASAMAK BİR HASTANEYE KESİTSEL BİR BAKIŞ

THE EFFECT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE SMOKING HABITS OF HEALTHCARE PROFESSIONALS: A SECTIONAL LOOK IN A STAGE 3 HOSPITAL

Alper SARI¹, Erhan BOZKURT¹, Elif DİZEN KAZAN¹, Sevnur AYSAL SARI²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

AMAÇ: COVID-19 hastalığı; güçlü bulaşıcılığa ve ağır patojeniteye sahip bir hastalıktır. COVID-19 hastalığı için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Sigara içiciliği bu risk faktörlerinden bir tanesidir. Bu çalışma COVID-19 pandemisi boyunca enfekte hastalar ile yakın temas halinde olan sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlığının nasıl değiştiğini ve bu değişikliklere neden olan faktörlerin neler olduğunu ortaya koymak için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma 3. basamak olarak hizmet veren bir pandemi hastanesinin sigara kullanan 242 sağlık personeline 15 - 30 Mart 2021 tarihleri arasında çevrimiçi bir anket uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Anket yaş, cinsiyet, meslek gibi sorular ile başlamakta; COVID-19 geçirip geçirmeme, COVID-19 döneminde sigara içme alışkanlığının nasıl değiştiğine yönelik sorular ile devam etmekte ve Fagenstrom Nikotin Bağımlılık anketi ile sonlanmaktadır. İstatistiksel analiz SPSS 26.0 paket programı ile yapılmış ve gruplar arasında kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR: Katılımcıların 131'i erkek (%54.1), 111'i kadın (%45.9)di. 90 kişi (%37.2) doktor, 152 (%62.8) kişi yardımcı sağlık personeli idi. Katılımcılar içerisinde 58 kişi (%24) COVID-19 geçirmişken, 184 kişi (%76) COVID-19 geçirmemiş idi. COVID-19 pandemisi seyri boyunca katılımcılar içerisinde 55 (%22.7) kişiyi sigarayı bıraktığı öğrenildi. Bu dönemde sigarayı bırakan 55 kişinin Fagerström nikotin bağımlılık testine göre 53 tanesinin çok az bağımlı-az bağımlı olduğu görülürken, 2 tanesinin yüksek ya da çok yüksek bağımlı olduğu görüldü.

SONUÇ: COVID-19 pandemisi sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Sağlık çalışanlarının bu dönemde sigara içme alışkanlığında nikotin bağımlılıkları doğrudan bir rol oynamıştır.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19, Sigara, Nikotin bağımlılığı

ABSTRACT

OBJECTIVE: COVID-19 disease; It is a highly contagious and highly pathogenic disease. Many risk factors have been identified for the COVID-19 disease. Smoking is one of these risk factors. This study was conducted to reveal how the smoking habits of healthcare workers who were in close contact with infected patients during the COVID-19 pandemic changed and what factors caused these changes.

MATERIAL AND METHODS: The study was carried out by applying an online questionnaire to 242 smokers of a pandemic hospital serving as a third step between 15 - 30 March 2021. The survey starts with questions such as age, gender, occupation; Whether or not to have COVID-19 continues with questions about how smoking habits have changed during the COVID-19 period and ends with the Fagenstrom Nicotine Addiction questionnaire. Statistical analysis was done with SPSS 26.0 package program and chi-square test was used to compare categorical variables between groups.

RESULTS: Of the participants, 131 (54.1%) were men and 111 (45.9%) were women. 90 people (37.2%) were doctors and 152 (62.8%) were assistant health personnel. Among the participants, 58 (24%) had COVID-19, while 184 (76%) had not had COVID-19. It was learned that 55 (22.7%) of the participants quit smoking during the course of the COVID-19 pandemic. According to the Fagerström nicotine addiction test of 55 people who quit smoking during this period, 53 of them were found to be very little addicted-low addicted, while 2 of them were highly or very highly addicted.

CONCLUSIONS: The COVID-19 pandemic did not make a statistically significant difference on the smoking habits of healthcare workers. Nicotine addictions played a direct role in the smoking habits of health workers in this period.

KEYWORDS: COVID-19, Smoking, Nicotine addiction

Geliş Tarihi / Received: 19.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 21.02.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Alper SARI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: alpersari_@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-4327-8032, 0000-0002-1853-7098, 0000-0003-3550-0964, 0000-0002-6220-8742

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (2021/2).

GİRİŞ

Güçlü bulaşıcılığa ve ağır patojeniteye sahip olan Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve tüm dünyada pandemiye sebep olarak insanların sağlığı için tehdit oluşturmuştur (1). 11 Mart 2020'de COVID-19 hastalığı açısından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel pandemi ilan edilmiştir. DSÖ'nün Ocak 2021 güncel verilerine göre dünya genelinde toplam vaka sayısı 93,805,612 toplam vefat sayısı 2,026,093 a kadar ulaşmıştır. Türkiye'de ise 11 Mart 2020 tarihinde ilk vaka görülmüş Ocak 2021 güncel verilere göre toplam vaka sayısı 1,572,763, toplam vefat sayısı 23,997 dir (T.C. Sağlık Bakanlığı).

COVID-19 seyrini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler ve solunumsal hastalıklar COVID-19 seyrini olumsuz yönde etkileyen komorbiditelerden bazılarıdır (2, 3). Sigara ve tütün ürünleri kullanımının da COVID-19 seyrini olumsuz yönde etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Sigara solunum yolları ve akciğerlerde ACE-2 ekspresyonunu artırarak solunum sistemini koronavirüse karşı daha duyarlı hale getirmektedir (4). Yapılan bir meta-analizde sigara içenlerde içmeyenlere göre COVID-19'un 1,9 kat kadar daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (5). Yine Ling Hu ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada sigara kullanımının COVID-19 riskini artırdığı gösterilmiştir (6).

Sigara kullanımı ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde sağlık çalışanları arasında sigara kullanımının araştırıldığı bir çalışmada hekim, hemşire ve diğer sağlık çalışanları arasında sigara içme oranının %49,3 olarak saptanmıştır (7). Balcı ve ark.'larının COVID-19 pandemisi sırasında 419 sağlık çalışanı ile yaptıkları bir çalışmada çalışmaya katılanların %30'unun sigara kullandığı tespit edilmiştir (8).

Sağlık çalışanları pandeminin ilk gününden bu yana enfekte hastalar ile yakın temas halinde ve büyük bir özveri ile çalışmaktadır. Hastalığın kendilerine ve ailelerine bulaşma riski diğer meslek gruplarına göre daha yüksektir. Bu durum sağlık çalışanları üzerindeki stresi artırmaktadır. İtalya'da doktorlar üzerinde yapılan bir

çalışmada bu dönemde sağlık çalışanlarının iş stresinin arttığı ve doktorların yaklaşık %90'nında psikolojik sıkıntı olduğu saptanmıştır (9). Stres sigara içmek için duygusal tetikleyicilerin önemli nedenlerinden biridir (10). Toplum bazlı yapılan bir çalışmada sigara içen 1271 kişiye COVID-19 pandemisi döneminde sigara kullanım miktarının nasıl değiştiği sorulmuş; 608'i sigara kullanımında değişiklik olmadığını, 191'i sigara kullanımının arttığını, 472'si ise sigara kullanmayı azalttığını veya bıraktığını belirtmiştir (11).

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi 1991 yılından bu yana sigara bağımlılığının değerlendirilmesi için en sık kullanılan testlerden bir tanesidir. Bu testte katılımcılara bağımlılık düzeyini ortaya koymak için sorular sorulmakta; soruların cevaplarına göre de bireyler çok yüksek bağımlı, yüksek bağımlı, orta bağımlı, az bağımlı ve çok az bağımlı gibi kategorilere ayrılmaktadır.

Biz bu çalışmada 3. basamak bir hastanede COVID-19 salgınının ilk döneminden bu yana sağlık çalışanlarının sigara kullanımı ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi nasıl değerlendirdiğini, sağlık çalışanlarının pandemi seyri boyunca sigara içme alışkanlığındaki değişimi (günlük içilen sigara adetindeki değişim baz alındı) ve nedenlerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde sağlık çalışanı olarak görev yapan 965 kişi (300 doktor, 515 hemşire, 150 sağlık teknikeri) içerisinde sigara kullanan 242 kişi dahil edilmiştir. Katılımcılara "Google Anketler" üzerinden hazırlanan 20 soruluk anket formu, 15 - 30 Mart 2021 tarihleri arasında sosyal medya yolu ile (WhatsApp) link olarak ulaştırılmıştır. Sonrasında sağlık çalışanları teker teker aranarak anket hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır. Sosyal medya yolu ile ulaşılamayan sağlık çalışanlarının onamı manuel olarak alındıktan sonra yüz yüze anket uygulanmıştır.

ANKET TASARIMI

Katılımcılara uygulanan anket yaş, cinsiyet, meslek gibi sosyodemografik verilere ilişkin sorular ile başlamaktadır. Sonrasında COVID-19 ilişkili birimlerde çalışma durumu, kendisi veya aile-

sinde COVID-19 geçirip geçirmeme, COVID-19 döneminde sigara içme alışkanlığının nasıl değiştiğine yönelik sorular ile devam etmekte ve Fagenstrom Nikotin Bağımlılık anketi ile sonlanmaktadır.

Etik Kurul

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2021/2 sayı ve 2011-KAEK-2 kodu ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler elde edildikten sonra Google formlar üzerinden Windows Excel programına çekilmiş, anketler orijinal haline sadık kalınmak koşulu ile istatistiksel analiz için SPSS 26,0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunulmuştur. Gruplar arasında kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların 131'i erkek (%54,1), 111'i kadın (%45,9) idi. 90 kişi (%37,2) doktor, 152 (%62,8) kişi yardımcı sağlık personeli idi. Katılımcılar içerisinde 58 kişi (%24) COVID-19 geçirmişken, 184 kişi (%76) COVID-19 geçirmemiş idi. COVID-19 geçirenlerden 26 kişi (%44,8) doktor, 32 kişi (%55,2) yardımcı sağlık personeliydi. Doktorların %28,9'u, yardımcı sağlık personelinin %21,1'i COVID-19 geçirmişti. Yardımcı sağlık personeli ve doktorlar arasında COVID-19 geçirme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,212$). $p=$ şeklinde olmalı.

COVID-19 pandemisi seyri boyunca katılımcılar arasından 55 kişinin (%22,7) sigarayı bıraktığı öğrenildi. Bu kişilerin 17'si doktor (%30,9), 38'i (%69,1)'i yardımcı sağlık personeli idi. Meslekler göre sigara bırakma oranına bakıldığında doktorların %18,9'u, yardımcı sağlık personelinin %25'inin sigarayı bıraktığı görüldü. Yardımcı sağlık personelinin doktorlara kıyasla sigarayı bırakma oranının istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (**Tablo-1**). Bu dönemde çalışmaya katılan sağlık personeli içerisinde 69'unun (%28,5) sigarayı arttırdığı bunların 30 (%43,5)'nin doktor, 39'unun (%56,5) yardımcı sağlık personeli olduğu görüldü. 73 kişinin sigarayı azalttığı (%30,2)

bunların 26'sı doktor (%35,6), 47 (%64,4) si yardımcı sağlık personeli olduğu görüldü. 100 kişinin (%41,3) sigara içme alışkanlığında değişiklik olmadığı; bunların 34'ü doktor(%34), 66'sı yardımcı sağlık personeli (%66) olduğu görüldü (**Tablo 2**).

Tablo 1: Katılımcıların sigara bırakma oranı

	DOKTOR	YSP	TOPLAM
N	17	38	55
%	30,9	69,1	100
Meslek içerisinde sigara bırakma oranı	18,9	25	P<0,001

YSP: Yardımcı Sağlık Personeli

Tablo 2: Katılımcıların sigara içme alışkanlığı

	DOKTOR	YSP	TOPLAM
Sigara İçme Alışkanlığı	N	34	66
Değişmedi	%	31	66
Sigara İçme Sıklığı	N	30	69
Arttı	%	43,5	56,5
Sigara İçme Sıklığı	N	26	47
Azaldı	%	35,6	64,4

YSP: Yardımcı Sağlık Personeli

Bu dönemde sigarayı bırakan 55 kişinin Fagerström nikotin bağımlılık testine (FNS) göre 53 tanesinin çok az bağımlı-az bağımlı olduğu görülürken, 2 tanesinin yüksek ya da çok yüksek bağımlı olduğu görüldü. Bu durum da sigara bırakma ile nikotin bağımlılığı düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu gösterdi. ($p<0,001$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Sigarayı bırakan kişilerin FNS ye göre nikotin bağımlılık düzeyi

	BIRAKANLAR	BIRAKMAYANLAR	p
Çok Az Bağımlı	50(90,9)	68	
Az Bağımlı	3(5,5)	34	
Orta Bağımlı	0	23	P<0,001
Yüksek Bağımlı	1(1,8)	37	
Çok Yüksek Bağımlı	1(1,8)	25	
TOPLAM	55(100)	187	

COVID-19 seyri boyunca sigarayı bırakan 55 kişiden 19'unun (%32,8) COVID-19 geçirdiği, sigarayı bırakmayanların ise 39'unun (%67,2) COVID-19 geçirdiği öğrenildi. COVID-19 geçirme oranının sigarayı bırakmayanlar arasında daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,048$). Burada direkt çıkan sonuç $p=$ şeklinde değeri verilmeli. Çalışmamıza katılan 242 kişi içerisinde 184 kişi (%76) sigaranın COVID-19 için risk faktörü olduğunu düşünürken, 58 kişi (%24) sigaranın COVID-19 için risk faktörü olmadığını düşünmemektedir. Sigarayı bırakan 55 kişiden 50'si

(%90,9) sigarayı risk faktörü olarak görmekte iken 5 kişi ise (%9,1) sigarayı risk faktörü olarak görmemektedir. Sigara bırakanlar ile sigarayı risk faktörü olarak görenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p < 0,004$). Burada direkt çıkan sonuç $p =$ şeklinde değeri verilmeli, ya da $p < 0.001$ terimi kullanılabilir.

Çalışmamıza katılan 242 kişi içerisinde 216'sının pandemi döneminde iş stresinin ve yoğunluğunun arttığı, 26 kişinin ise iş stres ve yoğunluğunda bir artış olmadığı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamız; pandemi hastanesi olarak hizmet veren 3. basamak bir hastanede gerçekleştirilmiş ve bu hastanede sigara kullanan sağlık çalışanlarının COVID-19 pandemisi boyunca sigara içme alışkanlıklarının nasıl değişim gösterdiği araştırılmıştır.

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda; hastalığın seyrini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. İleri yaş, kronik hastalığa sahip olma, erkek cinsiyet bunlardan bazılarıdır. Tütün ürünleri ve sigara kullanımı da bunlardan birisidir. Sigaranın COVID-19 seyrini olumsuz yönde etkilediğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Ling Hu ve ark. yaptıkları bir çalışmada sigara içimi ile COVID-19 riskinin paralel olarak arttığı göstermişlerdir (6). Yapılan başka bir meta-analizde de sigara kullanımının COVID-19 seyrinde bir progresyona neden olduğu ve sigara içenlerde içmeyenlere göre COVID-19'un progresyonunun 1,9 kat yüksek seyrettiği bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamıza katılan 242 kişi içerisinde 184'ü (%76) sigarayı bir risk faktörü olarak görürken 58 kişi (%24) ise sigarayı bir risk faktörü olarak görmemektedir. Bu durum sağlık çalışanları arasında sigaranın COVID-19 seyrine olumsuz etkisinin bilinirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza katılan sağlık çalışanları içerisinde 55 tanesi bu süre içerisinde sigarayı bırakmış ve 73 kişi de sigara kullanımını azaltmıştır. 55 kişinin 19'u COVID-19 geçirmişken, 36'sı ise geçirmemiştir. Çalışmamız sigarayı bırakmayanların COVID-19'u istatistiksel açıdan anlamlı şekilde sigarayı bırakanlara göre daha yüksek oranda geçirdiğini ortaya koymuştur ($p < 0,048$).

$P =$ şeklinde olmalı Sigara içiciliğinin bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Covid-19 geçirme açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Küresel çapta milyarlarca insanı etkileyen COVID-19 pandemisi insanlar üzerinde ciddi düzeyde psikolojik stres ve korkuya neden olmaktadır (12). Çin'de yapılan bir anket çalışmasında toplumun %50'sinden fazlasında COVID-19 pandemisinin kaygı ve strese yol açtığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmaların pek çoğunda sigara içiminin en önemli nedeni stres olarak belirtilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da 216 kişi (%89,3) pandemi döneminde iş stresinin arttığı bildirmiştir. Çalışmamıza katılan sağlık çalışanlarının 69 tanesi (%29,5) bu dönemde sigara kullanımını artırmıştır. Bu durum tarafımızca sağlık çalışanlarının pandemi süresi boyunca yaşadığı stres ile ilişkilendirilebilir.

Sigara içen kişilerde sigara bağımlılığının değerlendirilmesi için kullanılan testlerden bir tanesi de Fagestrom Nikotin Bağımlılık Anketidir. Bu anketin sonucuna göre sigara içen kişiler çok yüksek, yüksek, orta, düşük ve çok düşük bağımlı olmak üzere 5 kategoriye ayrılır. Nikotin bağımlılığı arttıkça sigarayı bırakma güçleşmektedir. İtalya da göğüs hastalıkları uzmanları ile yapılan bir çalışmada sigara içme oranı %25 olarak bulunmuş ve sigara içen kişilerin %33'ü çok yüksek bağımlı olarak saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda ise 26 kişi (%10,7) çok yüksek bağımlı iken 118 kişi (%48,8) çok az bağımlı olarak saptanmıştır.

Çalışmamız sırasında sigarayı bırakan 55 kişinin 50'si (%90)'si çok düşük bağımlı olarak görülmüştür. Bu kişilerde sigara bırakma üzerinde stres ve korkudan daha öncelikli olarak bağımlılık düzeyinin daha önemli sırada olduğu olarak yorumlanmıştır. 99 kişi pandemi seyri boyunca sigara içmeye ara vermiş ve yeniden başlamış ya da bırakmayı düşünmüş fakat başaramamıştır. Bu kişilerin büyük çoğunluğu bu dönemde iş stresinin arttığını, sigaranın COVID-19 için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Ancak sigara içmeyi bıraksada ayrı yazılmalı yeniden başlamış veya azaltsa bile devam etmiştir. Bu durum sigara bırakma üzerinde kişilerin nikotin bağımlılık düzeyinin doğrudan etkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; COVID-19 seyri boyunca sağlık çalışanlarının üzerindeki stres ve iş yükü belirgin olarak artmıştır. COVID-19 pandemisi; sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmuştur. Pandemi seyri boyunca sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlığı üzerinde kişilerin maruz kaldıkları yoğun iş yükü, stres, kişisel gayret etkili olsa da belirleyici olan faktör kişilerin nikotin bağımlılık düzeyi olduğu görülmüştür. Bu kapsamda daha net yorum yapabilmek için çok merkezli ve geniş katılımcılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Siniscalchi M, Zingone F, Savarino EV, et al. COVID-19 pandemic perception in adults with celiac disease: an impulse to implement the use of telemedicine. *Dig Liver Dis.* 2020;52(10):1071-75.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
3. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
4. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1557-59.
5. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: A meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653-56.
6. Hu L, Chen S, Fu Y et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2089-98.
7. Talay F, Altın S, Çetinkaya E. İstanbul'un Gaziosmanpaşa ve Eyüp ilçelerindeki sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlıkları ve sigara içmeye yaklaşımları. *Tüberküloz ve Toraks.* 2007;55(1):43-50.
8. Balcı A, Çilekar S, Coşkun I. The Evaluation of the Health Care Professionals' Knowledge, Prevention and the Perceptions on the Treatment of New Coronavirus (COVID-19). *Bezmialem Science.* 2020;8(2):27-35.
9. De Sio S, Buomprisco G, La Torre G et al. The impact of COVID-19 on doctors' well-being: results of a web survey during the lockdown in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(14):7869-79.
10. Hawryluck L, Gold W L, Robinson S, et al. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(7):1206-12.
11. Arpacıoğlu S, Ünübol B. Koronavirüs salgınında alkol-sigara kullanımındaki değişiklikler ve ilişkili durumların araştırılması. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi.* 2020;2(3):128-38 .
12. Moorthy V, Restrepo AMH, Preziosi MP, Swaminathan S. Data sharing for novel coronavirus (COVID-19). *Bull World Health Organ.* 2020;98(3):150.
13. Glover M, Paynter J, Bullen C, Kristensen K. Supporting pregnant women to quit smoking: postal survey of New Zealand general practitioners and midwives' smoking cessation knowledge and practices. *N Z Med J.* 2008;121(1270):53-65.
14. Nardini S, Bertolotti R, Rastelli V, Donner CF. The influence of personal tobacco smoking on the clinical practice of Italian chest physicians. *Eur Respir J.* 1998;12(6):1450-3.

ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE FLEKSİBL FİBEROPTİK BRONKOSKOPİ KULLANIMI / YARARLARI

USAGE/UTILITY OF FLEXIBLE FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY IN ADULT INTENSIVE CARE UNIT

Semiha ORHAN¹, Aydın BALCI², Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT¹, Kemal Yetiş GÜLSOY³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Burdur Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

AMAÇ: Fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB); yoğun bakım ünitesinde hem tanı ve hem de tedavi amaçlı olarak yaygın kullanılmaktadır. Bu çalışmada; yoğun bakım ünitemizde yapılan FOB'ların endikasyonları, tanı ve tedaviye katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu prospektif çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesinde, Ekim 2021 ve Mart 2022 tarihleri arasında, yatırılarak FOB işlemi yapılan 30 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, FOB endikasyonları, FOB işlemine ait komplikasyonlar, işlem öncesi ve işlem sonrası oksijen saturasyonları ve PaO₂ verileri değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların 23'ü (%76,7) erkekti. Bronskopi endikasyonları incelendiğinde hastaların %83,3'ünün hastada mukus sekresyon temizlenmesi, %10'unun atelektazi ve %6,7'sinin ise kanama odağı belirlenmesi için yapıldığı görüldü. İşlem sırasında 11 (%36,7) hastada saturasyon düşüklüğü vardı. FOB sonrası, arteriyel kan gazında PaO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

SONUÇ: Fiberoptik fleksibl bronkoskopi, yoğun bakım ünitelelerinde çeşitli endikasyonlar için uygulanan bir işlemdir. Çalışmamızda bronkoskopinin komplikasyon oranının düşük olduğunu ve hastaların tanı ve tedavisine katkı sağladığını gözlemledik.

ANAHTAR KELİMELER: Fiberoptik bronkoskopi, Yoğun bakım, Mukus sekresyon temizliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: Flexible fiberoptic bronchoscopy (FOB) is a method widely used in the intensive care unit for both diagnosis and treatment. The aim of this study was to evaluate the indications of FOBs performed in the adult intensive care unit and their contribution to diagnosis and treatment.

MATERIAL AND METHODS: Thirty patients who were hospitalized in intensive care unit of Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine between October 2021 and March 2022 and underwent fiberoptic bronchoscopy were included in this prospective study. The patients age, gender, bronchoscopy indications, complications, pre- and post-procedural oxygen saturations and PaO₂ values were analyzed.

RESULTS: Twenty three patients (76.7%) were male. When the indications for bronchoscopy were examined, it was observed that 83.3% of the patients were performed for mucus secretion clearance, 10% for atelectasis, and 6.7% for the determination of the bleeding focus. There was low saturation during the procedure in 11 (36.7%) patients. It was observed that there was a statistically significant increase in the PaO₂ values measured in arterial blood gas after fiberoptic bronchoscopy.

CONCLUSIONS: Fiberoptic flexible bronchoscopy is a procedure applied in intensive care units for various indications. In our study, we observed that the complication rate of bronchoscopy was low and contributed to the diagnosis and treatment of patients.

KEYWORDS: Fiberoptic bronchoscopy, Intensive care unit, Mucus secretion removal

Geliş Tarihi / Received: 07.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 06.07.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Semiha ORHAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi

E-mail: smhorhan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2617-6197, 0000-0002-6723-2418, 0000-0002-7994-7816, 0000-0002-3496-7004

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (2021/188).

GİRİŞ

Bronkoskopik girişimler, majör komplikasyon oranının düşük olmasından dolayı birçok tıbbi işleme göre güvenli ve iyi tolere edilen uygulamalardır (1).

Fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB); yoğun bakım ünitesinde hem tanı ve hem de tedavi amaçlı olarak yaygın kullanılmaktadır (2). Tanı açısından önde gelen endikasyonlar; hava yolu sistem tıkanıklıklarını göstermek, solunum yolu enfeksiyonlarını saptamak için bronkoalveolar lavaj (BAL) ve doku örnekleme yapmak ve hemoptizi odağını belirlemektir. Tedavi amaçlı ise, bronşiyal sekresyonların aspirasyonu, atelektazi önlemek için mukus tıkaçının çıkarılması ve hemoptizi sırasında kan aspirasyonudur (3, 4).

Bu çalışmada, akılcı ve mantıklı kullanılan FOB işlemi ile yoğun bakım ünitesinde özellikle mekanik ventilatördeki hastaların yeterli sekresyon temizliğinin yapılarak oksijenizasyonlarının artırılması ve atelektazilerin giderilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesinde, 01.10.2021 ve 31.03.2022 tarihleri arasında, prospektif olarak gerçekleştirildi. 18 yaş üzeri, solunum yolları ile ilgili patolojileri olan, solunum yolları sekresyonları mevcut ve nazotrakeal aspirasyona rağmen düzelmeyen, entübe şekilde takip edilen ve takiplerinde tüp tıkanıklığı olan ve sık reentübasyon gerektiren hastalar ve post operatif dönemde atelektazi gelişen hastalar çalışmaya dahil edildi. FOB öncesi ve sonrası kan gazı örneği alındı ve akciğer grafisi çekildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri bronkoskopi endikasyonları, ön tanıları, bronkoskopi bulguları ve bronkoskopi komplikasyonları kayıt edildi.

Etik Kurul

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, 2021 tarih ve 188 sayılı onay kararı alındı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler mean± standart sapma (SD) ve medyan (IQR) olarak verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi

ile kontrol edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki grup karşılaştırılmasında Student-t Testi ve Mann-Whitnet U Testi kullanıldı. Hasta grubunda öncesi-sonrası şeklinde 2 kez ölçülen parametrelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank test, öncesi-işlem sırasında-sonrası şeklinde 2'den fazla ölçüm yapılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Friedman testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 20 paket programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 30 hastanın, %76,7 (n:23) erkek, yaş median 64 (30-88) yılı. FOB yapılan hastaların 25'i (%83,3) mekanik ventilatörde tedavi görmekteydi. 11 hasta yoğun bakımdan taburcu edildi. Hastaların genel özellikleri **Tablo 1**'de belirtildi.

Tablo 1: Demografik özellikleri

Cinsiyet	n(%)
Erkek	23(%76,7)
Kadın	7(%23,3)
Yaş	64 (30-88)
Tanı	
Pnömoni	14 (%46,7)
Travma	7(%23,3)
Kalp yetmezliği	4(%13,3)
SVO	1(%3,3)
Malinite	2(%6,7)
Sepsis	1(%3,3)
Pulmoner emboli	1(%3,3)
MV	25(%83,3)
Komorbidite	
DM	3(%10)
HT	6(%20)
KAH	8(%26,7)
SVO	8(%26,7)
KOAİ	3(%10)
Malignite	3(%10)
Sonuç	
Taburcu	11(%36,7)
Ex	19(%63,3)

VO:Serebro Vasküler Hastalık, MV: Mekanik Ventilator, DM: Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, KAH:Koroner arter aterosklerozu, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastaların %83,3'ünde FOB'i endikasyonu mukus sekresyon temizliği, %10 atelektazilerin giderilmesi, %6,7 kanama odağının belirlenmesi amaçlıydı (**Tablo 2**).

Tablo 2: Fiberoptik bronkoskopi endikasyonları

FOB Endikasyon	n (%)
Mukus tıkaç temizliği	25 (%83,3)
Kanama	2 (%6,7)
Atelektazi	3 (%10)

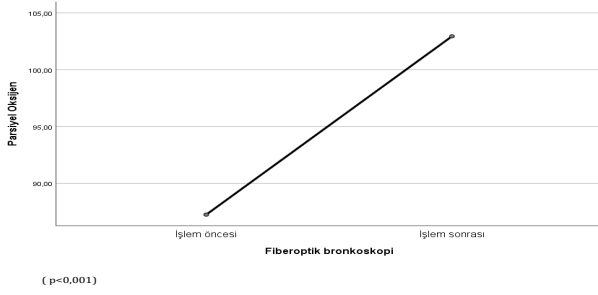
FOB: : Fiberoptik bronkoskopi

FOB öncesi ve sonrası oksijen saturasyonu ve arter kan gazı ile PaO₂ değerlendirildiğinde; işlem sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu belirlendi. Ortalama değerler ve p değerleri **Tablo 3**'de ve **Şekil 1**'de verildi.

Tablo 3: Fiberoptikbronkoskopi öncesi ve sonrası oksijen saturasyonu ve PO₂ değerleri

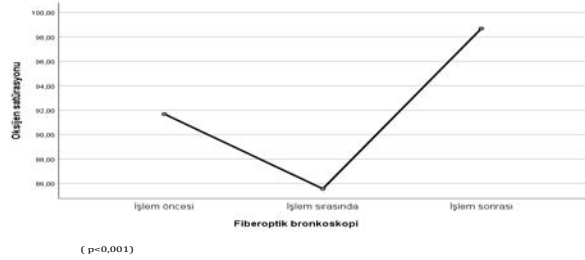
	FOB Öncesi median (IQR)	FOB Sonrası median (IQR)	p
Arteriyel oksijen basıncı	89,5 (85-92)	99,7 (98-99,7)	p<0.001
Oksijen Saturasyon	92 (90-93)	99 (98-100)	p<0.001

IQR: Interquartile range FOB: : Fiberoptik bronkoskopi



Şekil 1: FOB işlemine göre parsiyel oksijen saturasyon değişimi

Şekil 2'de FOB öncesi, işlem sırasında ve sonrası oksijen saturasyonu göstermektedir. İşlem sırasında 11 (%36,7) hastada saturasyon düşüklüğü görüldü. 14 (%46,7) hastanın bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında pnömoni etkeni mikro organizma izole edildi. İzole edilen mikro organizmalar **Tablo 4'de** gösterilmiştir.



Şekil 2: FOB işlemine göre oksijen saturasyon değişimi

Tablo 4: BAL'da izole edilen mikro organizmalar

	n(%)
BAL'da mikro organizmalar izole edilen hasta	14 (%46.7)
<i>Acinetobacterbaumannii</i>	3 (%21.4)
<i>Klebsiellapneumoniae</i>	4 (%28.6)
<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	7 (%50)

BAL: Bronkoalveolar lavaj,

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesinde FOB; tanı ve tedavi amacıyla birçok endikasyonda uygulanmaktadır (5 - 7). FOB'un %65-79'u yoğun bakımlarda mekanik ventilasyondaki hastalar için kullanılır ve %47-%75'i de terapötik amaçlıdır (8). Çalışmamıza, teşhis veya terapötik amaçlar için FOB uygulanan 30 kritik hasta dahil edildi.

Hasegawa ve ark.'nın vaka serilerinde FOB'un kullanım amacı; %27'sinde atelektazi ve havayollarındaki mukus tıkaçlarının temizlenmesi, %17'sinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akciğer ödemi, %13'ünde havayolu darlığı veya trakeobronkomalazi, %13'ünde pnömoni veya ampiyem, %8'inde hemoptizi, %8'inde yabancı cisim aspirasyonu ve %2'sin-

de bronşiyal astım olarak bildirilmiştir (9). Álvarez-Maldonado ve ark.'nın çalışmasında yoğun bakımda bronkoskopi işlemi %48 hastada teşhis ve %52'sinde ise tedavi amaçlı olarak yapılmıştır. En çok kullandıkları endikasyon ise %30 ile pnömoni olmuştur (10). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 14 (%46,7) hasta pnömoni endikasyonu ile ve 25 (%83,3) inde mukus tıkaç temizliği amacıyla FOB işlemi yapıldı.

Overstreet ve ark. sekresyonların neden olduğu atelektazilerde ve yalnızca segmental bronş seviyesinde hava bronkogramları varsa bronkoskopinin uygulanmasının faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (11). Stevens ve ark. 27 aspirasyon pnömonisi düşündükleri hastaları değerlendirmek için yaptıkları bronkoskopide 20 olguda (%74) aspirasyon bulguları olduğunu bildirmişlerdir (12).

Olapade ve ark.'nın yaptıkları 198 bronkoskopinin %45'i sekresyonların temizlenmesi, %35'i kültür için örneklerin alınması, %7'si havayolunun değerlendirilmesi, %2'si hemoptizi, %0,5'i endotrakeal entübasyon için %0,5'i yabancı cisim çıkarılması için yapmışlardır (13).

Yapılan bir çalışmada, 35 lobar atelektazinin 31 (%89)'inde radyolojik düzelme bildirilmiştir (14). Diğer bir çalışmada ise atelektazi belirlenen 118 olgunun %79'ünde bronkoskopi ile atelektazik alanların havalandığını bildirmişlerdir (12). Çalışmamızda atelektazi düşünülen 3 hastamızın tamamında FOB işlem sonrası akciğer grafisinde atelektazik alanlarda düzelme görüldü.

Bronkoskopi sırasında bronkospazm, hipotansiyon, hipoksemi ve kanama gibi bazı komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir (15). Hipoksemik hastalarda FOB riskli olarak kabul edilir ancak uluslararası kılavuzlarda hipoksemi kontrendikasyon olarak belirtilmemiştir (16) Lindholm ve ark. FOB sırasında aspirasyon uygulanırsa yaklaşık %40 oranında PaO₂ değerleri düşebileceğini FOB'den sonra bazal değerlerine yavaşça geri döndüğünü gözlemlemişlerdir (17).

Estella ve ark.'ı, FOB esnasında %6,7 oranında desaturasyon gözlemlediklerini bildirmişlerdir (6). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak %36,7 hastada FOB işlem sırasında oksijen saturasyonunun 90'nın altına düştüğü ve işlemden

sonra oksijen saturasyonun bazal değerlere geri döndüğü görüldü. Ayrıca FOB sırasında başka komplikasyon görülmedi.

Başka bir çalışmada ise FOB esnasında hastaların %65'inde PaO₂ değerinde %5'den fazla düşüş gözlenirken FOB öncesi ve sonrasında PaO₂ değerlerinde anlamlı bir fark gösterememişlerdir (10). Çalışmamızda FOB sonrası kan gazında PaO₂ değerleri işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001).

Son çalışmalar, yetişkinlerdeki ciddi pnömoni durumlarında mikrobiyolojik teşhis için metagonomik dizinleme kullanımının imkanlarını vurgulamaktadır. Yakın gelecekte BAL sıvısındaki sitokinler ve biyobelirteçlerin kritik hastaların tanısını koymak için faydası olacaktır (18). COVID-19 pandemisinde FOB hastalığının inflamasyon durumlarını ve aşamalarını değerlendirmede çok faydalı olabileceği bildirilmiştir (19).

Ülkemizden bir çalışmada bronkoskopik aspirasyon materyalinde izole edilen etkenler sırasıyla *candida albicans* 39 (%38,2), *non-albicans candida türleri* 11 (%10,7) *acinetobacter baumannii* 8 (%7,8), MRSA 4 (%3,9) iken, bronkoalveoler lavaj materyalinde izole edilen etkenler ise *candida albicans* 23 (%22,5) *non-albicans candida türleri* 25 (%24,5) *acinetobacter baumannii* 6 (%5,8) *pneumocystis jirovecii* 6 (%5,8) olduğunu belirtmişlerdir (20). Başka bir çalışmada BAL örnekleme yapılan 30 kültür pozitifliği olan hastalar sırasıyla en çok *acinetobacter baumannii* 15 (%35), *pseudomonas aeruginosa* 7 (%16), *klebsiella pneumoniae* 5 (%12), *escherichia coli* 5 (%12) tespit edilmiştir (21).

Çalışmamızda BAL örnekleme ile 14 (%46,7) hastada pnömoni etkeni bakteri izole ettik. Bu izole edilen etkenler; *acinetobacter baumannii* 3 (%21,4), *klebsiella pneumoniae* 4 (%28,6), *pseudomonas aeruginosa* 7 (%50) idi.

Sonuç olarak, bu prospektif yaptığımız çalışmada FOB'nin yoğun bakımımızda farklı birçok endikasyonla yapıldığı, komplikasyonlarının çok düşük oranda olduğu ve hastaların tanı ve tedavisine katkı sağladığını gözlemledik.

KAYNAKLAR

1. Raof S, Mehrishi S, Prakash UB. Role of bronchoscopy in modern medical intensive care unit. Clin Chest Med. 2001;22:241-61.
2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:867-03.
3. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. Thorax. 2013;68(1):1-44.
4. Liebler JM, Markin CJ. Fiberoptic bronchoscopy for diagnosis and treatment. Crit Care Clin. 2000;16:83-100.
5. Turner JS, Willcox PA, Hayhurst MD, Potgieter PD. Fiberoptic bronchoscopy in the intensive care unit a prospective study of 147 procedures in 107 patients. Critical Care Medicine. 1994;22(2):259-64.
6. Estella A. Analysis of 208 flexible bronchoscopies performed in an intensive care unit. Medicina Intensiva. 2012;36(6):396-01.
7. Patel and DB, Udwardia ZF. Role of bronchoscopy in an Indian critical care unit an experience of 118 procedures. Thorax. 1997;52(6):A65.
8. Tai DYH. Bronchoscopy in the intensive care unit (ICU). Ann Acad Med Singapore. 1998;27:552-9.
9. Hasegawa S, Terada Y, Murakawa M, et al. Emergency bronchoscopy. Journal of Bronchology. 1998;4:284-87.
10. Álvarez-Maldonado P, Núñez-Pérez RC, Casillas-Enríquez JD, et al. Indications and Efficacy of Fiberoptic Bronchoscopy in the ICU: Have They Changed Since Its Introduction in Clinical Practice? Hindawi Publishing Corporation ISRN Endoscopy. 2013:1-6.
11. Overstreet D, Roy T, Fields C. Bronchoscopy for pulmonary hygiene in the intensive care unit. J Ky Med Assoc. 1992;90(9):449-53.
12. Stevens RP, Lillington GA, Parsons GH. Fiberoptic bronchoscopy in the intensive care unit. HeartLung. 1981;10(6):1037-45.
13. Olapade CS, Prakash UBS. Bronchoscopy in the critical care unit. Mayo Clin Proc. 1989;64:1255-63.
14. Snow N, Lucas A. Bronchoscopy in the critically ill surgical patients. Am Surg. 1984;50:441-5.
15. Stubbs SE, Brutinel WM. Complications of Bronchoscopy. In: Prakash BSU ed. Bronchoscopy. New York: Raven Press. 1994:357-66.
16. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax. 2001;56(1):1-21.

- 17.** Lindholm CE, Ollman B, Snyder JV, et al. Cardio respiratory effects of flexible fiberoptic bronchoscopy in critically ill patients, *Chest*. 1978;74(4):362–8.
- 18.** Wu X, Li Y, Zhang M, et al. Etiology of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults Based on Metagenomic Next-Generation Sequencing: A Prospective Multicenter Study. *Infect Dis Ther*. 2020;9:1003-15.
- 19.** Pandolfi L, Fossali T, Frangipane V, et al. Broncho-alveolar inflammation in COVID-19 patients: a correlation with clinical outcome. *BMC PulmMed*. 2020;20:301.
- 20.** Başarık B, Taşbakan MS, Başoğlu ÖK, et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Fiberoptik Bronkoskopi Uygulamaları. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2013;11(2):71-7.
- 21.** Cracco C, Fartoukh M, Prodanovic H. Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2013;39(1):45-52.

SPONTAN PNÖMOMEDIASTİNUM: 17 OLGUNUN KLİNİK ANALİZİ

SPONTANEOUS PNEUMOMEDIASTINUM: CLINICAL ANALYSIS OF 17 CASES

Bariş HEKİMOĞLU¹, Muhammet Ali BEYOĞLU²

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Spontan Pnömomediastinum (SPM), kendiliğinden veya tetikleyici faktörlerin etkisi ile oluşan alveoler rüptür sonucu havanın trakeobronşial ağaç komşuluğu yolu ile mediastende birikimi ile oluşan nadir görülen bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, spontan pnömomediasten tanı ve tedavisindeki deneyimlerimizi bildirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 3.5 yıllık süreçte SPM tanısı ile tedavi edilen 17 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Olguların; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık durumu, klinik prezentasyonları, radyolojik görüntüleme, tedavi süreçleri ve nüks durumları incelendi. Sekonder pnömomediasten olguları çalışmaya alınmadı.

BULGULAR: SPM olgularının 14'ü erkek ve 3'ü kadın hastaydı. Ortalama yaş 19.2 ± 2.8 ve ortalama BMI 18.5 ± 6.3 kg/m² olarak bulundu. SPM oluşumu için tetikleyici faktör 13 (%76.5) olguda bulunmaktaydı. 4 (%23.5) olguda astım tanısı mevcuttu. 9 (%52.9) olgu sigara kullanmaktaydı. En sık görülen semptom 14 (%82.4) olguyla göğüs ağrısıydı. Subkutan amfizem 5 (%29.4) ve Hamman bulgusu 2 (%11.8) olguda vardı ve Toraks tomografisinde 3 (%17.6) olguda Macklin effect tespit edildi. Olguların hastanedeki yatış süresi ise ortalama 4.5 ± 2 gündü. Olguların hiçbirisine fiberoptik bronkoskopi, üst GIS endoskopi ve pretrakeal fasya açılması yada mediastene drenaj katateri yerleştirilmesi gibi girişimsel işlem uygulanmadı. Antibiyoterapi oranları incelendiğinde ise 13 (%76.5) olguya antibiyoterapi verilmediği, ve hiçbir olguda mediastinit gibi ileri komplikasyon gelişmediği görüldü.

SONUÇ: SPM göğüs ağrısı ve dispne ile prezente olan benign bir durumdur. Tanıda bilgisayarlı tomografi altın standarttır ve genelde konservatif yollarla tedavi edilir. Nüks nadir olmakla birlikte tanı anında sekonder bir nedenin SPM'ye yol açıp açmadığının belirlenmesi hayati önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Antibiyotik profilaksisi, Mediastinal amfizem, Subkutan amfizem

ABSTRACT

OBJECTIVE: Spontaneous pneumomediastinum (SPM) is a rare disease caused by the accumulation of air in the mediastinum through the tracheobronchial tree neighborhood due to alveolar rupture, which occurs spontaneously or with the effect of precipitating factors. The aim of this study is to report our experience in the diagnosis and treatment of SPM.

MATERIAL AND METHODS: Seventeen patients treated with the diagnosis of SPM in a 3.5 year period were included in the study retrospectively. Age, gender, smoking, co-morbid disease status, clinical presentations, radiological imaging, treatment processes, and recurrence status were analyzed. Secondary pneumomediastinum cases were not included in the study.

RESULTS: Fourteen of the patients were male, and three were female. The mean age was 19.2 ± 2.8 , and the mean Body Mass Index (BMI) was 18.5 ± 6.3 kg/m². The precipitating factor for SPM was found in 13 (76.5%) cases. There was a diagnosis of asthma in 4 (23.5%) cases. 9 (52.9%) cases were smokers. The most common symptom was chest pain, with 14 cases (82.4%). Subcutaneous emphysema was present in 5 (29.4%) and Hamman's sign in 2 (11.8%) cases, and the Macklin effect was detected in 3 (17.6%) cases in thorax tomography. The mean hospital stay of the cases was 4.5 ± 2 days. No interventional procedures were performed, such as fiberoptic bronchoscopy, upper gastrointestinal endoscopy, pretracheal fasciotomy, or mediastinal drainage catheterization. When the antibiotic therapy rates were examined, it was seen that 13 (76.5%) cases were not given antibiotics, and no advanced complications such as mediastinitis developed in any case.

CONCLUSIONS: SPM is a benign condition presenting with chest pain and dyspnea. Computed tomography is the gold standard in diagnosis, and SPM is usually treated conservatively. Although recurrence is rare, it is vital to determine the presence of an underlying secondary cause at the time of initial diagnosis.

KEYWORDS: Antibiotic prophylaxis, Mediastinal emphysema, Subcutaneous emphysema

Geliş Tarihi / Received: 28.07.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 23.08.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Muhammet Ali BEYOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: muhammetalibeyoglu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1724-9836, 0000-0003-4038-630X

Etik Kurul / Ethical Committee: Ordu University Faculty of Medicine Ethics Committee (23.03.2022/73).

INTRODUCTION

Pneumomediastinum (PM) or mediastinal emphysema is the presence of free air between the supporting tissues in the mediastinum.

Hamman published the first pneumomediastinum case series in 1939 (1). The hypothesis proposed by Macklin in 1944 that the air released as a result of alveolar rupture caused by the sudden increase in intrathoracic pressure reaches the mediastinum through the peribronchial support tissue remains valid (2). While the concept of Spontaneous Pneumomediastinum (SPM), which was first defined, included PMs triggered by underlying diseases, this definition started to be defined for Primary Spontaneous Pneumomediastinum (PSPM) in the following years occurred as a result of non-pathological precipitating factors in healthy young adults without an underlying disease (3). In the literature, it is seen that the terms SPM and PSPM are used interchangeably. Secondary PM is defined as air in the mediastinum caused by trauma, surgery, medical treatments (iatrogenic PM), or infections (4, 5). The incidence of SPM has been reported to be 1/800-42.000 cases in different series (6, 7).

There is a generally accepted approach for the diagnosis of SPM, but treatment management is still not optimized. This study it is aimed to analyze the presence of typical triggering factors in SPM cases, the results of our diagnostic methods, and treatment management.

MATERIALS AND METHODS

This study was designed as a retrospective and observational study. The approval of the local ethics committee was obtained. The authors confirmed compliance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on the ethical conduct of research involving human subjects. Seventeen SPM cases treated in a single center between November 2018 and December 2021 were included in the study retrospectively. Patients with underlying diseases such as Interstitial Lung Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and patients with tumors in the thorax or neck region were excluded from the study. However, the study did not include all iatrogenic PM cases, such as trauma and me-

dical procedures (upper gastrointestinal endoscopy, fiberoptic bronchoscopy, etc.). PM cases in patients with bronchial asthma were included in our study because they were evaluated as SPM in the literature (3, 4).

Patient data were obtained from physical and digital archive files. Age, gender, height, weight, Body Mass Index (BMI), family history, presence of co-morbid disease, smoking, triggering event, length of hospital stay, symptoms, physical examination findings (subcutaneous emphysema and Hamman's sign), radiological findings (Macklin effect), antibiotic therapy, length of hospital stay, and recurrence data were recorded. Patients diagnosed with spontaneous pneumomediastinum were hospitalized for close follow-up in the thoracic surgery inpatient service (**Figure 1**).



Figure 1: Appearance of mediastinal emphysema on thorax CT (**a**) image of free air around the trachea, thyroid, esophagus, and both carotid sheaths in the lower cervical region, (**b**) Free air around both main bronchi and truncus pulmonalis in the axial section of the subcarinal space.

Daily chest X-ray, hemogram, and C-reactive protein (CRP) tests were requested from the patients. Nasal oxygen (4lt/min) therapy was initiated in all patients diagnosed with spontaneous pneumomediastinum, and antibiotic prophylaxis was administered to patients with elevated inflammatory markers.

Ethical Committee

The Ordu University Ethics Committee approved this study. (Approval number and date: 2022/73, 25.03.2022)

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA)" program. Descriptive statistics of the research; frequency and percentage for categorical variables, mean and standard deviations for numerical variables.

RESULTS

Of the 17 cases, 14 (82.4%) were male, 3 (17.6%) were female, and the mean age was 19.2 ± 2.8 (15-24 years). The mean height of the cases was 180.8 ± 6.3 cm (170-191 cm), the mean weight was 60.6 ± 10 kg (42-80 kg), and the mean BMI was calculated as 18.5 ± 6.3 kg/m² (14.2-24.4 kg/m²). The mean hospital stay of the cases was 4.5 ± 2 days (3-10 days). When the cases' co-morbid diseases were examined, it was noticed that 4 (23.5%) had asthma, and 1 case each had type 1 diabetes mellitus, migraine, and acute rheumatic fever in childhood. When the presence of previous SPM or Pneumothorax was questioned in the family history, it was learned that there was a history of Primary Spontaneous Pneumothorax in the elder brother and mother of 1 patient. When the smoking histories of the cases were questioned, it was determined that 9 (52.9%) cases did not smoke, and 8 (47.1%) cases did (**Table 1**).

Table 1: Demographic data of spontaneous pneumomediastinum patients

Baseline Characteristic	n	%
	mean	SD
Gender		
Female	3	17.6
Male	14	82.4
Age	19.2	2.8
Height	180.8	6.3
Weight	60.6	10
BMI	18.5	6.3
Co-morbidities		
Asthma	4	23.5
Type I DM	1	5.9
Migraine	1	5.9
Acute rheumatic fever	1	5.9
Smoking		
Yes	8	47.1
No	9	52.9

Note. DM: Diabetes Mellitus

It was observed that there was a precipitating factor for SPM in 13 (76.5%) cases and it was absent in 4 (23.5%) cases. When the precipitating factors are examined; 4 (23.5%) cases had asthma, but only 1 patient had an asthma attack during the development of SPM. 3 (17.6%) cases occurred during physical activity (lifting weights in the gym, playing football and running to catch the bus). SPM developed in 2 (11.8%) patients following severe cough after aspiration while eating, in 1 (5.9%) patient with severe vomiting after alcohol intake, 1 (5.9%) patient developed sobbing. It was observed that SPM developed in one case each due to severe retching (regurgitation) caused by stress before the school exam, after climbing and descending to a high altitude on the same day, and after loud shouting (**Table 2**).

Table 2: Precipitating factors of spontan pneumomediastinum

Variable	n	%
Non-apperent	4	23.5
Apperent	13	76.5
Physical activity	3	17.6
Cough	2	11.8
Vomitting	1	5.9
Asthma attack	1	5.9
Sobbing	1	5.9
Retching	1	5.9
Altitude change	1	5.9

The most common symptom was chest pain, described in 14 (82.4%) cases. Other symptoms were neck pain, dysphagia or odynophagia, and dyspnea. Subcutaneous emphysema was detected in 5 (29.4%) and Hamman's sign in 2 (11.8%) cases. All patients were diagnosed with SPM by thorax computed tomography (CT) taken in the emergency department. The Macklin effect was detected in 3 (17.6%) cases when the thorax CTs were examined (**Table 3**), (**Figure 2**).

Table 3: Presenting symptoms, physical examination and radiological findings of spontaneous pneumomediastinum patients

Variables	n	%
Symptom		
Chest pain	14	82.4
Pain in the neck	3	17.6
Dyspnea	2	11.8
Dysphagia	2	11.8
Physical examination finding		
Subcutaneous emphysema	5	29.4
Hamman sign	2	11.8
Macklin effect	3	17.6



Figure 2: The Macklin effect as depicted on a thorax CT scan. Air tracking along the peribronchovascular sheaths (white arrow) towards the hilum and concomitant pneumomediastinum in pulmonary interstitial emphysema.

No interventional procedures such as fiberoptic bronchoscopy, upper gastrointestinal endoscopy, pretracheal fasciotomy, or mediastinal drainage catheterization were performed. The cases were followed up and treated with con-

servative methods, especially nasal oxygen support therapy. While oral intake of 13 (76.5%) cases continued with a regular diet, oral feeding of 4 (23.5%) cases was stopped temporarily (2-7 days). In the anamnesis of these cases, retching, vomiting, episode of hiccups, and severe cough after food aspiration were present as precipitating factors. Since there were no complications in their clinical follow-up, they were discharged after switching to normal nutrition. When the rates of antibiotic therapy given due to the development of SPM of the patients were examined, it was seen that 13 (76.5%) cases were not given, and 4 (23.5%) cases were given antibiotics. It was determined that leukocytes and c-reactive protein (CRP) levels were elevated in patients given antibiotics and none of the 17 cases developed complications related to SPM. Recurrent SPM that developed two years later was seen in only 1 (5.9%) case with asthma, and this case was also treated conservatively.

DISCUSSION

SPM is a rare clinical condition. The treatment approach for secondary PM secondary to the underlying disease or interventional procedure is generally straightforward. However, there is no consensus on the follow-up and treatment algorithm for SPM. We think that this is due to the studies with a small number of cases published in the literature on SPM. The fact that the centers exhibit different approaches to the follow-up and treatment of SPM prevents the formation of consensus on this issue. We think that preventing unnecessary diagnostic and interventional procedures by sharing our approach to SPM with results is critical in developing countries such as Turkey.

SPM is generally seen in males around the age of 20 (8 - 12). The mean age of the cases in our study was 19.2, and 82.4% were male, compatible with the literature data. In studies where the BMI of the cases was evaluated, values in the range of 19.56-20.8 kg/m² were published (6 - 8). The mean BMI value of our cases was 18.5 ± 6.3 kg/m². The fact that the literature data is close to the lower limit supports the idea that thin and tall people are a factor in their susceptibility to SPM, just like in Primary Spontaneous Pneumothorax patients. When the inpatient

follow-up periods in the published studies are examined, it is seen that the hospitalization period is reported in the range of 1.8-8.5 days (11 - 19). The mean hospitalization period of our cases was 4.5 ± 2 days (3-10 days), and it was seen to be in parallel with the studies above. SPM recurrence is infrequent. The 0-3% rate of recurrence rates have been reported in published data (4, 8, 11, 13, 17). Recurrence developed two years later in 1 (5.9%) case with an asthma diagnosis. The low number of cases in our study, compared to the literature, may explain the greater rate of SPM recurrence.

Precipitating factors for SPM are mainly related to the Valsalva maneuver. Events such as intense coughing, excessive shouting or singing loudly, vomiting, and strenuous physical activity, such as intrathoracic pressure changes in the Valsalva maneuver, are trigger factors for SPM (15-20). Studies in the literature have reported that it is a precipitating factor at 30-69%. In addition, different types of triggering factors have been reported in the literature. A precipitating factor was discovered in 76.5% of the cases in our investigation. In addition, although the rate of SPM triggered by drug abuse is around 15% in the literature, this finding was never detected in our study (13). We think that detailed anamnesis is essential in revealing the triggering factor in SPM cases.

The presenting symptoms, physical examination (subcutaneous emphysema and Hamman's sign), and radiological findings (Macklin effect) in SPM cases are all reported at various rates. Chest pain was the most common symptom in the literature, with a rate of 72-82% (4 - 8). Similarly, the most common symptom in our study was chest pain, with a rate of 82.4%. Other symptoms were listed as neck pain, dysphagia, and dyspnea, and these symptoms were similar to the literature (21, 22). Subcutaneous emphysema and Hamman sign, two physical examination findings specific for SPM, are reported in different ranges such as 29-92% and 0-52%, respectively (8, 18). Hamman's sign is the heartbeat accompanied by the crepitation sound during auscultation. It was described by the scientist who gave it its name in 1939 and is pathognomonic for SPM (1). In our study, subcutaneous emphysema was found to be 29.4%, and Hamman's sign was 11.8%. In a systema-

tic review study, Dajer-Fadel et al. reported an average of 40.3% subcutaneous emphysema and 13.8% Hamman's sign, including 27 studies with spontaneous pneumomediastinum cases (13). We think that studies with more extensive case series should be conducted to determine the true incidence of these findings. Diagnostic use of thorax CT is increasingly seen in current studies and has reached approximately 85% (18, 21). In our study, the diagnosis of all cases was made by thoracic CT without applying intravenous contrast. Thorax CT is considered the gold standard radiological examination for the diagnosis of SPM. The Macklin sign, defined as the air appearance between the supporting tissue of the bronchovascular area, has now taken its place in the literature as a thorax CT finding. It has been reported at very different rates, such as 15-83% in a few studies (2, 4, 11, 13, 22). In our study, the Macklin sign was detected with 17.6%. We think that the overall incidence could not be determined because this specific finding was not addressed in many SPM studies.

There are many studies on prophylactic antibiotic therapy in conservative treatment. In these studies, it is seen that prophylactic and then therapeutic antibiotics are given in a significant difference, such as 15-100%, and there are also different approaches to ceasing oral intake for certain periods (11, 13, 19). Our study revealed that prophylactic antibiotic therapy and ceasing oral intake were applied in the same 4 (23.5%) cases. Oral intake was ceased in these cases due to signs of suspected esophageal perforation, such as vomiting and sobbing, and the presence of inflammatory indicators like CRP and leukocyte elevation. In the presence of anamnesis, triggering factors, and laboratory findings suggesting possible mediastinitis in SPM cases, we recommend stopping oral intake and starting antibiotic therapy. Since these conditions are not present, we would like to state that unnecessary antibiotic therapy contributes negatively to the increasing prevalence of antibiotic-resistant microorganisms.

We would like to point out that esophageal graphics with contrast material, upper gastrointestinal endoscopy, fiberoptic bronchoscopy, advanced blood tests, and high-cost prophylactic antibiotic therapy for the diagnosis, etiology, and treatment of SPM are all economical-

ly unfavorable issues, especially in developing countries like ours. Although none of those mentioned above high-cost procedures were performed in our series, no advanced complications such as mediastinitis were observed in any patient with close follow-up and clinical judgment.

Our study has several limiting factors. Initially, the study was conducted in a single center and included a limited number of cases. Secondly, our study is a retrospective study similar to the studies in the literature. Finally, we would like to state that it may have been detected at low rates since the consideration of subjective criteria such as physical examination and Hamman's sign depends on the personal diagnostic perception of the clinician who performed the first examination.

Primary spontaneous pneumomediastinum is a rare pathology of thoracic surgery emergencies. It should be considered in patients with acute chest and/or neck pain in the differential diagnosis. Computed tomography is the gold standard in diagnosis and is generally treated conservatively. Antibiotic prophylaxis and oral intake discontinuation are not required in all cases. Although recurrence is rare, it is vital to determine the presence of an underlying secondary cause at the time of initial diagnosis.

REFERENCES

1. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1939;64:1-21.
2. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine (Baltimore).* 1944;23:281-358.
3. Macia I, Moya J, Ramos R, et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2007;31:1110-4.
4. Caceres M, Ali SZ, Braud R, et al. Spontaneous pneumomediastinum: a comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:962-6.
5. Kim DH, Park JH, Chei CS, et al. Spontaneous pneumomediastinum: clinical investigation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;39:220-5.
6. Okada M, Adachi H, Shibuya Y. Diagnosis and treatment of patients with spontaneous pneumomediastinum. *Respir Investig.* 2014;52:36-40.

7. Ryoo JY. Clinical analysis of spontaneous pneumomediastinum. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;73(3):169-73.
8. Yamairi K, Yoshimatsu Y, Shimazu H, et al. Clinical analysis of 71 spontaneous pneumomediastinum cases: an observational study from a tertiary care hospital in Japan. *Respir Investig*. 2021;59(4):530-4.
9. Çakmak M, Yüksel M, Kandemir MN. Analysis of Patients with Spontaneous Pneumomediastinum. *Turk Thorac J*. 2016;17(3):105-8.
10. Gunluoglu MZ, Cansever L, Demir A, et al. Diagnosis and treatment of spontaneous pneumomediastinum. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(4):229-31.
11. Park SJ, Park JY, Jung J, Park SY. Clinical Manifestations of Spontaneous Pneumomediastinum. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;49(4):287-91.
12. Sahni S, Verma S, Grullon J, et al. Spontaneous pneumomediastinum: time for consensus. *N Am J Med Sci*. 2013;5(8):460-4.
13. Dajer-Fadel WL, Argüero-Sánchez R, Ibarra-Pérez C, Navarro-Reynoso FP. Systematic review of spontaneous pneumomediastinum: a survey of 22 years' data. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22(8):997-1002.
14. Göktekin MÇ. Acil serviste spontan pnömomediastinum tanılı hastaların değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44(4):1155-9.
15. Acar LN, Gülhan E, Biçakçıoğlu P, et al. The Comparison of Therapeutic Approaches for Spontaneous Pneumomediastinum/Spontan Pnömomediastinumda Tedavi Yaklaşımlarının Karsılaştırılması. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*. 2016;36(1): 30.
16. Çetin M, Türk İ, Fındık G, et al. Pneumomediastinum: retrospective analysis of 19 cases and an innovation proposal in classification. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022;16(1): 1-7.
17. Song IH, Lee SY, Lee SJ, Choi WS. Diagnosis and treatment of spontaneous pneumomediastinum: experience at a single institution for 10 years. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(5): 280-4.
18. Sapmaz E, Işık H, Doğan D, et al. A comparative study of pneumomediastinums based on clinical experience. Pnömomediastinumların klinik deneyimlere dayalı olarak karşılaştırılması. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25(5):497-502.
19. Ebina M, Inoue A, Takaba A, Ariyoshi K. Management of spontaneous pneumomediastinum: Are hospitalization and prophylactic antibiotics needed? *Am J Emerg Med*. 2017;35(8):1150-3.
20. Takada K, Matsumoto S, Hiramatsu T, et al. Management of spontaneous pneumomediastinum based on clinical experience of 25 cases. *Respir Med*. 2008;102(9):1329-34.
21. Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol*. 2014;6(11):850-4.
22. Kumeda H, Saito G. Spontaneous pneumomediastinum diagnosed by the Macklin effect. *J Surg Case Rep*. 2022;(1):1-3.

PEPTİK ÜLSERLİ ÇOCUK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

EVALUATION OF CHILD PATIENTS WITH PEPTIC ULCER: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Gülseren EVİRGEN ŞAHİN¹, Ferda ÖZBAY HOŞNUT¹, Aysun TEKELİ²

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Gastroenteroloji Kliniği

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Acil Servisi

ÖZET

AMAÇ: Çocukluk çağında peptik ülser sıklığı ve Helicobacter pylori (Hp) dışındaki risk faktörleri ile ilgili veriler yetersizdir. Bu çalışmanın amacı çocuklarda gastroduodenal ülser sıklığını, klinik bulgularını, risk faktörlerini ve komplikasyonları belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Merkezimizde Mayıs 2011 - Aralık 2018 tarihleri arasında özofagogastroduodenoskopi yapılan çocukların endoskopi raporları ve dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: İncelenen 5892 pediyatrik hastanın 448'inde (%7,6) peptik ülser vardı. Değerlendirilen ülselerin %69'u duodenal, %27,4'ü gastrik ve %3,6'sı hem gastrik hem de duodenal ülser idi. En sık (%52,2) semptom dispepsi idi. Peptik ülselerde en sık risk faktörü Hp (%66,5) idi. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ikinci en yaygın (%5,8) risk faktörü olarak bulundu. Vakaların %14,95'inde herhangi bir risk faktörü gösterilememiştir. Hastaların 70'inde (%15,7) peptik ülser hastalığına sekonder komplikasyonlar saptandı. Komplikasyon 50 (%12,7) hastada kanama, 11 (%2,4) hastada gastrik çıkış obstrüksiyonu ve 2 (%0,4) hastada perforasyon idi.

SONUÇ: Helicobacter pylori enfeksiyonu çocuklarda peptik ülser için en önemli risk faktörüdür. Ancak Hp'nin gösterilemediği durumlarda diğer risk faktörleri araştırılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Peptik ülser hastalığı, Helicobacter pylori, epidemiyoloji, Risk faktörleri, Komplikasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Data on the incidence of peptic ulcer in childhood and risk factors other than Helicobacter pylori (Hp) are insufficient. The aim of this study is to determine the frequency, clinical findings, risk factors and complications of gastroduodenal ulcer in children.

MATERIAL AND METHODS: The endoscopy reports and file information of the children who underwent esophagogastroduodenoscopy in our center between May 2011 and December 2018 were reviewed retrospectively.

RESULTS: Of the 5892 pediatric patients examined, 448 (7.6%) had peptic ulcers. Of the ulcers evaluated, 69% were duodenal, 27.4% were gastric, and 3.6% were both gastric and duodenal ulcers. The most common (52.2%) symptom was dyspepsia. The most common risk factor in peptic ulcers was Hp (66.5%). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were found to be the second most common (5.8%) risk factor. No risk factor could be demonstrated in 14.95% of the cases. Complications secondary to peptic ulcer disease were detected in 70 (15.7%) of the patients. The complications were; bleeding in 50 (12.7%) patients, gastric outlet obstruction in 11 (2.4%) patients, and perforation in 2 (0.4%) patients.

CONCLUSIONS: Helicobacter pylori infection is the most important risk factor for peptic ulcer in children. However, in cases where Hp cannot be demonstrated, other risk factors should be investigated.

KEYWORDS: Peptic ulcer disease, Helicobacter pylori, Epidemiology, Risk factors, Complication

Geliş Tarihi / Received: 13.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02.09.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Ferda ÖZBAY HOŞNUT

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği

E-mail: ferdaozybay72@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6146-3509, 0000-0002-4549-7474, 0000-0002-3639-2224

Etik Kurul / Ethical Committee: Ethics committee approval and official permission were obtained from Health Sciences University Keçiören Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (2012-KAEK-15/1993)

INTRODUCTION

Peptic ulcer disease (PUD) is less common in children than in adults. However, peptic ulcer (PU) can cause life-threatening complications such as bleeding, gastric outlet obstruction (GOO) and perforation (1 - 4). The causal relationship between PU and *Helicobacter pylori* (Hp) was first revealed by Warren and Marshall (5). It has been the most common risk factor for PUD in both adults and children (1). In recent years, the frequency of Hp infection has been decreasing in both adults and children, related to the improvement of sanitation conditions and the increase in diagnosis and treatment possibilities. Therefore, a relative increase in the frequency of Hp-negative PUD is observed. Non-Hp risk factors for PUD are also gaining importance (6 - 9). In this study, the frequency, risk factors and complications of PUD in children and adolescents who underwent diagnostic upper gastrointestinal endoscopy (UGE) were evaluated.

MATERIALS AND METHODS

Children and adolescents with gastrointestinal (GI) symptoms or non-gastrointestinal symptoms who underwent diagnostic UGE at our center between May 2011 and December 2018 were included in our study. 5892 patients under the age of 18 who underwent UGE were evaluated retrospectively. File records and endoscopy findings of the patients were reviewed. 448 patients with PU were included in the study. Age, gender, indication for endoscopy, presence of acute critical illness and chronic disease, history of gastrotoxic drug use, presence of systemic disease, family history of PUD, and cases with endoscopic findings and recurrence were recorded.

Cases diagnosed with Hp infection by histopathological examination of upper gastrointestinal endoscopic biopsy materials were included in the Hp positive group.

Ethical Committee

Ethics committee approval and official permission were obtained from Health Sciences University Keçiören Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (2012-

KAEK-15/1993) and Health Sciences University Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology and Child Health and Diseases Training and Research Hospital the Medical Specialization Education Board, respectively.

Statistical Analysis

The analysis of the data obtained from the study group was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistical package program (Version 16.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The data obtained with the measurement were expressed as mean \pm standard deviation, median (interquartile range, and grouped data as number (percentage). The conformity of the data to the normal distribution was determined by the Kolmogorov Smirnov test. Student t-test was used to compare the normal distribution of quantitative data between two groups. The Mann-Whitney U test was used for the comparisons between two groups of the variables that did not show normal distribution.

RESULTS

The mean age of 448 patients included in the study was 11.72 ± 4.6 years. Number of male and female patients were 221 (49.3%) and 227 (50.7%), respectively.

The reasons for performing an endoscopic examination in our 448 patients with PU were dyspeptic complaints (epigastric pain, burning, discomfort, GI fullness, early satiety, bloating, belching, nausea and vomiting) in 234 (52.2%) patients, abdominal pain in 65 (14.5%) patients, hematemesis/melena in 55 (12.3%) patients and vomiting in 49 (10.9%) patients. The other causes of endoscopic examination in 45 patients with PU but without GI symptoms included failure to thrive in 17 patients (3.8%), suspected celiac disease (CD) in 7 patients (1.7%), ingestion of corrosive substances in 6 patients (1.3%), suspected inflammatory bowel disease (IBD) in 6 patients (1.3%), investigation of anemia etiology in 5 patients (1.1%), and screening for varicose veins and gastropathy caused by portal hypertension (PHT) in 4 patients (0.9%).

A family history of ulcers was positive in 17 (3.8%) of the patients in their first-degree relatives. Ulcers were duodenal in 309 patients

(69.0%), gastric in 123 patients (27.5%), and both gastric and duodenal in 16 patients (3.6%). Demographic characteristics of PU patients are presented in **Table 1**.

Table 1: Demographic characteristics of peptic ulcer patients

Variations	n: 448 (%)
Gender	
Male	221 (49.3%)
Female	227 (50.7%)
Age distribution (years)	
0-4 years	39 (8.7%)
5-8 years	54 (12.1%)
9-12 years	121 (27%)
13-17 years	234 (52.2%)
Indication for UGE	
Dyspepsia	234 (52.2%)
Abdominal pain	65 (14.5%)
Hematemesis/melena	55 (12.3%)
Vomiting	49 (10.9%)
Failure to thrive	17 (3.8%)
Suspected celiac disease	7 (1.7%)
Ingestion of corrosive substance	6 (1.3%)
Suspected inflammatory bowel disease	6 (1.3%)
Investigation of anemia etiology	5 (1.1%)
Screening of varicose veins and gastropathy in patients with portal hypertension	4 (0.9%)
Ulcer localization	
Duodenal	309 (69%)
Gastric	123 (27.4%)
Gastric+Duodenal	16 (3.6%)
Hp status	
Hp (+)	298 (66.5%)
Hp (-)	150 (33.5%)
Family history of PU	
Positive	17 (3.8%)
Negative	431 (96.2%)
PU Recurrence	
Positive	6 (1.3%)
Negative	442 (98.7%)
Complication	
Positive	70 (15.6%)
Negative	378 (84.4%)

Hp: Helicobacter pylori; PU: Peptic Ulcer; UGE: Upper gastrointestinal endoscopy

Helicobacter pylori was positive in 298 (66.5%) cases and negative in 150 (33.5%) cases. While the age group with the highest Hp positivity (56.4%) was the 13-17 years old period, Hp positivity was the lowest (6.0%) in the 0-4 age group ($p=0.001$). The male/female ratio for Hp positivity was 70.6% / 62.6% ($p=0.044$).

When the relationship between ulcer location and Hp infection was evaluated, Hp positivity in duodenal ulcer (DU), gastric ulcer (GU) and both gastric and duodenal was 72.8%, 23.8%, 3.4%, respectively ($p=0.043$).

The incidence of PU risk factors in patients was Hp infection ($n=298$, 66.5%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) ($n=26$, 5.8%), percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) ($n=15$, 3.3%), CD ($n=9$, 2%), acute critical illness ($n=9$, 2%), IBD ($n=6$, 1.3%), corrosive substances ($n=5$, 1.1%), portal hypertensive gastropathy ($n=4$, 0.9%), corticosteroids ($n=3$, 0.6%), eosinophilic gastroenteritis ($n=2$, 0.4%), acute cytomegalovirus (CMV) infection ($n=1$, 0.2%), trichobezoar ($n=1$, 0.2%) and Henoch Schönlein Purpura (HSP) ($n=1$, 0.2%), respectively.

Fifteen patients with ulcers had a history of both Hp infection and NSAID use. Cases with a history of NSAID use were using NSAID for acute febrile disease. None of them had a history of chronic NSAID use. There was no significant difference in the presence of GI bleeding between patients with a history of NSAID use ($n=26$), co-infection with Hp ($n=15$) and patients with Hp negative ($n=9$) ($p=0.4$).

In 68 of the cases (15.2%), a risk factor for PUD could not be demonstrated. Twenty-eight of the patients had a history of using antibiotics for different indications in the last month. Thirty-two patients had a history of proton pump inhibitor (PPI) use. Nineteen (65%) of the patients using antibiotics and 24 (75%) of those using PPI were in the group with no risk factors. Ulcer recurrence was detected in six (1.3%) of the patients during the follow-up. Of the patients with ulcer recurrence, 4 (66.7%) of them were located in the duodenal region and 2 of them (33.3%) were located in the gastric region. There was no significant relationship between ulcer localization and recurrence ($p=0.861$). Hp was positive in 5 (83.3%) of the relapsed cases and negative in one (16.7%). There was no significant relationship between Hp infection and ulcer recurrence ($p=0.659$).

Complications related to PUD were detected in 70 (15.7%) of the patients. Complications were bleeding in 50 (12.7%), GOO in 11 (2.4%) and perforation in 2 (0.4%) patients. When the distribution of complications according to age was examined, it was determined that 46.2% of them were under the age of five ($p=0.00$). In the presence of complications according to localization, more complications were observed in GU ($p=0.001$).

Complications were more common in Hp-negative cases than in Hp-positive cases, and in boys than in girls. One of the two cases who developed perforation was Hp positive and the other Hp negative, and they were diagnosed with CD and both were adolescents. Five of the patients with GOO were Hp positive, two were patients with PEG, and one was diagnosed with eosinophilic gastroenteritis. Corrosive ingestion was present in one patient. The characteristics of patients according to the Hp status are given in **Table 2**.

Table 2: Characteristics of *Helicobacter pylori* positive and negative peptic ulcer patients

	Hp (+)	Hp (-)	p-values
Age range (years)			
0-4 years	18(6.0%)	21(14%)	p=0.001
5-7 years	27(9.1%)	27(18%)	p=0.001
9-12 years	85(28.5%)	36(24%)	p=0.001
13-17 years	168(56.4%)	66(44%)	p=0.001
Gender			
Female	142(47.7%)	85(56.7%)	p= 0.044
Male	156(52.3%)	65(43.3%)	p= 0.044
Ulcer localization			p=0.043
Duodenal	217(72.8%)	92(61.3%)	
Gastric	71(23.8%)	52(34.7%)	
Gastric + duodenal	10(3.4%)	6(4.0%)	
Complication			p=0.006
Positive	36(12.1%)	34(22.7%)	
Negative	262(87.9%)	116(77.3%)	
Relapse			p=0.669
Positive	5(1.7%)	1(0.7%)	
Negative	293(98.3%)	149(99.3%)	
Family history			p=0.196
Positive	14(4.7%)	3(2%)	
Negative	284(95.3%)	147(98%)	

Hp: *Helicobacter pylori*

Risk factors and ulcer localization in Hp negative cases are shown in **Table 3**, and characteristics of patients according to the presence of complications are shown in **Table 4**. Control endoscopic examination was performed in 398 patients.

Table 3: Risk factors and ulcer localization in *Helicobacter pylori* negative cases

Risk factors	Gastric ulcer (n)	Duodenal ulcer (n)	Gastric+Duodenal ulcer (n)
NSAID	14	6	6
Gastrostomy	12	3	0
Acute critical disease	6	2	1
Celiac disease	1	6	2
Crohn disease	0	1	5
Corrosive substance	4	0	1
Portal hypertensive gastropathy	3	0	1
Corticosteroid usage	3	0	0
Eosinophilic gastroenteritis	1	0	1
Acute CMV infection	1	0	0
HSP	0	0	1
Trichobezoar	1	0	0
TOTAL	46	18	18

NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, CMV: Cytomegalovirus, HSP: Henoch Shoenlein purpura

Table 4: Characteristics of peptic ulcer patients by presence of complications

	Complication negative n (%)	Complication positive n (%)	Total n	p-values
Gender				
Male	173 (78.3%)	48 (21.7%)	221	p=0.001
Female	205 (90.3%)	22 (9.7%)	227	
Age range (year)				p=0.000
0-4 year	21 (53.8%)	18 (46.2%)	39	
5-7 year	41 (75.9%)	13 (24.1%)	54	
9-12 year	109 (90.1%)	12 (9.9%)	121	
13-17 year	207 (88.5%)	27 (11.5%)	234	
Ulcer localization				p=0.001
Duodenal	274 (88.7%)	35 (11.3%)	309	
Gastric	92 (74.8%)	31 (25.2%)	123	
Gastric + duodenal	12 (75.0%)	4 (25.0%)	16	

DISCUSSION

This study is one of the largest series of PUD reported in children and adolescents in a single center. In studies reported from different geographical regions of the world, the frequency of PUD in children is 1.8-33.1% (10-14). In studies conducted in our country, the frequency of PUD was reported between 0.98-13.2% (15-20). In our study, the frequency of PUD was found 7.6% in children, and it is similar to the literature. It was thought that geographical differences, ethnic elements, environmental factors, diversity in the age groups of cases and endoscopy indications were effective in finding quite different results regarding the frequency of peptic ulcers in childhood. We think that another important reason is that the prevalence of Hp infection, which is still the most common risk factor in PUD, varies according to region and living conditions. One of the most striking examples of this situation (10) is the multicenter study in which European countries participated. In this study, the prevalence of peptic disease was reported in a wide range of 0-22%. In our study, apart from patients with GI symptoms, patients who were diagnosed with PUD after a diagnostic UGE for different systemic diseases were also evaluated. In this way, the importance of non-Hp risk factors in the etiopathogenesis of PUD has been evaluated.

In our study, 79.2% of the PUD detected were aged eight years and over. Other studies have reported that the incidence of PUD in children increases with age (10, 12 - 14, 16, 18 - 20). This was thought to be related to higher rates of Hp infection, which is the risk factor for PUD, most common in older children and adolescents (21).

In our study, the incidence of PUD was not different for both genders. There are different results in the literature on this subject. Although there are studies that detect the incidence of PUD in males (12 - 14, 16, 20) more, there are also studies reporting that there is no difference (1, 11, 15). When the localizations were evaluated in our study, it was seen that most of the ulcers (69.0%) were located in the duodenum. In the

literature, studies in which the frequency of DU is higher than GU in children are the majority (9, 13, 15, 18, 20). It was thought that this situation was the result of the duodenal localization of the majority of ulcers with Hp positivity. However, although the major risk factor was Hp in the studies of Egbaria et al. (11) and Ecevit et al. (16), the majority of ulcers were located in the stomach.

Inflammation caused by Hp in PUD is currently the most important and frequently encountered risk factor in the world (22, 23). In studies reported from different geographical and ethnic groups, the prevalence of Hp infection in children varies according to age and living conditions of the communities in which they live. In a meta-analysis, the data of forty-five different studies were evaluated; 95% Hp positivity was reported in DU and 25% in GU (23). In the following years, Hp positivity was shown with a frequency of 20-77.4% in pediatric PUD in studies conducted from different geographical and socio-cultural regions of the world (7 - 14). In our study group, Hp positivity was found in total cases, DU and GU cases were %66.5, 70.2% and 57.7%, respectively. In studies reported in our country, 20%-85.2%, of Hp positivity was reported in children (15, 16, 18, 19). The common feature of the reported studies is that Hp positivity is lower in developed countries than in developing countries, except for Japan. At the same time, although there has been a decrease in Hp positivity in PUD in children over the years, the results of our study have been found to be similar to those in developing countries and our country. Our hospital is generally a center that cares for people of low socioeconomic status in the Central Anatolia region. The higher Hp positivity in the patients included in our study suggested that it was related to the poorer living conditions of the patients.

In societies where socioeconomic conditions are insufficient, inadequate sanitation conditions and crowded family environments facilitate Hp transmission in children at an early age and positivity continues unless treated (24, 25). In our study, when the distribution of Hp infection by age groups is examined, it is seen that Hp positivity increases significantly with age

($p=0.001$). In a study conducted in our country, Hp positivity was low under 2 years of age, while a significant increase with age was reported in others (26). While the prevalence of Hp infection has decreased in children as in adults, NSAID and other gastrototoxic pharmacological agents, systemic diseases and idiopathic cases have attracted attention (7, 9, 10, 11 - 13, 27, 28). *Helicobacter pylori* infection still maintains its importance as a risk factor in PUD performed in our country (16, 18, 19) However, in Yaman et al's (8) study, a decrease in the prevalence of Hp in children in our country was reported in the last two decades. In our study, NSAID (15.2%) was the highest risk factor in the Hp infection-negative group. Egbaria et al. (11), Shu-Huang et al. (12), Kalach et al. (10) reported that 17.5%, 16.5%, and 14.3% of Hp negative PUD cases had history of NSAID use, respectively. Elitsur (9) did not find significance in a history of NSAID usage among the risk factors in PUD cases in children. NSAID, is frequently used in children and adults for its antipyretic, analgesic and less frequently anti-inflammatory effects. (27, 29). Although GI tract side effects +related to the use of NSAID are generally associated with the dose and duration of use, short-term use of antipyretics may also pose a risk (2). In our study, the use of NSAID was antipyretic, with a short-term purpose. These results are remarkable for the careful use of NSAIDs to prevent childhood PUD and its complications.

Today, the frequency of PUD, associated with non-Hp and non-NSAID risk factors, is increasing (1, 7). In our study, the frequency of PUD associated with non-Hp and non-NSAID risk factors was found to be 12.5%. Systemic diseases (CD;IBD;HSP), PHT; Infections, drugs, corrosive substances, acute critical illness, and PEG-related mucosal trauma were other risk factors identified for PUD. This situation demonstrates the importance of close monitoring of symptoms and not delaying endoscopic examinations in children in the risk group for PUD for early diagnosis and prevention of complications. In our study, there was no detectable risk factor in 15.2% of PUD. Studies describing Hp-negative PUD in children are limited. However, an increasing number of studies that draw attention to Hp-negative and idiopathic PUD are repor-

ted (7, 9, 11, 12). For the definition of idiopathic PUD, possible risk factors for PUD should be excluded, drug use history should be questioned, and Hp should be excluded with at least two different diagnostic tests (30). In our study, endoscopic biopsy samples were examined to show the presence of Hp, but at least one of the diagnostic tests such as urease and Hp antigen in the stool could not be studied in all patients. Another remarkable point is that a significant portion of our patients had a history of PPI use before they applied to our hospital, which is a tertiary center. For these reasons, we think that the presence of Hp could not be definitively excluded in cases where no risk factors were found in our study. This is an important shortcoming of this study.

It has been reported that recurrence is more common in idiopathic PUD in adult studies (31-33). Similarly, in the study of Tam et al. (13), it was reported that recurrence was higher in Hp-negative idiopathic PUD in children than in Hp-positive PUD. In our study, there was no difference in the frequency of ulcer recurrence between Hp positive, Hp negative and idiopathic patients. This situation was associated with the presence of treatable systemic diseases and gastrotoxic drug use in the majority of Hp negative group cases.

Although complications of PUD in childhood are not as common as in adults, serious life-threatening complications can be encountered (2-4, 34). In our study, bleeding, GOO and perforation were the complications found. In our study, the risk of complications increased inversely with the age of the patient. The group under the age of five had the highest risk of complications ($p < 0.000$). The incidence of complications was found to be higher in Hp-negative cases than in Hp-positive cases ($p = 0.006$). This situation can be related to the higher rate of Hp negativity in younger ages, as well as the presence of severe systemic diseases, NSAID use, stress-related and idiopathic ulcers in the Hp-negative group. Another factor that increased the risk of complications was the location of the ulcer. Complication risk was increased in patients with gastric localization and both gastric and duodenal localizations ($p = 0.001$).

When the frequency of complications encountered in our study was evaluated, bleeding was the most encountered complication with a frequency of 12.7%. Gastric outlet obstruction (2.2%) and perforation (0.7%) were the complications we encountered less frequently. Although peptic ulcer bleeding is not a common finding in children, it is among the common causes of upper GI bleeding (35, 36). In other studies, the frequency of bleeding in childhood PUD has been reported in a wide range from 2.4% to 64.2% (2, 11, 14).

There was no significant difference in the presence of GI bleeding between those who used NSAID and Hp infection together (3.3%) and those who only used NSAID (2.25%) ($p = 0.42$). In the study of Huang et al. (12) the group using NSAID and groups with Hp positive and non-Hp, Non-NSAID were compared, and more bleeding was observed in the group using NSAID, and there was no case in which both risk factors were found together. The importance of Hp eradication in NSAID-induced hemorrhages has been emphasized (37). In our cases, the fact that Hp positivity and NSAID use were not found to be significant for the increased risk of bleeding together raises the question of whether acute febrile disease or short-term use of NSAID does not constitute a risk factor. To answer this question, we think that more cases should be investigated.

Another complication we have identified is GOO. One of the most common benign causes of GOO, which has many causes, is PUD (38). Gastric outlet obstruction is found in less than 5% of peptic ulcers (39). The number of studies reporting the frequency of GOO in childhood PUD is low (7, 14). In our study, the frequency of GOO was found to be 2.2%, while Joo et al. (7) reported a frequency of 1.6% and Ankouane et al. (14) 13%. In our cases, most of them had duodenal stenosis that resolved with medical treatment, and one case had GOO that improved after surgical dilation, and it was thought that it did not adversely affect the prognosis. Although perforated peptic ulcer is a serious complication with high mortality, it is rarely seen in children (3, 40). Perforated peptic ulcer in 52 cases in a 20-year period from a single-center was

reported in Taiwan (3). In our study, perforation was reported with a frequency of 0.4%, and it provided treatment without sequelae and mortality with surgical treatment. Endoscopy is contraindicated in patients with suspected perforation. In our study, patients with perforation were referred to our department after surgical treatment, and ulcers and ulcer scars were detected in the endoscopic examination performed during their follow-up.

Our study had some limitations. The most important limitations of the study are its retrospective nature and the fact that most of the patients received PPI or antibiotic treatment before. This may have caused the Hp negative PU group to be detected higher than it actually is.

Helicobacter pylori infection is still the most common risk factor in childhood PU in our country. However, PUD may develop secondary to many systemic diseases in childhood. For this reason, other risk factors should be investigated in the cases with PUD and no Hp in the etiology. Typical GI symptoms are not always present in PUD in childhood, especially at younger ages, and the risk of complications is high. Therefore, it is important to be careful when determining the indications and timing of diagnostic UGE. Complications of PU are more common in younger ages and Hp-negative cases pose a higher risk for the presence of complications.

REFERENCES

1. Sierra D, Wood M, Kolli S, Felipez LM. Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatr Rev*. 2018;39(11):542-49.
2. Brown K, Lundborg P, Levinson J, Yang H. Incidence of peptic ulcer bleeding in the US pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):733-6.
3. Hua MC, Kong MS, Lai MW, Luo CC. Perforated peptic ulcer in children: a 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(1):71-4.
4. Huang FC, Chuang JH, Ko SF. Clinical experience in the treatment of ulcer-induced gastric outlet obstruction in seven children. *Acta Paediatr Taiwan*. 2000;41(4):189-92.
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988;2(8626-27):1437-42.
6. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):938-46.
7. Joo JY, Cho JM, Yoo IH, Yang HR. Eosinophilic gastroenteritis as a cause of non-*Helicobacter pylori*, non-gastrotoxic drug ulcers in children. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):1-8.
8. Yaman A, Kuloğlu Z, Kahveci A, et al. Change of *Helicobacter pylori* prevalence in a decade among children undergoing endoscopy. *Turk J Pediatr*. 2016;58(6):579-82.
9. Elitsur Y, Lawrence Z. Non-*Helicobacter pylori* related duodenal ulcer disease in children. *Helicobacter*. 2001;6(3):239-43.
10. Kalach N, Bontems P, Koletzko S, et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(10):1174-81.
11. Egbaria R, Levine A, Tamir A, Shaoul R. Peptic ulcers and erosions are common in Israeli children undergoing upper endoscopy. *Helicobacter*. 2008;13(1):62-8.
12. Huang SC, Sheu BS, Lee SC, et al. Etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease in Taiwan: a single center 9-year experience. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(1):75-81.
13. Tam YH, Lee KH, To KF, Chan KW, Cheung ST. *Helicobacter pylori*-positive versus *Helicobacter pylori*-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(3):299-305.
14. Ankouane Andoulo F, Ngatcha G, Tagni-Sartre M, Biwolé Sida M, Ndjitoyap Ndam EC. *Helicobacter Pylori* infection and peptic ulcer disease in children and adolescents from the age range of 6 to 18 years old in Yaounde (Cameroon). *Health Sci Dis*. 2015;16(4):1-6.
15. Güven B, Sağ E, Usta D, İssi F, Çakır M. Peptic ulcer disease in children. *Mucosa*. 2020; 3(1): 18-22.
16. Ecevit ÇÖ, Özgenç F, Yüksekaya HA Ünal F, Arıkan Ç, Yağcı RV. Peptic ulcer disease in children: an uncommon disorder with subtle symptomatology. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(6):666-9.
17. Tumgor G, Agin M, Doran F, Cetiner S. Frequency of Celiac Disease in Children with Peptic Ulcers. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2681-86.
18. Şimşek H, Tezol O, Gülseren A, et al. Peptic ulcer disease in children with chronic abdominal pain. *J Gastroenterol Hepatol Endosc*. 2018;3(2): 1043.
19. Uğraş M, Pehlivanoğlu E. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common than known? *Turk J Pediatr*. 2011;53(6):632-7.

- 20.** Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay TG. Peptic ulcer in pediatric patients: Retrospective analysis of 41 cases. *Cerrahpaşa J Med.* 1998;29(2): 848.
- 21.** Yörgüç E, Gülerman HF, Kalkan İH, Güven B, Balcı M, Yörgüç MÇ. Comparison of clinical outcomes and FOXP3, IL-17A responses in *Helicobacter pylori* infection in children versus adults. *Helicobacter.* 2021;26(3):12795.
- 22.** Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1149:107-20.
- 23.** Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA.* 1995;273(9):729-34.
- 24.** Palanduz A, Erdem L, Cetin BD, Ozcan NG. *Helicobacter pylori* infection in family members of patients with gastroduodenal symptoms. A cross-sectional analytical study. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(3):222-7.
- 25.** Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med.* 2004;117(5A):30-5.
- 26.** Tutar E, Ertem D, Kotiloglu Karaa E, Pehlivanoglu E. Endoscopic and histopathologic findings associated with *H. pylori* infection in very young children. *Dig Dis Sci.* 2009;54(1):111-7.
- 27.** Cardile S, Martinelli M, Barabino A, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1877-83.
- 28.** Kubosawa Y, Mori H, Kinoshita S, et al. Changes of gastric ulcer bleeding in the metropolitan area of Japan. *World J Gastroenterol.* 2019;25(42):6342-53.
- 29.** Dills R, Anderson LA, Pierce CA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric patients. *Pharmacol Res.* 2012;65(1):5-8.
- 30.** Chung WC, Jeon EJ, Kim DB, et al. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative drug-negative peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2015;21(28):8636-43.
- 31.** Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356(9238):1318-21.
- 32.** Wong GL, Wong VW, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology.* 2009;137(2):525-31.
- 33.** Yoon H, Kim SG, Jung HC, Song IS. High recurrence rate of idiopathic peptic ulcers in long-term follow-up. *Gut Liver.* 2013;7(2):175-81.
- 34.** Ciubotaru AD, Leferman CE. Case Report: Peptic ulcer disease following short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a 3-year-old child. *F1000Research.* 2020;9(419):1-12.
- 35.** Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Tabebordbar MR. Upper gastrointestinal bleeding in children in Southern Iran. *Indian J Pediatr.* 2009;76(6):635-8.
- 36.** Houben CH, Chiu PW, Lau JY, et al. Duodenal ulcers dominate acute upper gastrointestinal tract bleeding in childhood: a 10-year experience from Hong Kong. *J Dig Dis.* 2008;9(4):199-203.
- 37.** Lee SY. Future candidates for indications of *Helicobacter pylori* eradication: do the indications need to be revised? *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(2):200-11.
- 38.** Jaka H, Mchembe MD, Rambau PF, et al. Gastric outlet obstruction at Bugando Medical Centre in Northwestern Tanzania: a prospective review of 184 cases. *BMC Surg.* 2013;13(1): 41.
- 39.** Appasani S, Kochhar S, Nagi B, Gupta V, Kochhar R. Benign gastric outlet obstruction--spectrum and management. *Trop Gastroenterol.* 2011;32(4):259-66.
- 40.** Baltrūnaitė J, Trainavičius K. Perforated peptic ulcer in children: Diagnosis and treatment. *Lithuanian Surgery.* 2015;14 (1):38-45.

PANDEMİ KLİNİKLERİNDE COVID-19 DIŞI TANI KONULAN HASTALAR: ÜÇ OLGU SUNUMU

PATIENTS NON-COVID-19 DIAGNOSIS IN PANDEMIC CLINICS: THREE CASE REPORTS

Serdar ÖZDEMİR¹, Hatice Şeyma AKÇA², İbrahim ALTUNOK¹, Abdullah ALGIN¹, Kâmil KOKULU³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

²Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

³Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

ÖZET

Pandemi süreciyle birlikte klinisyenlerin toraks görüntüsüne başvuru sıklığı artmıştır. Bu yazımızda pandemi kliniklerinde COVID-19 dışı tanı konulan üç olgu sunulmuştur. Otuzüç yaşında erkek hasta pandemi kliniğine iki gündür devam eden göğüs ağrısı nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Toraks görüntülemesinde geniş pnömotoraks izlendi. Hastaya tüp torakostomi uygulandı. Hasta 14 gün izlem sonrası taburcu edildi. Otuzbir yaşında kadın hasta pandemi kliniğine iki haftadır devam eden efor dispnesi, öksürük, göğüs ağrısı ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Toraks görüntülemesinde massif efüzyon izlendi. İleri tetkikler sonucu hastaya metastatic kolon cinsinomu tanısı konuldu. Onsekiz yaşında erkek hasta pandemi kliniğine bir gündür devam eden göğüs ağrısı nedeniyle kabul edildi. Toraks görüntülemesinde mediastinal amfizem izlendi. Pandemi sürecinde artan torasik görüntüleme sayısı, asemptomatik ve subklinik torasik patolojilerin görülme sıklığında artışa neden olacaktır. İnsidanslardaki bu artış geniş epidemiyolojik çalışmalar ile ortaya konulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Pandemi, Pnömotoraks, Kolon kanseri, Mediastinal amfizem

ABSTRACT

With the pandemic process, the frequency of clinicians' referrals for thoracic imaging has increased. In this article, three cases diagnosed other than COVID-19 in pandemic clinics are presented. A 33-years-old male admitted to the pandemic clinic with sore throat and dyspnea for two days. A large pneumothorax was observed on thorax imaging. The tube thoracostomy was performed. The patient was discharged after 14 days of follow-up. A 31-years-old female patient was admitted to pandemic clinic with the complaints of exertional dyspnea, cough, sore throat and abdominal pain for two weeks. Massive effusion was observed on thorax imaging. As a result of further examinations, the patient was diagnosed with metastatic colon carcinoma. An 18-years-old male patient was admitted to the pandemic clinic with chest pain lasting for a day. Mediastinal emphysema was observed on thorax imaging. The increased number of thoracic imaging during the pandemic process will lead to an increase in the incidence of asymptomatic and subclinical thoracic pathologies. This increase of incidence should be revealed with further epidemiological studies.

KEYWORDS: Pandemics, Pneumothorax, Colonic neoplasms, Mediastinal emphysema

Geliş Tarihi / Received: 13.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 24.11.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Serdar ÖZDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

E-mail: dr.serdar55@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6186-6110, 0000-0003-2823-9577, 0000-0002-9312-1025, 0000-0002-9016-9701, 0000-0002-6132-0898

INTRODUCTION

In December 2019, it is reported a febrile respiratory tract illness of unknown origin from Wuhan. Bronchoalveolar lavage of the patients isolated a novel strain of coronavirus named as SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) as the pathogen (1). The World Health Organization (WHO) named pulmonary infection caused by SARS-CoV-2 as coronavirus disease 2019 (COVID-19) (1). First case was reported officially from turkey in 10th March 2020 (1).

Testing currently involves a polymerase chain reaction test from swab samples obtained from the respiratory tract. With the increasing frequency of the disease in our country, the frequency of clinicians applying to radiological methods has also increased. Thorax radiography and computed tomography (CT) are preferred imaging modalities. Although there are tomography findings defined as typical for SARS-CoV-2 pneumonia, organizing pneumonia and other viral infections constitute a broad spectrum in the differential diagnosis. It is also known that despite the high sensitivity of Thorax CT in SARS-CoV-2 pneumonia, its specificity is quite low (2). However, due to its rapid results, easy access and high diagnostic sensitivity, Thorax CT has gained an important place in the triage of SARS-CoV-2 infected patients (3). With increasing thoracic imaging, it was placed in pandemic clinics in non-covid-19 diagnoses. We presented three cases admitted to pandemic clinic and diagnosed pneumothorax, cancer and pneumomediastinum.

CASE 1

On May 17, 2020, a 33-years-old male admitted to our clinic with sore throat and dyspnea for two days. In his medical history, there were no diseases other than bullous lung disease. He had no known contact with COVID-19 patient. He had no dry cough, fatigue or fever and, no overseas travel history. The initial physical examination revealed a body temperature of 36.4 °C, blood pressure of 96/76 mm Hg, pulse of 105 bpm, respiratory rate of 17 breath/min, and oxygen saturation of 95% while the patient was breathing room air. Blood tests revealed normal

lymphocyte (3,14 10³/uL, normal: 0,8-4 10³/uL), and neutrophil count (4,8 10³/uL, normal: 2-7 10³/uL), and normal C-Reactive Protein level (<0,2 mg/L, normal: <0,5 mg/L). Other biochemical parameters were evaluated within normal limits too. Thorax CT showed that multiple bullae in both lungs, the largest if is approximately 7 cm in size, and pneumothorax in left hemithorax (**Figure 1**).

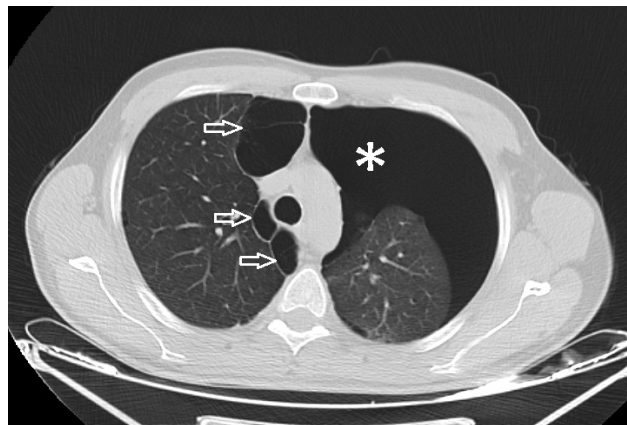


Figure 1: Thoracoabdominal computed tomography without intravenous contrast media. The axial reformatted image reveals multiple bullae in both lungs (arrows), and pneumothorax in left hemithorax (asterisk).

Patient was hospitalized and tube thoracostomy was performed. The thoracic tube was removed on the tenth day of the hospitalization. The patient was discharged asymptotically after a total of fourteen days of follow-up without any complication.

CASE 2

On April 19, 2020, a 31-years-old female admitted to pandemic clinic with exertional dyspnea, cough, sore throat and abdominal pain for two weeks. In his medical history, there were no diseases other than hyperlipidemia. She had no known contact with COVID-19 patient, fatigue or fever and, no overseas travel history. The initial physical examination revealed a body temperature of 36.4 °C, blood pressure of 121/68 mm Hg, pulse of 95 bpm, respiratory rate of 18 breath/min, and oxygen saturation of 98% while the patient was breathing room air. Blood tests revealed normal lymphocyte (1,13 10³/uL), elevated neutrophil count (17,17 10³/uL), and elevated C-Reactive Protein level (15,9mg/L). Other biochemical parameters were evaluated within normal limits. Thorax CT showed that massive

effusion in right pleural space, reaching thickness of 48 mm and air bronchograms in posterobasal of right lung lower lobe (**Figure 2**).

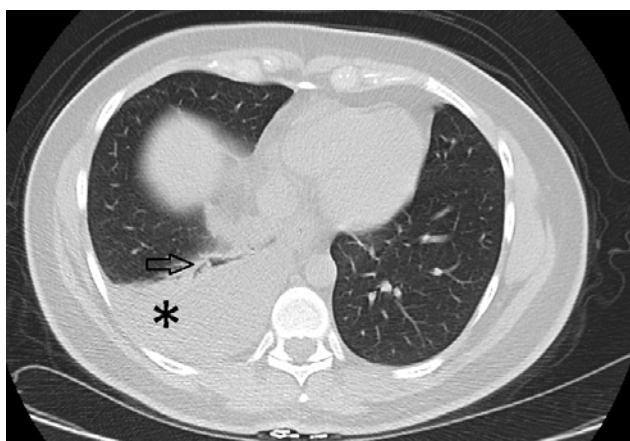


Figure 2: Thoracoabdominal computed tomography without intravenous contrast media. The axial reformatted image reveals massive effusion in right pleural space (asterisk), and air bronchograms in posterobasal of right lung lower lobe (arrow).

Patient's oropharyngeal swab and sputum tested negative for COVID-19 by real-time reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay three times. Patient referred to oncology clinic for suspected malignancy. The patient was diagnosed with metastatic colon cancer after advanced imaging and biopsies.

CASE 3

On June 14, 2020, an 18-years-old male admitted to pandemic clinic with sore throat for a day. In his medical history, there were no diseases other than he was smoker. He had known contact with COVID-19 patient, and he had the exertional dyspnea. He had no dry cough, fatigue or fever and, no overseas travel history. The initial physical examination revealed a body temperature of 36.4 °C, blood pressure of 122/92 mm Hg, pulse of 75 bpm, respiratory rate of 16 breath/min, and oxygen saturation of 98% while the patient was breathing room air. Electrocardiography was evaluated as normal sinus rhythm. Blood tests revealed normal lymphocyte (2,06 103/uL), neutrophil count (7,02 103/uL), and normal C-Reactive Protein level (<0,2 mg/L). Troponin I level (0,001ng/mL, normal: <0,0262 mg/L) and other biochemical parameters were evaluated within normal limits. Thorax CT showed that air images in mediastinum (**Figure 3**).

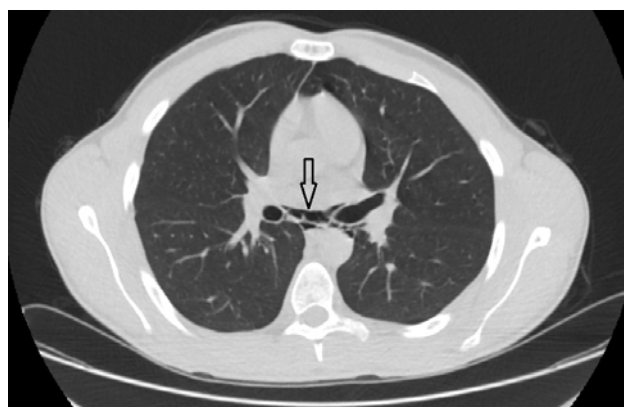


Figure 3: Thoracoabdominal computed tomography without intravenous contrast media. The axial reformatted image reveals gas images in mediastinum at the level of tracheal bifurcation (arrow).

Patient's oropharyngeal swab and sputum tested negative for COVID-19 by RT-PCR assay. The patient was discharged asymptotically after 24 hours of follow-up.

DISCUSSION

In the COVID-19 pandemic process, emergency services and emergency triage have been restructured worldwide to ensure the isolation and management of SARS-CoV-2 infected patients. While the total number of the visits to the emergency departments decreased during this period, the number of patients admitted with COVID-19 infection related symptoms increased (4). In our county patients with suspected SARS-CoV-2 infection defined according to the COVID-19 Outbreak Management and Working Guideline created and published by the Turkish Ministry of Health (5). Patients who meet the criteria in this guideline were tested for SARS-CoV-2 infection by RT-PCR in pandemic clinics. Our first case was referred for sore throat and dyspnea; second case was referred for dyspnea, cough, sore throat and third case was referred for sore throat to pandemic clinic according to the COVID-19 Outbreak Management and Working Guideline created and published by the Turkish Ministry of Health.

RT-PCR testing is highly specific, but its sensitivity is about 60–70% (6). Therewithal, especially on early periods of pandemic, the RT-PCR result has taken longer than two days in our hospital. CT reports to be available earlier, thus CT has taken an important role in a comprehensive as-

assessment of patients, for demonstrating high sensitivity (although low specificity), to detect the most frequent pulmonary findings of the disease (5, 7). Radiological evaluation is important for making decision of hospitalization and early results in determining the severity of the disease in outpatients (5).

Shoji et al. reported an increase in requests of thorax CT since the first records of cases in Brazil (7). However, they expressed their concerns about exceeding install capacity of the system to analyze and produce the CT reports on their report. As opposed to this, in their study from US, Houshyar et al. reported the decrease in daily emergency department radiology volume ranged from 32–40% and, decrease in the non-trauma chest subspecialty volumes by 18% (8). Although, they expressed same concerns about chest radiology demand might increase with an increase in COVID-19 cases.

In our department, 1206 thorax CT performed in March 2019, 1167 thorax CT performed in April 2019 and 1213 thorax CT performed in May 2019. After first case diagnosed in our country, 2599 thorax CT performed in March 2020, 6278 thorax CT performed in April 2020 and 4911 thorax CT performed in May 2020 (**Figure 4**).

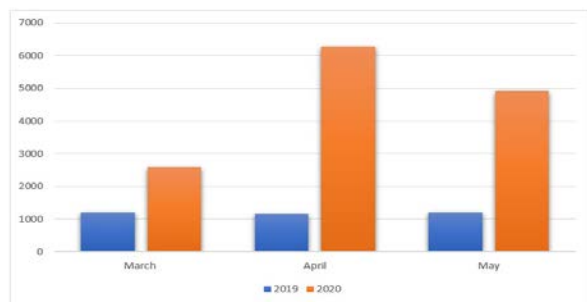


Figure 4: Numbers of thorax CT

An increase in the frequency of further imaging may also lead to an increase in the diagnosis of thoracic pathologies. In patients applying to the pandemic clinic, clinicians try to exclude SARS-CoV-2 infection firstly. If there is no evidence of viral pneumonia in physical examination or thorax CT, patients are referred to other clinics for differential diagnosis.

As a conclusion, we think that the increased number of thoracic imaging during the pandemic proses will lead to an increase in the inci-

dence of asymptomatic and subclinical thoracic pathologies. This increase of incidence should be reveled with further epidemiological studies.

Informed consent

We asked the patients to help us to publish the case report in an international journal for discussion, including disease symptoms, diagnosis, and image related content. The patients agreed us to use his medical records and signed the consent form.

REFERENCES

1. Eroglu SE, Aksel G, Altunok I, et al. Can Google® trends predict emergency department admissions in pandemic periods? *Medicine Science*. 2021;10(1):111-7.
2. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020;(296):46-54.
3. Yavuz B, Aydın N. Yeni Tip Coronavirüs Hastalığı'nın (COVID-19) Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulgularına Genel Bakış. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2022; 44(2): 290-300.
4. Sanlitürk D, Yılmaz A. Evaluation of Covid-19 Triage Assessment Scale in Patients Attending the Emergency Department. *J Basic Clin Health Sci*. 2022;(6):55-65.
5. COVID-19 Algoritmalar [Internet] [cited. Apr 15, 2020]. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/algoritmalar>.
6. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;2020; 296:32–40.
7. Shoji H, Fonseca EKUN, Teles GBDS, et al. Structured thoracic computed tomography report for COVID-19 pandemic. *Einstein (São Paulo)*. 2020; 18:eED5720.
8. Houshyar R, Tran-Harding K, Glavis-Bloom J, et al. Effect of shelter-in-place on emergency department radiology volumes during the COVID-19 pandemic. *Emerg Radiol*. 2020;5;1-4.

FARMAKOGENETİĞİN ANTİDEPRESANLARIN KLİNİK KULLANIMI ÜZERİNE ETKİSİ

THE INFLUENCE OF PHARMACOGENETICS IN THE CLINICAL USE OF ANTIDEPRESSANTS

Özlem Seray ÇEVLİK¹, Mert KAŞKAL²

¹Üsküdar Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Kişiselleştirilmiş tıbbın olan ilgi, farmakogenetik üzerine olan araştırmaları da teşvik etmektedir. İlaç geliştirmede yeni analitik metodların ortaya çıkması ve aynı zamanda insan genom teknolojisinde görülen olumlu gelişmeler araştırmacıların farmakogenetiğe olan ilgisini artırmıştır. Son yıllarda genetik biliminde olan bu tür gelişmeler farmakogenetik bilimine olumlu yönde katkı yapmıştır. Kişiselleştirilmiş tıp terimi aynı zamanda hedefe yönelik ilaç tedavisi ve kişinin genetiğine göre özel tedavi verme kavramlarını gündeme getirmiştir. İlaç tedavisinde görülen değişik yanıt oranları ve genetik farklılıkların ilaç tedavi başarı oranlarını etkilemesi farmakogenetik çalışmaları, psiko-farmakoloji ve antidepresanlar üzerine odaklanmıştır. Genetik faktörlerin antidepresan ilaç yanıtına yaklaşık %50 kadar katkısı olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak kişinin genetik faktörleri, antidepresanların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyerek ilacın etki oranlarını değiştirebilir aynı zamanda ilacın kandaki konsantrasyon değişimine bağlı görülebilecek istenmeyen etki sıklığında artışa da sebep olabilmektedir. Serotonin taşıyıcılarını kodlayan genler olan, 5-HTTLPR ve SLC6A4 isimli genler yaygın olarak araştırılmakta ve antidepresan ilaç yanıtında temel farklılıkların bu genlerdeki değişimlerin olduğu sanılmaktadır. Ayrıca CYP 2D6 ve CYP 2C19'un aktivitelerindeki farklılıkların antidepresanların karaciğerdeki yıkım hızını, farmakokinetik özelliklerini etkileyebilmekte ve plazmadaki antidepresan konsantrasyonlarını değiştirebilmektedir. Tüm bu faktörlerde olabilecek değişiklikler antidepresan tedavisine olan yanıtları değiştirebilmekte ve genetik farklılıklara bağlı doz ayarlaması yapılması gündeme gelmektedir. Bu derlemede, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve mono-amin oksidaz inhibitörleri gibi farklı antidepresan gruplarının farmakogenetik özelliklerine odaklandık. Genetik varyasyonların, antidepresanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerine olan etkilerini ve bu etkilerin antidepresanların kliniğine olan yansımalarını derledik.

ANAHTAR KELİMELEER: Antidepresanlar, Farmakogenetik, Psiko-farmakoloji

ABSTRACT

The interest on personalized medicine encourages researches on pharmacogenetics. The promotion of new analytical combinations in extensive drug development and also with the progression in the technologies for human gene cloning resulted in a great interest for pharmacogenetics. In last years the development on genetical sciences also influenced pharmacogenetics. Personalized medicine also includes areas such as stratified medicine and precision medicine and these terms are closely related with pharmacogenetics. Moderate response rates and the difference in drug effect on individuals focus pharmacogenetics on psychopharmacology area and antidepressants. It is considered that genetic factors may contribute %50 of antidepressant drug response. Additionally the genetical properties of the patient may effect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antidepressants therefore the change in the effect and an increase in the side effects may be seen. The genes which codes serotonin transporter, 5-HTTLPR and SLC6A4 are commonly investigated and they are thought to be the main reasons of the difference in antidepressant drug responses. Also the difference in the activities of CYP 2D6 and CYP 2C19 may change the pharmacokinetics of the antidepressants and therefore the stable concentration of antidepressant levels in the plasma. These variations in the factors contributing to the drug levels may lead to a difference in the response rates of antidepressants. In this review, we focused on the pharmacogenetics of different classes of antidepressant drugs such as selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. We have compiled pharmacogenetic studies on antidepressants and effect of genetic variations on the drug responses.

KEYWORDS: Antidepressant, Pharmacogenetics, Psychopharmacology

Geliş Tarihi / Received: 08.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 09.09.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Mert KAŞKAL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: mertkaskal@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0150-7455, 0000-0002-2220-8529

INTRODUCTION

Depression is a psychological illness that may cause serious complications, may lead to insomnia, weight loss, and thoughts of death, as a result of emotional change in people. People feel unhappy and start to obsess over a certain period of time, the depression process may be a severe condition that needs to be treated. A person who is in the process of depression has to deal with many diseases because this mental illness may affect the whole body negatively.

Antidepressant drugs are used in the treatment of depression. Antidepressants are thought to show their activity by blocking the uptake of certain neurotransmitters and therefore increasing the amount of neurotransmitters in the synaptic cleft (1). Selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs), Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), Monoamine oxidase inhibitors (MAOs), Tricyclic antidepressants (TCAs) are among the mostly prescribed antidepressants in the current practice. There are some important details that need to be considered in antidepressant drug selection. The effectiveness of the antidepressant, the possible side effects and whether the drug is safe are important for the treatment of the patient. In order to use a drug in the treatment of a patient, the absorption, distribution and elimination stages of the drug to be applied are important, and it is necessary to know the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug as well (2). Also the genetical properties of the patient may affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antidepressants therefore the change in the effect and an increase in the side effects may be seen.

Pharmacogenomics is a science of genomics that investigates the effects of medication on the patients in different dimensions and the role of genetic variation, the mechanisms of drug effect on different individuals (3). P450, which is one of the cytochrome enzymes, is named as a group of isoenzymes that have the ability to carry oxygen and electrons to organic molecules, as well as to undergo oxidation and reduction. Cytochrome p450 carries oxygen to steroids, vitamins and fatty acids. Knowledge on p450 enzymes is an important factor for the

interactions of drugs. Levels of p450 enzymes are different for each person. Among the p450 enzymes, those which may affect psychiatric drugs are; P450 2D6, 2C19, 1A2, 3A3, 3A4 and 2E1. Many drugs are metabolized by the P450 2D6. P450 2D6 is known as a useful marker in regulating dopaminergic activity as well as drug concentration (4).

In molecular level studies of pharmacogenetics, the cloning process based on P450 CYP2D6 has been started. Based on this results, it has gained a wide frame size with the identification of other human genes, including drug receptors and many drug transport systems, along with more than 20 drug metabolizing enzymes (5).

Single nucleotide polymorphism (SNP) is also considered as an important factor in the drug metabolism and differences in SNP may have influence on the drug effect. SNPs thought to have effects on the expression and antidepressant drug effect on the 5HT_{1A} receptor which may particularly have impact on the effects of SSRI group antidepressants (6).

This review focuses on the influence of pharmacogenetics on the clinical use of the antidepressants and the effect of the genetic changes on the side effects and the treatment success of the antidepressants.

PHARMACOGENETICS OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRI)

SSRIs are the first-line treatment for major depressive and anxiety disorders. Sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram, fluoxetine and fluvoxamine are the commonly used SSRI class drugs. CYP2D6 and CYP2C19 gene polymorphisms are responsible for ensuring drug efficacy and protection as well as affecting the metabolism of SSRIs. Although pharmacokinetic data for drugs differ, in general all SSRIs reduce presynaptic serotonin reuptake and tend to selectively increase serotonergic activity (7).

The differences in the genes which encodes the serotonin transporter (SLC6A4) and the serotonin receptors (5HT_{1A} and 5HT_{2A}) may have effect on the clinical outcome of the patients which are prescribed SSRIs (8, 9). In a meta-analysis which analysed 33 studies it has been

stated that one of the studied variant of the SLC6A4 is the promoter region (5-HTTLPR) and the differences in 5-HTTLPR activity may effect the uptake of serotonin this is thought to have influence on the effects and side effects of the antidepressants especially SSRIs via effecting the pharmacokinetics of the drug (10). The biallelic short 'SS' and biallelic long 'LL' forms of the 5-HTTLPR genes are thought to effect the pharmacodynamics of antidepressants. In clinical studies it has been showed that 'LL' genotype had better response rate to SSRIs compared to the 'SS' genotype (11, 12). However in other clinical studies, no difference in the response rate between 'SS' and 'LL' genotype was seen (13, 14). These conflicting results showed that more clinical studies are needed on different 5-HTTLPR genotype in order to elucidate the effect of antidepressants on different 5-HTTLPR allele types.

The studies on the genotypes of 5HT_{1A} and 5HT_{2A} receptors have shown different results on antidepressant effects. In a study conducted with 65 patients, the results showed that the G allele carriers of 5HT_{1A} receptors might be more resistant to antidepressant treatment (15). In a study on 19 geriatric patients using citalopram, remission rates were found different in diverse 5HT_{1A} genotypes (16). On the other hand in other clinical studies, no relationship was found with SSRI treatment success and 5HT_{1A} receptor polymorphism (17, 18). The trials on the 5HT_{2A} receptor polymorphism have shown contradictory results in the antidepressant response. It was shown that genetic variations which effected the 5HT_{2A} receptor activity could influence pharmacodynamics of the drug and this may change the response of the citalopram treatment (19).

However other clinical studies failed to replicate this result and the changes in the genotype of 5HT_{2A} receptor did not show any influence on the antidepressant activity (20, 21). There is need for more clinical studies on the different genotypes of 5HT_{1A} and 5HT_{2A} receptors in order the show their influence on the treatment with SSRIs and the other group of antidepressants.

PHARMACOGENETICS OF SEROTONIN NORADRENALIN REUPTAKE INHIBITORS (SNRI)

SNRIs are considered as a class of antidepressants that include duloxetine, venlafaxine and desvenlafaxine. These antidepressants are used for the treatment of general anxiety disorders in many countries. Apart from these, they are also used in the treatment of diabetic neuropathy and major depressive disorder. In the first stage of depression in the psychiatric disease class, it is now treated with SNRIs and SSRIs instead of the old antidepressants (22). SNRIs also have effects on reducing pain transmission (23).

Venlafaxine is mainly metabolised by CYP 2D6 enzyme (24). There are different phenotypes of CYP 2D6 enzyme and activity of this enzyme may differ with each phenotype. Ultra-rapid metaboliser (UM), intermediate metaboliser (IM) and poor metaboliser (PM) phenotypes of CYP 2D6 had been identified (24). Royal Dutch Pharmacist Association (KNMP) recommends that patient which have CYP 2D6 PM and IM phenotype to avoid the use of venlafaxine and UM phenotype patients the standart dose of venlafaxine should be increased to %150 of the standart dose for therapeutic effect (25). On the other hand in diverse clinical studies no difference in therapeutic effect and side effect were seen with varied types of CYP 2D6 phenotypes (26, 27). It is also thought that the polymorphism on the genes which regulates norepinephrine transporter (NET) on neurons may influence the effects of SNRIs. In a clinical study conducted on nearly 1000 patients on the effect of NET polymorphism showed no correlance between NET polymorphism and Venlafaxine response (28).

Duloxetine is metabolised by CYP 2D6 and CYP 1A2 enzymes (29). In the caucasian population approximately %5-10 is estimated to lack the sufficient CYP 2D6 metabolism and therefore they are accepted as poor metabolizers (29). The effects of CYP 2D6 enzyme on duloxetine was examined between poor metabolizer and normal metabolizer patients and the pharmacological parameters were found similar, it was stated that other than CYP 2D6 enzyme, CYP 1A2 enzyme or other parameters may influence duloxetine's effect (30). In a different study con-

ducted on major depressive patients receiving duloxetine treatment, it was shown that CYP 2D6 genetic polymorphism affects the safety and efficacy of duloxetine (31). These differences in the genetics of CYP enzymes may alter the pharmacokinetics of SNRIs and therefore effect the clinical outcome of the patients.

PHARMACOGENETICS OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS

Tricyclic antidepressants (TCAs) are used for 70 years since their development as antidepressants. And 30 years later, without the SSRIs being discovered, it came to the fore as the basis of psychopharmacotherapy. Tricyclic antidepressants are divided into 2 groups as tertiary amines and secondary amines. A potent inhibitor of 5-HT reuptake is tertiary amines. Secondary amines, on the other hand, have a great effect on the norepinephrine carrier. Similar to SSRIs, tricyclic antidepressants also establish a strong bond with proteins, but are metabolized with CYP enzymes. TCAs may cause serious side effects in overdose (32).

TCAs initially aid their therapeutic effects by inhibiting the reuptake of serotonin and norepinephrine on neurons. Since tricyclic antidepressants also inhibit different receptors (H1 histamine, alpha 1 α 1-adrenergic and muscarinic receptors), side effects are quite common. Tricyclic antidepressants are continued to be used in certain types of depression. Considering amitriptyline, it is mainly metabolized through the CYP2C19 and CYP2D6 pathways. Nortriptyline, a tricyclic antidepressant, also broken down in active metabolites in the metabolism process with CYP2C19 (33). It is considered that patients carrying two alleles of poor metaboliser CYP2C19 gene may have a risk of diminished therapeutic effect (34). On the other hand ultra-rapid and rapid metaboliser CYP2C19 gene carrying patients may have a risk of serious side effects due to the change in the pharmacokinetics of the drug. Like CYP2C19 gene, CYP2D6 ultra-rapid and rapid metabolisers may experience less therapeutic effect whereas in CYP2D6 poor metaboliser patients side effect may be seen more commonly (35). It is considered that in patients which experience serious side effect with normal doses of TCAs and patients

who does not respond the TCA therapy, a pharmacogenetic test should be considered and dose adjustments should be made according to the genotype of the patient (36).

PHARMACOGENETICS OF MAO INHIBITORS

MAOI are known as the first antidepressants. MAO, one of those responsible for catalyzing serotonin, also mediated the emergence of tricyclic antidepressants. MAO catalyzes oxidative deamination of monoamines. There are 2 types, MAO-A and MAO-B. Serotonin, melatonin, noradrenaline primarily metabolised by MAO-A whereas phenethylamine and benzylamine are metabolised by MAO-B. Both forms catalyzes dopamine, tyramine and tryptamine equally (37).

Isocarboxazide, moclobemide, rasagiline, selegiline and tranylcypromine are among the widely used MAOI. Moclobemide is a major substrate of CYP2D6 and CYP2C19 (38). Therefore ultra-rapid and rapid metabolisers of CYP2D6 and CYP2C19 may have a diminished therapeutic effect on the other hand in poor metabolisers of CYP2D6 and CYP2C19, pharmacokinetics of the drugs may change and sufficient clinical effect with moclobemide may not be seen. Tranylcypromine is transported by SLC6A4 (39). In clinical studies conducted on 300 patients, it was shown that SSRIs effect may change due to genetic variations in SLC6A4 gene (40, 41). It is thought that genetic variations on SLC6A4 may change the pharmacodynamics and therefore clinical effect of tranylcypromine, clinical studies should be made on this topic in order to elucidate the influence of SLC6A4 gene variations on tranylcypromine effect.

Drug response rates may be diverse in different individuals. Every person has a different genetic code and therefore the effect and duration of drugs likely to vary in different people. Antidepressant response is highly effected by differences in CYP2D6 and CYP 2C19 activity and these differences effect the pharmacokinetic properties of antidepressants. Inadequate antidepressant response rates may be seen in patients taking antidepressants, especially those degraded by CYP2D6 and CYP 2C19. In

some patients however the side effects of these antidepressants are more common. In these patients genetic tests should be carried out in order to elucidate CYP 2D6 and CYP 2C19 polymorphism. For patients with CYP2D6 / CYP2C19 genetic variants that have an impact on the activation and safety of the drug, it is believed that modification to pharmacotherapy could potentially improve clinical outcomes and thus reduce the initial treatment failure rate.

It is considered that the variations in genes which codes serotonin receptors 5HT_{1A} and 5HT_{2A} may effect the antidepressant response especially SSRIs. The genetical differences on 5-HTTLPR gene which effects serotonin receptors could change the pharmacodynamics of SSRIs and may have influence on the SSRI response. However there are conflicting results on clinical trials, more data on the genetic variants of serotonin receptors are needed.

Pharmacogenetics is developing with the progress in the genetical sciences. This development in pharmacogenetics will provide personalised and precise medicine for each individual. We hope that this will maintain better treatment outcomes and less side effects for the patients.

REFERENCES

1. Khushboo, Sharma B. Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. *J Appl Bio technol Bio Eng.* 2017;3(5) 437-8.
2. Sistare FD, DeGeorge JJ: Preclinical predictors of clinical safety: Opportunities for improvement. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(2):210.
3. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet.* 2019;394(10197):521-32.
4. Stingl J, Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *J Intern Med.* 2015;277(2):167-77.
5. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokin.* 2009;48(12):761-804.
6. Drago A, Ronchi DD, Serretti A. 5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(5):701-21.
7. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127-34.
8. Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, et al. HT2RA is associated with SSRI response in major depressive disorder in a Japanese cohort. *Neuromolecular Med.* 2009;12(3):237-42.
9. Eleanor Murphy and Francis J. McMahon. Pharmacogenetics of Antidepressants, Mood Stabilizers, and Antipsychotics in Diverse Human Populations. *Discov Med.* 2013; 16(87):113-22.
10. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *European Neuropsychopharmacology,* 2012;(22):239-58.
11. Rausch JL, Johnson ME, Fei YJ, et al. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biol Psychiatry.* 2002;51(9):723-32.
12. Ruhé HG, Ooteman W, Booij J, et al. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(1):67-76.
13. Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry.* 2010;68(6):536-43.
14. Reimherr F, Amsterdam J, Dunner D, et al. Genetic polymorphisms in the treatment of depression:speculations from an augmentation study using atomoxetine. *Psychiatry Res.* 2010;175:67-73.
15. Parsey RV, Olvet DM, Oquendo MA, et al. Higher 5-HT1A receptor binding potential during a major depressive episode predicts poor treatment response: preliminary data from a naturalistic study. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(8):1745-9.
16. Scutt G, Overall A, Scott R, et al. Does the 5-HT1A rs6295 polymorphism influence the safety and efficacy of citalopram therapy in the oldest old? *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(7):355-66.
17. Lim SW, Shiue YL, Ho CH, et al. Anxiety and Depression in Patients with Traumatic Spinal Cord Injury: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Depress Anxiety.* 2017;12:1-4.
18. Dong ZQ, Li XR, He L, He G, Yu T, Sun XL. 5-HT1A and 5-HT2A genetic polymorphisms and SSRI antidepressant response in depressive Chinese patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1623-29.

- 19.** McMahon FJ, Buervenich S, Charney D et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):804-14.
- 20.** Norton N, Owen MJ. HTR2A: association and expression studies in neuropsychiatric genetics. *Ann Med.* 2005;37(2):121-9.
- 21.** Illi A, Setälä-Soikkeli E, Viikki M, et al. 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression. *Neuroreport.* 2009;20(12):1125-8.
- 22.** Renoux C, Lix LM, Patenaude V, et al. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors and the Risk of AKI: A Cohort Study of Eight Administrative Databases and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(10):1716-22.
- 23.** Song SY, Ko YB, Kim H, et al. Effect of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:1-9.
- 24.** Suwała J, Machowska M, Wiela-Hojeńska A. Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review. *Pharmacogenomics.* 2019;20(11):829-45.
- 25.** JJ Swen, M Nijenhuis, A de Boer et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte- An Update of guidelines. 2011;89(5):662-73.
- 26.** Serretti, A., Calati, R., Massat, I et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009;(24): 250-6.
- 27.** Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(5):329-36.
- 28.** Min, W, Li T, Ma X, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl.)* 2009;(205):409-17.
- 29.** Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(5):281-94.
- 30.** Chan C, Yeo KP, Pan AX, et al. Duloxetine pharmacokinetics are similar in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(3):310-4.
- 31.** Zastrozhin M, Petukhov A, Pankratenko E, et al. Impact of Polymorphism of CYP2D6 on Equilibrium Concentration of Duloxetine in Patients Suffering from Major Depressive Disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2020; 23;50(3):47-57.
- 32.** Strawn JR, Geracioti L, Rajdev N, et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(10):1057-70.
- 33.** Rubin EH, Biggs JT, Preskorn SH. Nortriptyline pharmacokinetics and plasma levels: implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry.* 1985;46(10):418-24.
- 34.** Shimoda K, Someya T, Yokono A, et al. The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:371-8.
- 35.** Bertilsson L, Mellstrom B, Sjobqvist F et al. Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor desmethylhydroxylation: clinical implications. *Lancet.* 1981;(1):560-1.
- 36.** Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):37-44.
- 37.** Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression. *CNS Drugs.* 2013;27(10):789-97.
- 38.** Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev.* 2003;9(1):97-140.
- 39.** Cacabelos R, Torrellas C, Carrera I. Opportunities in pharmacogenomics in the treatment of Alzheimer's disease. *Future Neurology.* 2015;10(3): 229-52.
- 40.** Kraft J, Slager S, McGrath P, Hamilton S. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol. Psychiatry.* 2005; (58):374-81.
- 41.** Smeraldi E, Serretti A, Artioli P, et al. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants. *Psychiatr. Genet.* 2006;(16):153-8.