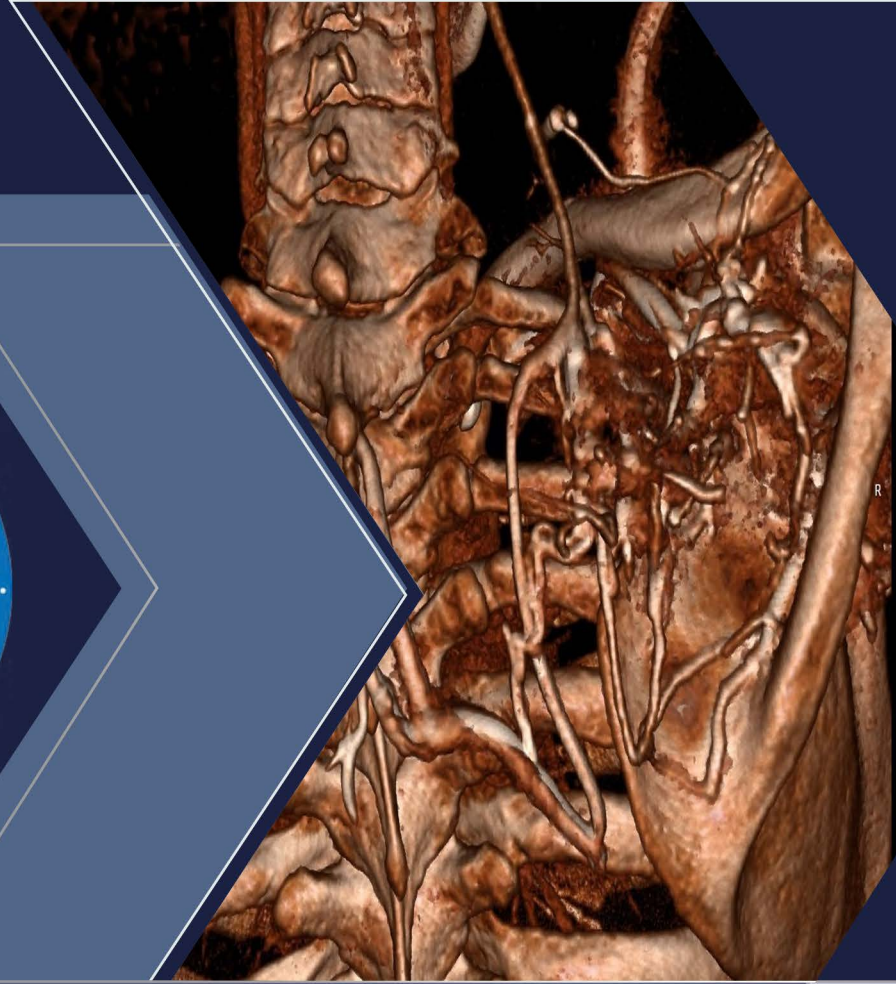
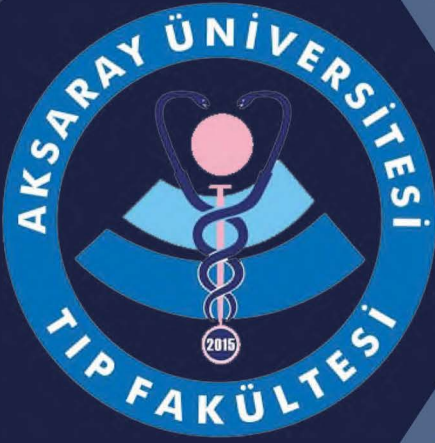


Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Aksaray University
Journal of Medical Science



Yıl:2022 Cilt:3 Sayı:2

<https://tip.aksaray.edu.tr>

Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Cilt: 3 / Sayı:2 / 2022

Aksaray University Journal of Medical Sciences

Editörler Kurulu

Baş Editör
Mehmet GÜL

Editörler

Cerrahi Bilimler Editörü
Ayşe Betül ÖZTÜRK

Cerrahi Bilimler Editör Yardımcısı
Kazım GEMİCİ

Dahili Bilimler Editörü
Rafiye ÇİFTÇİLER

Dahili Bilimler Editör Yardımcıları
Sinan İNCİ
Kamil KOKULU

Temel Bilimler Editörü
Mehmet TAŞPINAR

Dil Editörü

Deniz ÖZKAN
Erdem ARSLAN

İstatistik Editörü
Can ATEŞ

Yazı İşleri Editörü
Kayhan MUTLU
Filiz TAŞPINAR

Danışma Kurulu

Ahmet Gökhan ÇAKIROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ali YILDIRIM
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aydın RÜSTEMOĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan AKÖZ
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan SARITAS
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Başar CANDER
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH

Behcet AL
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Cüneyt TURAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Emine Arzu KÖSE
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem EROL ÜNLÜER
SBÜ Bozyaka EAH Acil Tıp Kliniği

Figen COSKUN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fikret SAHİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hatice Sühan TOMAC
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

İsmet PARLAK
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Levent AVŞAROĞULLAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mehmet OKUMUŞ
Ankara EAH Acil Tıp Kliniği

Meltem AKKAS
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muammer Hakan POYRAZOĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muhammet Gökhan TURTAY
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

Nalan METİN AKSU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Namık ÖZKAN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

Seçgin SÖYÜNCÜ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sıdıka Aysegül ERTASKIN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Zeynep GÖKCAN ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Volkan GENC
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adem YILDIRIM
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adnan BAYRAM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Can ATEŞ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fadime EROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halil KAYA
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH

İsa KILICASLAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Keziban UÇAR KARABULUT
Başkent Üniversitesi Konya Uyg. ve Arş. Merkezi

Mustafa SERDENGEÇTİ
T C Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Mücahit KAPCI
Başakşehir Çam ve Sakura Devlet Hastanesi

Mücahit AVCIL
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Onur KARACA
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Serkan KAYABAŞI
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sinan İNCİ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Serife ÖZDİNÇ
Afyonkarahisar SBÜ Tıp Fakültesi

Yahya Kemal GÜNAYDIN
Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi EAH

Yavuz KATIRCI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören EAH

Burcu GÖRKEM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem ARSLAN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ersin ÖZEREN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Filiz TAŞPINAR
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kamil KOKULU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Melike ORDU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nurhan AKARAS
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Yeni sayımız sizlerin beğenisine sunarken bambaşka bir heyecanı ve mutluluğu yaşamaktayız. Ülkemizin dört bir tarafından birçok bilim insanının değerli katkılarıyla, yeni makalelerle sizlerle. Pandemi sürecinde iyi bir noktaya geldiğimizi söyleyebiliriz.

Yeni sayımızda Kritik COVID-19 hastalarının tedavisinde N-asetisistein (NAC) kullanımı ve olası etkileriyle ilgili güzel bir araştırma makalemiz yer almaktadır. Bunun yanı sıra panik bozukluğu olan bireylerle ilgili araştırma, çocuklarda D vitamini düzeyiyle ilgili araştırma ve Aksaray ilindeki gebelerde toksoplazma ile ilgili araştırmaları beğeniyle okuyacağımızdan eminiz.

Bu sayımızda ilginç olgu sunumlarına da yer verdik. Tüm editörler kurulu ve yazarlara ayrı ayrı teşekkür ederiz.

Dergimizin bilimsel açıdan çok daha iyi konuma gelebilmesi için siz değerli akademisyenlerimizin destekleri çok önemli. Önümüzdeki günlerde güzel gelişmeler sizlerle paylaşacağız. Ülkemiz ve Dünya açısından COVID-19 salgınının tamamen gündemden çıkması dileklerle, en içten saygılarımla.

Prof. Dr. Mehmet GÜL
Editörler Kurulu Adına

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------|
| Editörler Kurulu-Danışma Kurulu | i |
| Önsöz | ii |
| İçindekiler | iii |
| Kritik COVID-19 Hastalarında Kullanılan N-asetilsisteinin (NAC) Klinik Bulgulara, İnflamatuar Parametrelere ve Böbrek Fonksiyonlarına Olan Etkileri The Effect of N-acetylcysteine (NAC) on Clinical Findings, Inflammatory Parameters and Kidney Functions in Critical COVID-19 Patients <i>Mine Altunkaya ÇAVUŞ, Hilal SİPAHİOĞLU</i> | 1-5 |
| Panik Bozukluğu Olan Bireylerde Kişilik Özellikleri ve Bilişsel Özelliklerin Değerlendirilmesi: Klinik ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması Evaluation of Personality and Cognitive Traits in Individuals with Panic Disorder: Comparison of Clinical and Healthy Groups <i>Erkan KURU, İlker ÖZDEMİR, Adnan Burak BİLGİÇ</i> | 6-12 |
| Çocuklarda D Vitamini Düzeylerinin Bazı Faktörler Açısından İncelenmesi Examining of Vitamin D Levels in Children in Terms of Some Factors <i>Mehmet ÖZDİN, Durhasan MUNDAN</i> | 13-17 |
| Aksaray İlindeki Gebelerde Toxoplazma Antikor Seroprevalansının Değerlendirilmesi Evaluation of Toxoplasma Antibody Seroprevalence in Pregnants in Aksaray Province <i>Ramazan BÜLBÜL, Meryem BEKMEZCİ</i> | 18-20 |
| COVID-19 Pandemisinde İlaç Tedavileri ve Hastane Eczacısının Rolü Medication and the Role of Hospital Pharmacist in The COVID-19 Pandemic <i>Ebru AVCI, Sinem GÜRCÜ, Özlem KUTSAL</i> | 21-23 |
| Tularemi İlişkili Deri Lezyonları Tularemia-Related Skin Lesions <i>Serhat KARAAYVAZ, Sevil ALKAN</i> | 24-26 |
| Genetik Hastalıklar ve Testlere Etik İlkeler Açısından Bakış Ethical Perspective on Genetic Diseases and Tests <i>Mustafa HAYIRLIDAĞ</i> | 27-33 |
| Penetran Toraks Yaralanması: Olgu Sunumu Penetrating Thoracic Injury: A Case Report <i>Goomaral BAYARSAİKHAN, Sadullah AKSOY, Abdullah ERDOĞAN</i> | 34-36 |
| Primer Mesane Karsinomunun Karaciğer Metastazı: Olgu Sunumu Liver Metastasis of Primary Bladder Carcinoma: A Case Report <i>Uğur ERGÜN</i> | 37-39 |

Kritik COVID-19 Hastalarında Kullanılan N-asetilsisteinin (NAC) Klinik Bulgulara, İnflamatuar Parametrelere ve Böbrek Fonksiyonlarına Olan Etkileri

The Effect of N-acetylcysteine (NAC) on Clinical Findings, Inflammatory Parameters and Kidney Functions in Critical COVID-19 Patients

Mine Altinkaya ÇAVUŞ^{1*}, Hilal SİPAHİOĞLU¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada N-asetilsistein (NAC)'in COVID-19 nedeniyle üçüncü basamak yoğun bakım ihtiyacı olan kritik hastalarda; klinik bulgulara, inflammatuar parametrelere, böbrek fonksiyonlarına olan etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metot: Bu tek merkezli retrospektif çalışmaya, Nisan- Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 PCR pozitifliği doğrulanmış 190 yetişkin hasta dahil edildi. Standart tedaviye ek olarak NAC (2400mg/gün dozda intravenöz olarak günde 1 defa) alan hastalar ile tek başına standart tedavi verilen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş (p=0.423), cinsiyet (p=0.086), entübasyon (p=0.196), ölüm (p=0.387), hastane yatış (p=0.085) ve yoğun bakım yatış gün sayısı (p=0.584) açısından fark saptanmadı. Birinci gün, üçüncü gün, yedinci gün, onuncu gün ve on beşinci gün bakılan CRP (C-reactive protein), ferritin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit sayısı, D-dimer, kreatinin değerlerinde NAC alan ve almayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: COVID-19 nedeniyle 3. Basamak yoğun bakım yatışı olan hastalarda NAC tedavisi ölümü, hastane yatış ve yoğun bakım yatış gün sayısını etkilememiştir. Aynı zamanda inflammatuar parametrelere ve böbrek fonksiyonlarına olumlu veya olumsuz bir etki göstermemiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, N-asetilsistein, yoğun bakım.

ABSTRACT

Aim: In this study, N-acetylcysteine (NAC) was used in critically ill patients who needed tertiary care due to COVID-19; the effects on clinical findings, inflammatory parameters and kidney functions were investigated.

Materials and Methods: 190 adult patients with confirmed COVID-19 PCR positivity between April and September 2020 were included in this single-center retrospective study. The clinical and laboratory findings of the patients who received NAC (2400mg/day intravenously once a day) in addition to the standard treatment and the patients who were given the standard treatment alone were compared.

Results: There was no difference between the groups in terms of age(p=0.423), gender(p=0.086), intubation(p=0.196), death(p=0.387), hospitalization(p=0.085), and the number of days of intensive care stay(p=0.584). No significant difference was found between those who took NAC and those who did not, in the values of CRP(C-reactive protein), ferritin, fibrinogen, neutrophil, lymphocyte count, D-dimer, and creatinine measured on the first, third, seventh, and tenth days(p> 0.05).

Conclusion: NAC treatment did not affect the number of deaths, hospitalization and intensive care hospitalization days in patients admitted to the tertiary intensive care unit due to COVID-19. At the same time, it did not show a positive or negative effect on inflammatory parameters and kidney functions.

Keywords: COVID-19, N-acetylcysteine, intensive care.

*Mine ALTINKAYA ÇAVUŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi

Yoğun Bakım Ünitesi, Kayseri / TÜRKİYE

E-mail: minealtinkaya@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-2584-0463

Geliş Tarihi: 24.01.2022

Kabul Tarihi: 13.04.2022

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinden kaynaklanıp tüm dünyaya yayılan Koronavirüs ailesinden ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) virüsü, milyonlarca insanın ölümüne sebep oldu. Bazı insanlarda hastalık semptom olmaksızın geçirilirken, bazılarında ise yoğun bakımda (YB) tedavi gerektirecek kadar ağır seyretmektedir (1). COVID-19'un farmakolojik yönetimi; antibakteriyel tedavi, antiviral tedavi ve immünomodülatör ile antiinflamatuvar tedavi olarak ayrılır (2). COVID-19 böbrek dahil çoklu organ komplikasyonlarına neden olmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu özellikle hastanede yatan hastalarda akut böbrek hasarı sıklıkla gelişebilmektedir, bu durum morbidite ve hastane içi mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır (3).

SARS-CoV-2; akut akciğer hasarı, sepsis, hemodinamik değişiklikler, sitotoksik etkiler, sitokin salınma sendromu, rabdomiyoliz, koagülopati, mikroanjyopati ve kollapsing glomerülopati gibi birden fazla mekanizma ile böbrek hasarı yapabilir (2). N-asetilsistein (NAC), L-sisteinden türetilen bir glutasyon öncüsüdür. Uzun yıllardır antioksidan özellikleriyle bilinir. NAC'ın öksürük, kuru göz ve grip üzerinde klinik faydaları vardır. Ayrıca asetaminofen doz aşımında panzehir olarak kullanılır. 1960'lardan beri Dünya Sağlık Örgütü tarafından zehirlenmelerde panzehir olarak önerilmiştir. NAC ayrıca bazı kozmetiklerde ve vitamin takviyelerinde bulunan yaygın bir bileşendir (4).

Güçlü bir mukolitik olan NAC, bağlanmamış sülfhidril gruplar içerir, mukus içindeki glikoprotein matriksinin disülfür bağlarını kırarak mukusun çözülmesine yardımcı olur. NAC tiyol depolarını yenileyerek redoks durumunu yönetmekten sorumludur. Aynı zamanda NAC dayanıklı bir antioksidan olan sistein öncüsüdür. Pnömoni, kistik fibrozis, trakeostomi hastaları, kronik bronşit ve postoperatif pulmoner komplikasyonlar gibi kalın ve inatçı mukus üretiminin olduğu solunum sistemi hastalıklarının rutin olarak profilaksi ve adjuvan tedavisinde kullanılır (5). Ayrıca kronik bronşit, HIV, grip, kalp hastalığı ve bazı zehirlenmeler gibi diğer birçok hastalıkta kullanılabilir. Endikasyon dışı kullanımları; akut karaciğer yetmezliği ve kontrastla indüklenen nefropatinin önlenmesidir (6). NAC'ın viral enfeksiyonlardaki rolü 1990'ların başından beri araştırılmaktadır. 1993 yılında Roederer ve arkadaşları (7), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) / edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında tiol yenileme tedavisinin rolünü araştırırken, NAC'ın HIV replikasyonunun neden olduğu in vivo inflamatuvar uyarımı inhibe edebileceğini gösterdiler (7). NAC redoks dengesini iyileştirmeye yardımcı olarak lenfosit proliferasyonunun korunmasını ve desteklenmesini sağlar (8). Uygun maliyetli bir tedavi olan NAC, hafif ile şiddetli COVID-19 vakalarında potansiyel profilaktik/adjuvan bir tedavi olarak önerilmiştir (9-10).

Yapılan deneysel bir çalışmada; inflamatuvar süreç başlamadan 1 saat önce verilen NAC'ın, prostaglandin konsantrasyonunda azalmaya ve IL-10 düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Sonuçta NAC'nin IL-10 yoluyla antipiretik etki gösterdiği belirtilmiştir (11). Benzer çalışmada deneysel solunum sistemi enfeksiyon modelinde NAC uygulamasının proinflamatuvar sitokin düzeyini düşürdüğü ifade edilmiştir (12). Sepsiste kullanıldığında böbrek ile karaciğer fonksiyon belirteçleri üzerine olumlu etkileri olduğu, NF- κ B aktivasyonunu engelleyebildiği belirtilmiştir (13). NAC'ın hücrelerde glutasyon depolarını tüketerek nefrotoksik etki gösteren ifosfamid ile indüklenen böbrek hücre

hasarını (14), vasodilatör ve antioksidan etkileri ile kontrast madde kaynaklı nefropatiyi önleyebildiği belirtilmiştir (15). NAC'ın kreatinin konsantrasyonunu azalttığı, glomerüler filtrasyon hızını artırdığı gösterilmiştir (16).

Bu çalışmada NAC'ın COVID-19 nedeniyle üçüncü basamak yoğun bakımda yatan kritik hastalarda; klinik bulgulara, inflamatuvar parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerine etkileri araştırıldı.

MATERYAL ve METOT

Bu tek merkezli retrospektif, kohort çalışmaya, Nisan- Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 PCR pozitifliği doğrulanmış 190 yetişkin hasta dahil edildi. Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Bilimsel Çalışma Komisyonu ve Hastanemizin Klinik Araştırmalar ve Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu'ndan alınan onay ile yapıldı (11.11.2021 tarih ve 56 sıra ve 76397871 sayılı karar).

Hastaların verilerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), NAC kullanılma durumları, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri, entübasyon durumları, mortaliteleri, laboratuvar değerleri (D-dimer, CRP, kreatinin, lenfosit, nötrofil, fibrinojen, ferritin) birinci, üçüncü, yedinci, onuncu, on beşinci günlerde kayıt edildi. Hastalar standart tedavi alan ve standart tedaviye ek olarak N-asetilsistein (2400mg/gün dozda intravenöz olarak günde 1 defa) verilen olarak iki gruba ayrıldılar. İki grup arasında entübasyon ihtiyacı, ölüm ve hastane yatış gün sayısı arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların birinci, üçüncü, yedinci, onuncu ve on beşinci günlerdeki laboratuvar değerleri standart tedaviye ek olarak NAC tedavisi alması durumuna göre karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli sayısal değişkenler medyan ve interquartil range (IQR) şeklinde, kategorik değişkenler ise örnek sayısı ve (%) biçiminde gösterilmiştir. Gruplar arasında sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğu için Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Tüm istatistiksel verilerin analizi %95 güvenlik aralığında değerlendirildi. p değeri 0,05 ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar standart tedaviye ek olarak N-asetilsistein alan ve almayan olarak 2 gruba ayrıldı. 97 hasta N-asetilsistein alırken, 93 hastada N-asetilsistein kullanılmamıştı. Hastaların 86'sı kadın (%45,2), 104'ü erkekti (%55,8). Toplam 99 (%52,1) hasta entübeydi. Entübe olan hastaların %55,5'i NAC alırken %45,5'i NAC almadı. Hastaların 96 (%50,5)'sı kaybedildi. Ölen hastaların %54,1'i (n:52), kadınların %44,1'i (n:38), erkeklerin %56,7'si (n:59) N-asetilsistein kullanmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre entübasyon ve mortalite oranları ile cinsiyet dağılımları.

| | Standart Tedavi+ NAC n | (%) | Standart tedavi n | (%) | TOPLAM n | P değeri |
|-------------------|---------------------------|--------|----------------------|--------|----------|----------|
| Cinsiyet | | | | | | 0,086 |
| Kadın | 38 | (44,1) | 48 | (55,9) | 86 | |
| Erkek | 59 | (56,7) | 45 | (43,3) | 104 | |
| Entübasyon | 55 | (55,5) | 44 | (44,5) | 99 | 0,196 |
| Ölüm | 52 | (54,1) | 44 | (45,9) | 96 | 0,387 |

NAC: N-asetilsistein, % değerleri satır yüzdesidir.

NAC alan grupta; yaş, hastane yatış, CRP birinci, CRP üçüncü, CRP yedinci, CRP onuncu, kreatinin birinci, kreatinin üçüncü, kreatinin yedinci, lenfosit birinci, lenfosit üçüncü, lenfosit yedinci, lenfosit on beşinci, nötrofil üçüncü, nötrofil yedinci, fibrinojen birinci, fibrinojen üçüncü, fibrinojen yedinci, fibrinojen on beşinci ferritin üçüncü günlerdeki veriler normal dağılıma sahipken diğer veriler normal dağılım göstermiyordu. NAC almayan grupta ise; yaş, yoğun bakım yatış günü, CRP üçüncü, CRP yedinci, CRP onuncu, lenfosit birinci, lenfosit üçüncü, lenfosit yedinci, lenfosit onuncu, lenfosit on beşinci, nötrofil üçüncü, nötrofil yedinci, nötrofil onuncu, fibrinojen üçüncü, fibrinojen yedinci, fibrinojen onuncu, fibrinojen on beşinci günlerdeki veriler normal dağılırken diğer veriler normal dağılmıyordu.

NAC alan ve almayan gruplar arasında yaş, hastanede yatış, yoğun bakımda yatış günleri, CRP ferritin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit sayısı, D-dimer, kreatinin değerleri bakımından fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. NAC kullanımına göre çalışma verilerinin karşılaştırılması.

| | Standart tedavi+ NAC n (%) n:97 | Standart tedavi n:93 | P değeri |
|---|------------------------------------|-------------------------|-------------|
| Yaş (yıl) | 70(59-80) | 70(57-77,5) | 0,423 |
| Hastane yatış (gün) | 13(8-19) | 15(10-20,5) | 0,085 |
| Yoğun bakım yatış(gün) | 7(4-11) | 8(5-11,5) | 0,584 |
| D-dimer birinci gün (mg/L) | 1250(550-2130) | 1200(670-1200) | 0,709 |
| D-dimer üçüncü gün (mg/L) | 1685(722-3790) | 1240(717-2360) | 0,251 |
| D-dimer yedinci gün (mg/L) | 1990(1230-4130) | 1830(787-3490) | 0,385 |
| D-dimer onuncu gün (mg/L) | 2430(1162-4710) | 1835(947,5-3973) | 0,523 |
| D-dimer onbeşinci gün (mg/L) | 1770(1220-3590) | 2490(800-8027) | 0,795 |
| CRP birinci gün (mg/L) | 92(55,2-155,7) | 86(49-163) | 0,344 |
| CRP üçüncü gün (mg/L) | 109(63-165,5) | 101,5(47,5-150,5) | 0,169 |
| CRP yedinci gün (mg/L) | 78(34-142) | 97(33,5-181,7) | 0,444 |
| CRP onuncu gün (mg/L) | 43(13,5-113,5) | 65,5(18-149,2) | 0,393 |
| CRP onbeşinci gün (mg/L) | 39(6-121) | 40(12-91) | 0,782 |
| Kreatinin birinci gün (mg/dL) | 1,1(0,83-1,48) | 1,05(0,79-1,52) | 0,416 |
| Kreatinin üçüncü gün (mg/dL) | 0,97(0,72-1,66) | 0,93(0,69-1,37) | 0,395 |
| Kreatinin yedinci gün (mg/dL) | 0,84(0,65-1,74) | 0,75(0,63-1,61) | 0,363 |
| Kreatinin onuncu gün (mg/dL) | 0,82(0,61-1,48) | 0,86(0,64-1,6) | 0,77 |
| Kreatinin onbeşinci gün (mg/dL) | 0,88(0,71-1,07) | 0,8(0,6-1,98) | 0,721 |
| Lenfosit birinci gün (10³ / µL) | 0,9(0,6-1,4) | 0,8(0,54-1,15) | 0,137 |
| Lenfosit üçüncü gün (10³ / µL) | 0,69(0,45-1,09) | 0,8(0,45-1,16) | 0,381 |
| Lenfosit yedinci gün (10³ / µL) | 0,72(0,41-1,01) | 0,82(0,53-1,15) | 0,195 |
| Lenfosit onuncu gün (10³ / µL) | 0,8(0,53-1,46) | 0,86(0,56-1,3) | 0,668 |
| Lenfosit onbeşinci gün (10³ / µL) | 1,05(0,56-1,39) | 0,81(0,6-1,3) | 0,445 |
| Nötrofil birinci gün (10³ / µL) | 6,1(4-9) | 4,8(3,7-8,5) | 0,462 |
| Nötrofil üçüncü gün (10³ / µL) | 7,4(4,7-9,5) | 5,9(3,8-9,2) | 0,103 |
| Nötrofil yedinci gün (10³ / µL) | 6,8(4,8-10,1) | 7,2(4,3-9,5) | 0,891 |
| Nötrofil onuncu gün (10³ / µL) | 6,9(5,4-10,9) | 7(4,3-10,4) | 0,497 |
| Nötrofil onbeşinci gün (10³ / µL) | 5,6(3,4-8,9) | 6,7(4,1-11) | 0,146 |
| Ferritin birinci gün (ml/ng) | 512(266-1484) | 357(158-780) | 0,059 |
| Ferritin üçüncü gün (ml/ng) | 725(425-1160) | 452(198-1000) | 0,115 |
| Ferritin yedinci gün (ml/ng) | 702(340-1278) | 525(249-1266) | 0,44 |
| Ferritin onuncu gün (ml/ng) | 568(320-1278) | 671,5(197-1456) | 0,81 |
| Ferritin onbeşinci gün (ml/ng) | 601343-862,2,5) | 614(257-1327) | 0,836 |
| Fibrinojen birinci gün (ml/ng) | 5630(4194-6695) | 5300(4390-6250) | 0,608 |
| Fibrinojen üçüncü gün (ml/ng) | 6210(4840-7452) | 6095(4594-7207) | 0,610 |
| Fibrinojen yedinci gün (ml/ng) | 6070(4630-7200) | 6340(4480-7480) | 0,640 |
| Fibrinojen onuncu gün (ml/ng) | 4900(3622-6650) | 5660(4500-6322) | 0,274 |
| Fibrinojen onbeşinci gün (ml/ng) | 4590(3015-5170) | 5085(3617-6075) | 0,104 |

Veriler medyan (Interquartil range "Q1-Q3") şeklinde ifade edildi.CRP:C-reaktif protein, NAC: N-asetilsistein.

TARTIŞMA

Hastaları NAC kullanımlarına göre incelediğimiz bu çalışmada; değerlendirmeye alınan verilerde gruplar arasında bir farklılık saptanamadı.

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 pozitif hastaların yönetiminde ve takibinde hastalıktan korunmayı sağlayan, destekleyici olan tedavileri önermektedir (17).

N-asetilsistein (NAC) ucuz, çok düşük toksisiteye sahip bir ilaçtır. COVID-19 için terapötik stratejileri geliştirme potansiyeline sahiptir. Damardan, ağızdan veya soluma yoluyla uygulanan NAC, SARS-CoV-2 replikasyonunu baskılayabilir ve zamanında kullanıldığında sonuçları iyileştirebilir. NAC'nin potansiyel terapötik faydaları, hücre dışı olarak serbest oksijen radikallerini temizlemeyi, hücre içi glutatyonun yenilenmesini, sitokin fırtınasının baskılanmasını ve T hücre korumasını içerir, böylece inflamasyonu ve doku hasarını azaltır. Diğer antiviral ajanlarla kombinasyon halinde NAC uygulaması, hastaneye kabul oranını, mekanik ventilasyonu ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir (18).

NAC ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin (IL-8, CXCL10, CCL5 ve IL-6) üretimini azaltarak monositlerin kemotaktik göçünü azaltır (19). Ek olarak, NAC'nin immün yetmezlik virüsü (HIV) (20) ve respiratuar sinsiyal virüs (RSV)(21) gibi diğer virüslerin replikasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu, teorik olarak NAC'nin, NF-KB'yi negatif olarak düzenleme yeteneği nedeniyle SARS-Cov-2'yi de inhibe etme potansiyeline sahip olduğu anlamına gelir (18).

NAC, ana klinik uygulaması asetaminofen doz aşımının tedavisi olan uzun süredir bilinen bir antioksidandır. Mukolitik ve antiinflamatuvar özellikleri onu kronik bronşitte yararlı kılar. Homosistein seviyelerini düşürme yeteneği, kalp hastalığı olan kişiler için faydalıdır. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini önleyerek çevresel toksinlerin ve malignitenin etkisini azaltmaya yardımcı olur. NAC kullanımı, çeşitli viral enfeksiyonların tedavisinde de umut verici sonuçlar göstermiştir. Glutatyon seviyelerini artırarak viral replikasyonu engeller ve viral yükü azaltır. Çeşitli çalışmalar, NAC'ın influenza A suşları H3N2 ve H5N1'e karşı antiviral aktivitesini göstermiştir. Son zamanlarda, ciddi COVID-19 hastalarında NAC'ın etkilerini araştıran birkaç çalışma bulunmakla birlikte sonuçları değişkenlik göstermektedir (22).

NAC ile yapılan birkaç kontrollü klinik çalışmada; NAC'ın CRP düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur (23-24). CRP yüksekliği, COVID-19 ile enfekte hastalarda hastalığın progresyonunu gösteren önemli bir risk faktörüdür (25-26). Yapılan bir çalışmada; IV (intravenöz) NAC uygulamasının, CRP ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçleri önemli ölçüde azalttığı ve ayrıca akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (9). Bu çalışmada ne CRP ne de ferritin değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma bulunmamıştır.

Şiddetli COVID-19, özellikle T hücreleri için sıklıkla lenfopeniye neden olur (27). NAC, insan T hücrelerinde hücre içi glutatyonu artırabilir ve HIV, HCV, grip gibi virüs enfeksiyonları sırasında up-regüle edilen pro-apoptoz Fas antijeni / Fas ligand öldürücü sinyali tarafından indüklenen apoptozu bloke edebilir (28). Lai ve arkadaşları, 2400 mg oral NAC'ın (1200 mg, bid), düşük doz NAC (600 mg, bid) ile elde edilemeyen kronik inflamatuvar bir hastalık sırasında lenfositlerde glutatyon seviyelerinin hızla arttırdığını gösterdi (29).

Bizim çalışmamızda ise lenfosit sayıları açısından gruplar arasında farklılık bulunamadı.

Plazma D-dimerleri endojen fibrinolitik sistem tarafından fibrini yıkılması sonucu oluşur. D-dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu, plazmin tarafından yıkıldığı her durumda ve sistemik pro-inflamatuvar aktivasyon sonucu yükselir. Hastaneye yatırılan COVID-19'lu hastaların yaklaşık yarısında D-dimer seviyeleri yüksek bulunmuştur. COVID-19 nedeniyle ölen olgularda D-dimer düzeylerinin yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda ise NAC alan ve almayan gruplar arasında D-dimer değerleri açısından bir farklılık bulunamadı.

COVID-19 nedeni olan SARS-CoV-2'nin, çeşitli organların epitel hücreleri tarafından eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi kullanarak hedef hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir (Akciğer, bağırsak, kan damarları ve böbrek) (31). SARS-CoV-2 esas olarak solunum hastalığına neden olsa da, ciddi vakalarda böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğine (MOF) neden olabilir (32). Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında akut böbrek hasarı (AKI) %28 ile %46 arasında değişebilir ve hastane içi mortalite açısından yüksek risk taşır. AKI gelişen hastalar, normal böbrek fonksiyonu olanlara kıyasla daha kötü bir sonuca sahiptir (33). Çalışmamızda ise NAC'ın kreatinin değerleri üzerine olumlu bir etkisini tespit edemedik.

Hafif-orta derecede akut akciğer hasarı olan hastalarda, 3 gün boyunca intravenöz NAC tedavisi (40 mg/kg/gün), sistemik oksijenasyonu önemli ölçüde iyileştirdi, solunum desteği ihtiyacını azalttı ve ayrıca ölüm oranını azalttı, potansiyel olarak klinik sonuçları iyileştirir (34). Oksijenasyonu direkt olarak değerlendiremediğimiz bu çalışmada; entübasyon, mortalite, hastane ve yoğun bakımda yatış gün sayıları açısından gruplar arasında bir farklılık saptayamadık.

SONUÇ

COVID-19 nedeniyle 3. Basamak yoğun bakım yatışı olan hastalarda NAC tedavisi ölümü, hastane yatış ve yoğun bakım yatış gün sayısını etkilememiştir. Aynı zamanda inflamatuvar parametrelere ve böbrek fonksiyonlarına olumlu veya olumsuz bir etki göstermemiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çalışma üzerinde direkt ya da potansiyel etkisi olabilecek veya yanlılığa neden olabilecek herhangi bir ilişki yoktur. Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bilim kurulu çalışması, covid-19 (sars-cOV-2 enfeksiyonu) rehberi. https://www.fip.org/files/content/priorityareas/coronavirus/moresources/Turkey_SARSCoV2InfectionGuide.pdf. Erişim tarihi 14 Nisan 2020.
2. Uzun Ö, Çavdar C. COVID-19 ve akut böbrek hasarı. DEU Tıp Derg 2019;35(Özel Sayı 1):45-54.
3. Şit D, Kayabaşı H. SARS-CoV-2 ile İlişkili Akut Böbrek Hasarı. Dicle Tıp Dergisi. 2020;47(2): 498-50.
4. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP, Poljšak B, Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. Antioxidants (Basel). 2019;8(5):111.
5. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. Free Radic Res. 2018; 52: 751-762.
6. Ershad M, Najji A, Vearrier D. N Asetilsistein. [2020 Haz 28'de güncellendi]. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Ocak-. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/>

7. Roederer M, Ela SW, Staal FJ, Herzenberg LA. N-acetylcysteine: a new approach to anti-HIV therapy. AIDS Res Hum Retroviruses. 1992; 8: 209-217.
8. Liu Y, Yao W, Xu J, Qiu Y, Cao F, Li S, ve ark. The anti-inflammatory effects of acetaminophen and N-acetylcysteine through suppression of the NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes. Innate Immun. 2015;21:587-597.
9. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, Yarta K, Staniloae C, Williams M. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous Nacetylcysteine. Clin Immunol. 2020;219:108544.
10. Tark A. Inflammatory Regulation Effect of NAC on COVID-19 Treatment (INFECT- 19), 2020 [10 Mayıs 2021'de alıntılanmıştır]. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Tıp Kütüphanesi. Dan Uygun: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04455243>.
11. Wrotek S, Jędrzejewski T, Piotrowski J, Kozak W. (2016). N-Acetyl-L-cysteine exacerbates generation of IL-10 in cells stimulated with endotoxin in vitro and produces antipyresis via IL10 dependent pathway in vivo. Immunology Letters. 177: 1-5.
12. Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, Rogliani P, Matera MG. (2017). Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. Respiratory Research. 18(1): 26.
13. Prauchner CA. (2016). Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. Burns. 43 (3): 471-485.
14. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. (2007). Prevention of ifosfamide nephrotoxicity by N-acetylcysteine: clinical pharmacokinetic considerations. Can J Clin Pharmacol. 14: e246-e250.
15. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF. (2016). Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 164(6): 406-416.
16. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK. (2004). The value of Nacetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol. 15(2): 407-410.
17. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinicalmanagement-of-novel-cov>. Erişim tarihi: 10 Mayıs 2021.
18. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:1047-1055.
19. Geiler J, Michaelis M, Naczek P, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. Biochem Pharmacol. 2010;79(3):413-420.
20. Ho W, Douglas SD. Glutathione and N-Acetylcysteine suppression of human immunodeficiency virus replication in human Monocyte/ Macrophages in vitro. AIDS Res Hum Retroviruses. 1992;8 (7):1249-1253.
21. Mata M, Sarrion I, Armengot M, et al. Respiratory syncytial virus inhibits cilogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-Acetylcysteine. PLoS One. 2012;7(10): e48037.
22. Dominari A, Hathaway III D, Kapasi A, Paul T, Makkar SS, Castaneda V, ve ark. Bottom-up analysis of emergent properties of N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for COVID-19. World J Virol. 2021 March 25; 10(2): 34-52.
23. Porcu M, Urbano MR, Verri WA, Barbosa DS, Baracat M, Vargas HO, ve ark. Effects of adjunctive N-acetylcysteine on depressive symptoms: modulation by baseline high-sensitivity C-reactive protein, Psychiatry Res. 2018; 263: 268-274.
24. Zuin R, Palamidese A, Negrin R, Catozzo L, Scarda A, Balbinot M, High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, Clin. Drug Invest. 2005;25(6):401-8.
25. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study, Infect Dis (Lond). 2020; 52 (7): 498-505.
26. Zhang J, Yu M, Tong S, Liu LY, Tang LV. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. J. Clin. Virol. 2020;127:104392.
27. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. Immunol Lett. 2020;225:31-32.

28. Chiba T, Takahashi S, Sato N, vd. Fas aracılı apoptoz, insan T hücrelerinde hücre içi glutatyon tarafından modüle edilir. *Eur J Immunol* . 1996; 26 (5):1164-1169.
29. Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, Caza TN, Clair B, Bartos A, ve ark. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64 (9):2937-2946.
30. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Atar İ, Aytekin V, ve ark. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Türk Kardiyol Dern Ars*.2020;48(1):1-87.
31. 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):21.
32. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020; 97(6):1076-1082.
33. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, ve ark. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):204-215.
34. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, et al. N-Acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest*. 1994;105 (1):190-194.

Panik Bozukluğu Olan Bireylerde Kişilik Özellikleri ve Bilişsel Özelliklerin Değerlendirilmesi: Klinik ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması

Evaluation of Personality and Cognitive Traits in Individuals with Panic Disorder: Comparison of Clinical and Healthy Groups

Erkan KURU^{1*}, İlker ÖZDEMİR², Adnan Burak BİLGİÇ³

¹Özel Psikiyatri Kliniği, Ankara / TÜRKİYE

²Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Giresun / TÜRKİYE

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü İstanbul / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Panik bozukluk, beden duyumlarının kişisel felakete yol açacak şekilde yanlış yorumlanması sonucu gelişen, adaptif olmayan kaçınma ve güvenlik sağlayıcı davranışlarla pekişen ruhsal bir bozukluktur. Panik bozukluk, tüm kişilik özellikleri ile görülebilmekle birlikte, C kümesi kişilik özellikleri ile daha sık görülmektedir. Kişilik özellikleri, bilişsel özellikler ve anksiyete ilişkisinin belirlenmesi, hastaların terapi sürecine katkı sağlayabilir. Bu çalışmada, panik bozukluk şiddeti ile bilişsel özelliklerin ve kişilik özelliklerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 45 panik bozukluk tanılı birey ve 31 sağlıklı gönüllü katıldı. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, panik bozukluğu şiddet ölçeği, kişilik inanç ölçeği-kısa form, otomatik düşünceler ölçeği, fonksiyonel olmayan tutumlar ölçeği, durumluk ve süreklilik kaygı envanteri, Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Hasta grubunun tüm ölçek skorları, kontrol grubundan yüksekti. Hasta grubu, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek çekingen, bağımlı, pasif agresif, antisosyal, narsistik, paranoid ve borderline kişilik özellik skorlarına sahipti. Panik bozukluk şiddeti yüksek olan grupta çekingen, bağımlı, narsistik ve borderline kişilik özellikleri anlamlı düzeyde yüksekti.

Sonuç: Panik bozukluğu tanılı bireyler yüksek düzeyde olumsuz otomatik düşünce ve ara inançlara sahiptir. Anksiyete özellikleri dışlandığında, durumluk kaygı ile hiçbir kişilik özelliği korelasyon göstermezken, sürekli kaygı çekingen, bağımlı, borderline kişilik ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum kaygının, daha çok ara inançlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Kişilik özellikleri, panik bozukluk şiddeti yüksek bireylerde daha ön plandadır.

Anahtar kelimeler: Panik bozukluk, kişilik, otomatik düşünceler, fonksiyonel olmayan tutumlar.

ABSTRACT

Aim: Panic disorder is a mental disorder that develops as a result of catastrophic misinterpretation of bodily sensations which reinforced by non-adaptive avoidance and safety-providing behaviors. Although panic disorder can be seen with all personality beliefs, it is more common with cluster C personality beliefs. It can contribute to the therapy process of patients to determine the relationship between personality beliefs, cognitive process and anxiety. In this study, we aimed to examine the relationship between panic disorder severity and cognitive process and personality beliefs.

Material and Methods: Forty five individuals diagnosed with panic disorder and 31 healthy volunteers participated in the study. Sociodemographic data form, panic disorder severity scale, personality belief questionnaire-short form, automatic thoughts questionnaire, dysfunctional attitude scale, state - trait anxiety inventory, Beck depression inventory and Beck anxiety inventory were applied to the participants.

Results: All scale scores of the patient group were higher than the control group. The patient group had significantly higher avoidant, dependent, passive-aggressive, antisocial, narcissistic, paranoid and borderline personality beliefs scores compared to the healthy group. Avoidant, dependent, narcissistic and borderline personality beliefs were significantly higher in the group with high panic disorder severity.

Conclusion: Panic disorder have high levels of negative automatic thoughts and intermediate beliefs. When anxiety was excluded, no personality beliefs were correlated with state anxiety, while trait anxiety was associated with avoidant, dependent, borderline personality. Anxiety might be more related to intermediate beliefs. Personality beliefs are more prominent in individuals with high levels of panic disorder.

Keywords: Panic disorder, personality beliefs, automatic thoughts, dysfunctional attitudes.

GİRİŞ

Panik bozukluk (PB) korku ve kaçınma belirtilerine, otonomik, bedensel, zihinsel belirtilerin eşlik ettiği, tekrarlayan panik ataklarının görüldüğü bir ruhsal rahatsızlıktır (1). Panik atak ani başlayan ve bitişçi olan, birkaç dakika içinde sıkıntının maksimuma ulaşmış, en azından dakikalarca sürdüğü, yanı sıra bedensel belirtilerin de yaşandığı yoğun bir korku ve sıkıntı nöbetidir (2). PB, yaygınlığı artarak giden, genel sağlık sisteminde yeri önemli ölçüde artan bir ruhsal bozukluktur. PB, etiyojisinde biyolojik, genetik, psikososyal birçok değişkenin rolü olmakla birlikte, davranışsal ve bilişsel süreçlerle ilişkisi daha aşikârdır (1,2).

Bilişsel kurama göre, ruhsal hastalıkların temelinde dışsal olayların/durumların veya içsel uyaranların işlenmesinde kişilerin 'işlevsiz öznel değerlendirmeleri' (işlevsiz inançları) olduğu varsayılmaktadır. Bilişsel yapıda yer alan bu fonksiyonel olmayan inançlar bireyin düşüncesini biçimlemektedir ve belirli bilişsel çarpıklıklara yol açmaktadır. Bilişsel terapi biyolojik ve çevresel etkenlerin de dahil olduğu ve bilişsel-davranışçı tutumların etkileştiği bir nedenselliği kabul etmektedir (1-3).

Anksiyete bozukluklarının bilişsel modelinde, bilişsel bir şema veya inanç ile bilgi önyargılı biçimde işlenmektedir (Ya var olmayan bir tehlike var olarak değerlendirilir ya da olduğundan daha yüksek riskli olarak yanlış yorumlanır). Kişi bu tehlike ile baş etme yeteneğini yetersiz göyerek küçümsemektedir. Var olan bu anksiyete ile mücadele etmenin yolu o durumdan kaçmak olarak görülse de bu kaçınma davranışları anksiyetenin sürmesinde temel rol oynamaktadır. İnsanların korkularını, şiddet ve yoğunluk açısından yüksek gördükleri ve bu durumdan kaçındıkları, bunun da anksiyetenin artan seyrine neden olduğu ifade edilmektedir (2). Bilişsel terapi, kişilerin işlevsiz inanç ve bilişsel çarpıtmalar ile tehlikeye yönelik yaptıkları değerlendirmeleri fark etmelerini sağlayarak, bu süreçleri yeniden yapılandırmaya çalışır. Fonksiyonel olmayan şemalar ve bilişsel çarpıtmalar, bireylerde farklı klinik sonuçlara neden olabilmektedir (3). Olası riski büyük görme ve baş etme becerilerini yetersiz olarak değerlendirme bilişlerinin etkin olması anksiyete bozukluklarının temelinde yer almaktadır (1).

PB'nin bilişsel modelini, Goldstein ve Chambless 1978 yılında "korkudan korkma" şeklinde kavramlaştırılmıştır. Agorafobi üzerinden geliştirilen bu kuram, herhangi bir yerde panik atak geçirmeyi takiben, benzer ortamlarda panik atak ile ilgili koşullu korku meydana gelmekte olduğunu savunmaktadır (4). Clark ise 1986 yılında, panik atakların olağan endişelerin felaketleştirilmesini takiben geliştiğini belirtmiştir. Kaygıya neden olan duyuların yorumu tehdit edici olup, beraberinde beklentiler olumsuz seyir etmektedir. Örneğin sıradan bir çarpıntı, kalp krizi şeklinde yorumlanıp, kaygı düzeyini yükseltmekte, dolayısıyla fizyolojik semptomlarda artışa neden olmaktadır. Yanlış yorumlama ve fizyolojik tepkilerden oluşan kısır döngü, kronik bir hal almaktadır (5). Beck ve arkadaşları, PB'nin bilişsel teorisini daha da geliştirmiştir (6). Kısaca, PB bilişsel açıdan, fiziksel veya mental belirtilerin bireysel felaket göstergesi şeklinde hatalı değerlendirilmesi sonucu oluşmaktadır (7). Otomatik düşünceler, altta yatan adaptif olmayan varsayımlar, bilişsel çarpıtma ve uyumsuz inançlar bilişsel modelin odak noktalarıdır (8).

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), etkin, hızlı etkili ve yaygın uygulanan bir tedavi şeklidir (9). PB'nin bilişsel davranışçı tedavi sonuçlarında %75'e varan yanıtlar bildirilmektedir (10). Bilişsel terapi,

paniğin sıklığı ve korku korkusunu azaltmaktadır. BDT temel olarak işlevsiz, yanlış düşünceleri ortaya çıkarmayı ve sağlıklılarıyla yer değiştirmeyi amaçladığı için, bu düşüncelerin ve anksiyete ile ilişkisinin belirlenmesinin BDT alanına katkı yapacağı düşünülmektedir (11).

PB'nin kişilik özellikleri ve anksiyete düzeyi açısından anlaşılması da tedavi sürecinin kolaylaştırılmasına yardımcı olabilir. PB'de kişilik bozukluğu komorbiditesi, hastalığın daha sık ve şiddetli gözlenmesi, tedavi uyumunun azalması ve tedavi yanıtının düşmesi gibi pek çok olumsuz etkilere sahiptir (12). PB tüm kişilik özellikleri ile görülebilmekle birlikte, başta bağımlı kişilik olmak üzere, C kümesi kişilik özellikleri ile daha sık birliktelik göstermektedir (13).

Bu doğrultuda çalışmamızın amaçları: PB tanı bireylerde kişilik özellikleri, otomatik düşünceler ve uyumsuz ara inançların rolünü tespit etmek; kişilik özellikleri, otomatik düşünceler ve ara inançların, anksiyete düzeyleri ile ilişkisini incelemek; sağlıklı kontrol ile kişilik özellikleri açısından farklılıklar olup olmadığını değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOT

Çalışma planı

Araştırmamızın örneklemini ayaktan ruh sağlığı kliniklerine başvuran, klinik görüşmelerle tanısı DSM-5'e (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fifth edition) göre doğrulanan 45 ardışık PB tanı birey ile ruhsal bozukluk saptanmayan 31 sağlıklı gönüllü oluşturmaktaydı. Kontrol grubu klinikte çalışan, daha önceden psikiyatrik tanı/tedavi öyküsü olmayan, aktif psikopatoloji saptanmayan, çeşitli meslek gruplarından (tıp fakültesi öğrencileri, hemşirelik öğrencileri, psikoloji öğrencileri ve sosyal hizmet uzmanları) rastgele seçilmiştir. Kesitsel olarak planlanan çalışmamızda, tanı değerlendirmesi SCID-I (structured clinical interview for DSM-5) ile yapıldı. Katılımcılardan bilgilendirilmiş onamları alındı.

Araştırmaya dâhil olma kriterleri; 18-65 yaş aralığında olması ve yeterli düzeyde okuma-yazma becerisine sahip olması olarak belirlendi. Nöro-gelişimsel bozukluğa sahip olunması, süregelen bipolar bozukluk, psikotik bozukluk ve madde kullanım bozukluğu tanılarına sahip olunması ise çalışmaya dahil olmama kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmamız ile ilgili 13.12.2017 tarih ve 2017-13/2 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde yürütülmüştür.

Veri toplama araçları

Değerlendirme görüşmesinin ardından katılımcılara sosyodemografik veri formu, klinik değerlendirme ölçekleri ve bilişsel özellikleri değerlendirmek için ölçekler verildi. Klinik değerlendirme amacıyla; "Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PBŞÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Fonksiyonel Olmayan Tutumlar Ölçeği (FOTÖ), Otomatik Düşünceler Ölçeği (ODÖ), Kişilik İnanç Ölçeği-Kısa Form (PBQ-SF), Durum ve Süreklilik Kaygı Envanteri (STAI)" kullanılmıştır.

Sosyodemografik veri formu

Hastaların demografik ve klinik özelliklerini değerlendirmeye yönelik hazırlanmış formdur. Cinsiyet, yaş, meslek, medeni durum, gelir düzeyi, eğitim düzeyi, ailesel bilgi, suisid öyküsü, alkol-madde kullanımı, fiziksel hastalıkları, geçmişte ve mevcut psikiyatrik tedavileri ve diğer demografik bilgileri sorgulanmıştır.

Yarı yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I)

First ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olup (14) DSM-5'e göre ruhsal bozuklukların araştırılmasında kullanılmaktadır. Açık uçlu sorulardan oluşan görüşme de, sorular psikopatolojiyi bilen, deneyimli bir klinisyenin ayırıcı tanı sürecinde izleyeceği şekilde hazırlanmıştır. Görüşme sırasında görüşmeci, her yanıtı doğru kabul etmek zorunda olmayıp; dış kaynaklardan da bilgi edinebilir. SCID, sistematik ve bazı sorunların gözden kaçmasını engelleyecek şekilde düzenlenmiş olup, tanının daha güvenilir olmasını sağlar. Formun Türkçe uyarlaması Elbir ve arkadaşları tarafından (15) yapılmıştır.

Panik bozukluğu şiddeti ölçeği

PB'nin sıklık ve şiddetini, ataklar sırasındaki zorlantıyı, beklenti anksiyetesi şiddetini, agarofobik kaçınmayı, duyumlardan korku/kaçınmayı ve işlevsellikte bozulmayı ölçmek için, Shear ve ark. tarafından geliştirilmiştir (16). Türkçe uyarlaması Monkul ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (17). Ölçeğin kesme puanı 8 olarak belirlenmiştir (18).

Kişilik inanç ölçeği-kısa form

Beck ve arkadaşları tarafından kişilik bozuklukları için geliştirilen, belirli şemaları içermektedir (19). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Taymur ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (20).

Otomatik düşünceler ölçeği

Kişinin benliği ile ilgili olumsuz değerlendirmelerini ve bunların sıklığını ölçmek amacıyla Hollon ve Kendall tarafından 1980 yılında geliştirilmiştir (21). Aydın ve Aydın tarafından Türk toplumuna uyarlaması yapılmıştır (22). Ölçeğin alt boyutları "Kendine Yönelik Negatif Düşünceler (KYND)", "Şaşkınlık/Kaçma Fantezileri (ŞKF)", "Kişisel Uyumsuzluk ve Değişme İsteği (KUDİ)", "Yalnızlık/İzolasyon (Y)" ve "Ümitsizlik (Ü)".

Fonksiyonel olmayan tutumlar ölçeği

İşlevsiz inançları değerlendirmeyi hedefleyen ölçek, Weissman ve Beck (23) tarafından geliştirilmiştir. 40 maddeden oluşturulmuş, Likert tipi bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçekten alınan yüksek puan bireyin işlevsel olmayan tutumlarının şiddetini gösterir. Bu tutumlar, şemalar ile otomatik düşünceler arasında yer alan ara inançlar olarak değerlendirilebilir. Ölçeğin, Türkçe uyarlaması Şahin ve Şahin (24) tarafından yapılmış olup, "Mükemmeliyetçi Tutum (M)", "Onaylanma İhtiyacı (Oİ)", "Bağımsız Tutum (BT)" ve "Değişken Tutum (DT)" alt boyutları bulunmaktadır.

Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri

Bireyin mevcut durumuna bağlı hissettiği durumluk kaygı ile sürekli hissettiği kaygıyı değerlendirmek için Spielberger ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (25). Ölçeğin "Durumluk" ve "Sürekli" olmak üzere iki alt boyutu bulunmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini Öner ve Le Compte (26) yapmıştır.

Beck depresyon ölçeği

Depresyonda görülen semptomları değerlendirmek amacıyla oluşturulmuş öz bildirim ölçeğidir (27). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Hisli (28) tarafından yapılmıştır.

Beck anksiyete ölçeği

Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını belirlemeyi amaçlayan ölçek, 1988 yılında, Beck ve arkadaşları tarafından

geliştirilmiştir (29). Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy (30) tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizi için, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerinin -1,5 ile +1,5 aralığında olup olmamasına göre değerlendirilmiştir (31). Sürekli değişkenler normal dağılım göstermiştir. Bu nedenle bağımsız iki grup arasında nicel verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek T Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanılmıştır. Katılımcılara uygulanan ölçeklerin kendi aralarındaki ilişki düzeyi Pearson Korelasyon Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Anksiyetenin, kişilik özellikleri üzerindeki etkisini dışlamak için parsiyel korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlılık $p < 0,05$ şeklinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 45 PB tanılı ve 31 sağlıklı birey olmak üzere toplam 76 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaşları 18 ile 53, eğitim süreleri ise 5 ile 16 yıl arasında değişmekteydi. Hasta ve kontrol grupları sosyodemografik değişkenler açısından değerlendirildiğinde; gruplar cinsiyet, medeni durum, eğitim süresi, yaş, ek tıbbi hastalık, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve intihar girişim öyküsü açısından benzer iken, gelir düzeyleri açısından farklılık göstermekteydi (Tablo 1).

Tablo 1. Sosyodemografik değişkenler ve gruplar arası karşılaştırmaları

| | Hasta N (%) | Kontrol N (%) | Test istatistiği | P |
|--------------------------|----------------|------------------|---------------------|---------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 27 (60,0) | 24 (77,4) | $\chi^2=1,796$ | 0,180* |
| Erkek | 18 (40,0) | 7 (22,6) | | |
| Medeni hal | | | | |
| Evli | 20 (44,4) | 13 (41,9) | $\chi^2=0,000$ | 1,000* |
| Bekar | 25 (55,6) | 18 (58,1) | | |
| Gelir | | | | |
| 0-2000 | 22 (48,9) | 7 (22,6) | $\chi^2=18,718$ | <0,001* |
| 2001-5000 | 21 (46,7) | 10 (32,3) | | |
| 5001 ve üzeri | 2 (4,4) | 14 (45,2) | | |
| Ek tıbbi hastalık | | | | |
| Var | 36 (80,0) | 23 (74,2) | $\chi^2=0,100$ | 0,751* |
| Yok | 9 (20,0) | 8 (25,8) | | |
| Sigara | | | | |
| Var | 17 (37,8) | 12 (38,7) | $\chi^2=0,000$ | 1,000* |
| Yok | 28 (62,2) | 19 (61,3) | | |
| Alkol | | | | |
| Var | 6 (13,3) | 8 (25,8) | $\chi^2=1,161$ | 0,281* |
| Yok | 39 (86,7) | 23 (74,2) | | |
| İntihar | | | | |
| Var | 2 (4,4) | 1 (3,2) | $\chi^2=0,071$ | 0,790* |
| Yok | 43 (95,6) | 30 (96,8) | | |

| | Hasta (Ortalama \pm SS) | Kontrol (Ortalama \pm SS) | P |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------|---------|
| Yaş | 29,22 \pm 8,28 | 31,12 \pm 7,62 | 0,312** |
| Eğitim yılı | 12,71 \pm 3,13 | 13,45 \pm 1,98 | 0,211** |

*Ki Kare Testi

**Bağımsız İki Örnek T Testi

χ^2 : Ki-kare test istatistiği

N: Sayı

Gruplar ölçek skorları açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunun ortalama ölçek skorları PBQ-SF şizoid alt boyutu hariç tüm alanlarda kontrol grubundan yüksekti. Bu farklılık FOTÖ mükemmeliyetçi tutum, onaylanma ihtiyacı ve bağımsız tutum alt

boyutları ile PBQ-SF obsesif-kompulsif, histriyonik ve şizoid alt boyutları haricindeki tüm ölçek ve alt boyut skorlarında anlamlı düzeye ulaşmıştı (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubunda PBQ-SF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyon yönü ve düzeyi incelendiğinde; Hasta grubunda, PBŞÖ bağımlı, obsesif, paranoid ve borderline kişilik alt boyutları ile pozitif yönlü, anlamlı düzeyde korelasyon sergilemekteyken, kontrol grubunda hiçbir alt ölçekte korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda, BAÖ bağımlı, çekingen ve borderline kişilik alt boyutlarıyla pozitif yönde, anlamlı korelasyon göstermekteyken, kontrol grubunda obsesif ve histriyonik kişilik alt ölçekleri ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. Hasta grubunda, STAI-Durumluk, çekingen, antisosyal, narsistik, şizoid, paranoid, borderline kişilik alt boyutlarıyla pozitif yönde, anlamlı korelasyon göstermekteyken, kontrol grubunda hiçbir alt ölçekte korelasyon saptanmamıştır. FOTÖ toplam skor ve mükemmeliyetçi tutum alt ölçeği, tüm kişilik alt boyutları ile pozitif yönlü, anlamlı düzeyde korelasyon göstermekteydi. FOTÖ onaylanma ihtiyacı alt boyutu, şizoid kişilik alt boyutu haricindeki tüm alt boyutlarla pozitif yönlü, anlamlı düzeyde korelasyon göstermekteydi. FOTÖ bağımsız tutum alt boyutu, pasif agresif ve antisosyal kişilik alt boyutu haricindeki tüm alt boyutlarla pozitif yönlü, anlamlı düzeyde korelasyon göstermekteydi (Tablo 3).

Anksiyetenin, kişilik özellikleri üzerindeki etkisini dışlamak için yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda, hasta grubunda, PBŞÖ, bağımlı ve borderline kişilik alt boyutları ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon göstermekteydi (Tablo 4).

Hasta grubunda PBŞÖ median değeri 15'ti. Hastalar, PBŞÖ median değerine göre iki gruba ayrıldıklarında ve kişilik özelliklerine göre karşılaştırıldıklarında, PBŞÖ <15 olan grup, PBŞÖ ≥ 15 olan gruba göre kişilik özellikleri farklılık göstermekteydi. (Tablo 5).

Tablo 2. Gruplara göre ölçek skorlarının karşılaştırılması

| | Ölçek | Hasta | Kontrol | p |
|------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------|
| | | (Ortalama ± SS) | (Ortalama ± SS) | |
| | PBŞÖ | 15,06 ± 5,79 | 0,90 ± 1,88 | <0,001* |
| | BAÖ | 32,68 ± 14,14 | 8,22 ± 6,43 | <0,001 |
| | BDÖ | 19,95 ± 10,87 | 7,45 ± 5,38 | <0,001 |
| ODÖ | Toplam | 71,35 ± 28,36 | 48,70 ± 19,55 | <0,001 |
| | KYND | 21,00 ± 9,17 | 14,61 ± 6,29 | <0,001 |
| | ŞKF | 15,51 ± 6,89 | 10,09 ± 4,25 | <0,001 |
| | KUDİ | 8,46 ± 3,44 | 6,00 ± 2,60 | <0,001 |
| | Y | 10,11 ± 4,17 | 6,96 ± 2,99 | <0,001 |
| FOTÖ | Ü | 9,62 ± 3,95 | 6,03 ± 3,04 | <0,001 |
| | Toplam | 132,82 ± 34,24 | 115,67 ± 30,17 | 0,027 |
| | M | 47,68 ± 18,17 | 40,90 ± 14,98 | 0,091 |
| | Oİ | 42,04 ± 11,48 | 37,67 ± 9,21 | 0,082 |
| | BT | 20,35 ± 5,87 | 18,22 ± 6,11 | 0,131 |
| ST | DT | 18,22 ± 4,32 | 15,38 ± 3,98 | 0,005 |
| | Durumluk | 46,64 ± 11,20 | 36,06 ± 10,13 | <0,001 |
| PBQ-SF | Sürekli | 51,82 ± 8,92 | 42,29 ± 9,18 | <0,001 |
| | Çekingen | 13,08 ± 5,73 | 8,93 ± 4,85 | 0,002 |
| | Bağımlı | 9,00 ± 5,33 | 4,45 ± 3,30 | <0,001 |
| | Pasif-Agresif | 12,26 ± 5,71 | 8,90 ± 4,55 | 0,008 |
| | Obsesif-Kompulsif | 12,24 ± 6,33 | 10,16 ± 5,17 | 0,134 |
| | Antisosyal | 9,37 ± 7,10 | 6,51 ± 4,35 | 0,033 |
| | Narsistik | 8,24 ± 5,46 | 5,70 ± 4,54 | 0,037 |
| | Histriyonik | 6,40 ± 5,65 | 5,83 ± 5,09 | 0,659 |
| | Şizoid | 11,28 ± 5,95 | 11,96 ± 5,59 | 0,618 |
| | Paranoid | 11,51 ± 6,62 | 7,41 ± 4,68 | 0,002 |
| Borderline | 10,31 ± 5,40 | 5,67 ± 4,07 | <0,001 | |

SS: Standart Sapma
Bağımsız İki Örnek T Testi

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında PBQ-SF ile diğer ölçeklerin korelasyonları

| | | FOTÖ | | | | | | | STAI | | | | |
|---------|--------|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|
| | | PBŞÖ | ODÖ | Toplam | M | Oİ | BT | DT | Durumluk | Sürekli | BDÖ | BAÖ | |
| Hasta | PBQ-SF | Çekingen | 0.287 | 0.274 | 0.686** | 0.675** | 0.585** | 0.545** | 0.215 | 0.306* | 0.455** | 0.297* | 0.250 |
| | | Bağımlı | 0.508** | 0.405** | 0.676** | 0.603** | 0.621** | 0.520** | 0.348* | 0.256 | 0.580** | 0.402** | 0.445** |
| | | Pasif-agresif | 0.228 | 0.295* | 0.407** | 0.401** | 0.304* | 0.251 | 0.292 | 0.246 | 0.222 | 0.192 | 0.114 |
| | | Obsesif | 0.303* | 0.248 | 0.624** | 0.668** | 0.594** | 0.339* | -0.037 | 0.220 | 0.358* | 0.270 | 0.219 |
| | | Antisosyal | 0.150 | 0.324* | 0.477** | 0.522** | 0.420** | 0.263 | -0.007 | 0.296* | 0.194 | 0.167 | 0.202 |
| | | Narsistik | 0.135 | 0.265 | 0.460** | 0.510** | 0.387** | 0.312* | -0.102 | 0.344* | 0.260 | 0.259 | 0.191 |
| | | Histriyonik | 0.149 | 0.340* | 0.567** | 0.594** | 0.526** | 0.340* | 0.080 | 0.261 | 0.321* | 0.215 | 0.284 |
| | | Şizoid | 0.205 | 0.411** | 0.363* | 0.428** | 0.254 | 0.336* | -0.118 | 0.342* | 0.311* | 0.266 | 0.203 |
| | | Paranoid | 0.310* | 0.394** | 0.568** | 0.587** | 0.495** | 0.469** | -0.003 | 0.337* | 0.326* | 0.276 | 0.172 |
| | | Borderline | 0.459** | 0.494** | 0.647** | 0.608** | 0.532** | 0.587** | 0.289 | 0.334* | 0.608** | 0.374* | 0.435** |
| Kontrol | PBQ-SF | Çekingen | -0,065 | 0,556** | 0,620** | 0,719** | 0,335 | 0,392* | 0,558** | 0,234 | 0,541** | 0,401* | 0,254 |
| | | Bağımlı | -0,078 | 0,464** | 0,503** | 0,546** | 0,413* | 0,168 | 0,435* | 0,204 | 0,362* | 0,344 | 0,131 |
| | | Pasif-agresif | -0,164 | 0,592** | 0,413* | 0,506** | 0,313 | 0,125 | 0,304 | 0,282 | 0,429* | 0,430* | -0,015 |
| | | Obsesif | 0,272 | 0,472** | 0,686** | 0,730** | 0,503** | 0,458** | 0,431* | 0,206 | 0,586** | 0,324 | 0,477** |
| | | Antisosyal | -0,063 | 0,311 | 0,361* | 0,456** | 0,280 | 0,053 | 0,236 | 0,287 | 0,323 | 0,164 | -0,019 |
| | | Narsistik | 0,059 | 0,127 | 0,549** | 0,543** | 0,485** | 0,282 | 0,549** | 0,200 | 0,126 | 0,068 | 0,136 |
| | | Histriyonik | 0,234 | 0,303 | 0,645** | 0,666** | 0,592** | 0,368* | 0,453* | -0,008 | 0,294 | 0,175 | 0,383* |
| | | Şizoid | 0,139 | 0,640** | 0,219 | 0,396* | -0,034 | 0,137 | 0,060 | 0,314 | 0,542** | 0,373* | 0,086 |
| | | Paranoid | -0,297 | 0,333 | 0,435* | 0,533** | 0,195 | 0,303 | 0,325 | 0,186 | 0,404* | 0,352 | 0,030 |
| | | Borderline | 0,043 | 0,652** | 0,431* | 0,565** | 0,214 | 0,210 | 0,267 | 0,205 | 0,533** | 0,379* | 0,264 |

Pearson Korelasyon Testi

*p<0,05

**p<0,01

Tablo 4. BAÖ kontrolünde hasta ve kontrol gruplarında PBŞÖ, ODÖ, FOTÖ ve STAI ile PBQ-SF parsiyel korelasyonları

| | | FOTÖ | | | | STAI | | | | | |
|---------|--------|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
| | | PBŞÖ | ODÖ | Toplam | M | Oİ | BT | DT | Durumluk | Sürekli | |
| Hasta | PBQ-SF | Çekingen | 0,116 | 0,120 | 0,660** | 0,642** | 0,554** | 0,532** | 0,224 | 0,229 | 0,362* |
| | | Bağımlı | 0,346* | 0,217 | 0,644** | 0,550** | 0,590** | 0,510** | 0,378* | 0,140 | 0,463** |
| | | Pasif-agresif | 0,134 | 0,229 | 0,376* | 0,366* | 0,270 | 0,230 | 0,296 | 0,197 | 0,136 |
| | | Obsesif | 0,166 | 0,107 | 0,595** | 0,638** | 0,566** | 0,316* | -0,040 | 0,142 | 0,255 |
| | | Antisosyal | 0,047 | 0,285 | 0,455** | 0,502** | 0,397** | 0,245 | -0,008 | 0,258 | 0,119 |
| | | Narsisistik | 0,-0,66 | 0,138 | 0,420** | 0,468** | 0,347* | 0,287 | -0,107 | 0,282 | 0,137 |
| | | Histriyonik | -0,002 | 0,269 | 0,542** | 0,568** | 0,501** | 0,320* | 0,081 | 0,205 | 0,246 |
| | | Şizoid | 0,028 | 0,326 | 0,314* | 0,377* | 0,203 | 0,312* | -0,124 | 0,278 | 0,196 |
| | | Paranoid | 0,171 | 0,296 | 0,533** | 0,550** | 0,460** | 0,452** | -0,005 | 0,270 | 0,209 |
| | | Borderline | 0,298* | 0,360* | 0,612** | 0,559** | 0,492** | 0,582** | 0,309* | 0,239 | 0,517** |
| Kontrol | PBQ-SF | Çekingen | -0,065 | 0,535** | 0,590** | 0,700** | 0,264 | 0,309 | 0,525** | 0,258 | 0,495** |
| | | Bağımlı | -0,161 | 0,451* | 0,512** | 0,550** | 0,397* | 0,112 | 0,418* | 0,214 | 0,342 |
| | | Pasif-agresif | -0,178 | 0,606** | 0,491** | 0,574** | 0,348 | 0,170 | 0,320 | 0,282 | 0,487** |
| | | Obsesif | 0,059 | 0,442* | 0,585** | 0,657** | 0,387* | 0,238 | 0,356 | 0,267 | 0,475** |
| | | Antisosyal | -0,061 | 0,320 | 0,432* | 0,520** | 0,313 | 0,081 | 0,251 | 0,286 | 0,370* |
| | | Narsisistik | -0,006 | 0,104 | 0,565** | 0,544** | 0,474** | 0,254 | 0,537** | 0,211 | 0,074 |
| | | Histriyonik | 0,065 | 0,254 | 0,565** | 0,598** | 0,519** | 0,182 | 0,392* | 0,017 | 0,150 |
| | | Şizoid | 0,111 | 0,637** | 0,204 | 0,401* | -0,075 | 0,106 | 0,039 | 0,321 | 0,564** |
| | | Paranoid | -0,354 | 0,333 | 0,490** | 0,583** | 0,200 | 0,360 | 0,330 | 0,188 | 0,436* |
| | | Borderline | -0,096 | 0,636** | 0,357* | 0,518** | 0,122 | 0,063 | 0,210 | 0,230 | 0,481** |

Pearson Korelasyon Testi

*p<0,05

**p<0,01

Tablo 5. Panik bozukluk şiddetine göre PBQ-SF skorlarının karşılaştırılması

| Ölçek | PBŞÖ < 15 | PBŞÖ ≥ 15 | P |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| | N:21 (Ortalama ± SS) | N:24 (Ortalama ± SS) | |
| Çekingen | 11,33 ± 4,93 | 14,62 ± 6,04 | 0,050 |
| Bağımlı | 6,09 ± 3,57 | 11,54 ± 5,36 | <0,001 |
| Pasif-Agresif | 11,23 ± 5,54 | 13,16 ± 5,81 | 0,263 |
| Obsesif-Kompulsif | 10,57 ± 5,67 | 13,70 ± 6,64 | 0,098 |
| Antisosyal | 8,33 ± 7,49 | 10,29 ± 6,77 | 0,362 |
| Narsisistik | 5,86 ± 4,95 | 8,48 ± 5,21 | 0,028 |
| Histriyonik | 4,76 ± 4,43 | 7,83 ± 6,27 | 0,623 |
| Şizoid | 9,52 ± 5,92 | 12,83 ± 5,65 | 0,062 |
| Paranoid | 9,47 ± 6,45 | 13,29 ± 6,36 | 0,053 |
| Borderline | 7,52 ± 4,21 | 12,75 ± 5,20 | <0,001 |

N: Sayı

SS: Standart Sapma

Bağımsız İki Örnek T Testi

TARTIŞMA

PB tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin, sosyodemografik özellikler, kaygı düzeyleri, bilişsel özellikler ve kişilik özelliklerini inceleyen çalışmamızda, hasta grubunun ortalama PBŞÖ, BAÖ, BDÖ, STAI, ODÖ ölçek skorları tüm alanlarda kontrol grubundan yüksek (PBQ-SF şizoid alt boyutu hariç) ve tüm alt ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. FOTÖ toplam ve değişken tutum alt boyutları ile PBQ-SF, çekingen, bağımlı, pasif-agresif, antisosyal, narsisistik, paranoid ve borderline kişilik alt boyutları hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı olarak farklıydı. Anksiyete düzeyleri ile olumsuz otomatik düşüncelerin

ilişkili olduğu, yüksek anksiyete düzeylerinin, olumsuz otomatik düşünce sıklığı ve şiddetine paralel seyir gösterdiği birçok çalışmada vurgulanmıştır (32,33). PB'de özellikle beden algısıyla ilgili katastrofik düşüncelerin yaygın olduğu bilinmektedir (34). PB'ye sahip bireyler, endişe verici bir durumla karşılaştıklarında veya belirsiz bir bedensel duyum algıladıklarında, bu durumu yanlış ve felaketleştirici yorumlar ortaya koyarlar (35). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olumsuz otomatik düşünceler, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Ara inançlar, otomatik düşüncelerle temel inançlar arasında yer alan, bireyin sıkıntı verici temel inançları ile baş etmek amacıyla geliştirmiş olduğu inançlar, kurallar ve sayılılardır. PB'de ara inançlarla ilgili literatürdeki veriler sınırlı olmakla birlikte, özellikle tehlikelilik düşüncesi ile ilgili olumsuz bilişlere ve buna bağlı gelişen adaptif olmayan kurallara ve sayılılara vurgu yapılmaktadır ve PB'de sık karşılaşılan kaçınma ve güvenlik sağlayıcı davranışların altında yatan nedenlerin de bu uyumsuz biliş ve kurallarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (7-36). Çalışmamızda ara inançları FOTÖ ile değerlendirdik ve literatürle uyumlu şekilde PB grubunda toplam skor ve DT alt boyutunda anlamlı düzeyde yüksek skorlar elde ettik.

Literatürde PB'nin tüm kişilik bozukluklarına eşlik edebilmekle birlikte en sık eşlik ettiği kişilik bozukluklarının C kümesi kişilik bozuklukları olduğu ve bunu borderline ve histriyonik kişilik bozukluklarının takip ettiği belirtilmektedir (13). Farklı çalışmalarda PB'nin hemen hemen tüm kişilik özellikleri ile ilişkili olabileceğini ve PB tedavisinin, başta bağımlı kişilik olmak üzere, bazı olumsuz kişilik özelliklerinde de düzelmelere yol açabileceğini vurgulamaktadır (12-37). Bu nedenle PB'de kişilik özelliklerinin araştırılması ayrı önem arz etmektedir. Çalışmamızda PB grubu, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek çekingen, bağımlı, pasif-agresif, antisosyal, narsistik, paranoid ve borderline kişilik özellik skorlarına sahipti.

PB'de kişilik bozukluğu komorbiditesi, hastalık şiddetini ve tedavi seyrini olumsuz etkilemektedir (12). Çalışmamızda katılımcıları PB şiddetine göre gruplandırdığımızda, yüksek PB şiddetine sahip

grubun anlamlı düzeyde yüksek çekingen, bağımlı, narsistik ve borderline kişilik özelliklerine sahip olduğunu gözlemledik. Bu durum belirtilerin şiddeti ile bu kişilik özellikleri arasında bir ilişki olabileceğini de düşündürmüştür.

Ayrıca anksiyete özellikleri dışlandığında, durumluk kaygı ile hiçbir kişilik özelliği arasında korelasyon gözlenmezken, sürekli kaygının çekingen, bağımlı, borderline kişilik alt ölçekleriyle ilişkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda da ağırlıklı olarak C kümesi kişilik ile pozitif korelasyon göstermesi, literatürü destekleyen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. C kümesi kişilik bozukluklarına sahip bireylerin kaygı bozukluklarına benzer nitelikte ve kaygı bozukluklarından şiddetli düzeyde bilişsel çarpıtmalara ve işlevsel olmayan tutumlara sahip olduğu belirtilmektedir (38). Çalışmamızda PB'de görülen otomatik düşünce ve ara inançların, birçok kişilik özelliği ile pozitif yönlü korelasyon göstermesi de bu veriyi destekleyen diğer bir bulgudur. Özellikle çekingen, bağımlı, borderline kişilik özellikleri ile PB'nin benzer bilişsel süreçlere sahip olması, bu kişilik özelliklerine sahip bireylerde daha sık ve şiddetli PB görülme nedeni olabilir. Bu bulgunun yeni araştırmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Bununla birlikte, anksiyete dışlandığında, PB hastalarının, kişilik özellikleri ile otomatik düşüncelerinin ilişkisi ortadan kalkarken, ara inançlarla olan ilişkisinin tüm kişilik özelliklerinde devam etmesi, bu hastalarda kaygının daha çok ara inançlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Kapsamlı araştırmalarla desteklenmeye ihtiyacı olan bu bilgi, hastaların terapi süreçlerinde önem arz edebilir.

SONUÇ

PB tanılı bireyler sağlıklı bireylere kıyasla yüksek düzeyde olumsuz otomatik düşünce ve ara inançlara sahiptir. PB tanılı bireylerde gözlenen kişilik özellikleri, PB şiddeti ile paralellik göstermekte olup, sürekli kaygı durumu ile koreledir. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri, benzer bilişsel süreçlere sahip olmaları olabilir. Çalışmamız, PB'deki kişilik özelliklerinin, anksiyete belirtileri dışlandığında, daha çok ara inançlarla ilişkili olabileceğini de düşündürmüştür. Çalışmamız, PB'de kişilik özellikleri ile otomatik düşünce ve ara inançları inceleyen araştırmaların az olması nedeniyle önem arz edebilir. Literatürde bu alanda oldukça sınırlı sayıda araştırma yapıldığı gözlenmiştir (39). PB ve kişilik bozukluklarının sık birliktelik göstermesi ve tedaviyi olumsuz etkilemesi nedeniyle elde ettiğimiz bulgular özellikle terapi hedefleri açısından da değerlendirilebilir. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında tek merkezli olması, katılımcı sayısının düşük olması, eş tanıların araştırılmamış olması ve kesitsel bir araştırma olması sayılabilir. Elde ettiğimiz bulguların geniş katımlı ve çok merkezli yeni araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Clark DA, Beck AT. Cognitive therapy of anxiety disorders: Science and practice, NewYork, Guilford Press, 2011.
- Rachman S. Fear of contamination. Behav Res Ther. 2004;42:1227-55.
- Beck AT, Emery G. Anksiyete Bozuklukları ve Fobiler, Bilişsel Bir Bakış Açısı (dizi edt: T Özakkaş). İstanbul, Litera Yayıncılık, 2011.
- Goldstein AJ, Chambless DL. A Reanalysis of Agoraphobia. Behav Ther. 1978;9:47-59.
- Clark DM. A Cognitive Approach to Panic. Behav Res Ther. 1986;24:461-70.
- Beck AT, Emery G, Greenberg RL. Anxiety disorders and phobias. New York: Basic Books, 1985.
- Casey LM, Oei TPS, Newcombe PA. An integrated cognitive model of panic disorder: The role of positive and negative cognitions. Clin Psychol Rev. 2004;24:529-55.

- Leahy RL, Holland SJ, McGinn LK. Treatment plans and interventions for depression and anxiety disorders. NewYork, Guilford Press, 2011.
- King ALS, Valença AM, Melo-Neto VLD, Freire RC, Mezzasalma MA, Nardi AE. Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. Sao Paulo Med J. 2011;129:325-33.
- Clark DM. Panic disorder: From theory to therapy. In P. M. Salkovskis (Ed.), Frontiers of Cognitive Therapy. Guilford Press, 1996. page:318-44.
- Flannery-Schroeder EC, Kendall PC. Group and individual cognitive behavioral treatments for youth with anxiety disorders: a randomized clinical trial. Cogn Ther Res. 2000;24:251-78.
- Hoffman SG, Shear MK, Barlow DH, Gorman JM, Hersherberger D, Patterson M, et al. Effects of panic disorder treatments on personality disorder characteristics. Depress Anxiety.1998;8:14-20.
- Flick SN, Roy-Byrne PP, Cowley DS, Shores MM, Dunner, DL. DSM-III-R personality disorders in a mood and anxiety disorders clinic: prevalence, comorbidity, and clinical correlates. J Affect Disord. 1993;27:71-9.
- First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. Structured clinical interview for DSM-5, clinician version (SCID-5-CV). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2015.
- Elbir M, Alp Topbaş O, Bayad S, Kocabaş T, Topak Z, Çetin Ş, et al. Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. Türk Psikiyatri Derg. 2019;30:51-6.
- Shear MK, Rucci P, Williams J, Frank E, Grochocinski V, Vander Bilt J, et al. Reliability and validity of the Panic Disorder Severity Scale: Replication and extension. J Psychiatr Res. 2001;35:293-6.
- Monkul ES, Tural U, Onur E, Fidaner H, Alkın T, Shear MK. Panic Disorder Severity Scale: reliability and validity of the Turkish version. Depress Anxiety. 2004;20:8-16.
- Houck PR, Spiegel DA, Shear MK, Rucci P. Reliability of the self-report version of the panic disorder severity scale. Depress Anxiety. 2002;15:183-5.
- Butler AC, Beck AT, Cohen LH. The Personality Belief Questionnaire-Short Form: development and preliminary findings. Cogn Ther Res. 2007;31:357-70.
- Taymur İ, Turkcapar MH, Orsel S, Sargin E, Akkoyunlu S. Validity and reliability of the Turkish Version of the Personality Belief Questionnaire-Short Form (PBQ-STF) in the university students. J Clin Psychiatry. 2011;14:199-209.
- Hollon S, Kendal P. Cognitive self-statement in depression: Clinical validation of an automatic thoughts questionnaire. Cogn Ther Res. 1980;4:383-95.
- Aydın G, Aydın O. Otomatik düşünceler ölçeğinin geçerlik ve güvenilirliği. Psikoloji Dergisi. 1990;7:51-5.
- Weissman AN, Beck AT. Development and validation of the Dysfunctional Attitude Scale: A preliminary investigation. Paper Presented at the Annual Meeting of the American Educational Research Association. p33, 27-31 March 1978. Toronto, Canada.
- Şahin NH, Şahin N. How dysfunctional are the dysfunctional attitudes in another culture? Br J Clin Psychol. 1992;65:17-26.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for State-Trait Anxiety Inventory. California, Consulting Psychologist Press, 1970.
- Öner N, Le Compte A. Durumluk Sürekli Anksiyete Envanteri El Kitabı. İstanbul, Bogaziçi Üniversitesi Yayınları, 1988.
- Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory (BDI). Arch Gen Psychiatry, 1961;4:561-71.
- Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. Psikoloji Dergisi, 1988;6:118-22.
- Beck AT, Epstein N, Brown G. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 1988;56:893-7.
- Ulusoy M. Beck Anksiyete Envanteri: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. İstanbul: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1993.
- Tabachnick BG, Fidell LS. Using Multivariate Statistics (6th ed.). Boston, MA: Pearson, 2013.
- Pirbaglou M, Cribbie R, Irvine J, Radhu N, Vora K, Ritvo P. Perfectionism, Anxiety, and Depressive Distress: Evidence for the Mediating Role of Negative Automatic Thoughts and Anxiety Sensitivity. J Am Coll Health. 2013;61:477-83.
- Calvete E, Connor-Smith JK. Automatic thoughts and psychological symptoms: A cross-cultural comparison of American and Spanish students. Cogn Ther Res. 2005;29:201-17.

34. Salkovskis PM, Clark DM, Hackmann A. Treatment of panic attacks using cognitive therapy without exposure or breathing retraining. *Behav Res Ther.* 1991;29:161-6.
35. Wenzel A, Sharp IR, Brown GK, Greenberg RL, Beck AT. Dysfunctional beliefs in panic disorder: The panic belief inventory. *Behav Res Ther.* 2006;44:819-33.
36. Hofmann SG, Suvak MK, Barlow DH, Shear MK, Meuret AE, Rosenfield D, et al. Preliminary evidence for cognitive mediation during cognitive behavioral therapy for panic disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2007;75:374-9.
37. Starcevic V, Uhlenhuth EH. Personality dimensions in panic disorder before and after effective treatment. *Anxiety.* 1996;2:87-104.
38. Nordahl HM, Stiles TC. The specificity of cognitive personality dimensions in cluster C personality disorders. *Behav Cogn Psychother.* 2000;28:235-46.
39. Mutlu E. Panik Bozukluğun Klinik Bulguları ile Kişilik Özelliklerinin Bilişsel Yönü Arasındaki İlişki. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2019.

Çocuklarda D Vitamini Düzeylerinin Bazı Faktörler Açısından İncelenmesi

Examining of Vitamin D Levels in Children in Terms of Some Factors

Mehmet ÖZDİN^{1*}, Durhasan MUNDAN²

¹Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya / TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa/TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: D vitamini yetersizliği, bebekleri ve adölesanları etkileyen sağlık problemi olarak bilinmektedir. Bu çalışmada, Sakarya eğitim ve araştırma hastanesine kayıt yaptıran 0-18 yaş arası çocuklarda D vitamini düzeylerinin incelenmesi amaçlandı. Bununla birlikte D vitamini seviyesinin yaş, cinsiyet, yıl ve mevsim faktörlerine göre istatistik bakımından önemli bir farkın olup olmadığı belirlendi.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya, Çocuk Hastalıkları Polikliniği'ne 01.03.2018-01.03.2021 yılları arasında başvuran 784 hasta çocuk dahil edildi. Bu çalışmada, hastane laboratuvarımızda çocukların yaş, cinsiyet, yıl ve mevsim faktörlerine göre D vitamini değerleri tespit edildi. Veriler, SPSS 26.0 paket programı ile student t testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi kullanarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaneye gelen 784 hastanın 337'si erkek, 447'si kız çocuklarından oluşmaktadır. Kızlarda serum D vitamini düzeyi 37,58±9,86ng/mL, erkeklerde ise 37,18±10,58ng/mL olarak hesaplandı. Serum D vitamini düzeyi ortalama 37,41±10,15 ng/mL olarak bulundu. Kış aylarında D vitamini yetersizliğinin görülme sıklığı %33,76±11,83ng/mL iken, yaz aylarında ise %37,35±11,68ng/mL olarak tespit edildi. D vitamini düzeyleri sadece yıl faktörü açısından önemli (p<0.001) bulundu. Fakat cinsiyet, yaş ve mevsime göre anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Hastanemize başvuran çocuklarda D vitamini yetersizliği tespit edildi. Cinsiyet, yaş, yıl ve mevsim faktörlerine göre çocuklarda D vitamini düzeylerinin farklı seviyelerde değişiklik gösterdiği sonucuna ulaşıldı. D vitamini seviyelerinin düşük olması, birçok kronik hastalık ile ilişkili olduğundan D vitamini düzeylerinin belirlenmesi ile bu hastalıkların erken teşhisi hakkında ön bilgi elde edilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet, çocuk, D vitamini, yaş, mevsim

ABSTRACT

Aim: Vitamin D deficiency is known as a health problem affecting infants and adolescents. In this study, we aimed to examine vitamin D levels in children aged 0-18 years, who were enrolled in Sakarya training and research hospital. In addition, it was investigated whether there was a statistically significant difference in vitamin D level according to age, gender, year and season factors.

Materials and Methods: In this study, 784 children who applied to the pediatric outpatient clinic between 01.03.2018 and 01.03.2021 were included. In this study, vitamin D values of children were determined in our laboratory according to age, gender, year and season factors. Data were analyzed using SPSS 26.0 package program, student t test and One-WayAnova.

Results: Of the 784 patients who came to the hospital, 337 were boys and 447 were girls. Serum vitamin D level was calculated as 37.58±9.86 ng/mL in girls and 37.18±10.58 ng/mL in boys. The mean serum vitamin D level was 37.41±10.15 ng/mL. The incidence of vitamin D deficiency was found to be 33.76%±11.83 ng/mL in winter, and 37.35±11.68 ng/mL in summer months. Vitamin D levels were found to be significant only in terms of the year factor (p<0.001). However, no significant difference was found according to gender, age and season (p>0.05).

Conclusion: Vitamin D deficiency was detected in children admitted to our hospital. It was concluded that vitamin D levels in children varied at different levels according to gender, age, year and season factors. Since low vitamin D levels are associated with many chronic diseases, preliminary information about the early diagnosis of these diseases can be obtained by determining vitamin D levels.

Keywords: Child, age, gender, season, vitamin D.

*Mehmet ÖZDİN

Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Sakarya / TÜRKİYE
E-mail: drmozdin33@gmail.com
ORCID: 0000 0007 3077 7171

GİRİŞ

D vitamini; vücutta steroid yapıya sahip kalsiyum-fosfor metabolizması üzerine etki gösteren bir hormondur. D vitamini besinler ile alındığı gibi, güneş ışınlarındaki ultraviyole B etkisi ile deriden sentezlenen ve biyolojik olarak önemli bir vitamindir. Yapısı ve özellikleri ile A vitaminine benzemekle beraber, yağda çözünebilen ve kanda taşıyıcı proteine bağlanarak dokulara taşınmaktadır. D vitamininin etkisi, kemik doku üzerinedir. Kemik dokuda mineralizasyonu sağlar. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda vücuttaki birçok dokuda D vitamininin bağlandığı reseptörler tespit edilmiştir. Dolayısı ile birçok hastalık ile bağlantılı olabileceği sonucuna varılmıştır. D vitamin yetersizliği durumlarında kemik dokudaki mineralizasyonun bozulması yanında otoimmün hastalıklar, diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar, multipl skleroz, romatoid artrit ve kanser dâhil birçok hastalığın ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (1,2).

Yetersiz D vitamini; osteoporoz, osteomalazi ve kemiklerdeki kırık riski artışı vb. problemlere neden olmaktadır. D vitamini seviyelerinin düşük olması, birçok kronik hastalıklar ile ilişkilidir. D vitamininin ana kaynağı olan güneş ışınlarından yeterince faydalanmak önem arz etmektedir. Yaşanan bölge, çevresel faktörler ve cildin yapısı güneş ışınlarından yararlanmada önemlidir. Türkiye, coğrafi konumu itibarı ile güneş ışınlarını yeterince almaktadır (2).

Yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliğinin her yaş grubunda yaygın olduğu bildirilmiştir. D vitamin yetersizliğine yönelik olarak yapılan prevalans çalışmalarında dünya genelindeki oran %30-80 arasında değişmektedir (3). Prevelansı belirlemeye yönelik olarak Türkiye’de farklı bölgelerle ilgili çalışmalarda çocuklarda D vitamin yetersizliği bildirilmiştir. Türkiye’de yapılan vitamin D çalışmalarında yetersizliğin nedeni ve prevalansı tam olarak çıkarılamamıştır. Uzun süreli D vitamini eksikliğinde, Demans ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4-5-6).

Bazı araştırmacılar, serum 25-hidroksivitamin D seviyelerinin 20 ng/mL altındaki değer, kırıkların artması ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu bildirirken, bazıları gündüz uyku halinin artışına neden olduğunu bildirmişlerdir (7). Yetersiz D vitamininin uyku problemlerinin meydana gelmesinde rol oynadığı ve takviyeler ile eksikliğin azalması sağlanarak semptomları düzeltildiği bildirilmiştir (8). Tedavi sayesinde serum vitamin D seviyeleri yükselen hastalarda yorgunluk hallerinin azaldığı saptanmıştır (9).

D vitamini eksikliğinin, osteoblastik aktivite kemik yoğunluğu, kemiğin yeniden şekillenmesi, kalsiyum metabolizmasına olumsuz etkileri mevcuttur (10). D vitamini eksikliğinin çocuklarda raşitizm, erginlerde osteoporoz, diabetes mellitus vb. birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Suboptimal D vitamini düzeylerinin bağışıklık sistemini düzenleyici ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde bir mortalite kriteri olduğu bildirilmiştir (12).

Endocrine Society, 2011’de D vitamini yetersizliği yönünden risk taşımayan bütün bebeklere, hayatının 1. gününden 365.gününe kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuklara ve adölesanlara 600 IU/gün, risk taşıyan bebeklere ise hayatının 1. gününden 365. gününe kadar 400-1000 IU/ gün, 1-18 yaş arası çocuklara ve adölesanlara 600-1000 IU/gün vitamin D desteği tavsiye etmiştir (13).

Sağlık personelinin D vitamini konusundaki destek çabaları ve sağlık düzeyindeki gelişmelere rağmen, 0-3 yaş grubu çocuklarda %6

oranında rikets görülen bölgeler olduğu bildirilmektedir (14). En sık nedeni D vitamini eksikliği olan rikets, diyetteki alım yetersizliği, emilimde bozukluk, güneş ışınlarından yetersiz faydalanma ve hızlı büyüme esnasında ihtiyacın artması vb. sebepler ile meydana gelir (15).

1980’li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca Ca ve P dengesi ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Kalsitriol, bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini sağlar, renal kalsiyum ve fosfat dengesi ve kalsiyum kemik mobilizasyonu üzerine etki ederek plazma iyonize kalsiyum ve fosfat düzeylerinin düzenlenmesinde rol alır. Serum kalsiyum seviyesi düştüğünde, PTH sekresyonu artar ve kalsitriol sentezini artırır. PTH, böbrekten Ca atılımında en önemli düzenleyici hormondur. PTH ve kalsitriol, kalsiyumun renal reabsorbsiyonunu artırırken, kemiklerden mobilizasyonunu sağlar. Tam tersi, eğer serum kalsiyum seviyesi yükselirse, PTH seviyesi düşer, kalsitriol seviyesi düşer ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu azalır. Organizma için serum Ca düzeyi daha önemli olduğundan, artmış D vitamini ve PTH aktivitesinin ortak etkisiyle kemiklerin mineralizasyonu bozulmaktadır (16).

Bu çalışmadaki amaç, Sakarya ilinde yaşayan pediatrik yaş grubundaki kişilerin vitamin D düzeylerini ortaya koymak, eksiklikleri tespit etmek ve bu eksikliğin yaş, cinsiyet, yıl ve mevsimler ile olan ilişkiyi tespit etmektir.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada 01.03.2018-01.03.2021 arası dönemde Çocuk Hastalıkları Polikliniği’ ne gelen 0-18 yaş arası hasta kayıtları incelendi. Araştırma materyali olarak, 784 çocuk çalışmaya dâhil edildi. Hastaların hastaneye geldikleri zamanki mevsim, yaş ve cinsiyet durumları kaydedildi. Hastaneye başvuran çocukların D vitamin düzeyleri belirlendi. Daha sonra belirlenen D vitamin düzeyleri; yaş, cinsiyet, yıl ve mevsim faktörleri yönünden incelendi. Çalışmaya multipl skleroz, diyabet, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hastalıklar, kanser hastalığı olanlar ile D vitamini kullananlar dâhil edilmedi. Yapılan bu çalışma, retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

ADVIA Centaur XPT İmmünoassay Sisteminde, “Siemens ADVIA Centaur” marka kit kullanıldı. Kemiluminesans Immünoassay yöntemiyle çalışıldı. Çalışmada serum vitamin D düzeyinin <20 ng/mL olması ciddi yetersizlik, 20-30 ng/mL yetersizlik, 30-100 ng/mL yeterlilik, >100 ng/mL olması toksisite olarak kabul edildi.

Çocuk Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran hasta çocuklarda d vitamini, kalsiyum, fosfor ve parathormon testleri istenmiştir. Çocuk hastalarda görülen kilo ve boy ölçülerinin normalin altında olması, gelişme geriliği, iştahsızlık vb. semptomlar nedeniyle bu testler istendi.

Yapılan bu çalışmanın onayı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alındı (Tarih no: 12.04.2021 tarihli 280 sayılı etik kurul raporu). Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan/Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27/04/2021 tarih ve 280 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 26.0 paket programı kullanıldı. Vitamin D düzeylerine etki eden faktörlerin kategorileri için normal dağılıma uyumu test edildi. Buna göre hipotez testi seçilerek, kullanılan hipotez testine uygun tanımlayıcı istatistik değerleri hesaplanmıştır. Ölçüm ile belirtilen değişkenler ort. \pm SD, en küçük ve en büyük; sayım ile belirtilen değişkenler % ile gösterildi. Gruplarda ortalamalar arasındaki farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi ve student t testi ile incelendi.

BULGULAR

Bu çalışmada, hastaneye başvuran 0-18 yaş arası toplam 784 hastanın D vitamini düzeyleri tespit edildi. Toplam 784 hastanın 337'si erkek (%43), 447'si kız (%57) çocuklarıdır. Kızlarda serum D vitamini düzeyi 37.58 ± 9.86 ng/mL, erkeklerde ise 37.18 ± 10.58 ng/mL olarak hesaplandı. Serum D vitamini düzeyi ortalama 37.41 ± 10.15 ng/mL olarak bulundu. Kış aylarında D vitamini yetersizliğinin görülme sıklığı %33.76 ng/mL iken, yaz aylarında ise %37.35 ng/mL olarak tespit edildi. D vitamini düzeyleri, 135 hastada 30 ng/mL'den düşük olup ortalama 18.56 ± 6.94 ng/mL olarak hesaplanırken, 649 hastada ise ≥ 30 ng/mL olup, ortalama 41.35 ± 4.94 ng/mL değerinde hesaplandı. Çalışma kapsamında D vitamini düzeyleri, cinsiyet faktörü yönünden anlamlıydı ($p < 0.05$). Mevsimlere göre değerlendirildiğinde kış mevsimi de yaz mevsimine göre istatistik olarak önemli bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 1). D vitamini düzeyleri sadece yıl faktörü açısından önemli ($p < 0.001$) bulundu. Fakat cinsiyet, yaş ve mevsime göre D vitamin değeri önemli olmadı ($p > 0.05$).

Tablo 1. Bireylerin faktörlere göre D-vit değerleri ve önemlilik testleri.

| Faktörler | n | ort. \pm SD | Min | Max | P=0.134 |
|------------|-----|--------------------------------|-------|-------|---------|
| Yaş | | | | | |
| 1 | 203 | 38.75 \pm 11.96 | 3.00 | 49.80 | |
| 2 | 58 | 42.23 \pm 9.51 | 13.00 | 49.10 | |
| 3 | 34 | 37.54 \pm 7.49 | 20.70 | 42.00 | |
| 4 | 39 | 42.39 \pm 5.10 | 31.87 | 48.20 | |
| 5 | 39 | 33.44 \pm 10.72 | 14.84 | 46.00 | |
| 6 | 48 | 38.21 \pm 8.01 | 23.35 | 44.70 | |
| 7 | 15 | 38.02 \pm 12.58 | 23.60 | 46.70 | |
| 8 | 19 | 43.02 \pm 4.59 | 39.00 | 48.80 | |
| 9 | 19 | 28.20 \pm 9.03 | 16.92 | 39.00 | |
| 10 | 24 | 40.42 \pm 4.93 | 37.00 | 48.90 | |
| 11 | 24 | 36.97 \pm 9.10 | 22.76 | 44.10 | |
| 12 | 44 | 38.04 \pm 7.84 | 20.05 | 47.00 | |
| 13 | 39 | 26.60 \pm 9.93 | 11.50 | 38.00 | |
| 14 | 48 | 35.60 \pm 11.69 | 4.17 | 45.40 | |
| 15 | 39 | 38.55 \pm 10.88 | 13.61 | 49.30 | |
| 16 | 39 | 34.49 \pm 10.00 | 13.04 | 46.70 | |
| 17 | 44 | 34.26 \pm 7.20 | 16.98 | 41.70 | |
| 18 | 9 | 42.15 \pm 4.74 | 38.80 | 45.50 | |
| Cinsiyet | | | | | P=0.803 |
| Erkek | 337 | 37.18 \pm 10.58 | 3.00 | 49.80 | |
| Kız | 447 | 37.58 \pm 9.86 | 4.17 | 49.40 | |
| Yıl | | | | | P=0.001 |
| 2018 | 397 | 41.32 ^a \pm 5.16 | 25.90 | 49.80 | |
| 2019 | 213 | 40.90 ^b \pm 6.89 | 8.60 | 49.68 | |
| 2020 | 140 | 24.64 ^b \pm 11.74 | 3.00 | 48.58 | |
| 2021 | 34 | 22.49 ^b \pm 8.41 | 13.61 | 37.37 | |
| Mevsim | | | | | P=0.06 |
| İlkbahar | 184 | 33.76 \pm 11.83 | 8.60 | 46.80 | |
| Yaz | 247 | 39.35 \pm 7.39 | 4.17 | 49.68 | |
| Sonbahar | 208 | 37.35 \pm 11.68 | 3.00 | 49.80 | |
| Kış | 145 | 38.80 \pm 8.67 | 11.50 | 49.40 | |
| Poliklinik | | | | | P=0.001 |
| Ayakta | 586 | 39.52 ^a \pm 8.42 | 12.53 | 49.80 | |
| Yatan | 198 | 31.16 ^b \pm 12.18 | 3.00 | 49.40 | |
| Ortalama | 784 | 37.41 \pm 10.15 | 3.00 | 49.80 | |

Hastaların 25-OH D, Ca, P, ALP, PTH düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir. PTH düzeylerinin, 25-OH D düzeylerinin gruplandırılmasına göre karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$) tespit edildi (Tablo 2). Hastaların tamamında serum Ca ve P düzeyleri normal sınırlardaydı. D vitamini eksikliği saptanan hastalarda PTH düzeyleri normal aralığında ($15-65$ pg/mL) üzerinde bulundu.

Tablo 2. Hastaların 25-hidroksi vitamin D durumlarına göre kalsiyum, fosfor, parathormon seviyeleri.

| | N | Ca (mg/dL) ÖD | P (mg/dL) ÖD | PTH (pg/mL) * |
|-------------------------------------|------------|------------------|-----------------|--------------------|
| D vit ciddi yetersizlik (<20 ng/mL) | 91 | 7,71 | 3,73 | 41,33 ^a |
| D vit yetersizlik (20-30 ng/mL) | 117 | 8,35 | 4,23 | 36,11 ^a |
| D vit normal (30-100 ng/mL) | 140 | 9,89 | 5,33 | 27,59 ^b |
| D vit toksisite (>100 ng/mL) | - | - | - | - |
| Toplam | 348 | | | |

*: $p < 0,05$; ÖD: Önemli değil, Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; PTH: Parathormon

TARTIŞMA

D vitamini yetersizliği günümüzde çok sık görülmekte olan bir problem haline almıştır (17-19). D vitamini eksikliğinde görülen tüm bu klinik bulgulara bağlı olarak mortaliteyi artırıcı role sahiptir (20). D vitamini düzeylerinin eksikliği ve yetersizliği ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda kriter olarak farklı eşik değerler alınmıştır. Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği Vit D düzeyleri ile ilgili olarak; $15-20$ ng/mL arasındaki değerleri yetersizlik olarak; <15 ng/mL olan değerleri eksiklik ve <5 ng/mL olan değerleri ise ağır eksiklik olarak kabul etmektedir (21). 'British Paediatric and Adolescent Bone Group' tarafından 25-OH D seviyesi 10 ng/mL altında olan hastalarda kemik mineralizasyonunun bozulduğu ve 25-OH D düzeyi <10 ng/mL olduğunda ise D vitamini eksikliği olduğunu ve $10-20$ ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği olarak kabul etmişlerdir (22). 'Endocrine Society' 2016 yılında D vitamini yetersizliği ile ilgili bir rapor sunmuştur. Bu rapora göre; 25-OH D düzeyi; >20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi, $12-20$ ng/mL ise D vitamini eksikliği, <12 ng/mL ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmıştır (23).

Hekimsoy ve ark. (2010), kırsal bölgede yaşayan 391 hastada yapılan çalışmada, kış mevsiminde D vitamini ortalamasını $16,9 \pm 13,09$ ng/mL olarak hesaplamışlardır. Bunun %74,9 oranındaki hastada <20 ng/mL, %13,8 oranındaki hastada $20-30$ ng/mL ve % 11,3 oranındaki hastada ise >30 ng/mL olarak tespit etmişlerdir. Kadınlarda eksikliği %78,7 olarak bulunmuş iken erkeklerden %66,4 daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (24). Sırbistan'da 95 postmenopozal evredeki kadın hastada yapılan çalışmada, %88,4 oranındaki hastada vitamin-D düzeyleri <75 nmol/L (<30 ng/mL) olarak bulmuşlardır. D vitamini düzeylerine mevsimsel olarak bakıldığında kış mevsiminde yetersizlik %94,5 iken yaz mevsiminde %80 olup aralarındaki fark anlamlı ($p < 0,05$) olarak saptanmıştır (25). Osteoporoz tanısı ile izlenen 940 hastada yapılan çalışmada vitamin D düzeylerini incelenmiştir. Elde edilen verilerin %70'i normalin altında iken, kadınlarda ortalama vitamin D düzeylerinin anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur (26). D vitamini eksikliği olan 4168 hastada yapılan çalışmada, hastaların D vitamini düzeyleri 22.80 ± 13.27 ng/mL bulunmuştur (27). Ankara'da 2008-2010 yılları arasında 0-16 yaş arası 440 çocuk ve adolesan çağındakilerde

yapılan bir çalışmada araştırmacılar, vitamin-D yetersizliğini %40 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada kızlarda erkeklere göre D vitamini eksikliği daha yüksek oranda saptanmıştır (28). Erzincan bölgesinde 2346 çocukta yapılan bir çalışmada 2 yaş altı çocukların dışındaki çocukların tamamında vitamin-D düzeyi yetersiz olduğu belirlenmiştir (29). Türe ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada %55,23'ü kız, %44,77'si erkek toplam 4153 hastanın 25-OH D vitamini ortalamasını 18,13±11,18 ng/mL olarak bulmuşlardır. Hastaların 25-OH D düzeyi ortalaması kızlarda 17,29±11,50 ng/mL, erkeklerde 19,16±10,68 ng/mL olarak tespit etmişlerdir. Badem (2019), 65.4'ü kızlardan %34.6'sı erkeklerden oluşan çalışmada D vitamini düzeylerini tüm gruplar için 15.54±8.59 ng/mL, kızlarda 13.48±7.80 ng/mL, erkeklerde ise 19.42±8.67 ng/mL olarak bulmuşlardır. Kız ve erkeklerde D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır (p<0.001). Bu çalışmada ise kız ve erkek bütün yaşlarda vitamin-D seviyeleri arasında istatistiki anlam bulunmamıştır.

İzmir ilinde yaşayan 14-18 yaşlar arası adölesan çağındaki 64 kişide kış aylarında yapılan çalışmada D vitamini eksikliği %40 olarak tespit edilmiştir (30). Trabzon'da 2014 yılında sağlıklı okul çağındaki 746 çocuk üzerinde yapılan çalışmada, D vitamini eksikliği ilkbahar mevsiminde %93 oranında iken, sonbaharda bu oranın %71 olduğunu saptamışlar ve kızlarda D vitamini değerlerinin erkeklere göre daha düşük seviyelerde olduğunu tespit etmişlerdir (31). 148 hastada yapılan çalışmada hastaların %86.6'sında 25-OH D düzeylerinin <20 ng/mL olduğu ve bunların 88'inde (%51.5) D vitamini eksikliği, 60'ında (%35.1) D vitamini yetmezliği tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise kız ve erkek bütün yaşlarda kış aylarında yaz aylarına göre D vitamini düzeylerinin düşük olduğu ve aralarında istatistiksel olarak farklılık olduğu tespit edilmiştir.

D vitamini, PTH ve Ca dengesi arasındaki bu ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25OHD düzeyi saptanarak değerlendirilmektedir. Erişkinlerdeki çalışmalar 25OHD düzeyi 37,5 nmol/L (15 ng/ml)'nin altına indiğinde PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte, dolayısıyla 15 ng/ml değeri, erişkinlerde 25OHD yeterliliği için "eşik değer" olarak kabul edilmektedir (32, 33). Bu eşik değer, 25OHD vitamini düzeyinin en düşük olduğu kış ve kış sonu aylar için daha çok geçerlidir. Yine erişkinler için D vitamini eksikliği terimini kullanırken 0–25 nmol/L düzeylerini sınır ve yetersizliği ifade ederken de 25–50 nmol/L 25OHD vitamini düzeyini kastedenler de mevcuttur (34). Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir "eşik değer" bulunmamakla birlikte, serum 25OHD düzeyinin < 27,5 nmol/L (11 ng/ml) olması D vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir (35, 36). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda ise 25OHD'nin < 37,5 nmol/L (15 ng/ml) olması D vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir (37).

Organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25OHD düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan/emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25(OH)2D vitamini düzeyleri nedeniyle kemik "turnover"ı artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (38, 39). D vitamini eksikliğinde artan PTH'nin yağ hücrelerine Ca akışına neden olarak yağlanmayı artırdığı da bildirilmiştir (40).

SONUÇ

Son zamanlarda dünya genelinde D vitamini eksikliği pandemik bir hastalık olarak kabul edilmekte ve çağın önemli bir halk sağlığı

problemi olarak görülmektedir. Dünya genelinde yapılan farklı çalışmalarda vitamin D yetersizlik prevalansı %30-80 arasında değişen oranlarda rapor edildi.

Bu çalışmada, kış aylarında D vitamini düzeyi yetersiz çocukların olduğu, yaz aylarında ise Vitamin D seviyesinin normal olduğu tespit edildi. Yani kış aylarında oldukça yüksek oranda Vitamin D yetersizliği olduğu saptandı. D vitamini yetersizliğinin önlenmesi amacıyla ülke çapında uygulanan D vitamini profilaksisinin başarılı olduğu, ancak D vitamini eksikliğinin sorun olmaya devam ettiği görüldü.

Dünyada ve Türkiye'de vitamin D yetersizliği yaygın olduğu yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır. Çocukların yeterli güneş görmesinin sağlanması D vitamini yetersizliğini önlemenin fizyolojik yollarından birisidir. Farklı sebeplerle güneşten yeteri kadar istifade edilmediği durumlarda D vitamini bakımından zengin gıdalar ile D vitamini destek tedavisinin öneminin arttığı kanatına varılmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Rosen CJ. Vitamin D insufficiency N Engl J Med. 2011;364:248-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1009570>.
- Souberielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2010;9:709-15.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080–6.
- Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;(3):188-95.
- Gezen-Ak D, Yılmaz S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease. The hypothesis. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(2):257-69.
- Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics. *Int J Alzheimers Dis*. 2015;192747.
- McCarty DE, Reddy A, Keigley Q, Kim PY, Marino AA. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med* 2012;8:693-7.
- Gominak SC, Stumpf WE. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. *Med Hypotheses*. 2012;79:132-5.
- Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K. Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). *N. Am. J. Med. Sci*. 2014;6:396-402.
- Christodoulou S, Goula T, Ververidis A, Drosos G. Vitamin D and bone disease. *Biomed Res Int* 2013;1-6.
- Kumar GT, Chugh R, Eggersdorfer M. Poor vitamin D status in healthy population in India: a review of current evidence. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85:1-7.
- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014;(348):1-13
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174:565-76.
- Özkan B, Büyükcavcı M, Aksoy H ve ark. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağl ve Hast Derg*. 1999;42:389-96.
- Steven A, Abrams M. Nutritional rickets: An old disease returns. *Nutr Rev* 2002; 60: 111-5.
- Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2): 87-95. doi: 10.1159/000486536.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3): 266-81.
- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112(8):659-62.

19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Hassan Murad M, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
20. Kuroda T, Shiraki M, Tanaka S, Ohta H. Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. *Bone* 2009;44(1):168-72.
21. Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. Saka N, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p.183-9.*
22. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174:565-76.
23. C Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394-415.
24. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
25. Vuceljić M, Ilic-Stojanovic O, Lazovic M, Grajić M. Vitamin D and parathyroid hormone in relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(3):243-8.
26. Kurt M, Cömertoğlu İ, Sarp Ü, Yalçın P, Dinçer G. Osteoporozlu hastalarda D vitamini düzeyleri. *Türk Osteoporoz Derg.* 2011;17(3):68-70.
27. Ögüş E, Sürer H, Kılınç AŞ, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. *Ankara Med J*, 2015;15(1):1-5. DOI:10.17098/amj.88875.
28. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:25-9.
29. Topal İ, Mertoğlu C, Arslan YA, Gümüş A, Kara İS, Peker N. Erzincan Bölgesindeki Çocukların D Vitamini Seviyelerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi.* 2018;23(4):168-72.
30. Olmez D, Bober E, Büyükgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr* 2006;95:1266-9.
31. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy school children and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;58:654-60.
32. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1683-6.
33. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
34. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006; 11: 25-33.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vitamin D Expert Panel Meeting, Final Report. Atlanta, Georgia; October 11-12, 2001.
36. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992; 120: 733-9.
37. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
38. Eriksen EF, Glerup H. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology* 2002; 3: 73-7. 40. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M et al. Hypovitaminosis D in healthy school children. *Pediatrics* 2001; 107: E53.
39. Türe E, Müderrisoğlu S, Acı R, Çubukçu M, Erdem MA (2020). Adölesan ve çocuklarda d vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimsel özelliklere göre değerlendirilmesi, *Ankara Med J*, 2020;(2):380-386 // 10.5505/amj.2020.70893.
40. Kurşun ÖS. Şişman çocuklarda D vitamini düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkisinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2008

Aksaray İlindeki Gebelerde Toxoplazma Antikor Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Evaluation of Toxoplasma Antibody Seroprevalence in Pregnants in Aksaray Province

Ramazan BÜLBÜL^{1*}, Meryem BEKMEZCİ¹

¹Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Aksaray / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Her yaş grubunda görülebilen, özellikle duyarlı gebe kadınlarda intrauterin enfeksiyonlara neden olarak perinatal yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan Toksoplazmozis tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızda, son 3 yıl içerisinde Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvuran risk grubu kadınlarda konjenital enfeksiyona neden olabilen Toxoplasma gondii'ye karşı oluşan antikorların seroprevalansı araştırıldı.

Materyal ve Metot: Çalışmamız 2018 Nisan ile 2021 Mart yılları arasında hastanemize başvuran risk grubunu oluşturan gebe kadınlardan alınan serum örneklerinin toxoplazma gondiiye karşı oluşan Anti toxoplazma Ig M ve Ig G antikor test sonuçları içerisinde mikropartikül Enzim Immunoassay yöntemi (AxSYM Plus immünoanalizör, USA) ile çalışıldı

Bulgular: 456 hastanın 3'ünde (%0,6) IgM pozitif olarak bulunmuştur. Bu 3 hastanın 2'sinde IgG negatif olarak görülürken 1 tanesinde IgG pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastanın IgG aviditesi de düşük olarak bulunmuştur. 456 hastanın 78'inde (%17.1) IgG pozitif olarak gelmiştir.

Sonuç: Ülkemizde bölgelere göre toxoplazmosis seropozitifliği oldukça değişkenlik arz etmektedir. Çalışmamızda IgG ve IgM seropozitivitesinin ülkemizin genel ortalamasının altında olması beslenme alışkanlığıyla ya da taramanın halen yetersiz olması ile açıklanabilir.

Anahtar kelimeler: Toxoplasma gondii, seroprevalans, gebe, konjenital enfeksiyon

ABSTRACT

Aim : Toxoplasmosis, which can be seen in all age groups and causes high perinatal morbidity and mortality by causing intrauterine infections especially in susceptible pregnant women, is an important public health problem in our country as well as all over the world. In our study, the seroprevalence of antibodies against Toxoplasma gondii, which can cause congenital infection, was investigated in risk group women who applied to the gynecology and obstetrics outpatient clinics of Aksaray Training and Research Hospital in the last 3 years.

Materials and Methods: Our study was studied with the microparticle Enzyme Immunoassay method (AxSYM Plus immunoanalyzer, USA) within the Anti-toxoplasma Ig M and Ig G antibody test results against toxoplasma gondii of serum samples taken from pregnant women who constitute the risk group who applied to our hospital between April 2018 and March 2021.

Results: IgM was found to be positive in 3 (0.6%) of 456 patients. While 2 of these 3 patients were found to be IgG negative, 1 was found to be IgG positive. This patient's IgG avidities were also found to be low. IgG was positive in 78 (17.1%) of 456 patients.

Conclusion: In our country, the seropositivity of toxoplazmosis varies considerably according to the regions. The fact that the IgG and IgM seropositivity was below the general average of our country in our study can be explained by the nutritional habits or the still insufficient screening.

Keywords: Toxoplasma gondii, seroprevalence, pregnant, congenital infection

*Op. Dr. Ramazan BÜLBÜL

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Aksaray / TÜRKİYE

E-mail: dr.ramazan_bulbul@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-3321-3718

Geliş Tarihi: 08.04.2022

Kabul Tarihi: 05.05.2022

GİRİŞ

Her yaş grubunda görülebilen, özellikle duyarlı gebe kadınlarda intrauterin enfeksiyonlara neden olarak perinatal yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan Toksoplazmozis tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur(1). Toksoplazma enfeksiyonu gebelerde genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen; abortus, intrauterin ölüm, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal hasar/konjenital malformasyon ve/veya persistan yeni doğan hastalığı oluşturabilmesi nedeniyle gebeler ve fetus için önemli birer risk faktörleridir. Toksoplazma enfeksiyonu (Toksoplazmozis) bir protozoon olan zorunlu hücre içi yerleşimli Toxoplasma gondii'nin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır(2). Dünyadaki prevalansı coğrafik yerleşime, sosyokültürel duruma, iklime, bulaş yoluna, toplumun yaş ortalamasına, toplumdaki immüniteye, beslenme alışkanlığına, evde kedi besleme gibi faktörlere bağlı olarak bölgelere göre %1-87 arasında değişmektedir.

Sıcak ve nemli bölgelerde prevalansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Konjenital toksoplazmozis görülme oranı ve klinik tablonun şiddeti, annenin enfeksiyonu geçirdiği gebelik evresine göre değişmektedir(3,4). Gebelik primer toksoplazmozisi ile fetusta görme ve duyma kayıpları, mental-motor gerilik, nöbet, hematolojik problemler, hepatosplenomegali hatta ölüm görülebilmektedir. Toksoplazmozisli yenidoğanların çoğu sağlıklı görünseler de uzun dönem sekelleri (koryoretinit, nörolojik defisit gibi) aylar veya yıllar sonra görülebilir. Ulusal tarama programının olmadığı ülkelerde enfekte gebeler sıklıkla ultrasonografik bakıda fetal anomalilerin (sıklık sırasıyla ventrikülomegali, plasental kalınlık artışı, intrakranial kalsifikasyonlar, asit, hepatomegali, hepatik kalsifikasyonlar, plevral efüzyon) tespitiyle veya doğumda tanı almaktadır (5). Vertikal geçiş riski gebelik haftası arttıkça artmakta fakat ciddi klinik sonuçlar gebeliğin erken döneminde geçirilmesi ile olmaktadır. Toksoplazmoziste birinci trimester geçiş riski %13 civarında iken, ikinci trimesterde %60'lara yükselmektedir (4).

Bu çalışmada Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 2018 Nisan-2021 Mart tarihleri arasında başvurup birinci trimester gebeliği olduğu tespit edilen hastalardan alınan ve mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen T.gondii IgG ve IgM tipi antikorları araştırılarak seropozitiflik oranının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine gebeliğinin 1. Trimesterında başvuran hastalardan alınan ve mikrobiyoloji laboratuvarına Toxoplazma IgM ve IgG istemi ile 2018 Nisan – 2021 Mart tarihleri arasında gönderilen kan örnekleri sonuçları retrospektif olarak incelendi. 3 yıllık süre içerisinde 456 adet kan örneği incelendi. Polikliniklere rutin gebelik takibi veya değişik şikayetlerle başvuran ve gebelik sonuçları pozitif olarak gelen birinci trimester gebelerden alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar bekletilmeden aynı gün içerisinde mikropartikül Enzim Immunoassay yöntemi (AxSYM Plus immünoanalizör, USA) ile çalışıldı. Sonuçlar değerlendirilirken; kitin değerlendirme kriterlerine uygun olarak anti-Toxoplasma gondii IgG için ≤ 0.1 değerleri negatif, ≥ 3 değerleri pozitif olarak kabul edildi. Anti-Toxoplasma gondii IgM için ≤ 0.09 değerleri negatif, ≥ 0.600 değerleri ise pozitif olarak kabul edildi.

IgM pozitifliği saptanan kadınlarda Anti-T. gondii IgG avidite testi çalışıldı. Sonuçlar üretici firmanın kit eşik değerleri baz alınarak

pozitif, sınır değer ve negatif olarak değerlendirildi ve antikorlara ait kayıtlar retrospektif olarak araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza toplamda birinci trimesterda 456 hasta dahil edilmiş olup, hastaların yaş ortalaması 27,3 idi. Hastaların Toxoplazma IgG ve IgM sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. 456 hastanın 3 (%0.6) tanesinde IgM pozitif olarak bulunmuştur. Bu 3 hastanın 2'sinde IgG negatif olarak görülürken 1 tanesinde IgG pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastanın IgG aviditesi de düşük olarak bulunmuştur. 456 hastanın 78'inde (%17.1) IgG pozitif olarak gelmiştir.

Tablo 1

| | Toxoplazma IgM | Toxoplazma IgG |
|---------------|----------------|----------------|
| Negatif | 453 (%99.4) | 378 (%82.9) |
| Pozitif | 3 (%0.6) | 78 (%17.1) |
| Toplam | 456 | 456 |

TARTIŞMA

Dünyada toxoplazmozis seroprevalansı yaş, eğitim, hijyen, toplu yaşam, gelenek, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlere bağlı olarak %12-90 arasında değişmektedir (6,7). İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ağır klinik tablo ile seyretmesi, gebelerde düşüklere ve erken doğuma yenidoğanda ise konjenital Toksoplazmozise sebep olması, tanısının doğru ve zamanında konulmasını zorunlu kılmaktadır(4). Konjenital toksoplazma insidansı 1/1000- 1/10000 canlı doğum arasındadır. Gebelik akut toksoplazmozis insidansı ise %0,2-1 oranında değişmektedir. Konjenital toksoplazmozisli bebeğe sahip annelerin %52'sinde gebeliklerinde hastalıkla ilişkili klinik tablo geçirmemiş ve epidemiyolojik risk faktörleriyle karşılaşmamış olmaları, ilk trimester taramanın klinik sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmış tedaviye olanak sağlaması bakımından önemlidir (8). Ülkemizde bölgelere göre toxoplazmozis seropozitifliği oldukça değişkenlik arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda bu oranlar; Aydın'da IgG %30, IgM %2,6 (9), ; Erzurum'da IgG %24, IgM %0,4 (10), Konya'da IgG %39, IgM %13,4 (11), Doğu Karadeniz Bölgesi'nde %42,3 (12), Diyarbakır'da IgG %32,9, IgM %8,16 (13), Urfa'da IgG %69,5, IgM %3,0 (14) olarak bildirilmiştir.

Üreme çağındaki kadınları kapsayan bazı çalışmalar incelendiğinde Yunanistan'da %21.2, ABD'de %11, Romanya'da %57.6 ve İran'da %63.9 gibi değişen oranlarda seropozitiflikler bildirilmiştir (15). Norveç'te (16) 35490 gebeyi içeren kapsamlı bir çalışmada anti-Toksoplazma IgG pozitifliği %10.9 bulunurken, Fransa'da (17) %43.8, Brezilya'da (15) %61.1, Meksika'da (18) %6.1 ve Tayvan'da (19) %75.2 gibi oranlarda bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda Aksaray ilinde anti Toxoplazma IgG pozitifliği birinci trimester gebelerde %17, IgM pozitifliği ise %0.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda IgG ve IgM seropozitifitesinin ülkemizin genel ortalamasının altında olması beslenme alışkanlığıyla ya da taramanın halen yetersiz olması ile açıklanabilir.

SONUÇ

Ülkemizde bölgelere göre toxoplazmozis seropozitifliği oldukça değişkenlik arz etmektedir. Toksoplazmozis için bölgesel sosyokültürel ve ekonomik farklılıklar nedeni ile bölgenin insidansına göre eğitim ve

tarama önerilmelidir. Böylece hem gebelik toksoplazmozisi engellenebilecek hem de fetüsün etkilenmesi en aza indirilecektir. Toxoplasmosise bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için bölgesel ve ulusal seroprevalansının bilinmesi gerekmektedir; bu özellikle yüksek seroprevalans gösteren bölgelerde korunmaya yönelik gerekli tedbirlerin alınmasında daha da önem arz etmektedir. Gebelikte akut enfeksiyon tanısı konması konjenital enfeksiyonun önlenmesi için çok önemlidir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınların gebelik öncesi ya da gebelik takibi esnasında serolojik taramalarının yapıp, elde edilen sonuçlara göre tanı ve tedavileri planlanmalıdır. Toksoplazmosise duyarlı olan gebelere de korunmaya yönelik eğitim verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cengiz SA, Cengiz L, Us E, Cengiz AT. Gebe kadınların serumlarında Rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2005;19:19–24.
2. Kuman HA. Toxoplasma gondii. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; s.1883–97.
3. Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 3170
4. İnci M, Yagmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. The investigation of Toxoplasma gondii seropositivity in women in the kayseri province. *Acta Parasitologica Turcica* 2009;(33):191-4.
5. Remington JS, McLeod R, Thuilliez P, Desmots G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.
6. Gürüz AY, Özcel MA. Toxoplasmosis, In: Özcel'in Tıbbi Parazit hastalıkları. Eds: Özcel MA. *Türkiye Parazitoloji Derneği yayın no:22*, İzmir, 2007; 141-89
7. Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. 4th edition. Washington DC: ASM pres, 2001; 132-41.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), authors *Perinatal Viral and Parasitic Infections*. Washington, DC: ACOG; 2000. (Practice Bulletin No. 20).
9. Yaman S, Ertabaklar H, Kapdağlı A, Ertuğ S. 2002 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji laboratuvarına toxoplasmosis araştırılması amacıyla başvuran olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg*, 2004; 28: 1- 4.
10. Yiğit N, Aktaş AE, Uslu H, Aydın F, Babacan M. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Labaratuvarına gelen toxoplasmosis şüpheli hasta serumlarında Toxoplasma gondii antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2000; 24: 22-24.
11. Tuncer İ, Baykan M, Akyol G. Konya ve yöresinde Toxoplasma gondii'ye karşı oluşan antikorların araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 1993; 17: 11-15.
12. Köksal İ, Aynacı M, Kardeş B, Aydemir V. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde erişkin yaş grubunda Toxoplasma, Kızamıkçık ve Sitomegalovirüs seropozitiflik oranları. *Mikrobiyol Bül*, 1994; 28: 58- 66.
13. Gül K, Dağ MN, Suay A, Mete M, Mete Ö. D.Ü.Tıp Fakültesinin değişik bölümlerine başvuran ve Toxoplasma ön tanısı konmuş hastalarda Toxoplasma antikorlarının dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg*, 1994; 18: 394-397.
14. Tekay F, Özbek E. Çiğ köftenin yaygın tüketildiği Şanlı Urfa ilinde kadınlarda Toxoplasma gondii seroprevalansı. *Türkiye Parazitol Derg*, 2007; 31: 176-179.
15. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii. *Int J Parasitol* 2009;39:1385-94.
16. Jennum PA et al. Incidence of Toxoplasma gondii Infection in 35,940 Pregnant women in norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1988;2900-6.
17. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009;57:241-8.
18. Alvarado-Esquivel C, Sifuentes-Alvarez A, NarroDuarte SG. Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in pregnant women in a public hospital in northern Mexico. *BMC Infect Dis* 2006;(6):113.
19. Hung CC. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in the Democratic Republic of Sao Tome and Principe. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene* 2007;101(2):134-9.

COVID-19 Pandemisinde İlaç Tedavileri ve Hastane Eczacısının Rolü

Medication and the Role of Hospital Pharmacist in The COVID-19 Pandemic

Ebru AVCI^{1*}, Sinem GÜRCÜ¹, Özlem KUTSAL¹

¹Eskişehir Şehir Hastanesi, Eczane Birimi, Eskişehir / TÜRKİYE

ÖZET

Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) ilk olarak Çin'de tanımlanan solunum yolları enfeksiyonuna sebep olan bir virüstür. Bu virüsün neden olduğu COVID-19 hastalığı güncel olarak 170 milyon insana bulaşmış ölümcül bir hastalıktır. Çok sayıda insanın enfekte olması sebebiyle halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Sağlık çalışanları tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de çok büyük risk altındadır. Hastalığın önlenmesi ve tedavisinde, doktor ve hemşireler gibi eczacılar önemli sorumluluklar üstlenmişlerdir. Hastane eczacıları ise pandemi süresince ilaç yönetiminde artan iş yükü ile diğer sağlık mensupları ile beraber çalışmışlardır. Bu makalede hastane eczacılarının pandemi koşullarında görevleri, tedavide kullanılan ilaçların temini ve hazırladıkları majistral preparatlar hakkında farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, hastane eczacısı, COVID-19 tedavisi

ABSTRACT

The new coronavirus (SARS-CoV-2) is a virus that causes respiratory tract infection, first identified in China. The COVID-19 disease caused by this virus is a deadly disease that has infected 170 million people currently. It has become a public health problem due to large number of people infected. Healthcare workers are at great risk in Turkey as well as all over the world. Pharmacists, such as doctors and nurses, have undertaken important responsibilities in the prevention and treatment of the disease. Hospital pharmacists, on the other hand, worked with other healthcare professionals with the increasing workload in drug management during the pandemic. In this article we aimed to raise awareness about hospital pharmacists duties in pandemic, drugs in pandemic treatment purecurements and magistral medicines which they prepared.

Keywords: COVID-19, hospital pharmacist, COVID-19 treatment

COVID-19 NEDİR?

Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen, solunum enfeksiyonu oluşturan virüstür (1). Dünyada Covid-19 salgınına yakalananların sayısı 349 milyon civarıyken, ölenlerin sayısı 5 milyonu aşmıştır (2). Türkiye'de ise vaka sayısı 10 milyonu, vefat sayısı 84.000'i aşmıştır (3). Koronavirüs, hastaların öksürme, hapsirme veya konuşmasıyla ortaya çıkardığı damlacıkların, aynı ortamda bulunan diğer bireyler tarafından solunması, damlacıkların yapıştığı yüzeylere dokunduktan sonra ellerin ağız, burun veya göze götürülmesiyle bulaşır. En sık görülen belirtileri; yüksek ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrısı, halsizlik, koku ve tat alma duyusu kaybı, ishaldir (1 - 3).

Koronavirüsten korunmak için eller en az 20 saniye boyunca sabunla özenli bir şekilde yıkanmalı, el yıkamanın mümkün olmadığı durumlarda mutlaka alkol içeren el antiseptikleri kullanılmalı, eller yüze temas ettirilmemeli, hasta insanlarla temastan kaçınılmalı, sosyal izolasyon kurallarını dikkate alarak kişilerin arasında en az 1,5 m mesafe bırakılmalı, dışarı çıkarken mutlaka maske takılmalı, mümkün olduğunca sosyal/fiziksel temastan ve kalabalık ortamlara girmekten kaçınılmalı evde kalınmalı, mümkün olduğunca seyahat edilmemeli ve özellikle yurtdışı seyahatlerden sonra 14 gün karantinada kalınması enfeksiyondan korunmaya yönelik tedbirler uyuşmalıdır. Bulaşıcılığı yüksek olan bu hastalıktan korunabilmek için sağlık çalışanlarında da kişisel koruyucu ekipman kullanımına özen göstermek gerekmektedir. Sağlık Bakanlığı, tüm sağlık çalışanlarının bulunduğu birime göre kullanması gereken kişisel koruyucu ekipmanları (KKE) ve alınması gereken önlemleri belirlemiştir (3).

Ülkemizde ilk koronavirüs vakaları Mart 2020'de görülmeye başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ölüm oranları yüksek ve bulaşıcı olduğu için pandemi ilan edilmiştir. Covid-19 belirtisi gösteren kişilerin izolasyonu, teşhisi, tedavileri ve virüsün yayılımını kontrol altına almak için araştırmalar yapılmıştır. PCR testinin pozitif olması ve radyolojik bulgulardaki buzlu cam görünümü de Covid-19 teşhisinde önemli parametreler olmuştur. Lenfopeni, LDH, C Reaktif Protein, D-dimer, ferritin ve interlökin-6 düzeylerindeki artışlar en sık görülen laboratuvar bozuklukları arasındadır. Bazı kişilerin ise asemptomatik olarak Covid-19 geçirdiği gözlemlenmiştir. Virüsün geçirdiği mutasyonlara göre de kuluçka süresi değişebilmektedir. Diyabet, astım, KOAH gibi kronik rahatsızlığı olan kişilerde görülmeye başlanmasının yüksek olduğu elde edilen verilerde ortaya çıkmıştır (4)

TÜRKİYE'DE BELİRLenen İLAÇ TEDAVİLERİ

Ülkemizde de hastalığın semptomları ve diğer ülkelerde uygulanan tedaviler de göz önüne alınarak Sağlık Bakanlığı tarafından salgında erişkin, çocuk hasta tedavileri ve yönetimi rehberleri ile tedavi algoritmaları yayınlanmaktadır. Bu rehberlerde hasta yönetimine ilişkin genel bilgiler, yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar, reçete edilmesi önerilen ilaçlar, dozları ve tedavi süreleri ile ilave bilgiler bulunmaktadır. Mayıs 2021 tarihinde son güncellenen rehberde göre ayaktan ve yatan hastalarda kesin/olası Covid-19 olgularında önerilen ilaç ve dozları Tablo.1'de gösterilmiştir (3). Geçtiğimiz dönemlerde tedavi rehberinde olup uygulanan, sonrasında rehberden çıkartılıp uygulanmayan ilaçlar ise Tablo.2'de gösterilmiştir (3).

Tablo 1. Kesin/Olası Covid-19 Olgularında Önerilen İlaçlar ve Tedavi Şemaları.

| İlaç Adı | Günlük Dozu, Verilme Yolu | Tedavi Süresi (Gün) |
|------------------------------|---|---------------------|
| Favipiravir 200 mg Tablet | 2 x 1600 mg yükleme 2 x 600 mg idame | 5 gün |

Tablo 2. Kesin/Olası Covid-19 Olgularında Rehberden Çıkarılan İlaçlar ve Tedavi Şemaları.

| İlaç Adı | Günlük Dozu, Verilme Yolu | Tedavi Süresi (Gün) |
|--|-------------------------------------|---------------------|
| Hidroksiklorokin sülfat Tablet | 2x200 mg | 5 gün |
| Oseltamivir 75 mg Tablet | 2x75 mg | 5 gün |
| Azitromisin 250 mg Tablet | 2x250 mg yükleme, 1x250 mg idame | 5 gün |
| Lopinavir 200 mg/ Ritonavir 50 mg Tablet | 2x2 Tablet | 5 gün |

HASTANE ECZACILARININ YATAN HASTA TEDAVİSİNDE ROLÜ

Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği'ne göre hastane eczacısının görevlerinden başlıcaları şunlardır: (5)

- Kurumun yıllık ihtiyaçlarını tespit etmek, bunları yönetmeliklere uygun şekilde kabul etmek ve depolamak,
- Günlük ihtiyaçları karşılayacak şekilde ilaçları hazır bulundurmak,
- Hastalara verilecek ilaçları usulüne uygun olarak hazırlayıp teslim etmek,
- Majistral ilaçlarla ekonomik ve standart tedavi uygulanmasına yardımcı olmak.

Covid-19 yatan hasta tedavisi için öncelikli olarak Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği tedavi rehberlerindeki ilaçlar ve destek tedavi ilaçları kullanılmaktadır. Bakanlık tedavi rehberlerinde yer alan, Covid-19'da etkili olduğu düşünülen bu ilaçlar, endikasyon dışı kullanım iznine gerek olmaksızın, Bakanlık tarafından İl Sağlık Müdürlükleri aracılığıyla hastanelere temin edilmektedir. Sürekli güncellenen rehberde göre geçmiş dönemlerde kullanılan diğer ilaçlar ise şunlardır: Oseltamivir tablet, azitromisin tablet, hidroksiklorokin sülfat tablet, favipiravir tablet, lopinavir + ritonavir tablet, tosilizumab flakon, remdesivir flakon, anakinra enjektör (3).

Ancak Covid-19 tedavisinde solunum sayısı, dispne, oksijen ihtiyacı, hipotansiyon, troponin yüksekliği ve aritmi, pnömoni vb. durumlara göre rehberde belirlenenlere ilave olarak farklı ilaç tedavileri de eklenmektedir. Bilimsel çalışmalarda etkinliği tartışılmış ve klinik pratikte uygulanan diğer ilaçlar kolşisin draje, metilprednizolon 250 mg ampul, famotidin tablet, immünglobulin flakon, levofloksasin flakon, enoksaparin kullanıma hazır enjektör, hidrokortizon flakon, C vitamini ve dipiridamol tablettir (3, 6 - 9).

Hastane eczacıları günlük yatan hasta tedavisinde hekimlerin taleplerine ve ilaç tüketimlerine göre ilaçların teminini sağlamaktadır. Temin aşamasından sonra ise her hastanın tedavi planlarını kontrol ederek istemlerini onaylamaktadır. Onaylanan istemler her hasta için ayrı

ayrı paketlenerek servislere ulaştırılmaktadır. Rehberde belirtilen tedavi süresi biten ilaçlarda hastanın hekim ve hemşiresine bilgi verilmektedir. Hekimin kararına göre tedaviye devam edilmekte veya durdurulmaktadır. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) veya tedavi rehberlerine uygun teşhisler, maksimal dozlar vb. diğer şartlar kontrol edilmektedir.

Bunların dışında ilacını oral olarak alamayan hastalar için de tabletler hastane eczacılarımız tarafından (örn lopinavir/ritonavir tb) Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı desteğini alarak, uygun şartlarda ve geçimli çözücülerde çözüldürülerek kullanıma hazır hale getirilmiş ve tedavi saatlerinde servislere ulaştırılmıştır. Tabletini oral olarak alamayacak bir hastaya order edilen lopinavir/ritonavir tabletin hastaya verilebilmesi için uygulanacak dozdaki tablet havanda toz edildikten sonra önceden hazırlanan CMC çözeltilisiyle sulandırılmış ve homojen hale gelip çözününceye kadar karıştırılmıştır. Steril enjektöre çekilip etiketleyerek hazır hale getirilip servise uygulanmak üzere gönderilmiştir. Hastanın her dozu uygulama saatinden hemen önce hazırlanmıştır. Hazırlanan CMC (%1) çözeltilisinin formülasyonu aşağıda verilmiştir:

Hastanemizin ihtiyacının olduğu durumlarda el dezenfektanı da hazırlanarak klinik, poliklinik vb. birimlerde kullanılmıştır. Hazırlanan dezenfektan formülasyonu aşağıda sunulmuştur:

| | |
|----------------------|---------|
| Etanol %96 | 8350 ml |
| Hidrojen Peroksit %3 | 420 ml |
| Gliserin %98 | 150 ml |
| Steril distile su | km 10 l |

Covid-19 yatan hasta tedavisinde farklı tedavilerin uygulanması ve zaman zaman artan hasta sayısı sebebiyle ilaç tüketimleri sürekli olarak değişim göstermektedir. Pandemiyle birlikte normal hasta tedavilerinin de devam etmesi ya da değişkenlik göstermesi sebebiyle ilaç yönetiminde birtakım zorluklarla karşılaşmıştır. Benzer ilaç tedavileri tüm hastanelerde uygulandığı için ilaçların üretimleri yetmediği gibi, ithalatlarında, sevkiyatlarında ve tüm bunların sonucu olarak temininde aksamalar olmuştur. Ancak sürekli stok takibi yapılarak, diğer hastanelerle ilaç alışverişi yapılarak ve yayınlanan güncel tedaviler takip edilerek stok kopması yaşanması önlenmiştir ve hastanemizin ihtiyacı olan tüm ilaçlar servislere zamanında ulaştırılmıştır.

HASTANE ECZACISININ AYAKTAN HASTA TEDAVİSİNDE ROLÜ

Güncel tedavi rehberine göre ayakta hasta tedavisinde uygulanan tek ilaç Favipiravir 200 mg tablettir (3). Polikliniğe başvuran hastalara reçete edilen tedavi rehberindeki ilaçların ayakta hastalara verilmesi için belirli dönemlerde hastanemizde de Covid-19 polikliniğinde eczane açılmıştır. Bu eczaneden ilaçlar, tedavisini evde alacak kesin/olası hastalara poliklinik hekimlerince reçete edilmesi durumunda 5 günlük toplam tedavi olarak verilmektedir. Eczaneye başvuran hastalara ilaçların kullanım şekli, dikkat edilmesi gereken hususlar ve hastaların danıştığı diğer hususlarda bilgilendirmeler yapılarak klinik eczacılık hizmeti verilmektedir.

SONUÇ

Mayıs 2021 itibarıyla Covid-19 sebebiyle ülkemizde yitirdiğimiz eczacı sayımız 71'dir. Koronavirüs sebebiyle hayatını kaybeden sağlık çalışanları arasında ise ilk 3 sıradadır. Salgının önlenmesinden tedavisine

her aşamada hastane eczacıları ilaç temini ve danışmanlığı hizmetini kesintisiz olarak vermişlerdir. Diğer tüm branşlarla sağladığı koordinasyonla sürecin her aşamasında aktif rol almışlardır. İlaç olmadan hiçbir hizmetin verilemeyeceği göz önünde bulundurulduğunda hastane eczacılığı yataklı tedavi kurumlarının vazgeçilmez bir parçasıdır.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382: 727-733.
2. <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 25/01/2022.
3. <https://covid19.saglik.gov.tr/> Erişim Tarihi: 25/01/2022.
4. Gasmı A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmı Benahmed A, Semenova Y et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. Clin Immunol. 2021 Mar;224:108651. doi: 10.1016/j.clim.2020.108651. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333255; PMCID: PMC7833539.
5. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=85319&MevzuatTur=3&MevzuatTertip=5> Erişim Tarihi: 07/06/2021.
6. Ünüvar A, Covid-19 ve Koagülopati, Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020, Cilt 3 Ek Sayı 1. DOI: 10.26650/JARHS2020-S1-007.
7. Arslan Ü, Özgen C, Sungurtekin H, Yoğun Bakımda Covid-19, Pamukkale Tıp Dergisi 2020; 13:833-841.
8. Uğuz M, Eşkut B, Covid 19 Enfeksiyon Tedavisi, Med Res Rep 2020;3 (Supp 1):17-31.
9. Bakan S, Deveboynu Ş. M, T. K. Fatma, The Effect of Antioxidant Vitamins On Immunity In The Covid-19 Pandemic, Eurasian JHS 2020;3 (Covid-19 Special Issue):140-148.

Tularemi İlişkili Deri Lezyonları

Tularemia-Related Skin Lesions

Serhat KARAAYVAZ^{1*}, Sevil ALKAN²

¹Çanakkale Ezine Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Çanakkale / TÜRKİYE
²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Çanakkale / TÜRKİYE

ÖZET

Tularemi zoonotik bir hastalık olup, sporadik vakalara veya salgınlara neden olabilir. Ülkemiz de hastalığın görüldüğü ülkelerdendir. En sık prezentasyonu boyunda lenfadenopatidir. Ancak hastalık deri bulguları dahil çeşitli klinik sunumlara neden olabilir. Bu derleme çalışmasında, tulareminin deri tutulumlarının literatür eşliğinde incelenmesi amaçlandı.

Anahtar kelimeler: Tularemi, deri tutulumları, francisella tularensis

ABSTRACT

Tularemia is a zoonotic disease and may cause sporadic cases or epidemics. Our country is one of the countries where the disease is seen. The most common presentation is lymphadenopathy in the neck. However, the disease can cause a variety of clinical presentations, including skin manifestations. In this review study, it was aimed to examine the skin involvement of tularemia in the light of the literature.

Keywords: Tularemia, skin involvement, francisella tularensis

*Serhat KARAAYVAZ
Çanakkale Ezine Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Çanakkale / TÜRKİYE
E-mail: serhatkaraayvaz@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0048-8010

GİRİŞ

Francisella tularensis'in neden olduğu bir hastalık olan tularemi, ilk olarak 1922'de Edward tarafından tanımlanmıştır (1). *F. tularensis*, aerobik, kapsülsüz, gram negatif bir kokobasildir. Tularemi, keneler ve diğer hayvanlar tarafından bulaşır. 10'dan fazla kene türü suçlanmıştır. Transovarial bulaşma meydana gelir. Mikroorganizma büyük olasılıkla kene dışkıyla bulaşır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), *A. americanum*, *D. variabilis*, *D. andersoni*, *I. dentatus* ve *I. racinus*, diğer ülkelerde ise *D. marginatus* cinsi kenelerin hastalığı yaydığı düşünülmektedir (3).

Amerikan Hastalık Önleme Merkezi'ne (CDC) göre; tularemi, hayvanlara ve insanlara bulaşabilen bir hastalıktır. Tavşanlar, yabani tavşanlar ve kemirgenler özellikle bu enfeksiyona hassastır ve salgınlar sırasında sıklıkla çok sayıda ölüm olur. İnsanlar, çok çeşitli şekillerde enfekte olabilir: Kene ve geyik sineği ısırıkları, enfekte hayvanlarla cilt teması, kirlenmiş su içmek, kirlenmiş aerosoller veya tarım ve peyzaj tozlarını solumak, laboratuvar maruziyeti ve son dönemlerde biyolojik silah olarak kullanımı, bilinen bulaş yollarıdır. İnsandan insana bulaş ise hiç bildirilmemiştir (4,5). Endemik bölgelerde, tularemi insidansı mevsimsel olarak değişmekle beraber, yaz, sonbahar ve ilkbaharda yaygındır (4).

ABD'de 1950 yılında en fazla sayıda vaka bildirimi olmuşken (927), yıllar içerisinde sayılar azalmış olmakla beraber 2019 CDC verilerine göre 274 vaka bildirimi olmuştur (5). Ülkemizde de ilk vaka Kırklareli ili Lüleburgaz ilçesinden olmuşken, son yıllarda Marmara Bölgesi ve diğer bölgelerden de ülkemiz genelinde bölgesel salgınlar veya sporadik olgular bildirilmiştir (6,7-21). Sağlık Bakanlığımız tularemi istatistik verilerine göre, ülkemizde 2008-2017 seneleri arasında 6452 tularemi vakası bildirilmiştir (22).

Bu hastalık 6 farklı alt tipte görülür (ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, pnömonik ve tifoid). Dünya genelinde, en sık bildirilen formu; ülseroglandüler form olup, ülkemizde en sık orofaringeal form bildirilmiştir (4,6). *F. tularensis*'in dört alt türü mevcuttur; *F. tularensis* (tip A), *F. holartica* (tip B), *F. novicida* ve *F. mediasiatica*. Tip A, Kuzey Amerika ile sınırlıdır ve potansiyel bir biyolojik silahtır. Tip B esas olarak Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da görülür. A tipi daha virülandır ve tedavi edilmeyen vakaların %5-7'sine kadarının öldüğü bildirilmiştir (23). Tularemi için şu anda güvenilir bir lisanslı aşı mevcut değildir (5).

Primer olarak ateşli, boyunda lenfadenopatiye neden olan bir hastalık olsa da çok farklı atipik prezentasyonlar neden olabilir (4). Deri tutulumu da bu tutulumlardandır. Bu derleme çalışmasında; tulareminin deri lezyonları ile ilişkisini literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Tularemi deri tutulumları

Tularemi hastalarında tutulum formundan bağımsız %8-20 oranında deri bulgularının eşlik edebileceği bildirilmiştir (24). Deri tutulumunun, muhtemelen sistemik bakteri yayılımının nedeni olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak patofizyolojisi net değildir (23). Tulareminin spesifik tanımlanmış bir deri lezyonu olmamasına rağmen etkenin giriş yerinde veya hastalık seyrinde deri tutulumları bildirilmiştir (24).

Giriş yeri lezyonları

Tulareminin kutanöz belirtileri birincil ve ikincil olarak ayrılabilir. Birincil lezyon; en sık kene ısırması veya enfekte hayvanın dokularına temas sonrası gelişir. Tulareminin birincil lezyonu inkübasyondan tipik olarak 2 -5 gün (1-25 gün arası) sonra gelişir ve iyileşmesi aylar sürebilir. Derideki inokülasyon yerinde birkaç gün içerisinde kırmızı, 0,25 - 4,0 cm boyutunda ağrılı papül bir oluşur. Bu primer lezyon birkaç gün sonra kenarları ciltten kalkık, ağrılı, düz tabanlı, çoğu zaman koyu kabuklu ülsere lezyona dönüşür (eskar), yani bu ülseratif lezyon etkenin giriş noktasıdır. Sonrasında ağrılı bölgesel lenfadenit gelişir. Bazen bu lenf nodları süpüre olup, spontan olarak drene olabilir (24,25). Lezyon akıntısı az miktarda ve seröz, mukopürülan veya ince, sarımsı ve jelatin görünümü olabilir. Sonrasında kaşıntılı eskara dönebilir (25). Bunlar da ülseroglandüler tipte görülen ve "tularemidler" olarak adlandırılan ikincil lezyonlardır (24,25). Kene ısırması ile oluşan primer lezyonların çoğu, ısırık bölgesinde tek bir birincil lezyona neden olurken, enfekte hayvanların ellenmesi yoluyla hastalığa maruz kalanlarda, sıklıkla çoklu birincil lezyonlar görülür. Kene ısırığına bağlı gelişen lezyonlar ısırık yerinde iken, enfekte hayvanların ellenmesi yoluyla oluşan lezyonlar, sıklıkla üst ekstremitelerde görülür (26,27).

Hastalık seyrinde görülen cilt lezyonları

Giriş lezyonları dışında hastalık seyrinde görülen cilt lezyonları; papüler, papüloveziküler, eritema nodozum ve eritema multiformedir. Bu lezyonlar sıklıkla kadınlarda görülür ve tedavi ile tamamen gerilerler (24,25). Deri lezyonları sıklıkla bilateral karakterde ve ekstremitelerde yerleşme eğiliminde olan kaşıntılı lezyonlardır. Döküntüler, sıklıkla hastalığın ilk iki haftasında ortaya çıkmakta ve 2-6 haftaya kadar uzayabilmektedir (25).

Diğer deri tutulumları

Hastalık genellikle kene sokması veya vahşi hayvan ısırığı ardından kronik el enfeksiyonuna neden olabilir (28). Hastalığın iki formu elde görülebilir. A. Ülseroglandüler tularemi: yaralanma yerinde ülsere papül ve ardından bölgesel lenfadenopati, B: ikinci sunum hayvan ısırıklarını takiben osteomyelitin eşlik ettiği formdur (29).

TANI

Tularemi hastalığının kesin tanısı, *F. tularensis*'in örneklerden mikrobiyolojik olarak izole edilmesiyle konulmaktadır. Ancak, bu etkeni üretmek için sülfidril bileşikleri (sistin, sistein, tiyosülfat gibi) içeren özel zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç vardır. Bu yüzden rutin kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerle üretilemez (2,6). Tanısında, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve/veya serolojik yöntemler kullanılır (6). *F. tularensis*'e karşı gelişen antikorların aranması en kolay tanı yöntemidir. Mikroaglutinasyon testi (MAT) en sık tercih edilen tanısal yöntemdir (6).

Histolojik doku biyopsilerinin incelenmesi de tanısal değildir, dev hücreli granülomlar saptanabilir (28). Santral nekrozlu lezyonlarda tularemi düşünülmelidir (30).

Literatürün tularemi deri tutulumları açısından gözden geçirilmesi

Ülkemizden bildirilen bir retrospektif çalışmada (31), 151 tularemi olgusunun deri lezyonları açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmada, çoğunluğu orofaringeal ve glandüler formlarla başvuran hastaların %11,3'ünde eritema multiforme, %6'sında ülser, %3,3'ünde ürtiker, %2,6'sında eritema nodozum ve %0,7'sinde selülit

eşlik ettiği bildirilmiştir (31). Ülseroglandüler formda istatistiksel olarak daha fazla cilt bulgusu olduğu, serum antikor titreleri ile deri bulguları arasında istatistiksel bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (31). Ayrıca, bu çalışmada literatürde cilt lezyonlarının kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilse de hiçbir cilt lezyonunda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (31).

Ayrıca, Koryürek ve ark. (32) spesifik olmayan deri bulgularının eşlik ettiği üç orofaringeal tularemi olgusu bildirmiştir.

Yine ülkemizden, Polat ve ark. (33) 168 tularemi tanılı hastanın 26'sında (%15,47) sekonder deri bulguları saptandığını bildirmiştir. Bu deri bulguları, 11 hastada (%6,54) Sweet sendromu, 7 hastada (%4,16) eritema nodozum, iki hastada (%1,19) dermatit, birer hastada ürtiker; akneiform, vaskülit benzeri erüpsiyon ve bir hastada Sweet sendromuna eşlik eden eritema nodozum saptanmıştır. Orofaringeal formu olan hastalarda, diğer formları olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda cilt bulgusu olduğu bildirilmiştir (33).

Byington ve ark. (34) veziküler deri lezyonları olan Herpes Simplex ve Varicella Zoster enfeksiyonu ile karıştırılan iki tularemi olgusunu bildirmiştir. Syrjälä ve ark. (35) kuzey Finlandiya'da 1967-1983 yılları arasında görülen sekonder deri bulguları olan 88 tularemi hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, tularemi hastalarının %57'sinde ülseroglandüler ve %27'sinde pulmoner tutulum bildirmiştir. Bu çalışmada en sık görülen sekonder deri bulguları, hastaların %42'sinde görülen papüler veya vezikopapüler döküntüler idi. Ayrıca bu çalışmada hastaların %28'inde tek başına veya başka bir deri döküntüsü ile kombinasyon halinde eritema nodozum ve %9'unda eritema multiforme olduğu ve eritema nodozumun, pulmoner tularemili hastalarda hastalığın diğer tiplerine göre daha sık görüldüğüne dikkat çekilmek istenmiştir (35).

TEDAVİ

Tulareminin deri bulgusunun tedavisi primer hastalığın tedavisidir. Siprofloksasin, doksisisiklin ve kloramfenikol tedavide tercih edebilecek antibiyotiklerdendir (6,24,25).

Sonuç olarak, tularemi çeşitli deri bulguları ile kendini gösterebilir ve endemik bölgelerde çalışan hekimler bu hastalığın olasılığının farkında olmalı ve gerekli serolojik tetkikleri istemelidirler.

KAYNAKLAR

- Francis E. Tularemia: A new disease of man. JAMA. 1922;78:1015-1018.
- <https://www.uptodate.com/contents/tularemia-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention> [Internet]. [Erişim tarihi: 16 Aralık 2021].
- Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis. 2001;32:897-928.
- Tularemia. CDC. [Internet]. <https://www.cdc.gov/tularemia/index.html> [Erişim tarihi: 16 Aralık 2021].
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). [Internet]. [Erişim tarihi: 16 Aralık 2021]. <https://www.cdc.gov/tularemia/index.html>.
- Tularemia Saha Rehberi. TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı TULAREMİ HASTALIĞININ KONTROLÜ İÇİN SAHA REHBERİ. [Erişim tarihi: 21 Aralık 2021] [Internet]. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Tularemi Saha Rehberi.pdf>
- Alkan-Ceviker S, Gunal O, Kilic SS. [Evaluation of tularemia cases in Samsun province between 2011 and 2018]. Klimik Derg. 2019;32(1):62-66.
- Tatman Otkun M, Akçalı A, Karadenizli A, Ozbey N, Gazel D, Sener A, et al. Epidemiological evaluation of a rapidly-prevented tularemia outbreak in Canakkale province, Turkey. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):48-57.

- Dirik K. Van Gölü havzasında Tularemie. Turk Hij Tecr Biyol Derg. 1939; 2: 193-195.
- Utku İE. Antalya'da tularemi epidemisi ve hususiyetleri. Turk Hij Tecr Biyol Derg. 1954; 14: 288-293.
- Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol. 2000; 16: 271-276.
- Alkan Çeviker S, Şener A, Güçlü Kayta SB, Eker E, Önder T, Doğan E. Tularemia Outbreak in Western Part of Turkey; Revenge of 'Mount Ida'. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2021;41(2):145-149.
- Willke-Topçu A. Bursa ve Kocaeli Yöresi Salgınları In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. pp. 115-116.
- Karabay O, Gürcan Ş, Karadenizli A, Vahaboglu H. Second tularemia outbreak within 5 years in same village of Bolu, Turkey. The First International Congress of Central Asia Infectious Diseases; October 30- November 2, 2006; Bishkek: Kyrgyz Republic; p. 80. Program and Abstracts Book.
- Engin A, Altuntaş EE, Cankorkmaz L, Kaya A, Elaldı N, Şimşek H, et al. Sivas İlinde Saptanan İlk Tularemi Salgını: 29 Olgunun Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. 2011;24:17-23.
- Acıbece Ö, Aydın H, Doğançlı L. Havza/Samsun Bölgesi'nde tularemi endemisi: izlenen olgularının retrospektif yorumu. İnfeksiyon Derg. 2007; 21(2): 55-58.
- Gözdaş H, Göksel A. Evaluation of Clinical and Epidemiological Characteristics of Tularemia Suspected Cases in Kastamonu between 2014-2017 years. DÜ Sağlık Bil Enst Derg. 2019; 9(2): 45-48.
- Dikici N, Ural O, Sümer S, Öztürk K, Albayrak Yiğit O, Katlanır E, et al. Tularemia in Konya region, Turkey. Mikrobiyol Bul. 2012;46:225-235.
- Ulu Kılıç A, Kılıç S, Sencan I, Çiçek Şentürk G, Gürbüz Y, Tüttüncü EE, et al. 2011. İç Anadolu Bölgesinde Francisella tularensis alt tür halorctica'ya Bağlı Su Kaynaklı Bir Tularemi Salgını. Mikrobiyol Bul. 2011;45:234-247.
- Akinci E, Ulgen F, Kılıç S, Yılmaz S, Yıldız S, Özdemir B, et al. Evaluation of tularemia cases originated from Central Anatolia, Turkey. Mikrobiyol Bul. 2011; 45(4): 762-764.
- Balci E, Borlu A, Kilic AU, Demiraslan H, Oksuzkaya A, Doganay M. Tularemia outbreaks in Kayseri, Turkey: An evaluation of the effect of climate change and climate variability on tularemia outbreaks. J Infect Public Health. 2014; 7(2): 125-132.
- <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-tularemi/istatistik>. [Erişim tarihi: 20 Aralık 2021] [Internet].
- Markowitz LE, Hynes NA, de la Cruz P, Campos E, Barbaree JM, Plikaytis BD, et al. Tick-borne tularemia. JAMA. 1985;254:2922-2925.
- Cerny Z. Skin manifestations of tularemia. Int J Dermatol 1994; 33:468-470.
- McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. J Am Acad Dermatol. 2003;49(3):363-392.
- Kavanaugh CN. Tularemia: a consideration of one hundred and twenty-three cases, with observations at autopsy in one. Arch Intern Med. 1945;55:61-85.
- Sanders CV, Hahn R. Analysis of 106 cases of tularemia. J La State Med Soc. 1968;120:391-393.
- Al-Qattan MM, Helmi AA. Chronic hand infections. J Hand Surg Am. 2014 Aug;39(8):1636-1645.
- Yuen JC, Malotky MV. Francisella tularensis osteomyelitis of the hand following a cat bite: a case of clinical suspicion. Plast Reconstr Surg. 2011;128(1):37ee9e.
- Abele DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis. I. Lyme disease. J Am Acad Dermatol 1990;23:167-186.
- Şenel E, Satılmış Ö, Acar B. Dermatologic manifestations of tularemia: a study of 151 cases in the mid-Anatolian region of Turkey. Int J Dermatol. 2015;54(1):e33-7.
- Koryürek ÖM, Karatas A, Boyraz N, Eksioğlu HM. Spesifik olmayan deri bulgularının eşlik ettiği Üç orofaringeal tularemi Olgusu/Three cases of oropharyngeal tularemia with non specific cutaneous findings. Turk Dermatoloji Dergisi.2013; 7(4), 248-251.
- Polat M, Karapınar T, Sırmatal F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. Clin Exp Dermatol. 2018;43(7):770-774.
- Byington CL, Bender JM, Ampofo K, Pavia AT, Korgenski K, Daly J, Christenson JC, Adderson E. Tularemia with vesicular skin lesions may be mistaken for infection with herpes viruses. Clin Infect Dis. 2008;47(1):e4-6.
- Syrjälä H, Karvonen J, Salminen A. Skin manifestations of tularemia: a study of 88 cases in northern Finland during 16 years (1967-1983). Acta Derm Venereol. 1984;64(6):513-516.

Genetik Hastalıklar ve Testlere Etik İlkeler Açısından Bakış

Ethical Perspective on Genetic Diseases and Tests

Mustafa HAYIRLIDAĞ*

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Elazığ / TÜRKİYE

ÖZET

Genetik, genlerin yapı ve işlevleriyle genetik özelliklerin kalıtımını inceleyen bilim dalıdır. Genetik bilimi Mendel'in 19. yüzyılın ortalarındaki çalışmalarından köken almaktadır. Ancak Mendel'den önce de kalıtım hakkında birçok görüş ileri sürülmüştür. Modern anlamda genetik ise moleküler bazda yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Günümüzde teknolojik imkanların da gelişimiyle yapılmakta olan genetik testler de bir hayli ilerlemiştir. Bu çalışmada, genetik bilimine ve yapılan testlere genel bir bakıştan sonra etik ilkeler açısından değerlendirme yapılmıştır. Genetik hastalıklar ve onların tanısında uygulanan testler ve sonuçları, temel insan hakları ve etik ilkeler açısından bazı durumlarda etik sorunsallar oluşturabilmektedir. Bu durumlarda klinik etik devreye girmektedir. Bireyin ve toplumun haklarını gözetilen bir yaklaşım ancak evrensel etik ilkeler ve temel etik rehberler ışığında mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Etik, etik yaklaşım, genetik, genetik hastalıklar

ABSTRACT

Genetics is the science that studies the structure and functions of genes and the inheritance of genetic characteristics. The science of genetics originates from the work of Mendel in the mid-19th century. However, many opinions about heredity have been put forward before Mendel. In the modern sense, genetics has been revealed by molecular studies. Today, with the development of technological opportunities, genetic tests have also advanced a lot. In this study, after an overview of genetics and the tests performed, an evaluation was made in terms of ethical principles. Genetic diseases and the tests applied in their diagnosis and their results can create ethical problems in some cases in terms of basic human rights and ethical principles. In these cases, clinical ethics comes into play. An approach that respects the rights of the individual and society is possible only in the light of universal ethical principles and basic ethical guidelines.

Keywords: Ethic, ethical approach, genetic, genetic diseases

GİRİŞ

Bilimin temelinde 'merak' duygusu vardır. Kişiler merak eder ve soru sorarlar bu sorular birikir ve belirli bir güce ulaşıncı kişileri birtakım uğraşlar içine iterler. Kişiler de böylece bilim insanı olma yolculuğuna çıkmış olurlar. Genetik bilimi de bu serüvende bir hayli ilgi çekici parkurlara sahip bir alandır.

Genetik, genlerin yapı ve işlevleriyle genetik özelliklerin kalıtımını inceleyen bilim dalıdır. Genetik bilimi Mendel'in 19. yüzyılın ortalarındaki çalışmalarından köken almaktadır. Ancak Mendel'den önce de kalıtım hakkında birçok görüş ileri sürülmüştür. Modern anlamda genetik ise moleküler bazda yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. J. Watson ve F. Crick'in 1953 yılında DNA'nın çifte sarmal yapısını açıklamaları ve ardından genlerin DNA'dan oluştuğunun bulunmasıyla bu alandaki çalışmalar büyük bir ivme kazanmıştır (1). 1973'te S. Kochan ve H. Boyer'in bakterilere DNA transferini gerçekleştirmeleri günümüze kadar gelen genetik ilerlemeleri başlatmıştır (2). Genom; vücudun tüm hücrelerinde bulunan genetik bilgi olarak tanımlanmaktadır (1). Günümüzde tartışılan, yansımaları bulunan İnsan Genom Projesi de bu çalışmaların sonucunda varılmak istenen nihai noktaya hizmet etmek için geliştirilmiş bir projedir.

1 Ekim 1990'da başlatılan İnsan Genom Projesiyle amaçlanan genetik şifreleri çözümlenmektedir. 2006 yılında açıklanan sonuçlarda genlerin okunması tamamlanmış fakat genlerin fonksiyonları ise tam olarak anlaşılammıştır. Genom Projesinin günümüzde uygulamaları, istenilen seviyede olmasa bile genetik yapının okunmasıyla tıp alanında yeni bir çığır açılmış ve bu, genetik hastalıkların önceden tesbiti ve önlenmesi noktasında ümit kaynağı olmuştur (2). Yapılan çalışmalarla birtakım genlerin günümüzde sık görülen artrit, diyabet ve kanser gibi hastalıklara yatkınlığı da araştırılmaktadır (1). Tüm bu çalışmalar ve gen teknolojisinin gücü genetik manipülasyonlara ilişkin etik soru ve sorunları da akla getirmektedir (2). Etik, bu yapılan/yapılmakta olan projelerle genetik hastalıkların erken tanı ve tedavisinin yapılması noktasında ortaya çıkabilecek olumsuzluklar için uyarıcı rolünü üstlenmiştir. İnsan sağlığına katkı sağlama amacı olan bu çalışmalarda oluşabilecek, gücün amacı dışında kötüye kullanımı ya da ilke ihlalleri hususunda ise görev etik alanına ve bu alandaki uzman kişilere düşmektedir.

Genetik hastalıkların sınıflandırılması

İnsanda, genetik hastalıkların sınıflandırılması üç ana grup altında yapılmaktadır. Bunlar; prevalansı 600/1000 ile en sık olan multifaktöryel kalıtım ile geçenler ilk sırada yer almaktadır. İkinci sırada ise 20/1000 prevalans ile tek gen hastalıkları yer almaktadır. 3.8/1000 prevalans ile kromozomal hastalıklar ise üçüncü sırada yer almaktadır (3).

Multifaktöryel hastalıklar

Hem genetik hem de çevresel etkenlerin birlikte kalıtımda rol oynadığı hastalıklardır. Genlerdeki değişiklikler çevresel faktörlerle birleşip olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Nöral tüp defektleri, konjenital kalça displazisi ve anensefali multifaktöryel hastalıklara örnek verilebilir (1).

Tek gen hastalıkları

Tek bir genin mutasyonu ile oluşmaktadır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtımla geçen hastalıkları kapsamaktadır.

Akondroplazi, Hereditör Sferositoz, Marfan Sendromu, Osteogenezis Imperfecta ve Nörofibromatozis otozomal dominant geçen hastalıklara örnektir. Otozomal resesif olarak geçen hastalıklara ise Kistik Fibrozis, Orak Hücreli Anemi, Hemoglobinopatiler ve Fenilketonüri örnek verilebilir. Cinsiyet Kromozomları üzerinde taşınan X'e bağlı kalıtımla geçen hastalıklar arasında ise vitamin D'ye dirençli Rikets ve Frajil X Sendromu sayılabilir (1).

Kromozom hastalıkları

Kromozomların sayıca ve yapıca farklılığından oluşmaktadır. Bu farklılaşma kromozomların artması (duplikasyon) ya da azalması (kayıp=delesyon) şeklinde olmaktadır. Down Sendromu, Turner Sendromu, Klinifelter ve Trizomi 18 kromozom hastalıklarına örnektir (1).

GENETİK HASTALIKLARDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ VE GENETİK TESTLER

Genetik hastalıkların tanımlanmasında ultrasonografi, amniosentez, koryon villüs aspirasyonu veya kordosentez gibi yöntemlerin yanı sıra sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler testlerde yapılmaktadır (1). Genetik testler 3 ana grup altında toplanmaktadır. Bunlar; tanı testleri, prediktif (öngördürücü) testler ve taşıyıcı testlerdir. Bu testler preimplantasyon, prenatal ve postnatal dönemlerde uygulanabilmektedir (4).

Tanı testleri

Hastalık belirtileri olan bireyde yapılmakta olup genetik bozukluğu doğrulamak ya da ekarte etmek için yapılmaktadır (4).

Prediktif testler

Ailesinde genetik bozukluk olan fakat henüz kendisinde belirtisi gözlenmemiş bireylere uygulanır. Preseptomatik testler ile yatkınlık testlerini de içermektedir. Preseptomatik testlerde gen değişikliği olduğu zaman hastalık kesinlikle görülecektir. Yatkınlık testlerinde ise hastalığın ortaya çıkma ihtimali bulunmaktadır (4).

Taşıyıcı testler

Otozomal resesif ya da cinsiyet kromozomlarından resesif kalıtımla geçen hastalıkları belirlemek için uygulanır. Aile üyelerinde taşıyıcı olduğu bilinen bir birey varsa diğer üyelere önerilen bir testtir (4).

Bilinen geleneksel prenatal tarama testleri; birinci trimester tarama (kombine) testi ile ikinci trimester tarama testleri olan üçlü ve dördütlü testlerdir. Bunlara ilaveten son 10 yıldır yeni bir tarama testi uygulanmaktadır (5). İnvaziv olmayan prenatal test (Non-Invasive Prenatal Testing=NIPT) farklı genetik durumların ve gebelere, engelli bir çocuğa sahip olup olmayacağı ihtimalinin sunulduğu bir testtir. Son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan, altın standart değerinde olan NIPT, endikasyonuna göre tarama ya da tanı testi olarak adlandırılmaktadır. Özellikle ilk başlarda non-invaziv prenatal tanı olarak adlandırılan NIPT için sonraki çalışmalarda tanı yerine tarama kelimesi kullanımının uygun olduğu belirtilmektedir (6).

TIP ETİĞİ İLKELERİ

Günümüzde tıp etiği alanında yer alan değişik tanımlamalarda, değerlendirmelerde ve çözüm önerilerinde ilkeler merkezi bir rol

oynamaktadırlar. İlkelerin eylemlerimizde bize yol gösterici ve rehberlik edici görevi bulunmaktadır. Etik görüşümüzün etik yönden savunulabilir olmasının temelinde ilkelerden birine ya da birkaçına dayanıyor olması yatmaktadır (7). 4 temel etik ilke bulunmaktadır: Yararlılık, Zarar vermeme, Özerklik ve Adalettir

Bu ilkeleri tek tek de düşündüğümüzde hiç kimsenin bunlara karşı çıkamayacağını görürüz. Mesleğini uygulamakta olan her hekim hastasına yararlı olmayı, ona zarar vermemeyi, onun özerkliğine saygılı olmayı ve hastasına karşı adaletli olmayı ilke yapmıştır. Tıp etiği ilkelerinin kaynağını Hipokratik gelenekte aramak yanlış değildir. Çünkü hekimler yaklaşık 2500 yıldır bu değerlerin etkisinde kalmışlardır. Bunun en güzel örneği Hipokrat'ın Hekim Andı'dır (7,8).

Temel etik ilkelerin en eskisi yararlılık ilkesidir. Bu ilke sağlık çalışanından hastanın yaşamına destek verip ağrı ve acısını dindirmesini bekler. Her durumda hastaya yararlı olmayı gerektirmektedir. Yararlılık ilkesine koşut giden ilke ise kötü davranmamadır. İlke hastaya zarar vermektan kaçınmayı bekler. Üçüncü ilke olan özerkliğe saygı ilkesi ise hastaların haklarına saygı göstermek ve tıbbi bakım ile ilgili kararlara onların katılımını sağlamak olarak tanımlanmaktadır. Özerkliğe saygı denilince akla aydınlatılmış onam da gelmektedir. Aydınlatılmış onam hastanın tıbbi karara katılabilmesi için tıbbi bilgilerin doğru ve yeterli şekilde ona açıklanması olarak tanımlanır. Sonucu etik ilke adalet ilkesidir. Tıbbi kaynakların ihtiyaca göre dürüstçe ve hakça paylaşılmasını öngörmektedir. Bu 4 temel etik ilkenin haricinde de gizliliğe saygı, sadakat, özgürlük, doğruluk, sözünde durma, gerçeği söyleme, sır saklama ve eşitlik gibi birbirleriyle ilişkilendirebileceğimiz ilkeler bulunmaktadır (7).

Etik ilke çatışmalarında çözüm önerileri

Tıp Etiği ilkeleri arasında zaman zaman ikilemde kalındığı çatışmaların yaşandığı durumlar olabilmektedir. Genetik hastalıklara ve testlere yaklaşımda da bu ikilemler sık yaşanmaktadır. Bu türlü ilkelerin birbiriyle çatıştığı durumlarda birkaç yaklaşım vardır. Kısaca bunlara bakacak olursak;

Beauchamp ve Childress ilkeler çatışmasında, gerek ve koşullara göre etik ilkelerden birinin ya da birden fazlasının seçilebileceğini ya da ihmal edilebileceğini belirtmiştir. Bunu da şu kriterlere göre yapmaktadır (9).

- Etik ilkenin çiğnenmesinde gerçeği bir neden bulunmalıdır.
- Başka bir seçenek bulunmamalıdır.
- İlke ihlal edilirken, amacı doğrultusunda en az zarar verecek şekilde olmalıdır.
- Kişi ihlalin etkilerini en aza indirmelidir.

Robert M. Veatch'e göre etik ilke çatışma durumlarında ise yaklaşım şu başlıklarla ele alınmıştır (10);

- Tek ilkeli kuram (çatışan ilke olduğunun inkar edilmesi)
- İlkelerin derecelendirilmesi (öncelik sırasına konması)
- Denge tartımı
- Derecelendirme ve denge tartımı yönteminin birleştirilmesi

Genetik testlerde karşılaşılan etik sorunlar

Günümüzde genetik testlere ulaşım eskiye göre çok daha kolaydır. İnsanlar gelecekteki sağlık durumları hakkında oldukça fazla bilgi edinebilmektedirler. Elde edilen bu bilgiler ise birtakım sorunları

beraberinde getirmektedir. Bunları Rosemarie Tong şu şekilde sıralamıştır (11);

- Bazı testlerde kesinlik oranının düşük olmasına rağmen bireye aktarılmasıdır. Yanlış pozitif ya da negatif sonuçlar elde edilebilmekte bu da önemli kararlarda sorunlara neden olmaktadır. Örneğin yanlış pozitif sonuç nedeniyle birçok çift, sorunu olmayan bebekleri için abortus kararı verebilmektedir. Bu noktada 'güvenilirlik' ve 'dürüstlük' ilkeleri zedelenebilmektedir. Aynı şekilde yanlış ve eksik bilgiden dolayı 'zarar verme' ilkesine uyulmadığı görülmektedir.
- Özellikle bazı testler yüksek maliyetlidir. BRCA 1/2 mutasyon taramaları, Kistik Fibrozis ve Tay Sachs bakılması bunlara örnek verilebilir. Bu şekilde yüksek maliyetli olması testlere katılımı etkiler ve sosyo-ekonomik anlamda farklı grupların etkinleşmesine zemin hazırlar. Dolayısıyla 'adalet' ilkesine zarar vermektedir.
- Testlerin zorunlu hale getirilmesi birçok etikçiyi endişelendirmektedir. Bununla alakalı 1970'lerde Afrikalı Amerikan vatandaşlarında orak hücreli anemi yaygın olduğu için test zorunlu hale getirildi. Taşıyıcı olan bireylerin de hasta olan bireylerin de bilgileri paylaştığı için bu vatandaşlar sigorta kapsamından yararlanamadığı gibi çalıştıkları işlerinden de ayrılmak zorunda bırakıldılar. Burada da testler zorunlu olarak yapılarak 'özerklik' ilkesi zedelenebilmektedir. Yine benzer şekilde bilgilerin paylaşılması noktasında ise 'gizlilik' ve 'aydınlatılmış onam' ilkeleri aşılmaktadır.
- Genetik testlerde karşılaşılan bir başka durumda bilgilerin saklanması hususudur. Bu bilgi saklanması hastanın hekimden bilgi gizlemesi şeklinde olabileceği gibi hastaya bazı bilgilerin söylenmemesi şeklinde de olabilmektedir. Örneğin bir kadın ileriki yaşamındaki kararlarını da düşünerek Huntington hastalığı olacağını bilmek isteyebilir Doktorunun bunu hastasından gizleme hakkı sorgulanmalıdır. Burada da karşılaşılan sorun hastanın 'özerkliğine' saygı duyulmamasıdır. 'Gizlilik' de hastadan bilgi saklanmasıyla ihlal edilmektedir.
- Genetik tarama ve tanı testlerindeki en büyük endişelerden birisi ise öjeni ihtimalidir. 20.yüzyılın başlarındaki hatanın tekrarlanacağı endişesi duyarlı kimselerde hissedilmektedir. Minör genetik defektlerde bile ebeveynler çocuğun dünyaya gelmesini istememekteyler (11). Burada da 'yararlılık ilkesi' 'zarar vermeme' ilkesine yenik düşmektedir. Fetusu birey kabul edenlere göre de 'özerklik' ihmal edilip öjeneye doğru gidilmektedir.

Çocuklarda uygulanan genetik testler de gerek hamilelerde gerekse de erişkinlerde uygulanan testler gibi birtakım zorluklar ve sorunlar içermektedir. Bu sorunların en başında meşruiyet gelmektedir (12). Çocuğun bu testleri yaptırmasında onamı alınamamaktadır. Ebeveyninin istemesi yeterli olmaktadır. Fakat eğer test sonucunda olumsuz bir durumla karşılaşırsa bunun etkisini ömür boyu çekecek olan ise çocuktur. Burada ebeveynin çocuğa 'yararlı' olalım derken onun 'özerkliği' ihmal edilmektedir. Bu testlerin yaptırılması konusunda da 'faydalı olma' ve 'zarar vermeme' ilkeleri çatışmaktadır.

Pediyatrik dönemde yapılan genetik testler sonucu öğrenilen hastalıkların açıklanması da sorun olmaktadır. Onam verme yeterliliği olmayan çocukların kişisel verilerinin paylaşılması noktasında görüş birliği yoktur. Bir grup özellikle çocukluk döneminde asemptomatik olup 40'lı yaşlarda semptomları belirginleşen Huntington gibi hastalıkların sadece söylenmesine değil çocukluk döneminde bakılmasına da karşı

çıkılmaktadırlar. Bir başka grup ise sadece pediatrik yaş grubunda değil yapılan tüm gen taramalarında tıbbi olarak önemli sonuçların bildirilmesini savunmaktadırlar (13). Burada da tıbbi olarak ‘önemin’ kişiye göre de değişebilme ihtimali bulunmaktadır. Hastanın özerkliği ve bilginin gizliliği ihmal söz konusudur.

DNA temelli genetik testlerin çocuklarda fayda ve zararları ise şu şekilde sıralanmıştır (12);

Faydaları

- Spinal Muskuler Atrofi, Duchen Muskuler Atrofi, Frajl X sendromu gibi tanı konması başka hastalıkların ekarte edilmesine bağlı olan ve zaman ile maddi güç isteyen hastalıkların teşhisi erken yaşta konulmuş olmaktadır.
- Hastalığın tanısı konulduğu için yapılacak olan enerji kaybı önlenmektedir.
- Hastalığın tanısı erken yaşta konulduğu için ilaçla tedavi olunabilecek ailesel hiperlipidemi, hipertrofik kardiyomyopati gibi birtakım hastalıkların tedavisine başlanmış olmaktadır.
- Çocuk ileriki yaşamı için planlama yapabilme fırsatı bulmaktadır. Eğitim, finans ya da özel hayatı ile ilgili kararları almada hastalığını bilmesi faydalı olur denilmektedir (12).

Zararları;

- Bazı hastalıkları öğrenmek için gereksiz harcamaların yapıyor olmaları
- Emosyonel olarak erken yaşta stres oluşturması
- Preseptomatik dönemde yanlış teşhislere yönlendirmesi
- Eğitimde, iş hayatında ayrımcılığa maruz kalma ihtimalinin olması sıralanmaktadır (12).

Genetik testlerin yapılmasında ve test sonuçlarının paylaşılmasında genetik danışmanlık çok önemlidir. Bu genetik danışmanlık Amyotrofik lateral skleroz, Parkinson, Alzheimer, Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda daha bir önem arz etmektedir.

Nörodejeneratif hastalıklara yaklaşımda uygulama sorunları şu şekilde sıralanmaktadır (14); Genetik testlerin önerilip önerilmeyeceği standardının olmaması, Aydınlatılmış onam, Risk Tahmini, Genetik testler hakkında iletişim sorunları, Sonuçların psikolojik etkisi, Sonuçların davranışsal etkileri Nörodejeneratif hastalıklardan Huntington için prediktif testler yapılmasında Amerikan Huntington Hastalığı Topluluğu 3 başlık gözetmektedir (14). Bunlar; Test öncesi danışmanlık, Aydınlatılmış onam ve kan tahlilinin yapılması, Sonucun açıklanması ve test sonrası danışmanlıktır.

Ayrıca bu topluluk bunlara ilave olarak test öncesi ayrıntılı prediktif test klavuzunu kişiye vermektedir. Psikoterapist tarafından kişi değerlendirilir, test sırasında da destekleyici bir kişinin bulunması önerilir. Test özerk olarak karar verebilecek kişilere ve 18 yaşından büyüklere yapılmaktadır. Asemptomatik olanlara ve aile öyküsü olmayanlara nörodejeneratif hastalık testlerinin yapılması önerilmemektedir. Ancak ticari düşünen özel klinikler bunu debilmektedirler (14).

Aydınlatılmış onamın uygulama sorunları arasında yer alıyor olması aslında tüm genetik hastalıklar ve testler için de geçerlidir. Ayrıca nörodejeneratif hastalıkların araştırılması boyutunda da önemlidir. Ancak nörodejeneratif hastalıklara yönelik test yaptırmada farklı olan taraf ise muhtemel genetik yatkınlık testi için mantıklı karar verebilme yetisi ile ilgilidir (14).

Risk tahmini ile ilgili ise tüm nörodejeneratif hastalıklarda benzer yüksek tahmin oranının olmaması gözden kaçırılmamalıdır. Huntington için bakılan testin duyarlılığı %99 iken tüm diğer nörodejeneratif hastalık testleri için bu duyarlılık söz konusu olamamaktadır (14).

İletişim sorunlarının aşılması da etkili genetik danışmanlıkla mümkündür. Genetik danışmanlık sonucu uygulamaların psikolojik etkisi de kontrol altına alınmış olmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklara yönelik test yaptıranların takibinde ise davranışsal olarak beslenmede vitamin takviyesi aldıkları gözlenmiştir. Bazı kimseler ise ileriye dönük yaşam planlarında (evlilik, çocuk sahibi olmak) değişiklikler yapmak istediklerini söylemişlerdir (14). Nörodejeneratif hastalıklara yönelik yapılan genetik testlerde en büyük etik sorun bireyin yeterli bilgilendirilip bilgilendirilmediği yani kapsamlı aydınlatılmış onamının olup olmadığı hususudur. Çünkü yapılacak testin sonucu olumsuz gelirse sorunlar o zaman başlayacaktır bu noktada yeterli donanımına sahip kişilere genetik danışmanlık görevi düşmektedir.

Mental Bozuklukları içeren otizm, bipolar ve şizofren gibi hastalıklarda genetik danışmanlık ayrı bir önem arz etmektedir (15). Çünkü bu tip hastalıklar mental fonksiyonları etkilemelerinin yanında kalıtsal geçiş özelliğine de sahiptirler. Şizofren tanısı almış bir annenin şizofren tanısı alacak bir çocuk sahibi olma oranı %10’dur. Aynı oran ise sağlıklı toplumda %1 olarak kabul edilir. Hasta olmayan ancak hasta bir ikize sahip olan kadının şizofrenili bir çocuğa sahip olma oranı ise %3’tür. Mental bozuklukları içeren bu tip hastalıklara yönelik daha hastalık belirtileri ortaya çıkmadan yapılması düşünülen genetik testler bulunmaktadır. Tartışılan konu ise bir kişiye şizofren olma ihtimali var diyebilmek için kendisi ile kan bağı olan anne baba ve kardeşleri ile birlikte gen taraması yaptırması istenmesidir(15). Böylesi bir durum kişilerin özerkliğine aykırıdır. Ayrıca kişi bireysel olarak ilerideki yaşamıyla ilgili çocuk sahibi olmak, evlenmek gibi kararlar almak isteyebilir. Buna yönelik kendisinde şizofren olma ihtimaline yönelik genetik test yaptırdığında bu bilginin kimlerle paylaşılacağı, bunun o kişi için bir stigmatizasyona dönüşüp dönüşmeyeceği kaygı uyandırmaktadır.

Frajl x, Kistik Fibrozis ve Orak Hücre Anemisi gibi hastalıklara yönelik taşıyıcı taramalarının yapıldığı genetik testler de bulunmaktadır. Bunlardaki ortak kaygı taşıyıcı bireylerin tek başına bir hastalığı olmadığı için taşıyıcı olduklarının o bireylere ya da ailelerine söylenip söylenmeyeceği ya da ne zaman söyleneceğidir. Bir başka sorun ise bu testler ‘gereksiz damgalanmaya neden olur’ düşüncesidir. Ayrıca bu testlerin rutin olup olmaması da tartışılmaktadır (16-18).

Frajl x sendromu X kromozomu ile ilişkili zeka ve gelişimsel bozukluğa yol açabilen bir hastalıktır. Frajl x tedavisi bulunmamaktadır. Semptomlara yönelik (tremor, ataksi gibi) tedavileri yapılmaktadır (16).

Kistik Fibrozis ise büyüme ve gelişim geriliğine de neden olan çoklu organ tutulumunun da yer aldığı bir hastalıktır. Taşıyıcı bireyler de ise herhangi bir belirti olmamaktadır. Sağlık profesyonelleri taşıyıcıların belirlenmesini gereksiz bulmaktadırlar. Çünkü ailelerde kafa karışıklığına yol açacağı ve anksiyete uyandıracığını düşünmektedirler. Aynı şekilde ebeveyn-çocuk ilişkisini bozup stigmatizasyona neden olacağı kaygısı da taşınmaktadır. Bu konuda 30 kişiyle yapılan araştırmada katılımcıların % 83’ü bebeklerinin taşıyıcı olduğunda

kendilerinin de bilgilendirilmelerini şu nedenlere dayanarak istiyorlar (17);

- Diğer gebeliklerinde karar verebilmek için
- Çocuklarının ilerideki gebelikleri için
- Ailenin diğer üyelerinin geleceği için

Aynı çalışmada bireyler bilgilendirilmeme haklarının da olması gerektiğini belirtmektedirler (17). Burada etik ilkeler açısından bakıldığında; bireyin özerkliği, bilgilerin gizliliği, araç-amaç ilişkisi dikkat çekmektedir.

Orak Hücre Hastalığı da otozomal resesif geçişli bir tek gen hastalığıdır. Orak Hücre Hastalığında kan hücrelerinin akut bozulması, damarların tıkanması ve enfeksiyon olmaktadır. Taşıyıcılarda ise diğer hastalıklarda olduğu gibi herhangi bir belirti olmamaktadır. Araştırmanın sonuçlarında orak hücre hastalığı taşıyıcı olduğunu bilmek isteyen de vardır istemeyen de. Sonuçları bilmek isteyenler 'yararlılık' ilkesini ön plana çıkarmaktadırlar. İleride muhtemel evliliklerde olabilecek çocukları düşünerek bilgi edinmek istemektedirler. Bilgilenmek istemeyenler ise görüşlerini 'gizlilik' ilkesine dayandırmaktadırlar. İlerideki yaşamları için endişe duymaktadırlar ve stigmatizasyon ihtimali ile 'eş ve iş bulma kaygısı yaşarız' şeklinde düşünmektedirler. Söz konusu araştırmanın Kenya'da yapılıyor olması çok eşliliğin olması eşlerin kolay terk edilmesi gibi bir takım bölgesel sorunları da göz önüne koymaktadır (18).

Prenatal tarama testlerinin kullanım amacı olabildiğince erken gebelik haftalarında kromozomal anöploidi açısından yüksek risk taşıyan gebelerin belirlenmesidir. Böylece gebe ve çiftlere gebelik ile ilgili, gebeliğin erken dönemlerinde nasıl bir yol izleyeceklerine dair önemli bilgiler verilmektedir. İnvaziv olmayan prenatal test ile ortaya çıkan sorunlar; seçim, özerklik ve rıza değerleri; zarar vermektan kaçınma; eşitlik, adalet ve kapsayıcılık çerçevesinde değerlendirilebilir (19). Non-Invasive Prenatal Testlerin pozitif sonucunun gebe kadın ve çiftlerin gebeliği sonlandırma kararına yol açabileceği veya en azından katkıda bulunacağı için ahlaki açıdan hassas bir uygulama olduğu belirtilmektedir (20). Noninvaziv olarak yapılan genetik testlerde ortaya çıkan birtakım etik sorunları somutlaştırırsak ilk trimesterde bakılan fetal anöploidi taraması da bunlardan biridir. Erken gebelikte gebenin risk değerlendirmesini içermektedir. Ultrasonografi eşliğinde ense kalınlığı ve fetal baş-popo uzunlukları bakılarak trizomiler ve anöploidi risk değerlendirilebilmektedir (21). Burada dikkat çeken noktalardan birisi gebelere yapılan bu uygulama rutin bir uygulama sırasında yapıldığında gebeye bunun söylenip söylenmeyeceğidir. Örneğin ultrason eşliğinde bebeğin cinsiyetine bakılıyor bu sırada hekim fetusun ense kalınlığına da baktı ve anormallik olduğunu gördü, bunu hastaya nasıl açıklamalıdır? Bu gibi sorunlarla karşılaşmamak için muayene öncesi gebeye her türlü bilgi verilmelidir ve olası durumlara karşı onamı alınmalıdır. Diğer bir sorun ise bu tür taramalarda risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. Bu risk değerlendirmesine göre karar vermeli miyiz? Sorusu da akla gelmektedir. Bir başka karmaşa da fetusun özerkliğinin ihlalidir. Yarar zarar durumu karşılaştırması yaparken fetusun özerkliği de unutulmamalıdır.

Preimplantasyon genetik görüntüleme (PGS) ve bu görüntülemeye bağlı yapılan teşhis (PGD) de etik açıdan tartışılmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla PGD ve PGS'ler artmıştır. PGD ve PGS'lerde daha embriyo/blastokist aşamasında tarama

yapılmaktadır. PGD/PGS işlemi laboratuvar ortamında yumurta ve spermin döllenme işleminden sonra embriyodan bir ya da iki hücrenin incelenmesiyle yapılmaktadır. Yapılan bu işlemle sağlıklı olduğuna karar verilen embriyo anneye implante edilmektedir. Bu testlerle Hemofili, Duchen ve Nöromusküler kas hastalıkları, Tay- Sachs, Kistik Fibrozis, Orak Hücre Anemisi, Down Sendromu gibi hastalıklara teşhis konabilmektedir (22-24). Bu testler özellikle daha önceden düşük hikayesi olanlara, yaşı 35'den ileri olan kadınlara ve kısırılık riski olan çiftlere uygulanmaktadır. Testlerle ilgili sorunlar ise şunlardır;

- Yanılma ihtimali
- Embriyoya zarar verilmesi ve onun implante edilmesi
- İstenmeyen sonuçlarda kimin sorumlu olacağı
- Başarı şansı için çok fazla ekim yapılması ve implantasyon sonrası bu materyallerin durumu
- Cinsiyet seçimi
- Mükemmel birey eldesi

Bunların dışında etik açıdan konu incelendiğinde eğer fetüsü birey olarak kabul edeceksek bunu bireyin özerkliğine müdahale şeklinde düşünebiliriz. Burada bir diğer etik ilke olan yarar zarar karşılaştırması devreye girmektedir. Fetus, aile ve toplum açısından yarar-zarar değişebilmektedir. Fetus için yaşamını pek etkilemeyecek bir kusur aile için çok önemli olabilir ve PGD ile fetüs istenmeyebilir. Yarar zarar arası dengede fetusun yaşamla bağdaşıp bağdaşmayan hastalıkları düşünülmelidir. Bu konuda yetkin kimselerden danışmanlık alma da çok önemlidir. Kararlar noktasında ferdi düşünülürse işin sonu öjeniye kadar gidebilmektedir. En üstün ırk oluşturma hevesi, mükemmel çocuk isteği, cinsiyete göre tercih bu işin aşılması gereken engelleridir (22-24).

PGD/PGS 'lerin bir sınırı olmalıdır. Cinsiyet için ya da mükemmellik için kullanılmamalıdır. Bu testlerden kimlerin faydalanabileceğinin sınırları da iyi belirlenmelidir. Bu iş imtiyazlı gruplar için imtiyazlı birey eldesine dönüşmemelidir.

Genomik araştırmalarda ilerlemeler aralıksız devam etmektedir. Ebeveynler gen sekanslarının taranmasıyla bebeklerinin kanser olma ihtimali gibi ileride karşılaşılabileceği hastalıkları öğrenmek istemektedirler. Yenidoğanlarda bakılan topuk kanları da birtakım hastalıkların erken teşhisi adına kıymetlidir. Burada ise akla şu sorular gelmektedir (25);

- Yenidoğanda topuk kanı gibi yapılan testler sonucunda elde edilen bilginin paylaşımı nasıl olmalıdır?
- Kayıtların ve materyalin saklanması nasıl özen gösterilmelidir?
- Elde edilen bilgiler hasta yakınlarıyla paylaşılınca onların bebeğe tutumlarında nasıl değişiklikler olacaktır?
- Gen taramalarında maliyet yüksektir. Herkesin bunu karşılaması zor olduğu için Adalet ilkesi zedelenir mi?

Tüm Genom dizilişini öğrenme isteği bilim insanlarından çıkmış artık toplum tarafından da merak konusu olmuştur. İnsan Genom Projesinin de katkılarıyla artık bu mümkün olmaktadır. Tüm gen dizilişini öğrenmenin birçok mutasyonu önceden öğrenme kişiye yönelik ilaç kullanımı gibi pek çok katkısının yanında güvenlikle ilgili kaygıları da beraberinde getirmektedir. İşin mali yönünün hala fazla olması 'adalet' ilkesini de zedelemektedir. Sınırlı kimselere fayda sağlamaktadır. Prenatal aşamada genom dizilişinin öğrenilme isteği de yakın zamanda sonuçsuz kalmayacağına benzemektedir. Bu yönde yapılan çalışmalarla gebeliğin ilk trimesterinde amniyosentez gibi yöntemlerle

fetustan alınacak kan örneğiyle fetusun tüm genom dizilimi tesbit edilecektir. Bu şekilde birçok hastalık erken dönemde öğrenilecektir. Sadece hastalıklar değil fetusa ait fenotipik bilgilerde öğrenilmiş olacaktır. Ayrıca tüm genom dizilişi sayesinde babalık davaları da farklı bir seyir alacaktır (26, 27). Tüm bu sevindirici gelişmelerin etik açıdan kaygı uyandıran noktaları da bulunmaktadır. Yarar ilkesi burada da tartışılmaktadır. Fetusun mu yararı ailenin mi yararı sorgulanmalıdır. Özerklik ilkesinin zedelenebilme ihtimali burada da mevcuttur.

Gen teknolojisinin olumlu ya da olumsuz değerlendirebileceğimiz pek çok özelliği bulunmaktadır. Onlardan biri olan 2003 yılındaki aşağıdaki vakada ise kesin olan ise yeni doğan çocuğun 'araç' olarak kullanıldığıdır. «Jamie, 4 yaşındaki ağabeyi Charlie'nin Diamond Blackfan Anemisi Hastalığını yenmesi için İngiltere'nin tasarlanmış olduğu ilk bebeğidir. Jamie'den alınacak göbek bağı kök hücreleri Charlie'nin yaşaması için kullanılacaktır. Charlie'nin anne ve babası en uygun benzerliği bulmak için Preimplantasyon testleri yaptırarak Charlie'nin muhtemel onlarca kardeşi arasından %98 uyumlu Jamie'yi seçerler. İngiltere'nin o dönemdeki yasaları bu duruma izin vermediği için Chicago'daki klinikte PGD işlemleri yapılmıştır. 2003 yılında dünyaya gelen Jamie ağabeyi Charlie'nin o hastalığından kurtulmasını sağlar. Jamie'nin ise ilerde hasta olup olmayacağı ya da hasta olduğunda onu kimin kurtaracağı şimdilik bilinmemektedir. (28)»

SONUÇ

Genetik hastalıklara yönelik yapılan testler sadece test yaptıran kişiyi değil aynı zamanda çevresini bazen de tüm toplumu ilgilendirmektedir. Çünkü çıkan sonuçlara göre alınacak kararların etkisi çok geniştir. Genetik testlerin çeşitliliği fazla olsa da etki alanları benzerdir. Testler arasında Preimplantasyon testleri olduğu gibi, yetişkin dönemde bakılan testler de bulunmaktadır. Noninvaziv testler olduğu gibi invaziv testler de bulunmaktadır. Tüm bu testler genetik hastalıkları önceden bilmeye yöneliktir. Bazen de hastalık söz konusu olmadan tüm genom analizleri yapılarak olası olumsuz sonuçları tahmin edip önlemek arzulanmaktadır. Etki alanı neredeyse hayal gücümüz kadar geniş bir alanı kontrol etmek de bir hayli güçtür. Bu yüzden muhtemel istenmeyen sonuçlara yönelik tedbirler alınması kaçınılmazdır.

Etik bu alanın etrafını dikenli çitlerle olmasa da atlaması zor çalılarla çizmeli. Çünkü sınırları belirlenmemiş genetik bilimi her an farklı alanlara kayma ihtimalini içinde barındırmaktadır. Tıp etiği temel ilkeleri açısından genetik testlere ve hastalıklara bakıldığında sık karşılaştığımız bir takım noktalar yer almaktadır. Yarar-zarar ikilemi bunların başında gelmektedir. Yararın ya da zararın kime göre olduğu sorusu her zaman sorulmalıdır. Özerkliğin ihlali de en sık karşılaşılan etik ilke ihlallerindedir. Çünkü bireyler genetik testlere gerek baktırma hususunda gerekse de genetik test sonuçlarına göre hareket etme konusunda özerkliği çok rahat zedeleyebilmektedirler. Genetik testler maliyetli testler olduğu için etik ilkelere adalet ilkesinin zedelenme ihtimali de her zaman bulunmaktadır.

Tüm genetik testlerin yapılması ve sonuçlarının açıklanması sürecinde ise onam atlanmamalıdır. Genetik testler ve hastalıklar etik ilkeler açısından ele alındığında temel etik ilke ihlallerinin olmaması için azami dikkat gösterilmelidir. Olası ilke çatışmaları durumunda ise her bir vakayı ayrı ayrı düşünüp alanında etkin kimselerden destek alarak çözümleme yoluna gidilmelidir. Genetik testler ve hastalıklarla ilgili

olarak bir başka dikkat çeken nokta ise genetik danışmanlık mevzudur. Genetik sorun kümelerinin çözülmesinde etik değerleri de benimsemiş alanında uzman genetik danışmanlara her daim ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Uysal G. Genetik Hastalık Ön Tanısı /Tanısı İle İzlenen Çocukların Ebeveynlerinin Stres Düzeyi Ve Stresle Baş Etme Tarzlarının Belirlenmesi Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2009.
2. Erdemir A. Etik Açısından İnsan Genom Projesi. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi 2013;12(23):317-27.
3. Karaoğuz MY. İnsandaki Genetik Hastalıklar. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi. 2007;19.
4. Akpınar A. Genetik Bilginin Kullanılmasında Etik: Tarafların Tutum ve Görüşleri Doktora Tezi. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi 2010.
5. Şirin FB. Prenatal Tarama Testleri ve Hücreden Bağımsız Fetal DNA. SDÜ Tıp Fak Derg. 2020;27(2):254-260.
6. Katlan DC, Söylemez F. Prenatal Taramada Serbest Fetal DNA. Türkiye Klinikleri J Health Sci. 2017;2(3):165-73
7. Aydın E, Ersoy N. Tıp Etiği İlkeleri. T Klin Tıbbi Etik. 1995;2(3):48-52.
8. Civaner M. İlkelik'e Yöneltilen Eleştiriler ve Tıp Etiğine Yeni Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2005;13:58-63.
9. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Oxford Uni Press. 2001;5 th Ed.
10. Veatch RM. The Basic of Bioethics. 2 ed2003. 170-2.
11. Tong R. Etical concerns about genetic testing and screening. N C Med J. 2013;74(6):522-5.
12. Phadke S, Gowda M. Genetic testing in children. Indian Pediatrics. 2013;50.
13. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nature reviews Genetics. 2013;14(6):415-26.
14. Roberts JS, Uhlmann WR. Genetic susceptibility testing for neurodegenerative diseases: ethical and practice issues. Progress in neurobiology. 2013;110:89-101.
15. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N. New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders. Am J Psychiatry. 2013;170(9).
16. Martyn M, Anderson V, Archibald A, et al. Offering fragile X syndrome carrier screening: a prospective mixed-methods observational study comparing carrier screening of pregnant and non-pregnant women in the general population. BMJ open. 2013;3.
17. Vernooij-van Langen AM, Reijntjens S, van der Pal SM, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. To know or not to know, disclosure of a newborn carrier screening test result for cystic fibrosis. European journal of medical genetics. 2013;56(4):192-6.
18. Marsh V, Kombe F, Fitzpatrick R, Williams NT, Parker M, Molyneux S. Consulting communities on feedback of genetic findings in international health research: sharing sickle cell disease and carrier information in coastal Kenya. BMC Medical Ethics. 2013;14(41):2-13.
19. Esen K. , Gerçek Öter E. , Uyar Hazar H. İnvaziv Olmayan Prenatal Teste Etik Bakış. akt. 2022; 31(1): 60-69.
20. Zaami S, Orrico A, Signore F, Cavaliere AF, Mazzi M, Marinelli E. Ethical, Legal and Social Issues (ELSI) Associated with Non-Invasive Prenatal Testing: Reflections on the Evolution of Prenatal Diagnosis and Procreative Choices. Genes (Basel). 2021;12(2):204.
21. Frank A, Laurence B. Ethical Dimensions of First-trimester Fetal Aneuploidy Screening. Clinical Obstetrics And Gynecology. 2014;57(1):226-31.
22. Harper JC, Geraedts J, Borry P, et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology. European journal of human genetics : EJHG. 2013;21 Suppl 2:S1-21.
23. McCullough LB. Critically appraising prenatal genetic diagnosis to prevent disorders of sexual development: an opportunity missed. The American journal of bioethics : AJOB. 2013;13(10):1-3.
24. Sparrow R. Gender eugenics? The ethics of PGD for intersex conditions. The American journal of bioethics : AJOB. 2013;13(10):29-38.
25. Kaiser J. Researchers to explore promise, risks of sequencing newborns DNA. Science. 2013;341:1163.

26. Burn J. Should we sequence everyone's genome? Yes. BMJ. 2013;346.
27. Charo RA. Physicians and the (woman's) body politic. The New England journal of medicine. 2014;370(3):193-5.
28. Çoban A. Biyoteknoloji, Habermas ve Kendimiz Olmak. Mülkiye. 2004;242:237-53.

Penetran Toraks Yaralanması: Olgu Sunumu

Penetrating Thoracic Injury: A Case Report

Goomaral BAYARSAİKHAN^{1*}, Sadullah AKSOY¹, Abdullah ERDOĞAN¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya / TÜRKİYE

ÖZET

Toraks travmaları 40 yaş altındaki erkeklerde rastlanılan en sık ölüm nedenidir. Penetran ve künt travma olarak ikiye ayrılabilir. Penetran toraks travmalarının, birçoğunda büyük operasyonlara ihtiyaç duyulmaz. Birçok hasta tüp torakostomi + kapalı sualtı drenajı ile tedavi edilebilir. Bu olgumuzda penetran toraks travması sonrasında ender olarak gözükken bir cerrahi endikasyonu sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Yabancı cisim, toraks duvarı, penetran travma, cerrahi

ABSTRACT

Thoracic trauma is the most common cause of death in men under the age of 40. Thoracic injury can be divided into two groups as blunt and penetrating trauma. Most penetrating thoracic trauma does not require major operative intervention. Many of the patients are managed by simple tube thoracostomy. In this case, we aimed to present a rare surgical indication after a penetrating thoracic injury.

Keywords: Foreign body, chest wall, penetrating trauma, surgery

*Goomaral BAYARSAİKHAN
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya / TÜRKİYE
E-mail: goomaral@akdeniz.edu.tr
ORCID: 0000-0003-1570-0379

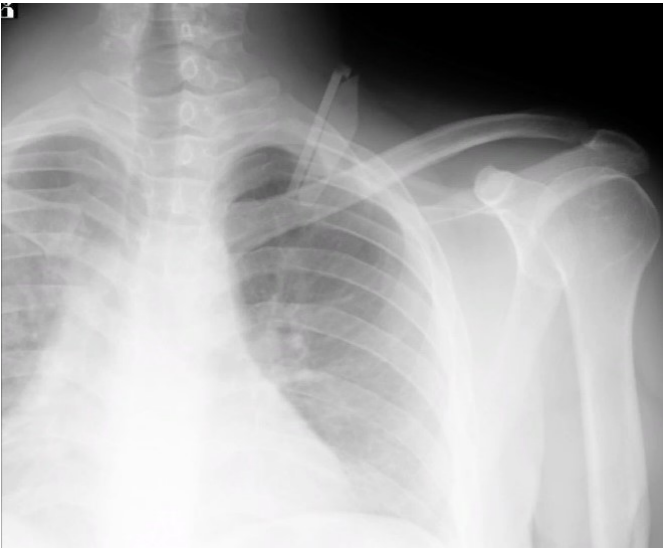
GİRİŞ

Travmalar ilk 4 dekattaki erkek popülasyonunda en sık rastlanılan ölüm nedenidir. Bu ölümlerde toraks travmaları %20'sinde ana neden iken %70'inde diğer organ yaralanmalarıyla birlikte ölüme neden olmaktadır. Toraks travmaları başlıca penetran ve künt olarak iki grupta incelenebilir. Penetran toraks travmaları bütün toraks travmalarının sadece %30'luk kısmını oluşturur. Penetran toraks travmasında delici kesici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmaları en sık nedenlerdir. Toraks travmalarının %85-90'ında konservatif veya basit tıbbi tedaviler yeterli iken %10-15'lik kısmında cerrahi tedavi gerekmektedir (1). Penetran toraks travmalarında cerrahi müdahale oranı daha fazla olmaktadır. Bu olgumuzda penetran bir toraks travması sonrasında ender olarak gözükken cerrahi endikasyonu sunmayı amaçladık.

OLGU

20 yaşında erkek hasta yaklaşık 10 gün önce yaşadığı camın patlaması sonucunda oluşan penetran toraks travması ile dış merkezde acil servise başvurmuş. Burada sol supraklavikular bölgede 4 cm'lik kesi yeri saptanmış ve burası sütüre edilmiş. Takiplerinde göğüs ön yüzde ağrı şikâyeti olan hastaya çekilen akciğer grafisinde sol supraklavikular bölgede 1. İnterkostal aralığa uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda yabancı cisimler görülmesi üzerine nedeniyle hasta servisimize sevk edildi (Resim 1).

Resim 1. Olgunun travma sonrası gittiği acil serviste çekilen röntgeni



Hastanın gelişinde yapılan fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinci açık, oryante, koopereydi. Hastanın sol omuz, supraklavikular, trapezius kasının üst orta kenarında yaklaşık 4 cm sütüre edilmiş kesi yeri mevcuttu. Her iki akciğer solunuma eşit katılıyordu. Kan basıncı 111/65mmHg, nabız: 74/dk, solunum sayısı:20/dk, O2 saturasyon: %96. Laboratuvar sonuçlarında minimal C reaktif protein (CRP) yüksekliği dışında anormal bir bulgu saptanmadı (CRP:0,83mg/dL).

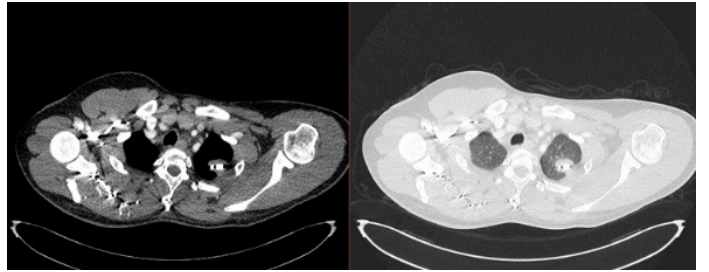
Akciğer grafisinde sol hemitoraks supraklavikular bölgede 1. İnterkostal aralığa uzanan yaklaşık 5cm uzunluğunda yabancı cisimler saptandı. Sol hemitoraksta pnömotoraks ve hemotoraks görülmedi. Hastaya çekilen Toraks bilgisayarlı tomografisinde, sol supraklavikular bölge posteriorda spinal kasların içinden geçerek sol 1. ve 2.interkostal alan posteriordan sol akciğer apekse dek uzanım gösteren, en geniş

boyutları yaklaşık 48x47mm olan iki adet ve bu lezyonun superiorunda kas içi komponenti içerisinde transvers seyirli 9 mm çapında bir adet olmak üzere toplam üç adet yabancı cisime ait görünüm izlendi.

Resim 2a. Çekilen bilgisayarlı tomografinin 3 boyutlugörüntülenmesinde yabancı cisimlerin 1. interkostal aralıktan toraksa girdiği lokalizasyon



Resim 2b. Çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde yabancı cisimlerin uç kısımları



Hastaya, yabancı cisim çıkarılması amaçlı operasyon kararı alındı. Hastaya operasyon bilgileri açıklandı ve onam belgesi imzalatıldı. Genel anestezi altında sol klavikula postero-süperior kısmından yaklaşık 6 cm boyutunda cilt ve cilt altı kesi yapıldı. Spinal kas ekarte edilerek yabancı cisim görüldü. 2 adet büyük, 1 adet küçük cam parçaları çıkarıldı.

Resim 3. Operasyon sonrası çıkarılan yabancı cisimlerin makroskopik görüntüsü



Operasyon bölgesine 1 adet hemovak dren yerleştirildi ve katlar anatomik plana uygun olarak kapatılarak operasyon sonlandırıldı. Postoperatif 5.günde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastanın hemovak dreni çekildi. Gerekli medikal tedavi ve öneriler ile birlikte taburcu edildi.

TARTIŞMA

Toraks travmalarına bağlı oluşan klinik tablolar basit bir yumuşak doku yaralanmasından, hayatı tehdit eden büyük damar yaralanmalarına kadar geniş bir yelpaze oluşturur. Toraks yaralanmaları hayati organların etkilenmesi ve oksijenasyonun bozulmasıyla birlikte vücudun diğer önemli sistemlerini etkileyerek, özellikle 40 yaş altında travmaya bağlı ölümlerin en önemli nedeni olmaktadır (2).

Göğüs travmalarında uygun teknik ve pozisyonda çekilen bir arka-n akciğer grafisi göğüs travmasında en değerli ve hızlı tanı aracıdır. Bilgisayarlı göğüs tomografisi, akciğer kontüzyonu, hemotoraks, pnömotoraks ve mediasten patolojilerinin değerlendirmesinde arka-n akciğer grafisine göre daha üstündür. Ayrıca bilgisayarlı toraks tomografisi çoklu sistemik yaralanması olan hastalarda ilk tanısal araç olarak kullanılmaktadır (3). Bu radyolojik tetkiklerin belirli bir sistematik içinde incelenmesi gerekmektedir.

Toraks travmaları oluş şekillerine göre künt ve penetran olarak ikiye ayrılmaktadır. En sık künt toraks travması gözükmesine karşı, toraks travmalarında en sık penetran toraks travmalarında torakotomi yapılmaktadır. Altunkaya ve ark.1 yaptığı bir çalışmada torakotomi endikasyonu oranını %2.5 olarak saptamıştır. Bu olguda yabancı cismin u kısmının toraksa girdiği fakat hemopnmotoraksa yol amadığı tespit edildi. Bu yüzden yabancı cismin torakotomi ile değil supraklavikular bölgeden çıkartılması uygun görüldü. Yabancı cismin çıkartılması esnasında damarlarda veya sinirlerde hasarlanma oluşabilmektedir. Supraklavikuler kesi ile yabancı cismin geçiş trasesi net bir şekilde değerlendirebildi ve olası damar ve sinir yaralanmaları için uygun bir eksplorasyon sağlandı. Ancak bu tip hastalarda hemopnömotoraks saptanması halinde, akciğerin apeks bölgesinin kontrolünü sağlanabilmesi için yüksek torakotomi yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda penetran toraks travmalarında en sık hemotoraks izlenirken bunu pnömotoraks takip etmektedir. Penetran toraks travmalarında hemopnömotoraks en sık tüp torakostomi + kapalı su altı drenajı ile tedavi edilmiştir (3). Penetran toraks travmalarında hemopnömotoraks saptanmadığında cilt sütüre edilmeden önce muhakkak içeride kalabilecek yabancı cisimler için dikkatli olunmalıdır. Penetran toraks yaralanmalarında cerrahi endikasyonu sadece toraksa penetre olan vakalar ile sınırlanmamalıdır. Bu olguda olduğu gibi yabancı cisimlerin toraks duvarında kaldığı durumlarda ameliyathane şartlarında yabancı cisim çıkartılmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak penetran toraks travmalarında hastaların ayrıntılı fizik muayenesi dikkatlice yapılmalı ve arka-n akciğer grafisi ektirilmelidir. Daha sonra gerekli görülen radyolojik grafilere ve ek tetkikler yapılmalıdır. Toraks boşluğunda veya göğüs duvarında saptanan yabancı cisimler ameliyathane şartlarında çıkartılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Altunkaya A, Aktunç E, Kutluk Cevat A, Bykateş M, Demircan N, Demir Semra A, ve ark. Analysis of 282 patients with thoracic trauma. Turk Gogus Kalp Damar 2007;15:127-32
2. Keskin H, Ergin M, Toker Y.İ, Erdoğan A. An interesting foreign body in the chest. Turk Gogus Kalp Damar 2017;25:479-80
3. Yılmaz M.S, avuş U.Y, Bykam F, evik M, Kesim A, Afacan M.A, ve ark. Acil serviste penetran göğüs travması: 76 vakanın analizi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2014; 139-43.

Primer Mesane Karsinomunun Karaciğer Metastazı: Olgu Sunumu

Liver Metastasis of Primary Bladder Carcinoma: A Case Report

Uğur ERGÜN*

Manisa, Demirci Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Manisa / TÜRKİYE

ÖZET

Mesane kanseri genitoüriner sistemin en sık görülen kanserlerinden biridir. En sık lenf nodları, akciğer, karaciğer, kemik ve adrenal bezlere metastaz yapmaktadır. Daha çok lokal invazyon yaptığı bilinen mesane kanserin karaciğer metastazı oldukça nadir görülmektedir. Bu yazımızda karaciğerdeki metastatik lezyonlarından tru-cut ile biyopsisi tespit edilen primeri mesane tümörü ile uyumlu saptanan olgu sunuldu. Yaklaşık bir hafta sonra çoklu organ yetmezliği nedeniyle yaşamını kaybeden hastaya ileri tetkik ve tedavi yapılamadı. Bu sebeple erken tanı ve tedavi için metastatik karaciğer lezyonların ayırıcı tanılarında çok nadir de olsa primerin mesane tümörün olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, karaciğer metastazı, prognoz

ABSTRACT

Bladder cancer is one of the most common cancers of the genitourinary system. It most commonly metastasizes to lymph nodes, lung, liver, bone and adrenal glands. Liver metastasis of bladder cancer, which is known to cause local invasion, is very rare. In this article, a case of metastatic lesions in the liver, whose biopsy was detected with tru-cut, was found to be compatible with a primary bladder tumor, is presented. After about a week, the patient died due to multi-organ failure. Further examination and treatment could not be performed. For this reason, it should be kept in mind that the primary bladder tumor may be the primary one, albeit very rarely, in the differential diagnosis of metastatic liver lesions for early diagnosis and treatment.

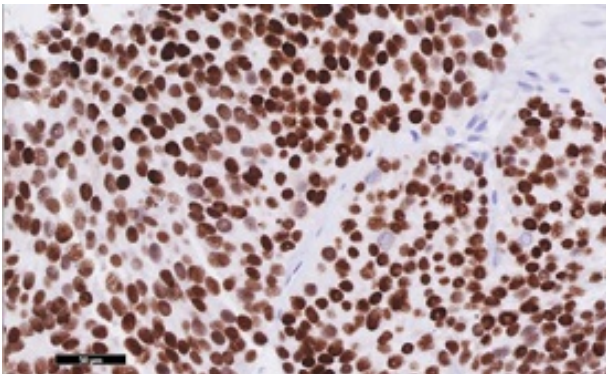
Keywords: Bladder cancer, liver metastasis, prognosis

GİRİŞ

Mesane kanseri genitouriner sistemin en sık görülen kanserlerinden biri olup genellikle ileri yaş aralığında tespit edilir. Başlıca risk faktörleri sigara, obezite, toksik madde, kimyasal ajanlar, parazitler vb olup en önemli risk faktörü sigaradır. Transizyonel hücreli karsinom, mesane kanser tiplerinin en çoğunu oluşturmaktadır. Tanı anında neredeyse %80'ni yüzeyeldir. Yayılım açısından bakıldığında en çok lokal invazyon yapmaktadır. Lenfatik yayılımda da en sık pelvik lenf nodlarına yapmaktadır. Hematojen yayılım ise daha az sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Tedavi öncesi evrelendirme önemli yer tutmaktadır ve kanseri nasıl tedavi edeceğine karar vermede ve tedavinin ne kadar başarılı olabileceğini tahmin etmede en önemli faktörlerden biridir (1-3). Bu yazıda, klinik olarak geç tanı almış ve primeri mesane tümörü olan karaciğer metastazlı olguyu güncel literatür bilgileri eşliğinde sunuyoruz. Hasta yakınlarından yazılı onam alınmıştır.

OLGU

Yetmiş üç yaşında kadın hasta, son 4 aydır devam eden dispeptik yakınma, iştahsızlık, halsizlik ve karın ağrısı şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Öz geçmişi kronik hastalık veya ilaç kullanımı bulunmamaktaydı. Soy geçmişi ve alışkanlıklarında özellik yoktu. Fizik muayenesinde sağ akciğer bazalinde raller ile batın sağ üst kadranın hassasiyeti dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı 80 mm/saat, idrar tahlilinde eritrosit (+), Hb 11,2 g/dl, Hct %32, lökosit 8290/mm³, granülosit %73, trombosit 263000/mm³, INR 1,28, aPTT 71,2, açlık kan şekeri 90 mg/dl, kreatinin 0,94 mg/dl, AST 37 IU/l, ALT 39 IU/l, ALP 174 IU/l, GGT 88 IU/l, LDH 578 IU/l, kolesterol 150 mg/dl, trigliserid 143 mg/dl, total bilirubin 0,42, direkt bilirubin 3,3 mg/dl, total protein 7,1 g/dl, albumin 3,2 g/dl idi. Elektrokardiyografide özellik saptanmadı. HBsAg ve Anti HCV negatifti. Hepatobiliyer ultrasonografide karaciğer sol lobta büyüğü 53 mm çapa ulaşan multiple solid lezyonlar görülmüş olup ön planda metastaz lehine raporlandı. Kontrastlı torakoabdominal bilgisayarlı tomografisi çekilen hastanın sağ hemitoraksta 2,5 cm kalınlıkta plevral effüzyon, karaciğerde büyüğü 7 cm multiple metastaz lehine kitlesel lezyonlar ile perihepatik alanda minimal serbest sıvı artışı dışında özellikle saptanmadı. Primerine yönelik incelemede üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisinde maligniteye rastlanmadı. Hastada laboratuvar ve fizik muayene bulgularıyla ön planda primeri belli olmayan malign karaciğer metastatik lezyonlar düşünüldü ve tru-cut biyopsi amaçlı dış merkeze yönlendirildi. Tru-cut biyopsisi alınan hastanın histopatolojik incelemesi tabakalar halinde gelişim göstermiş iri hiperkromatik nükleuslu yer yer nükleol belirginliği gözlenen tümöral lezyon şeklinde idi. İmmunohistokimyasal incelemesinde ise GATA-3 (+) ve p63 (+) pozitif saptanmıştır (Resim 1).



Böylece örneklerin histopatolojik değerlendirmesi mesane tümörü metastazı olarak sonuçlandı. Onkoloji görüşü alınan hastanın performansı çok düşük olması ve genel durumu kötü olması nedeniyle kemoterapi veya radyoterapi tedavi seçenekleri başlanmadı. Yaklaşık birkaç gün sonra genel durum bozukluğu ile acil servise başvuran sonrasında yoğun bakım ünitesine alınan hastanın takiplerinde çoklu organ yetmezliği gelişmesi üzerine exitus gerçekleşti (Tablo1).

Tablo 1.

| | | | |
|-------------|------------|------------|------------|
| Üre | 58 mg/dL | 95 mg/dL | 141 mg/dL |
| Kreatinin | 1,45 mg/dL | 1,9 mg/dL | 4,8 mg/dL |
| AST | 350 IU/L | 670 IU/L | 912 IU/L |
| ALT | 285 IU/L | 420 IU/L | 340 IU/L |
| T.bilirubin | 1,80 mg/dL | 3,80 mg/dL | 6,75 mg/dL |
| D.bilirubin | 1,10 mg/dL | 2,41 mg/dL | 4,85 mg/dL |
| Albumin | 2,5 g/dL | 2,1 g/dL | 1,8 g/dL |
| ALP | 180 IU/L | 201 IU/L | 298 IU/L |
| GGT | 135 IU/L | 158 IU/L | 172 IU/L |
| Sodyum | 140 mg/dL | 138 mg/dL | 131 mg/dL |
| Potasyum | 3,1 mg/dL | 3,2 mg/dL | 2,9 mg/dL |
| Kalsiyum | 8,2 mg/dL | 8,0 mg/dL | 7,8 mg/dL |
| Ptz (sn) | 33 | 47 | 75 |
| PT (INR) | 1,9 | 2,9 | 4,82 |

TARTIŞMA

Mesane kanseri ülkemizde en sık görülen ürolojik kanserlerden biri olup ülkemizde ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte görülme sıklığı artmaktadır ve kanserle ilişkili morbidite ve mortalite de halen yüksek seyretmektedir (4). Mesane kanseri en sık lenf nodları, akciğer, karaciğer, kemik ve adrenal bezlere metastaz yapmaktadır. Metastatik karaciğer lezyonların primerin bilinmesi prognoz açısından oldukça önemlidir ve tümörün histopatolojik özelliği tedavi ve takipte önem arz etmektedir. Karaciğer metastazı oldukça nadir görülmekte olup hematojen yollarla meydana gelmektedir. Karaciğer metastazlı olgular genellikle son evre tablosunda yer alır. Aynı zamanda mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bu tümörün metastazı olgularda sağ kalım daha kısa süreli olup genellikle kötü seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda bu durumu desteklemektedir (5).

Tanıda klinik şüphe, anamnez, laboratuvar ve radyolojik bulgular yardımcı olmaktadır fakat kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Olgumuzda da karaciğer metastatik lezyonların en büyüğünden tru-cut biyopsi alınarak histopatolojik ve immunohistokimyasal inceleme yapıldı ve primeri mesane tümörü olarak tespit edildi. Mesane kanserli hastalarda diğer kanserlerde de olduğu gibi

metastaz yaptığı bölgeler ve toplam bölge sayısı sağ kalım için önemli olduğu düşünülür (6). Ancak bizim olgumuzun performansının kötü olması ve klinik tablonun gün ve gün daha kötüleşmesi sağ kalımı fazlasıyla olumsuz yönde etkiledi. Olgumuzun tanı sonrası kısa süre içerisinde çoklu organ yetmezliğine girmesi sonucu ileri tedavi başlanamamıştır. Bu açıdan bakıldığında; kötü performans durumu, düşük hemoglobün düzeyi, anormal lökosit sayısı ve düşük albümin düzeyi bu olgularda kötü prognozla ilişkili bulunmaktadır. Aynı zamanda prognostik faktörlerin bilinmesi, tedavi kararının verilmesini ve hastalık seyrinin tahmin edilebilmesini kolaylaştırma adına önem arz etmektedir. Bu amaçlı yazımızda metastatik karaciğer lezyonların ayırıcı tanılarında çok nadir de olsa primerin mesane tümörü olabileceğini unutmamak gerektiğini vurguladık.

KAYNAKLAR

1. Aydın S. Türkiye'de üriner sistem kanserlerin görülme sıklığı. Turkish Journal of Urology. 2007; 33: 392-7.
2. Black, P.C., G.A. Brown, and C.P. Dinney, The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. Urol Oncol. 2009; 27(1): 3-7.
3. Messing EM. Urothelial tumors of the bladder. Campbell's urology Philadelphia. 2007; 2407-47.
4. Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H., Karakiewicz, P., et al., Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. European urology. 2013; 63(2): 234-41.
5. DeGeorge, K.C., H.R. Holt, and S.C. Hodges, Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2017; 96(8): 507-14.
6. Bajorin, D. F., Dodd, P. M., Mazumdar, M., Fazzari, M., McCaffrey, J. A., Scher, H. I., et al., Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. Journal of Clinical Oncology. 1999; 17(10): 3173-81.