

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 20 Sayı 1 2023
Vol. Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER

Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Doç. Dr. Evren BÜYÜKFIRAT

Doç. Dr. Serdar BABACAN

Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / OWNER
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / DEAN
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ

ISSN 1304-9623
e- ISSN 1309-4025

<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>

BAŞ EDİTÖR / Editor-in-Chief
Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors
Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN
Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT
Doç.Dr. Evren BÜYÜKFIRAT
Doç.Dr. Serdar BABACAN
Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT - İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN - İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYUZ - İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKÖY - Şanlıurfa
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof.Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof.Dr. Günnür ÖZBAKİŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof.Dr. Hafize OKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR - Malatya
Prof.Dr. Haktan KARAMAN - Diyarbakır
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Handan BİRBIÇER - Mersin
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof.Dr. Özcan EREL - Ankara
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Süleyman GANİDAĞLI - Gaziantep
Prof.Dr. Tevfik SABUNCU - Şanlıurfa

Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM - Diyarbakır
Prof.Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ahmet ÇELİK - Mersin
Prof.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN - Şanlıurfa
Prof.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT - Zonguldak
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Serap SATIŞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Özlem ETHEMOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ataman GÖNEL - Gaziantep
Doç.Dr. Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU - Gaziantep

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by;

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atf Dizini, EBSCO, SOBIAD, Türk Medline, Scilit, Directory of Research Journals Indexing, ASOS index

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayımlar.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 – KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i olgu sunumlarında 6'yı editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir. Tablo ve şekiller tam metin dosyasına kaynaklardan sonra aşağıda belirtilen şekilde eklenmeli, ayrı bir dosya olarak yüklenmemelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Materials and Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) Makale

Yazı; Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metodlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,” ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda “et al.”, Türkçe kaynaklarda “ve ark.” yazılır. Dergi isimleri Index Medicus’a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Türkiye’de yayımlanan ulusal dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3):160-70.

Ek sayı (Supplement);

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale;

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Kitaplar;

- 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.
- 2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Saunders, 1998:319-29.

Kitaptan Bölüm:

- 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.
- 2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi;

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tez;

Gezer R: Rugae Palatina’ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

d) Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf "şekil" olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bunlar ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda Etik Kurul Onay Belgesinin makale gönderim sürecinde sisteme yüklenmeli ve izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) materyal ve metod bölümünde ve ayrıca makalenin tartışma kısmından sonra açıklamalar bölümünde belirtilmelidir. Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

- Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar
- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdaki izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir.)

Olgu Sunumu - Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi gerekmektedir

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

Yazım Kurallarına uymayan ve iThenticate programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan

makaleler değerlendirmeye alınmadan red edilecektir.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration's)
8. Figure legend(s)

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

** no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the a r t i c l e should not exceed 100 character s in ori g i n a l articles and 80

Type	Word limit	Abstract Word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e- mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Background, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ("http://www.bilimterimleri.com/") The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. Instructions to Authors Type Word limit Abstract word limit Tables and figures limit Reference limit Original article 4000* 400 10 40 Case report 2000* 200 2 10 Letter to editor 500 2 5 Image presentations 300 2 3 Review** - - - - V

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use "," between them and "-" should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.
- 2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references: 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319- 29.

Chapter in book references: 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635- 1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,

2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.

3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.

4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" (Journal of Harran University Medical Faculty) <http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd> during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Research Article

1 - Ateşli Silah Yaralanmasına Bağlı Kafa Travması Geçiren Hastaların Radyolojik Değerlendirilmesi

[Radiologic Evaluation of Patients With Head Trauma Due to Gunshot Injuries](#)

Bahadır DUMAN, Saime SHERMATOVA, Hasan BÜYÜKASLAN, Ferit DOĞAN, Mehmet Zeki YILMAZTEKİN

Sayfa: 1-6.

2- Rekurren Aftöz Stomatit Hastalarında Temporomandibular Eklem Disfonksiyonunun Araştırılması

[Investigation of Temporomandibular Joint Dysfunction in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis](#)

Bilgehan KOLUTEK AY, Mustafa TUNA

Sayfa: 7-12.

3- Algan Hemostatik Ajan'ın Sıçan Renal Ven İnsizyon Modelinde Hemostatik Etkinliği

[Hemostatic Efficacy of Algan Hemostatic Agent in Renal Vein Incision Model in Rats](#)

Dila ŞENER AKÇORA, Zeynep Kerime ŞANLI, Abdulaziz Abou HOSSA, Deniz Mukaddes TÜRET, Uğur ŞEKER

Sayfa: 13-18.

4- COVID-19'lu Yaşlı Hastalarda Komorbidite, Laboratuvar Bulguları ve Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi

[Evaluation of Comorbidities, Laboratory Findings and Clinical Outcomes in Elderly Patients with COVID-19](#)

Gökhan ÇAKIRCA, Tuba DAMAR ÇAKIRCA

Sayfa: 19-24.

5- Maskeli Hipertansiyon ve P Dalga Dispersiyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

[Evaluation of the Relationship Between Masked Hypertension and P Wave Dispersion](#)

Serhat ÇALIŞKAN, Mehmet ATAY, Şenel ALTUN

Sayfa: 25-30.

6- Covid-19 Tanılı Hastalardan İzole Edilen Kandida Türleri ve Antifungal Duyarlılıklarının Pandemi Öncesi Dönem ile Karşılaştırılması

[Comparisons of Enterococcus Species Isolated from Patients Diagnosed with COVID-19 and Their Antibacterial Susceptibility with the Period Before the Pandemic](#)

Pınar ÖNER, Sait Fatih ÖNER, Özlem AYTAÇ, Feray Ferda ŞENOL, Nuray ARI, Hatice ÇAĞLAR, Zülal AŞÇI TORAMAN

Sayfa: 31-38.

7- Mevsimlik Tarım İşçisi Erkeklerin Testis Kanserine Yönelik Sağlık İnançlarının ve Testis Kanseri Erken Tanı Davranışlarının İncelenmesi

[Evaluation of Health Beliefs and Testicular Cancer Early Detection Behaviours of Young Adult Males in Seasonal Agricultural Workers](#)

Mehmet Ekrem BOZKURT, Fatma ERSİN

Sayfa: 39-44.

8- Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularında Tek Merkez Deneyimi

[Single Center Experience in Poisoning Cases Followed in the Pediatric Intensive Care Unit](#)

Mehmet Nur TALAY, Murat KANĞIN

Sayfa: 45-51.

9- Covid-19 Pandemi Sürecinde Çocuklarda El Egzama Sıklığının Araştırılması

[Investigation of the incidence of Hand Eczema in Children During the Covid-19 Pandemic](#)

Velat ÇELİK, Hüseyin TANRIVERDİ

Sayfa: 52-55.

10- Akut Koroner Sendrom ile Başvuran Hastalarda Çoklu Damar Hastalığı Oranlarının Akut Koroner Sendrom Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

[Comparison of Multivessel Disease Rates According to Acute Coronary Syndrome Subtypes in Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome](#)

Veysel TOSUN, Halil FEDAİ

Sayfa: 56-61.

11- The Impact of the Covid-19 Pandemic on Physicians in Turkey Towards Informed Consent

[Covid-19 Pandemisinin Türkiye’de Çalışan Hekimlerde Aydınlatılmış Onam Üzerinde Etkisi](#)

Ömer Faruk BORAN, Ercan AVCI, Maruf BORAN

Sayfa: 62-66.

12- İnsan Maksilla ve Mandibula Trabeküler Mikro Yapısının Mikro Bilgisayarlı Tomografi ile İncelenmesi

[Investigation of the Human Maxilla and Mandible Trabecular Microstructure with Micro-Computed Tomography](#)

Handan SOYSAL, Ferhat GENEÇİ, Mert OCAK

Sayfa: 67-73.

13- Göz Kapaklarının Primer Kötü Huylu Tümörlerinin Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

[Clinical and Histopathological Features of Primary Malignant Tumors of the Eyelids](#)

Çağrı MUTAF, Ali ŞİMŞEK

Sayfa: 74-79.

14- A Vitamininin Subteratojenik Dozlarının Sıçan Fetüs Böbreği Üzerine Etkileri: Stereolojik Bir Çalışma

[The Effects of Subteratogenic Vitamin A Doses on the Fetal Rat Kidney: A Stereological Study](#)

Hakan AY, Abdullah ORTADEVECİ, Duygu ASLAN

Sayfa: 80-86.

15- Statinler Doz Bağımlı Olarak Depo-Bağımlı Ca²⁺ Girişini Baskılar

[Statins Inhibit Store-Operated Ca²⁺ Channels in a Dose Dependent Manner](#)

Yasin GÖKÇE

Sayfa: 87-93.

16- Psoriasis ve Psoriatik Artrit Hastalarında ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması

[Investigation of ADAMTS9 and ADAMTS15 mRNA Expression Levels in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients](#)

Mehmet Ali TEKİN , Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR

Sayfa: 94-99.

17- Torakolomber Fraktür Nedeniyle Kliniğimizde Opere Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

[Retrospective Evaluation of Patients Operated in Our Clinic for Thoracolumbar Fracture](#)

Barış ERDOĞAN, Duygu CEMAN

Sayfa: 100-104.

18- Santral Puberte Prekoks Tanısı Konulan Kız Çocuklarında GnRH Analogları Kilo Artışı Yapar mı?

[Do GnRH Analogues Cause Weight Gain in Girls Diagnosed with Central Precocious Puberty?](#)

Ruken YILDIRIM , Edip ÜNAL

Sayfa: 105-110.

19- Şanlıurfa İli Merkez İlçelerinde 0-24 Aylık Bebeği Olan Annelerin Anne Sütü ve Emzirmeye İlişkin Bilgi ve Tutumları

[Üniversite Öğrencilerinde Bilgisayar Kullanım Süresinin Radial ve Ulnar Deviasyona Etkisi](#)

Emre DEMİREL, Feyza İNCEOĞLU, Gökçe BAĞCI UZUN, Anıl KAYA, Hıdır PEKMEZ

Sayfa: 111-121.

20- Kardiyopulmoner Bypass' ta Magnezyumun Önemi

[Importance of Magnesium During Cardiopulmonary Bypass Operation](#)

Yasemin HACANLI, Mehmet Halit ANDAÇ, Ezhar ERSÖZ, Mehmet Salih AYDIN, Reşat DİKME

Sayfa: 122-127.

21- Pilonidal Sinüs Tedavisinde 3 Farklı Tekniğin Karşılaştırılması

[Comparison of 3 Different Techniques in the Treatment of Pilonidal Sinus](#)

Ali İhsan ANADOLULU , Gonca GERÇEL

Sayfa: 128-134.

22- Ebelik Bölümü Öğrencilerinin “Ebe” ve “Ebelik Mesleği” Kavramlarına Yönelik Metaforları
[Metaphors of Midwifery Students about the Concepts of “Midwife” And “Midwifery Profession”](#)
Yeşim YEŞİL, Hıdır APAK
Sayfa: 135-142.

23- Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Başvuran 65 Yaş ve Üzeri Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi
[Evaluation of the Clinical and Demographic Characteristics of Patients aged 65 and Over Who Applied to the Physiotherapy and Rehabilitation Outpatient Clinic](#)
Veysel DELEN, Server İLTER
Sayfa: 143-148.

24- Şanlıurfa’da Anne ve Yenidoğan Bebeklerinde B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı
[The Frequency of Vitamin B12 and Folic Acid Deficiency in Mothers and Their Newborn Infants in Şanlıurfa Province](#)
Nurgul ATAS, Alpay ÇAKMAK
Sayfa: 149-154.

25- Ortopedi Gözüyle Göçmen Çocuk Sağlığı: Yerel Çocuklardan Farkı Var mı?
[Immigrant Child Health Through the Eyes of Orthopedics: Is There a Difference Between Local Children](#)
Özlem ORHAN, Ahmet Yiğit KAPTAN, Baki Volkan ÇETİN, Mehmet Akif ALTAY
Sayfa: 155-162.

26- Hastaneye İlk Başvurudaki Biyobelirteçlerle COVID-19 Kliniği Tahmin Edilebilir mi?
[Can COVID-19 Clinic be Predicted by Biomarkers at First Admission to Hospital?](#)
Nuray ARI, Rabia GÜNEY KAVUŞAK, Nazlı YANIK, Mehmet ERTEN
Sayfa: 163-169.

27- Sagittal Düzlemde Servikal Vertebral Kolonun Morfometrisi: Servikal Lordoz Açısını Belirleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması
[The Morphometry of the Cervical Vertebral Column in the Sagittal Plane: Comparing Methods for Determining Cervical Lordosis Angle](#)
Mehmet TUNCELI, Huseyin ERDEM, Nazire KILIC SAFAK, Roger W. SOAMES, Neslihan BOYAN, Ozkan OGUZ
Sayfa: 170-176.

28- Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yakınlarının Duygu Dışa Vurumlarının Zihin Kuramı Becerileri ile İlişkisi
[Relation of Emotion Expression of Relatives of Patients with Bipolar Disorder with Mental Theory Skills](#)
Faruk PİRİNÇÇİOĞLU, Sıdıka BAZİKİ ÇETİN, Mehmet ASOĞLU
Sayfa: 177-182.

29- Entelektüel Yetiyitimi Olan Çocuk ve Ergenlerin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi
[Evaluation of Sociodemographic and Clinical Characteristics of Children and Adolescents with Intellectual Disability](#)
Hurşit FERAH KAYA, Necati UZUN, Mehmet Akif AKINCI, Ömer Faruk ÖZDEN
Sayfa: 183-189.

30- Akut Malnütrisyonlu Çocuk Hastalarda Albumin ve İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

[Evaluation of Albumin and Ischemia Modified Albumin Levels in Children with Acute Malnutrition](#)

Ahmet GÜZELÇİÇEK, Mahmut DEMİR, Hüseyin GÜMÜŞ, Abdullah SOLMAZ, Adnan KİRMİT

Sayfa: 190-194.

31- Yenidoğan Hemşirelerinin Covid-19 Pandemisi Sırasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Emzirme Desteğine Yönelik Tutum ve Uygulamaları

[The Attitudes and Practices Among Neonatal Nurses Regarding Breastfeeding Support in The Neonatal Intensive Care Unit During Covid-19](#)

Derya SULUHAN, Nevin İNAN YURDAGÜL, Dilek YILDIZ, Fadik ÇÖKELEK, Eyyup Sabri ŞEYHANLI

Sayfa: 195-202.

32- Şanlıurfa'da Genel Yoğun Bakım Ünitelerimizde Akrep Sokmalarına Yaklaşım

[Approach to Scorpion Stings in our General Intensive Care Unit in Şanlıurfa](#)

Erdoğan DURAN, Orhan BİNİC, Ahmet ATLAS, Veli Fahri PEHLİVAN, Başak PEHLİVAN, Evren BÜYÜKFIRAT, Hakim ÇELİK, Mahmut Alp KARAHAN

Sayfa: 203-207.

33- Serum ve Foliküler Sıvıdaki Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin Değerlerinin İcisi+Et ve Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

[The Relationship of Coenzyme Q10, Myo Inositol, Astaxanthin and L-Arginine Values in Serum and Follicular Fluid with Icsi+Et and Pregnancy Outcomes](#)

Yusuf Ziya KIZILDEMİR, Sibel SAK, İsmail KOYUNCU, Hacer UYANIKOĞLU, Mert Ulaş BARUT, Muhammed Erdal SAK

Sayfa: 208-217.

34- Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda Perkütan Endoskopik Gastrostomi Sonrası Sağkalım

[Survival Following Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Neurology Intensive Care Unit Patients](#)

Mehmet Ali BEREKETOĞLU, Cemile HAKI

Sayfa: 218-225.

35- Kaplı ve Kaplı Olmayan Oksijenatörlerde Kardiopulmoner Sistemlerin Antioksidanlar Üzerine Etkileri






[Effect of Cardiopulmoner Systems on Antioxidants in Coated and Uncoated Oxigenators](#)

Ezhar ERSÖZ, Mehmet HALİT ANDAÇ, Yasemin HACANLI, Mehmet Salih AYDIN, Reşat DİKME

Sayfa: 226-231.

Ateşli Silah Yaralanmasına Bağlı Kafa Travması Geçiren Hastaların Radyolojik Değerlendirilmesi

Radiologic Evaluation of Patients With Head Trauma Due to Gunshot Injuries

Bahadır DUMAN¹ , Saima SHERMATOVA² , Hasan BÜYÜKASLAN³ ,
Ferit DOĞAN² , Mehmet Zeki YILMAZTEKİN⁴ 

¹ Suruç Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Suriye’de 2011 tarihinde başlayan iç savaş, çok sayıda insanın ölümüne ve yaralanmasına neden olmuştur. Kafa yaralanmaları savaşta ve savaş dışı zamanlarda cerrahi acillerin en önemlilerindedir.

Materyal ve method: 2014-2015 yılları arasında Suriye savaşında kurşun ve şarapnel gibi ateşli silah yaralanmalarına bağlı kafa travması nedeniyle başvuran toplam 75 hasta (58 erkek, 17 kadın) retrospektif olarak değerlendirildi. İncelemeye nörolojik ve radyolojik incelemeleri yapılmış hastalar dahil edildi.

Bulgular: Penetran ateşli silahla yaralı kafa travması nedeniyle hastanemize başvuran 75 hastadan 20’si (%26.67) ölmüştür. Beyin parankimal kanaması olanların ölüm oranı olmayanlara göre anlamlı düzeylerde bulunmuştur ($p<0.001$). Beyin ödemi olan hastaların ölüm oranı olmayanlara göre anlamlı düzeylerde bulunmuştur ($p=0.003$). Ayrıca ventriküler kanama ve subaraknoid kanaması olan hastalarda da ölüm oranı olmayanlara göre anlamlıya yakın düzeylerde yüksek bulunmuştur (ventriküler kanama için $p=0.081$, subaraknoid kanama için $p=0.056$).

Sonuç: Radyolojik görüntüleme, ateşli silahla yaralanan kafa travmalı hastalarda ilk müdahalede, gereklilik halinde cerrahi acil girişime karar verilmesi aşamasında ve komplikasyonların yönetiminde gerekli verileri oluşturmada önemli katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ateşli silah yaralanması, Kafa travması, BT görüntüleme.

Abstract

Background: Civil war in Syria that started in 2011 has caused death and injuries of thousands of people. Head trauma is one of the most important surgical emergencies both in wartimes and out of wartimes.

Materials and methods: A total of 75 patients (58 males and 17 females) who presented with head trauma due to gunshot injuries such as bullet and shrapnel during the Syrian war between 2014 and 2015 were evaluated retrospectively. Patients who had neurological and radiological examinations were included in the study.

Results: Twenty (26.67%) of 75 patients admitted to our hospital due to head trauma with penetrating gunshot died. The mortality rate of patients with brain parenchymal hemorrhage was found to be significantly higher than those without ($p<0.001$). The mortality rate of patients with brain edema was found to be significantly higher than those without ($p=0.003$). In addition, the mortality rate in patients with ventricular hemorrhage and subarachnoid hemorrhage were found to be significantly higher than those without ($p=0.081$ for ventricular hemorrhage, $p=0.056$ for subarachnoid hemorrhage).

Conclusion: Radiological imaging makes an important contribution to creating the necessary data in the first intervention in patients with head trauma injured by gunshot, in the decision of surgical emergency intervention if necessary, and in the management of complications.

Key Words: Gunshot injury, head trauma, CT imaging

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ferit Doğan

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji Ana Bilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü 63300
Haliliye/Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: feritdogan2001@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 08.11.2022

Kabul tarihi / Accepted: 28.11.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1200998

Bu makale Dr. Bahadır DUMAN’ın Tıpta Uzmanlık Tezinden türetilmiştir.

Giriş

Kafa travması ya da kafa yaralanması tanım olarak kafada meydana gelen her türlü yaralanmayı içerir. Terminolojide fikir birliği sağlanamamış olmasına karşın kafa travması ile travmatik beyin hasarı (TBH) terimleri klinik uygulamalarda ve literatürde zaman zaman eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. TBH, dolaylı ya da dolaysız dış mekanik kuvvetler nedeniyle meydana gelen, beyin dokusundaki patofizyolojik değişiklikleri kapsayan, geçici veya kalıcı bilişsel, fiziksel ve psiko-sosyal fonksiyonları etkileyebilme olasılığına sahip, beraberinde azalmış ya da değişken bilinç durumunun görüldüğü bir süredir (1-3).

Kafa travması insidansı dünya genelinde ve ülkemizde henüz net olarak saptanmamıştır. Kanada ve ABD'de, acil servislere kafa travması nedeniyle yılda sekiz milyonun üzerinde hasta başvurmakta, bu başvurular acil servis başvurularının yaklaşık % 6.7'sini oluşturmaktadır (4). Hafif kafa travmaları tüm kafa travmalarının yaklaşık % 70-90'ını oluşturmaktadır. Hastaneye başvuran hafif kafa travmalı hastaların oranı tahmini olarak 100.000'de yaklaşık olarak 100-300 arasında olduğu belirtilmiştir (5).

Kafa travmalarının sınıflandırılması halen tartışılmaktadır. Kafa travmalarının sınıflandırılmasında günümüzde yaygın olarak uygulanan "Glaskow Koma Skalası (GKS)" standardize edilmiş skorlama sistemi olup TBH olan hastalarda gözlemciler arası güvenilir bir nörolojik değerlendirme yapılmasını sağlar (1-6).

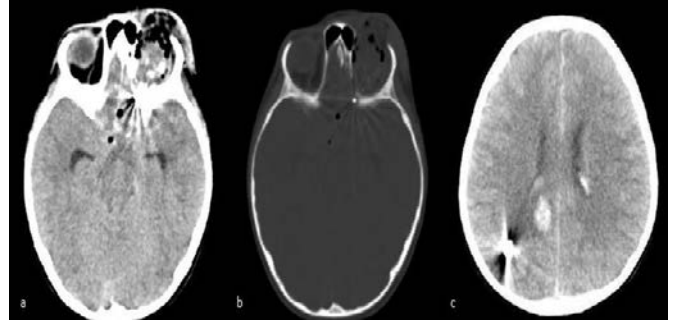
Uygulama açısından bakıldığında risk değerlendirmesi yapılarak, bu grup hastalarda selektif BBT (Beyin Bilgisayarlı Tomografi) kullanımı ve selektif uzamış gözlem yapılması acil servis doktorlarının tercihi olmuştur. Orta riskli hastalarda BBT ile değerlendirme ya da uzamış gözlem önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda ise yazılı önerilerle BBT çekilmeden evlerine gönderilmeleri tavsiye edilmektedir. Burada nörolojik kötüleşme gerçekleşebilecek hastaları saptamak amaçlanmıştır (7-10).

Haydel ve ark. tek bir merkeze başvuran, tümüne BBT çekilen ve GKS skoru 15 olan 1429 kafa travmalı hastayı analiz ederek New Orleans Kriterleri (NOK)'ni geliştirmiştir (11). Stiel ve arkadaşları tarafından yapılan, 3128 hastanın analiz edildiği çok merkezli bir çalışma sonucunda geliştirilen, GKS skoru 13-15 arasında olan kafa travmalı hastaların analizi sonucu elde edilen Canadian Computed Tomography Head Rule (CCHR) geliştirilmiştir (12). Bu iki kriterin hafif kafa travması nedeniyle çekilen BBT oranını azalttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (12-13-14).

Kesici alet yaralanması kadar yaygın olmamasına rağmen penetran ateşli silah yaralanması (ASY) popülasyonda belirgin morbidite ve mortalite nedenidir. Kafa ASY penetran kraniyoserebral yaralanmalarının major nedenini oluşturmaktadır ve 45 yaş altı hastaların yaklaşık % 35'inde kafa travması nedeniyle ölümler sonucunda olmaktadır. Kafa travmasının en lethal tipidir ve olay yeri bireysel ölümlerin 2/3'sini oluşturur (15). Bu çalışmada amacımız hastanemize başvuran ASY'ye bağlı kafa travması olan hastaların radyolojik ve diğer verilerini paylaşmak ve bu konudaki tecrübe artışına katkı sağlamaktır.

Materyal ve Metod

2014-2015 yılları arasında çoğu Suriye savaşında kurşun ve şarapnel gibi ASY'ye bağlı kafa travması nedeniyle başvuran toplam 75 hasta (58 erkek 17 kadın) retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:15.05.2015, 05 nolu oturum karar no:17). İncelemeye nörolojik ve radyolojik incelemeleri yapılmış hastalar dahil edildi. Her hastanın GKS'si kaydedilmiştir. Her hastaya beyin X ray ve BT incelemesi yapılmıştır (Şekil 1). Olguların yaşları, cinsiyeti, hastanede yatış süreleri, kan hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, lenfosit değerleri, beyin içi kanamalar (parankimal, ventriküler, subaraknoid, epidural ve subdural), orta hatta şift, fraktür, ek hastalık, multipl travma bulguları kaydedildi ve değerlendirildi. ASY'li hastalarda kafa içi kanama tipleri; parankimal, subaraknoid, subdural, ventriküler ve epidural kanama olarak kategorize edildi. Birden fazla kafa içi kanama tipi olanlar not edildi.



Şekil 1. Ateşli silahla yaralanmaya bağlı sol orbitadan giriş yapan yabancı cisim orbita arka duvarından (a ve b) geçerek sağ parietal bölgeye uzanım göstermektedir. Seyri esnasında kontüzyon alanı ve sağ lateral ventrikülde intraventricüler hematoma (c) izlenmektedir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için "SPSS Programı" kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Student-T testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p < 0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Kraniyoserebral ASY nedeniyle acil servise gelen 75 hasta değerlendirildi. Bunların 58 (%77.33)si erkek, 17(%22.67) si kadındı ve yaş ortalamaları erkeklerde 25,39 kadınlarda 22,58 idi. Olguların 63 (%84)'ü 18-74, 12 (%16)'si 0-17 yaş grubundaydı. Hastaları çocukluk yaş grubu (0-17 yaş arası) ile adölesan ve yetişkin (18 yaş ve üstü) olarak iki gruba ayırdığımızda toplam 20 ölüm vakasından 1 tanesi (%5) 0-17 yaş grubunda, 19 tanesi (%95) 18 yaş ve üstü yani adölesan ve yetişkin yaş grubunda izlendi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde en yüksek mortalite oranlarının 17 yaş üzerindeki gruplarda yani adölesan ve yetişkin dönemindeki hastalarda (%.95) olduğu saptandı. Ayrıca ölenlerin cinsiyetine bakıldığında 3'ü (%15)

kadın, 17'si (%85) erkek idi.

Penetran ASY'li kafa travması nedeniyle hastanemize başvuran 75 hastadan 20'si (%26.67) ölmüştür. Penetran ASY nedeniyle genel durumu daha kötü ve komplike olan hastaların olay yerine yakın çevre hastanelerce kabulünden ziyade üçüncü basamak düzeyindeki hastanemize sevk edilmesinden dolayı, bizim bulduğumuz ölüm oranındaki değer önceki benzer çalışmalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Hastanede yatış süreleri kadınlarda ortalama 5 gün (1-53 gün arasında), erkeklerde ortalama 8 gün (1-44 gün arasında) idi. Hastalara ait kan değerleri incelendiğinde; hemoglobin değerleri kadınlarda ortalama % 11,21 (%9,63-%14,16 arasında), erkeklerde ortalama % 12,77 (%6,88-%20,21 arasında), beyaz küre ortalaması kadında 13,126 (5,25.-22,87 arasında), erkekte 16.124 (4,84-37,97 arasında) idi. Toplam 26 olguda (%34) anemi ve 52 olguda (%69) lökositoz saptandı. Hastaneye geliş GKS' sine göre olguların 18'inin (%24) ağır (GKS <9), 27'sinin (%36) orta (GKS 9-12) ve 30'unun (%40) hafif (GKS >12) kafa travması grubunda olduğu saptandı. Hastaların giriş GKS ve mortalite oranlarına ait bilgiler tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların Giriş GKS ve Mortalite Oranları

Geliş GKS	Sayı / Yüzde	Ölen (Sayı)	Mortalite (%)
<9 (ağır)	18 / %24	13	72
9-12 (orta)	27 / %36	6	22
13-15 (hafif)	30 / %40	1	3
Toplam	75	20	26

GKS: Glaskow Koma Skalası

Penetran ASY'li hastalara çekilen kraniyoserebral BT sonucuna göre toplam 33 hastada (bazı hastalarda birden fazla kafa içi kanama tipi olmak üzere) kafa içi kanama izlenmiş olup bunun en sık nedeni 18 hastada (%54) parankimal kanama olarak saptandı. Bunu 7 (%21) hastada subaraknoid, 6 (%18) hastada subdural, 5 (%15) hastada ventriküler ve 4 (%12) hastada epidural kanama takip ettiği izlendi. Ölen hastaların kafa içi kanama ile olan ilişkisi tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Ölen Hastaların Kafa İçi Kanama Tipi İle Olan İlişkisi

Kafa içi kanama tipi	Hasta/ölüm	Mortalite (%)
Epidural	4/0	0
Subdural	6/3	50
SAK	7/4	57
Ventriküler	5/3	60
Parankimal	18/12	67

Not: Bazı hastalarda birden fazla kafa içi kanama tipi izlenmiştir. Oranlar bu değerlere dayanmaktadır.

Toplam 17 hastada kraniyoserebral kırık tespit edilmiş olup en sık 9 hastada (%53) parietal kemik fraktürü olarak izlendi. Penetran ASY kafa travmalı hastalarda ölen ve ölmeyenlerin yoğun bakım yatış süreleri, kafa içi kanamalar (subdural, epidural vb.), kafa kırığı, orta hatta şift, ventriküler bası, beyin içi ödem, eşlik eden hastalık, vasküler hasar ve diğer organ patolojileri ile olan ilişkilerinin Ki kare testi ile yapılan değerlendirmesi tablo 3'da sunulmuş olup buna göre; ventriküle

basısı olanlardaki ölüm oranı olmayanlara göre anlamlı düzeylerde bulunmuştur (p=0.017). Yoğun bakımda yatanların ölüm oranı olmayanlara göre anlamlı düzeylerde bulunmuştur (p<0.001). Beyin parankimal kanaması olanların ölüm oranı olmayanlara göre anlamlı düzeylerde bulunmuştur (p<0.001). Beyin ödemi olan hastaların ölüm oranı olmayanlara göre anlamlı düzeylerde bulunmuştur (p=0.003). Ayrıca ventriküler kanama ve SAK'ı olan hastalarda da ölüm oranı olmayanlara göre anlamlıya yakın düzeylerde yüksek bulunmuştur (ventriküler kanama için p=0.081, SAK için p=0.056).

Tablo 3. Penetran ASY kafa travmalı hastalarda Ki kare testine göre ölen ve ölmeyenlerin belirtilen parametrelere göre ilişkisi

Parametreler	Ölen	Ölmeyen	P değeri
Yoğun Bakım (Var/Yok)	5/15	8/47	<0,001
Subdural Kanama (Var/Yok)	3/17	3/52	=0,178
Epidural Kanama (Var/Yok)	0/20	4/51	=0,215
SAK (Var/Yok)	4/16	3/52	=0,056
Parankimal Kanama (Var/Yok)	8/12	6/49	<0,001
Ventriküler Kanama (Var/Yok)	3/17	2/53	=0,081
Kafa Kırığı (Var/Yok)	7/13	10/45	=0,124
Orta Hatta Şift (Var/Yok)	2/18	1/54	=0,110
Ventriküle Bası (Var/Yok)	2/18	0/55	=0,017
Beyin Ödemi (Var/Yok)	3/17	0/55	=0,003
Ek Hastalık (Var/Yok)	2/18	2/53	=0,278
Vasküler Hasar (Var/Yok)	0/20	1/54	=0,544
Diğer Organ Yaralanması	7/23	25/30	=0,418

Penetran ASY kafa travmalı hastalarda ölen ve ölmeyenlerin yaş ortalaması, yatış süresi, hemoglobin (Hb), beyaz küre (Wbc), nötrofil, lenfosit değerleri ile olan ilişkilerinin Student-T testi ile yapılan değerlendirmesi tablo 4'da sunulmuş olup buna göre; yatış süresi uzun olan hastalarda ölüm oranının ölmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.019). Eşlik eden hastalıkları olan toplam 4 hastada (2 hastada hipertansiyon, 1 hastada aterosklerotik kalp hastalığı, 1 hastada orta serebral arter enfarktisi) penetran ASY kafa travması olan hastaların ölüm oranları ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4. Penetran ASY kafa travmalı hastalarda Student-t testine göre ölen ve ölmeyenlerin belirtilen parametrelere göre ilişkisi

Parametreler	Ölen	Ölmeyen	P değeri
Yaş Ortalaması (yıl)	25,5±16,6	20,6±16,4	=0,263
Yatış Süresi (gün)	11,95±14,8	6,0±6,8	=0,019
Hb(%)	11,8±3,9	12,6±2,1	=0,296
Wbc	15,1±5,2	15,9±5,9	=0,609
Nötrofil	12,4±4,8	12,8±5,4	=0,781
Lenfosit	1,41±0,80	1,86±1,69	=0,264

Tartışma

Gelişmiş ülkelerde 15-44 yaş grubunda ölüm ve sakatlıkların en sık nedenleri arasında tüm vücut travmaları gelmektedir. WHO verilerine göre yılda 100.000'de 83,7 oranında tüm travmalara bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu yaralanmaların çoğunluğu az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Bu oran bizim ülkemizde 100.000'de

120'dir. Bu yaralanmaların ise yaklaşık üçte biri merkezi sinir sistemi yaralanmalarını içerir (16).

TBH'de GKS hem akut dönemdeki değişkenlerin değerlendirilmesi için yeterli bir yöntem hem de prognozu açısından belirleyici bir göstergeçtir (17). Bizim çalışmamızda hastalar giriş GKS'lerine göre gruplara ayrıldığında ve bunların mortaliteleri karşılaştırıldığında ağır KT nedeniyle gelen gruptaki (GKS<9) GKS mortalitenin (%72) en yüksek olduğu saptandı. Orta şiddetteki KT ile gelen gruptaki mortalite oranı %22, hafif KT'yle gelen grupta ölenlerin mortalite oranı ise %3 olarak belirlendi. Düşük GKS skoruyla gelen ağır kafa travmalı hastalarda mortalite oranı daha yüksek olarak saptandı. McNett ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmayla uyumlu olarak tüm bu veriler bize hastaların geliş GKS'lerine göre prognozları hakkında öngöründe bulunulabileceğini gösterdi.

Penetran kafa travmalarında SAK sık görülen bir patolojidir. Literatürde %31 ile %80 arasında görüldüğü rapor edilmektedir. Hatta bu oran Ziyal ve ark. (18) yaptığı çalışmada %93'e kadar çıkmaktadır. SAK tek başına sık olarak görülmesi bile multipl intraparakimal yaralanmaların bir komponenti olarak sık sık gözlenmektedir. Yüksek oranda görülmesinin nedeni kurşunun beyin parankimini katetmesi ve vasküler yaralanmalara neden olmasından kaynaklanabilir. Pnömoşefali, kompresyon fraktürleri ve beyin ödemi gibi bulguların olduğu penetran kafa travmalı hastalarda SAK mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır (19). Bizim çalışmamızda yaklaşık %21,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza penetran olmayan ASY'ye bağlı kafa travmalarını da dahil ettiğimiz için literatürde belirtilen oranlara göre biraz daha az bulunmuştur. Ancak SAK'ı olan hastalarda ölüm oranı olmayanlara göre anlamlıya yakın düzeylerde yüksek bulunmuştur ve bu bulguya göre literatürle de uyumlu olarak SAK'ın mortalitede artışa neden olduğunu söyleyebiliriz.

Ventriküler yaralanma penetran ASY'nin bir komponenti olabilir. BT'de intraventriküler yaralanmalarda intraventriküler hemoraji, hava ya da yabancı cisim sık görülen bulgulardır. İntraventriküler hemoraji merminin direkt ventriküle penetrasyonu ya da merminin seyri esnasında ventrikül duvarında yarattığı gerilme stresine sekonder oluşan vasküler yaralanma sonucunda meydana gelir. BT'de ventriküler yaralanma tespit edilmesi kötü prognoz göstergesidir (18,20,21,22,23). Bizim çalışmamızda da ventriküler kanaması olan hastalarda ölüm oranı olmayanlara göre anlamlıya yakın düzeylerde yüksek bulunmuş olup kötü prognoz ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Dural sinüs yaralanması ASY'li hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (24). Bizim çalışmamızda dural sinüs yaralanması literatürle karşılaştırıldığında çok az yüksek bulunmuştur (%12,1). Bunun nedenini çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların büyük bir kısmının bölgemizde yaşanan ateşli silah yaralanmalarının çok yaşandığı bir bölgede olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Penetran kraniyoserebral yaralanmalarda en yıkıcı tip kafanın mermi, şarapnel parçası vb ile olan yaralanmalarıdır. Bu yıkıcı etki en belirgin olarak çok yüksek hızlı ateşli silahlardan ya da çok yakın mesafeden kafaya ateş edilen silahtan çıkan

mermi ile olur. Beyinde ateşli silahtan çıkan merminin veya şarapnel parçasının izlediği yolda değişik derecelerde kaviteasyonlar oluşur. Bu kaviteasyonların boyutu mermi ya da şarapnel parçasından daha büyüktür. Ajanın (mermi çekirdeği, şarapnel parçası vb.) geçişi esnasında oluşturduğu etkiler; beyinde perküsyon dalgası, kafada kırıklar ve nöral hücre membranlarında yaygın destrüksiyondur. Yaralanmadan hemen sonra kinetik enerji aktarımı sonucunda intrakranial basınç belirgin yükselir. İntrakranial basınçtaki bu ani yükseliş yavaş bir şekilde zamanla azalmaya başlar. Fakat basınç intrakranial kanama ya da progresif beyin ödemi nedeniyle yeniden yükselir (25).

Kraniyoserebral ASY'de radyolojik değerlendirme genellikle yakın kafa travmalarından daha komplekstir. Primer olarak bir çok anatomik yapılar hasarlanır. 1972'den beri BT travmatik kafa yaralanmalarında en önemli ve tek tanı aracı olmuştur. Tüm kraniyoserebral ASY'li hastalara BT çekilmelidir (klinik olarak penetrasyon kanıtı olsun ya da olmasın, kurtarımla ümidi olmayanlarda, klinik ve nörolojik olarak ölü gibi olanlarda, klinik olarak cerrahi müdahaleye zorunlu olanlarda) (26). BT'de teknolojiye ki hızlı gelişmeye bağlı olarak artık tüm beyin çok daha kısa bir süre içerisinde taranabilmektedir. Bu sebeple BT çekimi hastaya ciddi bir zaman kaybına neden olmamaktadır. Zaman kaybına neden olabilen ve esas zamanla yarışa ihtiyaç duyulan yer BT ye ulaştırılması aşamasındaki prosedürlerdir.

Penetran kraniyoserebral travmalarda enfeksiyon tek ve en önemli geç komplikasyondur. Konu ile ilgili yapılan çalışmalardan bir kısmı ASY nedeniyle oluşmuş kemik fragmanlarını enfeksiyona neden olabileceği için çıkarmayı önermektedir (27,28). Penetran kraniyoserebral travmalarda genellikle merminin kafatasına giriş yerinde fraktürler meydana gelmektedir. Mermi çekirdeğinin silahtan çıkış hızına bağlı olarak kafatası kemikleri saçlı deri ile birlikte durayı da yırtarak mermi çekirdeği ile beraber beyin parankim dokusu içerisine sürüklenmektedir. Bu fragmanlar enfeksiyon ihtimalini arttırmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise kemik fragmanlarının çıkartılmasının enfeksiyon riskini arttırmadığını, ancak kemik fragmanı skalp ya da saç ile birleşik ise riskin 10 kat arttığını belirtmektedir (29).

Posttravmatik epilepsi penetran kafa yaralanmaları ile ilişkili bir diğer komplikasyondur. Beyin hasarı büyüklüğü ile koma arasında pozitif bir ilişki vardır. Ayrıca konu ile ilgili bir kaç çalışmada nöbeti olan hastaların morbidite ve mortalitesinde artış olduğu belirtilmiştir (30,31). Bununla birlikte posttravmatik epilepsinin ölüm ile ilişkili olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (25,32). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda posttravmatik epilepsi görülmüştür, ancak epilepsinin ölüm ile ilişkisi tespit edilmemiştir.

Ülkemizde kayıtların yetersizliğine bağlı olarak elimizde istatistiksel anlamlı bir sonuç olmamasına rağmen, klinik deneyimlerimiz bize hastaların travma anı ile tıbbi veya cerrahi girişim arasındaki süre uzadıkça mortalite ve morbiditesinde artış olduğunu göstermiştir. Hastaların hastaneye gelişleri mümkün olduğunca kısa sürede gerçekleştirilmeli, özellikle kafa travmalı hastalarda resusitasyon hemen yapılmalı, tanı

radyolojik ve klinik verilerle çok hızlı bir şekilde konmalı, tıbbi ve cerrahi tedaviye olabildiğince kısa sürede başlanmalıdır. Sonuç olarak BBT'nin hafif ASY'ye bağlı kafa travmalı hastalarda daha selektif kullanılmasının, sağlık sisteminde gider yükünü azalttığı, acil servis kalabalığını ve tomografi cihazlarının bulunmadığı kırsal kesimlerden gereksiz sevkleri önlediği söylenebilir.

Penetran kafa ASY'ler genellikle fatal klinik gidişatı olan ve derhal radyolojik yönetime ve klinik bulgulara ihtiyaç duyulan bir durumdur.

Beyin ödemi, parankimal kanaması, ventriküle basısı olan hastalarda ölüm oranında artış görülmüştür. Ayrıca giriş GKS'si ağır olanların mortalite oranı, hafif ve orta düzeyli olanlara göre yüksek saptanmıştır.

TBH'de yaralanmanın akut dönemindeki değişkenlerle hastanın prognozu arasında bağlantı vardır ve GKS hem akut dönemdeki değişkenlerin değerlendirilmesi için yeterli bir yöntem, hem de prognozu açısından belirleyici bir göstereçtir.

Bu çalışmamız sonucunda elde edilen bilgilerin ileriye yönelik olarak ASY'li kafa travmalı hastalarda ilk müdahalede, gereklilik halinde cerrahi acil girişime karar verilmesi aşamasında ve diğer acil hizmetlerin planlanmasında gerekli veri tabanı oluşturulmasına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Etik onam: Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:15.05.2015, 05 nolu oturum karar no:17).

Yazar Katkıları:

Konsept: B.D., S.S.

Literatür Tarama: B.D., S.S.

Tasarım: B.D., S.S.

Veri toplama: B.D., S.S., H.B.

Analiz ve yorum: B.D., S.S.

Makale yazımı: B.D., S.S., F.D., M.Z.Y.

Eleştirel incelenmesi: B.D., S.S., F.D.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD. Tintinalli's Emergency Medicine, McGraw-Hill, Ninth edition. 2020; 1683.
2. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: definition of traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2010; 91(11):1637-40.
3. Anderson T, Heitger M, Macleod AD. Concussion and mild head injury. Practical Neurology 2006;6(6):342-57.
4. McCaig LF, Ly N. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2000 emergency department summary. Adv Data. 2002(326):1-32.
5. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. J Rehabil Med. 2004(43 Suppl):28-60.
6. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974; 2(7872):81-4.
7. Harad FT, Kerstein MD. Inadequacy of bedside clinical indicators in identifying significant intracranial injury in trauma patients. J Trauma. 1992;32(3):359-61; discussion 61-3.
8. Stein SC, Ross SE. The value of computed tomographic scans in patients with low-risk head injuries. Neurosurgery. 1990;26(4):638-40.
9. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. J Neurotrauma. 2001;18(7):657-64.
10. Heegaard W, Biros M. Traumatic brain injury. Emerg Med Clin North Am. 2007;25(3):655-78.
11. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. N Engl J Med. 2000;343(2):100-5.
12. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Lapacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. Lancet. 2001;357(9266):1391-6.
13. Rosengren D, Rothwell S, Brown AF, Chu K. The application of North American CT scan criteria to an Australian population with minor head injury. Emerg Med Australas. 2004;16(3):195-200.
14. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, Schull MJ, Brison R, Cass D, et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. JAMA. 2005;294(12):1511-8.
15. Kaufman, H.H. Civilians gunshot wounds to the head. Neurosurgery, 1993; 32, 962-4.
16. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, World Health Organization, 2002.
17. McNett M. A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients. J Neurosci Nurs. 2007;39:68-75.
18. Ziyal İM, Kılınçoğlu BF, Şahin Y, Aydın Y. Penetrating cranice-rebral gunshot wounds. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 1999; 5: 238-41
19. Jenkins J, Dadsefan M, Sener R. Value of acute phase angiography in the detection of vascular injuries caused by gunshot wounds to the head. Analysis of 12 cases. AJR. 1992; 159: 365-6.
20. Tsai, F.Y., Huprich, J.E., Gardner, F.C., Segall, H.D. & Teal, J.S. Diagnostic and prognostic implications of computed tomography of head trauma. J. Comput. Assist. Tomogr. 1978; 2: 323-31.
21. Erdogan E, Izci Y, Gonul E, Timurkaynak E: Ventricular injury following cranial gunshot wounds: Clinical study. Mil Med. 2004; 169: 691-5.
22. Izci Y, Kayali H, Daneyemez M, Koksel T, Cerrahoglu K: The clinical, radiological and surgical characteristics of supratentorial penetrating craniocerebral injuries: A retrospective clinical study. Tohoku J Exp Med. 2003; 201:39-46.
23. Izci Y, Kayali H, Daneyemez M, Koksel T: Comparison of clinical outcomes between anteroposterior and lateral penetrating craniocerebral wounds. Emerg Med J. 2005; 22: 409-10.
24. Kapp JP, Grielchinsky I. Management of combat wounds of the dural venous sinuses. Surgery. 1972; 71: 913-4.
25. Erdogan, E., Gonul, E. & Seber, N. Craniocerebral gunshot wounds. Neurosurgery Quarterly, 2002; 12: 1-18.
26. Cooper, P.R., Maravilla, K. & Cone, J. Computerized tomograp-

- hic scan and gunshot wound to the head: Indications and radiographic findings. *Neurosurgery*, 1979; 4: 373- 80.
27. Carey, M.E., Young, H.F., Marthis, J.L. & Forsyte, J.A. A bacteriological study of craniocerebral missile wounds. *J. Neurosurg.* 1971; 34: 145-54.
 28. Brandvold, B., Levi, L., Feinsod, M. & George, E.D. Penetrating craniocerebral injuries in the Israeli involvement in the Lebanese conflict 1982-1985. *J. Neurosurg.* 1990; 72: 15-21.
 29. Pitlyk, P.J., Tolchin, S. & Stewart, W. The experimental significance of retained intracranial bone fragments. *J. Neurosurg.* 1970; 33, 19-24.
 30. Walker, A.E. & Arculei, F. *Head Injured Men Fifteen Years Later*. Springfield: Charles C Thomas, 1969; 10-1.
 31. Weiss, G.H., Cavaness, W.F. & Einsiedel-Lecktape, H. Life expectancy and causes of death in a group of head injured veterans of World War I. *Arch. Neurol.* 1982; 39, 741-3.
 32. Rish, B.L., Dillon, J.D. & Weiss, G.H. Mortality following penetrating craniocerebral injuries. *J. Neurosurg.* 1983; 59: 775-80.

Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Temporomandibular Eklem Disfonksiyonunun Araştırılması

Investigation of Temporomandibular Joint Dysfunction in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis

Bilgehan KOLUTEK AY¹ , Mustafa TUNA¹ 

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Ağız içi ağrılı ve kronik bir durum olan Rekürren Aftöz Stomatit hastalığında hastalar yemek yemede ve ağız açıp kapamada zaman zaman güçlük yaşayabilmektedir. Ağrılı olan Rekürren Aftöz Stomatit temporomandibular eklem çevresindeki kaslarda spazma neden olabilmektedir. Bu sebepten Rekürren Aftöz Stomatit hastalığı olan kişilerde temporomandibular eklem etkilenebilirliğini belirlemek için Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu araştırmasını planladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanı tarafından Rekürren Aftöz Stomatit tanısı almış, çalışma kriterlerine uyan 50 hasta grubu ve 50 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin hepsine Fonseca Anamnestik Anketi uygulandı. Fonseca Anamnestik Anketi'nde temporomandibular eklemde bozukluk çıkan hastalara Helkimo Klinik Disfonksiyon İndeksi uygulanarak Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu'nun şiddeti belirlendi. Çıkan sonuçların hasta grubu ve kontrol grubu olarak karşılaştırmaları yapıldı. Rekürren Aftöz Stomatit ile Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu arasındaki ilişki olup olmadığı incelendi. Bruksizmin Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu ve Rekürren Aftöz Stomatit ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Hasta grubunda bulunanların %52'si erkek ve %48'i kadın olup, kontrol grubunda bulunanların %56'sı erkek ve %44'ü kadındı. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hasta grubunda Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu ve bruksizm görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubunda Helkimo Klinik Disfonksiyon İndeksi'ne göre şiddetli Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu saptanmazken, hasta grubunda 18 hastada Helkimo Klinik Disfonksiyon İndeksi ciddi olarak bulunmuştur. Oral aft sayısı ile Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu ve bruksizm arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Rekürren Aftöz Stomatit hastalarında bruksizm ve Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bruksizm, Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu olan hastalarda, Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu olmayan hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuş olup, çalışmamız literatürü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Rekürren Aftöz Stomatit, Temporomandibular Eklem, Bruksizm

Abstract

Background: Patients with recurrent aphthous stomatitis disease, which is a painful and chronic oral condition, may experience difficulty in eating and opening and closing the mouth from time to time. Painful Recurrent Aphthous Stomatitis can cause spasm in the muscles around the temporomandibular joint. For this reason, we planned the Temporomandibular Joint Dysfunction study to determine whether the temporomandibular joint is affected in people with Recurrent Aphthous Stomatitis disease.

Materials and Methods: A group of 50 patients who were diagnosed With Recurrent Aphthous Stomatitis by a Dermatology and Venereal Diseases specialist and met the study criteria and a control group consisting of 50 healthy volunteers were included in the study. The Fonseca Anamnestic Questionnaire was administered to all patients and healthy volunteers. The severity of Temporomandibular Joint Dysfunction was determined by applying the Helkimo Clinical Dysfunction Index to patients with temporomandibular joint disorders in Fonseca Anamnestic Questionnaire. The results were compared between the patient group and the control group. The relationship between Recurrent Aphthous Stomatitis and Temporomandibular Joint Dysfunction was examined. The relationship of bruxism with Temporomandibular Joint Dysfunction and Recurrent Aphthous Stomatitis was examined.

Results: Of those in the patient group, 52% were men and 48% were women, while 56% of those in the control group were men and 44% were women. There was no significant difference between the groups in terms of gender. The incidence of Temporomandibular Joint Dysfunction and bruxism in the patient group was found to be significantly higher than in the control group ($p<0.001$). While no severe Temporomandibular Joint Dysfunction according to Helkimo Clinical Dysfunction Index was detected in the control group, Helkimo Clinical Dysfunction Index was found to be severe in 18 patients in the patient group. No significant correlation was found between the number of oral aphthae and Temporomandibular Joint Dysfunction and bruxism.

Conclusions: Bruxism and Temporomandibular Joint Dysfunction were found to be significantly higher in Recurrent Aphthous Stomatitis patients compared to the control group. Bruxism was found at a higher rate in patients with Temporomandibular Joint Dysfunction than in patients without Temporomandibular Joint Dysfunction, and the literature of our study is supported.

Key Words: Recurrent Aphthous Stomatitis, Temporomandibular Joint, Bruxism

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Bilgehan KOLUTEK AY
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: bilgehankolutek@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 16.11.2022

Kabul tarihi / Accepted: 17.01.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1205600

Giriş

Rekurren Aftöz Stomatit (RAS) oral mukozada ağrılı yuvarlak, oval ülserasyonlarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %5 ile %25 arasında değişmektedir. Görülme sıklığı cinsiyet farkı gözetmezken, 2. dekada artmakta olup 3. dekada pik yapmaktadır (1). Hastalık minör aft, majör aft ve herpetiform ülser olmak üzere 3 ayrı klinik tabloda kendini gösterebilmektedir. Etyopatogenezi tam aydınlatılamamış olup multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Hastaların immünolojik ve hormonal durumu, hastalarda tespit edilen demir eksikliği, B12 eksikliği, folat eksikliği gibi durumlar RAS için predispozan durum olup, genetik yatkınlık, travma ve stres gibi faktörler RAS oluşumunu kolaylaştırmaktadır (2). Ağrı hastalarda görülen temel klinik semptom olup, yutkunma, çiğneme gibi oral fonksiyonlarda zayıflıkların oluşmasına sebep olabilmektedir. Tanısı anamnez ve lezyonun tipik görünümüne göre konur. Rekurrens göstermesi, kendini sınırlaması, tipik görüntüsü ve ağrılı oluşu temel özellikleridir. Aftlar skar bırakmadan 2 hafta içinde iyileşmektedir. Tedavisinde topikal ilaçlar kullanılabilir. Hastalardaki predispozan faktörlerin tedavisi de gerekebilir (3, 4).

Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu (TMED) çene ekleminde ağrı, eklem hareket açıklığı azalması ile kendini gösteren bir fonksiyon bozukluğudur. Toplumda görülme sıklığı %10-15 düzeyindedir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat sık rastlanmakta olup 20'li yaşlar ile 40 yaş arası pik yapmaktadır (5). TMED hastalarında baş önde postür, migren, fibromiyalji, bruksizm, irritable barsak sendromu gibi durumlara da rastlanabilmektedir. TMED'na etyolojik açıdan bakıldığında multifaktöryel olduğu, sosyal, duygusal ve kognitif komponentinin olduğu gösterilmiştir. TMED'nda çiğneme kaslarına ait miyofasyal ağrı, kas spazmı, kasın ko-kontraksiyonu gibi durumlar görülebilmektedir. Temporomandibular eklem kendisine ait disk deplasmanları, dislokasyon, eklem yapısal uyumsuzluğu gibi durumlar görülebilmektedir. Temporomandibular eklemi etkileyen inflamatuvar patolojiler, eklem yüzeyinin yapısal uyumsuzluğu, kronik mandibular hipomobilete ve gelişimsel bozukluklar gibi klinik durumlar TMED yapabilmektedir (6). TMED'nu taklit eden diş çürükleri ve apseleleri, liken planus, herpes zoster, herpes simpleks, sinüzit ve trigeminal nevralji gibi durumlar da temporomandibular eklem (TME) ağrısı yapabilmektedir (7). TMED araştırmalarında Fonseca Anamnestik Anketi (FAA), Helkimo Klinik Disfonksiyon İndeksi (HKDİ) ve Temporomandibular Rahatsızlık Araştırma Teşhis Kriterleri kullanılır (8, 9).

Bruksizm, American Academy of Sleep Medicine 2014 kriterleri tarafından belirlenen kriterler çerçevesinde tanısı konan parafonksiyonel bir alışkanlık olarak değerlendirilen bir tanıdır. Hastalarda uyku esnasında gözlenen istemsiz, ritmik çiğneme kası aktivitesidir. Bruksizm diş ve oral yapıları etkilemekle kalmayıp çiğneme kaslarında ağrı, disfonksiyon, konuşma ve yutma bozuklukları, yorgunluk ve baş ağrısı gibi durumlara da sebebiyet verebilmektedir.

Kırıklara, muskuloskeletal sistemde ağrı ve disfonksiyonlara, çiğneme, konuşma, yutma ve oral fonksiyon problemlerine,

yorgunluk ve temporal baş ağrılarının neden olabilmektedir. Bruksizmin görülme sıklığının yetişkinlerde % 9, çocuklarda % 14-20, 18-29 yaş arası genç yetişkinlerde % 13, 60 yaş üstü grupta ise ortalama % 3 civarında olduğu bildirilmiştir (10). Magnusson ve ark. yaptığı, 20 yıl boyunca takip edilen 420 bireyin incelendiği bir çalışmada bruksizm ile TMED arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11).

Biz bu çalışmada RAS hastaları ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunu TMED varlığı ve bruksizm açısından araştırdık. Oral aft, TMED ve bruksizm ilişkisini inceledik. Literatürde RAS hastalarına spesifik TMED araştırması yapılan ilk çalışmadır.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra Deri ve Zührevi Hastalıkları uzman hekimi tarafından RAS tanısı alan, aktif oral aftı olmayan, bilinen ağız içi döküntülü hastalığı olmayan, yüz kemiklerini ilgilendiren konjenital veya sonradan kazanılmış patolojisi olmayan, TMED tanısı almamış, TME'yi ilgilendiren inflamatuvar ve travmatik rahatsızlığı olmayan, TME ve çevresini ilgilendiren operasyon öyküsü olmayan, 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük, gebe olmayan 50 gönüllü kişi hasta grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubuna ise RAS tanısı almamış, bilinen ağız içi döküntülü hastalığı olmayan, yüz kemiklerini ilgilendiren konjenital veya sonradan kazanılmış patolojisi olmayan, TMED tanısı almamış, TME'yi ilgilendiren inflamatuvar ve travmatik rahatsızlığı olmayan, TME ve çevresini ilgilendiren operasyon öyküsü olmayan, 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük, gebe olmayan 50 gönüllü kişi dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubuna FAA uygulandı. FAA sonucunda TMED düşünülen hastalara HKDİ uygulanarak TMED şiddeti belirlendi. FAA basit olması, hızlı sonuç vermesi ve maliyet uygunluğu gibi sebeplerle TMED taramalarında sıkça kullanılan, Türkçe güvenilirliği yapılmış bir testtir. FAA 10 sorudan oluşan bir ankettir. FAA'de eklem, baş ve boyun ağrısı, çiğneme aktivitesi sırasında ağrı, parafonksiyonel alışkanlıklar, eklem hareket açıklığının azalması, oklüzyonun bozulması ve emosyonel stres hakkında sorular yer almaktadır. Anketteki sorulara katılımcı "Evet", "Bazen" ve "Hayır" cevabını vermektedir. Her "Evet" cevabı için 10 puan, "Bazen" cevabı için 5 puan ve "Hayır" cevabı için sıfır puan olarak hesaplama yapılır. Kişinin tüm puanı toplanarak toplam anket puanı elde edilir. Bu puanlamaya göre 0-15 arası puan TME'de bozukluk yok, 20-45 arası puan TME'de hafif düzeyde bozukluk, 50-65 TME'inde orta düzeyde bozukluk, 70-100 arası puan TME'de ciddi düzeyde bozukluk şeklinde değerlendirilir (12). HKDİ 1974 yılında Dr. Helkimo tarafından oluşturulan kullanıma açık bir testtir.

TMED değerlendirilmesinde sık kullanılan testlerden biridir. Helkimo ya göre TMED'nu; çene eklem hareket kısıtlılığı, eklemde klik sesi ve subluksasyon gibi durumları içeren TME bozukluğu, mastikator kas grubunda palpasyonla ağrı varlığı, TME palpasyonunda ağrı, mandibular harekette ağrı ve mandibular eklem hareket açıklığını içeren 5 ana klinik bulgudan

oluşmaktadır. Bulguların her biri muayeneyi yapan hekim tarafından "0", "1" ya da "5" puan olarak hesaplanır. Toplam disfonksiyon indeksi 5 bulgudan çıkan sonuçların toplanması ile elde edilir. Toplam skora göre 1-4 arası puanı olanlar hafif TMED, 5-9 orta TMED, 10-25 şiddetli TMED olarak belirlenir (13).

Hastalar bruksizm açısından American Academy of Sleep Medicine 2014 kriterlerine göre sorgulanmış ve tanı konmuştur (14). Tanı için aşağıda yazan A ve B maddelerinin karşılanması gerekir.

A-Uykuda diş sıkma seslerinin sıkça ya da düzenli olarak duyulması ,

B-Aşağıdaki klinik bulgulardan bir ya da daha fazlasının olması,

1-Uykuda diş sıkma ile uyumlu anormal diş aşınmalarının görülmesi

2-Sabahları çene kaslarında geçici ağrı veya yorgunluk; ve/veya temporal baş ağrısı; ve/veya diş gıcırdatmaya bağlı sabahları uyanma sırasında çenede kilitlenme.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir.

Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kare-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov

testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında student t testi kullanılmıştır. İki'den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında OneWay ANOVA analizi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir

Bulgular

Çalışmaya 50 hasta ve 50 kontrol olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunda bulunanların yaş ortalaması 30,4±8,6 ve kontrol grubunda bulunanların yaş ortalaması 30,6±7,8 bulunmuş olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,904). Hasta grubunda bulunanların %52'si (n=26) erkek ve %48'i (n=24) kadın olup kontrol grubunda bulunanların %56'sı (n=28) erkek ve %44'ü (n=22) kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,834).

Hasta grubunda TME'de fizik muayenede ses olma oranı (%64) kontrol grubunda ses olma oranından (%10) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Hasta grubunda FAA'ne göre TMED olma oranı (%84) kontrol grubunda TMED olma oranından (%28) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Hasta grubunda bruksizm görülme oranı (%48) kontrol grubunda bruksizm görülme oranından (%10) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Hasta grubunda TMED saptanan hastaların %36'sında HKDİ'ne göre ciddi TMED bulunurken kontrol grubunda HKDİ'ne göre ciddi TMED saptanmamıştır. HKDİ'ne göre hasta grubunda TMED orta ve ciddi şiddet oranı daha yüksektir. (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların tüm özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		30,4±8,6		30,6±7,8		0,904**
Cinsiyet	Erkek	26	52,0	28	56,0	0,688*
	Kadın	24	48,0	22	44,0	
Sigara	İçiyor	17	34,0	18	36,0	0,834*
	İçmiyor	33	66,0	32	64,0	
TME'de ses	Tek tarafta ses	22	44,0	3	6,0	<0,001*
	İki tarafta ses	10	20,0	2	4,0	
	Ses yok	18	36,0	45	90,0	
FAA	TME yok	8	16,0	36	72,0	<0,001*
	Hafif	18	36,0	11	22,0	
	Orta	12	24,0	2	4,0	
	Ciddi	12	24,0	1	2,0	
	Hafif	13	26,0	6	12,0	
	Orta	11	22,0	6	12,0	
Bruksizm	Var	24	48,0	5	10,0	<0,001*
	Yok	26	52,0	45	90,0	

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda bruksizm olanların yaş ortalaması bruksizm olmayanların yaş ortalamasından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,035). Sigara içenlerde bruksizm görülme oranı (%70,6) sigara içmeyenlerden (%36,4) anlamlı şekilde

yüksek bulunmuştur (p=0,022). TME'de tek tarafta ses olanların %59,1'inde, iki tarafta ses olanların %80'inde ve ses olmayanların %16,7'sinde bruksizm görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,002). FAA'ne göre TMED

olanların %57,1'inde bruksizm görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,004$) (Tablo 2).

Hasta grubunda cinsiyetler arasında yaş, sigara içme durumu, oral aft sayısı, TME'de ses, FAA ve HKDİ açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 3).

Hasta grubunda sigara içenlerin yaş ortalaması içmeyenlerin

yaş ortalamasından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,048$). Sigara içme durumu ile oral aft sayısı, TME'de ses ve TMED açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4).

TME'de ses, TMED olanlar arasında oral aft sayısı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 2. Bruksizm varlığına göre hasta grubunun tüm parametrelerin karşılaştırılması

		Bruksizm var		Bruksizm yok		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		33,1±8,1		28,0±8,5		0,035**
Cinsiyet	Erkek	13	50,0	13	50,0	0,768*
	Kadın	11	45,8	13	54,2	
Sigara	İçiyor	12	70,6	5	29,4	0,022*
	İçmiyor	12	36,4	21	63,6	
Oral aft sayısı, Ort±SS		8,2±6,4		9,8±7,2		0,399**
TME'de ses	Tek tarafta ses	13	59,1	9	40,9	0,002*
	İki tarafta ses	8	80,0	2	20,0	
	Ses yok	3	16,7	15	83,3	
TMED	TMED var	24	57,1	18	42,9	0,004*
	TMED yok	0	,0	8	100,0	

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

Tablo 3. Cinsiyete göre hasta grubunun tüm parametrelerin karşılaştırılması

		Erkek		Kadın		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		31,8±7,5		28,9±9,7		0,241**
Sigara	İçiyor	11	42,3	6	25,0	0,197*
	İçmiyor	15	57,7	18	75,0	
Oral aft sayısı, Ort±SS		9,1±7,2		9,0±6,5		0,953**
TME'de ses	Tek tarafta ses	15	57,7	7	29,2	0,127*
	İki tarafta ses	4	15,4	6	25,0	
	Ses yok	7	26,9	11	45,8	
TMED	Var	23	88,5	19	79,2	0,456*
	Yok	3	11,5	5	20,8	

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

Tablo 4. Sigara içme durumuna göre hasta grubunun tüm parametrelerin karşılaştırılması

		Sigara içiyor		Sigara içmiyor		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		33,8±8,6		28,7±8,3		0,048**
Oral aft sayısı, Ort±SS		10,3±6,8		8,4±6,8		0,361**
TME'de ses	Tek tarafta ses	10	58,8	12	36,4	0,291*
	İki tarafta ses	3	17,6	7	21,2	
	Ses yok	4	23,5	14	42,4	
TMED	Var	16	94,1	26	78,8	0,237*
	Yok	1	5,9	7	21,2	

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

Tablo 5. TME'de ses ve TMED'una göre oral aft sayısının karşılaştırılması

		Oral aft sayısı		p
		Ort±SS		
TME'de ses	Tek tarafta ses	10,7±8,4		0,307*
	İki tarafta ses	8,0±5,8		
	Ses yok	7,6±4,6		
TMED	TMED var	9,1±7,0		0,220**
	TMED yok	8,9±5,8		

*OneWay ANOVA analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

Tartışma

RAS oral mukozada oval veya yuvarlak ülserasyonlarla karakterize, kendiliğinde 2 hafta içerisinde skar bırakmadan iyileşen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış olup multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda RAS'ın cinsiyet farkı gözetmediği görülmüş olup çalışmamızda da RAS'ın cinsiyet farkı gözetmediği tespit edildi. Bu durum literatür ile uyumlu idi. Stres ve genetik yatkınlık aft oluşumunu kolaylaştıran bir faktör olup demir eksikliği, B12 eksikliği, hormonal bozukluklar, immünolojik bozukluk gibi durumlar predispozan faktörlerdendir. Ağrı hastalarda görülen temel semptom olup yutma ve çiğneme bozukluğu yapabilmektedir. Tedavisinde predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla birlikte temel olarak topikal ilaçlar kullanılmaktadır (1-4).

TMED çene eklemde ağrı ve eklem hareket açıklığında azalma ile giden, kadınlarda erkeklere nispeten 2 kat fazla görülebilen bir fonksiyon bozukluğudur. Çalışmamızda TMED görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Etiyolojisi multifaktöryel olup sosyal, duygusal ve kognitif komponentleri de bulunmaktadır. TMED baş önde postür, migren, bruksizm, fibromiyalji, irritable barsak sendromu gibi durumlarla birliktelik gösterebilmektedir (5-9).

Bruksizm American Academy of SleepMedicine 2014 kriterleri tarafından belirlenen kriterler çerçevesinde tanısı konan parafonksiyonel bir alışkanlık olarak değerlendirilen bir tanıdır. Özellikle çiğneme kaslarında miyofasyal tetik noktalar, çiğneme alışkanlığından değişiklikler ve çiğneme güclüğü, sabah çene ağrısı ile uyanma gibi durumlar sebebi ile TMED yapabileceği gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda RAS tanısı alan hastaların TMED bozukluğu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca TMED olan hastaların HKD'ne göre TMED şiddeti kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Daha önce RAS ile TMED arasındaki ilişkiyi araştıran klinik bir çalışmaya rastlamadık ancak ağız içi eroziv karakterle giden ağız içi döküntülü hastalıkları olanlarda TMED oluşabileceğini ileri süren vaka yayınları mevcuttur. Bu vaka yayınlarında, oluşan skardan dolayı TME ankilozu olabileceği ve ankiloza bağlanan bir TMED oluşabileceği ileri sürülmüştür.(15). Yapılan bir çalışmada psöriazisi olup artiriti olmayan hastalarda çiğneme kaslarındaki ağrıya bağlı olarak TMED sıklığı sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16). Yine benzer bir çalışmada psöriazisi olup artriti olmayan hastalarda TMED sağlıklı kişilere oranla daha yüksek olarak bulunmuştur (17). Muhtemelen ağız içinde ağrılı bir lezyonu olması oral ve çiğneme kaslarında spazm ve gerginlik yapabilmektedir. Bu da TME üzerine binen yükün artmasına ve TMED'nun oluşmasına neden olabilmektedir.

RAS lezyonu ağrılı olup oral mukozada ve çiğneme kaslarında gerginliğe neden olabilir. Çalışmamızda RAS'ı olanlarda bruksizm oranı yüksek bulunmuştur. Toplumda TMED ve bruksizm görülme oranı %10-20 arasında iken çalışmamızda RAS olanlarda TMED ve bruksizmin yüksek bulunması RAS'ın

Bruksizm ve TMED için predispozan bir faktör olduğunu gösterebilir. Yine bruksizm ve TMED ilişkisini araştıran birçok çalışmada bruksizm olanlarda TMED'na daha sık rastlandığı gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda bunu destekler nitelikte olup literatür ile uyumlu idi. İnflamatuvar Barsak Hastalığında ağız içi bozukluklar ve bruksizm ilişkisini araştıran bir çalışmada; RAS ile TMED arasında bir ilişki kurulamamış fakat bruksizm ile TMED arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamız hem RAS ile bruksizm hem de RAS ile TMED arasında anlamlı derecede bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda sigara içenlerde bruksizm oranı içmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sigara, emosyonel stres, anksiyete bozukluğu, uyku bozuklukları gibi durumların bruksizm için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20). Çalışmamızın sonuçları bruksizm ile sigara ilişkisinin literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda bruksizm ve TMED sıklığının artma sebebinin; RAS'ın ağrılı dönemlerinde çiğneme kaslarında gerginlik ve spazm yaparak çiğneme fonksiyonlarını etkilemesi ve ağız açıp kapamada zorluk oluşturması olabileceğini düşündük. Oral aft sayısının bruksizm ve TMED ile ilişkisinin olmayışı RAS hastalığında olduğu gibi TMED ve bruksizmin etiolojisinde psikososyal faktörlerin etken olması olabilir. Anksiyete düzeyi, emosyonel stres, uyku bozuklukları gibi durumlar RAS, bruksizm ve TMED için ortak etiolojik faktörler olarak sayılabilmektedir. Oral aftın iyileşirken skar bırakmaması da TMED durumunun belki de aftın kendisinden ziyade hastanın psikososyal faktörlerinin zemin hazırlaması olabilir.

Ağız içi eroziv veya non-eroziv döküntülü hastalıklar ile giden hastalarda yapılacak, katılımcı sayısının yüksek olduğu çalışmalar bu konuyu aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılığı mevcut olup bu konuda literatürde çalışma yapılmamış olmasıdır.

Çalışmamızdan çıkarılan sonuç, Rekurren Aftöz Stomatit hastalarında TMED'unun genel topluma göre sık görülebileceği, ağız açıp kapamadaki zorluğun sadece afta bağlı olmayabileceği, hastaların bruksizm ve TMED açısından sorgulanması gerektiğidir.

Teşekkür

Hasta toplama sürecinde destek veren Doç. Dr. İsa An'a teşekkürlerimizi borç biliriz.

Etik onam: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Karar No: HRÜ 22.18.29; Tarih: 19.09.2022).

Yazar Katkıları:

Konsept: B.K.A., M.T.

Literatür Tarama: B.K.A., M.T.

Tasarım: B.K.A., M.T.

Veri toplama: B.K.A., M.T.

Analiz ve yorum: B.K.A., M.T.

Makale yazımı: B.K.A.

Eleştirel incelenmesi: B.K.A., M.T.

Çıkar Çatışması: Yok
Finansal Destek: Yok






Res Pract. 2018 Mar 12;2018:7274318.
 20. Kuhn M, Türp JC. Risk factors for bruxism. Swiss Dent J. 2018 Feb 12;128(2):118-124

Kaynaklar

1. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. Actas Dermosifiliogr (EnglEd). 2020 Jul-Aug;111(6):471-480.
2. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. Am J Otolaryngol 2006; 27:229-32.
3. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol 2011;15:252-6.
4. Karapınar G, Ünür M. Current Approaches in Recurrent Aphthous Stomatitis. Clin Exp HealthSci 2018; 8: 62-6.
5. Scriveri SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. N Engl J Med. 2008;359(25):2693-2705.
6. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Am Fam Physician. 2015 Mar 15;91(6):378-86.
7. Manfredini D, Bucci MB, Nardini LG. The diagnostic process for temporomandibular disorders. Stomatologija. 2007;9(2):35-9.
8. Alonso-Royo R, Sánchez-Torrelo CM, Ibáñez-Vera AJ, Zagalaz-Anula N, Castellote-Caballero Y, Obrero-Gaitán E et al. Validity and Reliability of the Helkimo Clinical Dysfunction Index for the Diagnosis of Temporomandibular Disorders. Diagnostics (Basel). 2021 Mar 8;11(3):472.
9. Stasiak G, Maracci LM, de Oliveira Chami V, Pereira DD, Tomazoni F, Bernardon Silva T et. al. TMD diagnosis: Sensitivity and specificity of the Fonseca Anamnestic Index. Cranio. 2020 Oct 27:1-5.
10. Kato T, Dal-Fabbro C, Lavigne GJ. Current knowledge on awake and sleep bruxism: overview. Alpha Omegan. 2003; 96: 24-32.
11. Magnusson, T., Egermark, I., Carlsson, G. E. A prospective investigation over two decades on signs and symptoms of temporomandibular disorders and associated variables. A final summary. Acta Odontologica Scandinavica, 2005; 63(2), 99-109
12. Kaynak BA, Taş S, Salkın Y. The accuracy and reliability of the Turkish version of the Fonseca anamnestic index in temporomandibular disorders. Cranio. 2020 Aug 25:1-6.
13. Kurt H. Temporomandibular Rahatsızlıkların Klinik Değerlendirmesinde Kullanılan Standart Formlar. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. 2010;56 Suppl 1:46-8.
14. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed, 2014.
15. Tekin U, Güven O. Epidermolizis Büllozada Temporomandibular Eklem Bulguları . Türkiye Klinikleri Journal Dental Sci 2006, 12:73-76
16. Dervis E, Dervis E. The prevalence of temporomandibular disorders in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis. J Oral Rehabil. 2005 Nov;32(11):786-93.
17. Crincoli V, Di Comite M, Di Bisceglie MB, Fatone L, Favia G. Temporomandibular Disorders in Psoriasis Patients with and without Psoriatic Arthritis: An Observational Study. Int J MedSci. 2015 Apr 26;12(4):341-8.
18. Manfredini D, Lobbezoo F. Sleep bruxism and temporomandibular disorders: A scoping review of the literature. J Dent. 2021 Aug;111:103711.
19. Bucci C, Amato M, Zingone F, Caggiano M, Iovino P, Ciacci C. Prevalence of Sleep Bruxism in IBD Patients and Its Correlation to Other Dental Disorders and Quality of Life. Gastroenterol

Hemostatic Efficacy of Algan Hemostatic Agent in Renal Vein Incision Model in Rats

Algan Hemostatik Ajan'ın Sıçan Renal Ven İnsizyon Modelinde Hemostatik Etkinliği

Dila ŞENER AKÇORA¹ , Zeynep Kerime ŞANLI² ,
Abdulaziz Abou HOSSA² , Deniz Mukaddes TÜRET³ , Uğur ŞEKER⁴ 

¹Department of Histology and Embryology, Bahcesehir University, Faculty of Medicine, Istanbul, TÜRKİYE

²Department of Medicine (4th Grade Student), Bahcesehir University, Faculty of Medicine, Istanbul, TÜRKİYE

³Marmara University, Medical School, Experimental Animal Implementation and Research Centre, Istanbul, TÜRKİYE

⁴Department of Histology and Embryology, Harran University, Faculty of Medicine, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study is to evaluate the acute hemostatic effects of liquid and powder forms of AHA in severe bleeding model of rat renal vein.

Materials and Methods: 10-12 weeks old, 24 male Wistar albino rats were randomly divided into three groups of eight animals each as the control, AHA liquid, AHA powder. The left renal artery and vein were revealed with a 3 cm vertical incision and the tip of the injector was used to puncture renal vein, causing bleeding. In all animals, regular gauze patch was pressed over the incised area for 10 seconds as soon as the bleeding began. Immediately after removing the sponge; physiological saline, AHA liquid and powder were applied with compress to injured site of relevant groups for 2 minutes, respectively. The time was recorded by chronometer and the area was checked after two minutes. Hemostasis that was not achieved after three applications was accepted as failure.

Results: Cessation of the bleeding failed in all rats after three successive 2-minute physiological saline impregnated gauze applications in control group. Among AHA-treated groups, significant hemostasis efficacy was obtained from the liquid form than that of powder. Within first two minutes, bleeding in renal veins of five rats was controlled successfully in liquid group whereas powder group achieved hemostatic success in four rats.

Conclusions: The vessel incision model in our study revealed fast-acting physical hemostatic properties of the liquid and powder formulations of AHA in the renal vein. This natural applicable product could be used to induce hemostasis in rat models of bleeding caused by various renal damages or trauma, and it could also prevent local bleeding in humans. More studies are needed to compare the efficacy of different formulations of the polysaccharide-based herbal product in various organs and surgical models.

Key Words: Hemostasis, Kidney, Renal Vein, Algan Hemostatic Agent, Bleeding, Rat

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sıçan renal veni şiddetli kanama modelinde sıvı ve toz AHA formlarının akut hemostatik etkilerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: 10-12 haftalık, 24 erkek Wistar albino sıçan kontrol, AHA sıvı ve AHA toz olarak her biri sekiz hayvan içeren üç gruba rastgele ayrıldı. Sol renal arter ve ven 3 cm'lik vertikal insizyon ile ortaya çıkarıldı. Renal venin kesi yaralanması için enjektör ucu kullanıldı ve kanama oluşturuldu. Kanama başladığında tüm hayvanlarda insize edilen alan üzerine 10 saniye süresince gazlı bez ile baskı uygulandı. Ardından, serum fizyolojik, AHA sıvı ve toz ilgili gruplarda kesi bölgelerine sırasıyla iki dakika süreyle uygulandı. Süre kronometre ile kaydedildi ve kanama alanı iki dakika sonra kontrol edildi. Üç uygulama sonrasında hemostaz sağlanamadıysa, başarısız olarak kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubundaki tüm sıçanlarda ardışık 2 dakikalık serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bez uygulamalarında kanama durdurulması başarısız oldu. AHA uygulanan gruplarda, sıvı formdan toza göre daha önemli hemostaz etkinliği sağlandı. İlk iki dakika içinde, sıvı grubunda beş sıçanın böbrek damarlarındaki kanama kontrol edilirken, toz grubunda dört sıçanda hemostatik başarı elde edildi.

Sonuç: Çalışmamızdaki damar kesi modeli, AHA' nın sıvı ve toz formülasyonlarının renal vende hızlı etkili fiziksel hemostatik özelliklerini ortaya çıkarmıştır. Doğal bir ürün olan AHA, çeşitli böbrek hasarları ya da sıçanda travmaya bağlı kanama modellerinde hemostaz sağlamak için kullanılabilir ve ayrıca insanlarda lokal kanamayı önleyebilir. Polisakkarit bazlı bitkisel ürünün farklı formülasyonlarının çeşitli organlarda ve cerrahi modellerde etkinliğini karşılaştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hemostaz, Böbrek, Renal Ven, Algan Hemostatik Ajan, Kanama, Sıçan

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Dila ŞENER AKÇORA

Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Bahcesehir University, Sahrayıcedit Mahallesi, Batman Sokak, No: 66-68, 34734, Göztepe-Kadıköy, Istanbul, TÜRKİYE

E-mail: dila.senerr@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 11.10.2022

Accepted / Kabul tarihi: 23.01.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1187636

Introduction

Severe vascular injuries constitute a major part of preventable deaths when uncontrolled, and coagulopathy-induced multiple organ failure is observed in one third of trauma patients (1). Hemorrhage-related deaths mostly occur within the first six hours after trauma (2). There are variety of techniques in order to control continuous bleeding such as the use of tourniquets, hemostatic suturing and compression (3). In addition, maintaining hemostasis during surgical operations is crucial, since the hemorrhage might cause complications or necessitate transfusion (4). Awaiting the natural hemostatic mechanism to happen is impossible at the time of an operation, which makes the use of additive methods to obtain hemostasis necessary (5). Therefore, there is an increasing need for fast-acting and efficient hemostatic products. Most important characteristics of an ideal hemostatic agent are providing sustainable hemostasis, leaving no residues subsequently to biodegradation, indicating good biocompatibility, ease of production and low market price (6). Chitosan linear polymer (Celox®), poly-N-acetylglucosamine and oxidized cellulose (Bloodcare®), microporous hydrogel-forming polyacrylamide (BioHemostat®), n-acetyl glucosamine polymer (Chitin®), ankaferd blood stopper® (ABS), fibrin glue and microporous polysaccharide hemisphere (TraumaDEX®) are some examples of currently accessible hemostatic products (7-13). The different functions of hemostatic agents in obtaining hemostasis are inducing the fibrin formation, inhibiting the fibrinolysis or covering the bleeding site not permitting any leakage (14).

The Algan Hemostatic Agent (AHA) is a herbal extract containing a standardized mixture of *Achillea millefolium*, *Juglans regia*, *Lycopodium clavatum*, *Rubus caesius* or *Rubus fruticosus*, *Viscum album*, and *Vitis vinifera* with no additives (Patent application publication no. TR2015 0018 A2) (15). All of the plants that are components of AHA have hemostatic characteristics both separately and in combination (16). In terms of mechanism of action, AHA rapidly polymerizes to form a thin, elastic film with a significant tensile strength and strongly adheres to moist tissue (17). Variable tests have been performed in order to measure the biocompatibility of AHA. The outcomes of the tests measuring cytotoxic effects, sensitization, hemodynamic mechanism, irritability effects and the previous studies on the efficacy of the AHA confirmed that AHA is a safe and competent hemostatic agent (18-20). Additionally, it has a reasonable cost and it is convenient in terms of local application and storage. The aim of this study is to evaluate the acute hemostatic effects of liquid and lyophilized powder forms of inexpensive, simple to use Algan Hemostatic Agent in severe bleeding model of rat renal vein.

Materials and Methods

Animals

Adult 10-12 weeks old, 24 male Wistar albino rats weighing between 250-280 g were used in this research. The rats

were kept in an air-conditioned animal room in standard sterile, clean, polypropylene cages under standard vivarium conditions with 12 h light/dark cycles, 22±3°C room temperature and 55%±5% humidity. All animals were fed with a standard rat chow and water provided as *ad libitum*. All experiments were performed after one week-long of adaptation period. Animal experiments were carried out in compliance with the ethical standards approved by the Local Animal Experiments Ethics Committee of Marmara University Istanbul, Turkey (Ethics Committee Approval No:11.2021mar, Dated:11.01.2021).

Experimental design, surgical procedure and bleeding test

Animals were randomly divided into three groups of eight animals each and the groups were randomly designated as the control (physiological saline solution impregnated gauze), AHA liquid group and AHA powder group. Since the powder form was obtained by lyophilization, it was also referred to as lyophilized powder. The surgical procedure used in this study was performed in accordance with the literature and under anesthesia (16). Physiological saline (2ml) and AHA liquid form (2ml) were soaked in gauze patches before operation. Powder form was ready to use and directly applied. All animals were intraperitoneally sedated with 100 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar, Eczacıbaşı, Istanbul, Turkey) and 10 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer, Istanbul, Turkey). Skin or finger nipping response, palpebra or corneal reflex, pulse rate, respiration rate, and other physiological indicators were used to monitor anesthetic depth. The left abdominal area of the rats were wiped, shaved and disinfected with 10% povidone-iodine solution, followed by layers of the skin and subcutaneous tissues were cut open with 3 cm vertical incision, revealing the left renal artery and vein through hilar vascular dissection. The tip of the injector was used to puncture the left renal vein, causing bleeding. In all rats, a regular gauze patch was pressed over the incised area for 10 seconds as soon as the bleeding began. Immediately after removing the sponge, physiological saline solution impregnated gauze was applied with compress to the injured site of control group for two minutes. Aha liquid impregnated gauze was also applied with compress to the injured area of AHA liquid group for two minutes and AHA powder was imposed on injured site with compress for two minutes. Chronometer was started to record the time and the area was checked after two minutes by veterinary surgeon, histologist and medical students. If there was no bleeding, the first 2-minutes of applications were recorded as "successful". If the bleeding did not cease after 2 minutes, the procedure was repeated with the same material amounts and the hemorrhage was monitored again. If the bleeding had ceased, the application was recorded as "second 2-minutes successful," but if there was still bleeding, the procedure was repeated for the third time. If the bleeding had ceased with the third application, it was recorded as "third 2-minutes successful". Hemostasis that

was not achieved after the third application in each group was recorded as "failed". All animals were euthanized by decapitation under deep anesthesia at least 10 minutes later the hemostasis.

Statistical Analysis

The Pearson Chi squared test and Fisher exact test (if necessary) were used to analyze categorical variables. Demographic information were summarized using frequency distribution (n and %). A two-tailed $p < 0,05$ was considered significant for all tests. The data of this study was analyzed by Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

In the control group, the cessation of the bleeding failed in

all rats after three 2-minute physiological saline solution impregnated gauze applications and this was statistically significant ($p=0,001$) (Table 1). The first 2-minutes of bleeding control application success rates for the AHA liquid and powder were 62.5% and 50%, respectively. Moreover, when the first 2-minute application success rates of the liquid and powder forms of AHA were compared, the success rates of the liquid were significantly higher than that of the powder (Table 1). The second 2-minutes of bleeding control application success rates for the AHA liquid and powder were 100% and significantly higher than the control group second 2-minutes of bleeding control application ($p=0,003$) (Table 1). When the success rates of application results were higher than the first 2-minute application outcomes and both formulations were more effective than the physiological saline solution applied control group (Table 1). AHA liquid and powder were compared, second 2-minute.

Table 1. Evaluation of bleeding test results in study groups

	Application Results			p
	Positive	Negative	Total	
1st Application (2 minutes)				
AHA liquid group	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (100)	0,026
AHA powder group	4 (50)	4 (50)	8 (100)	
Control group	0 (0)	8 (100)	8 (100)	
Total	9 (37,5)	15 (62,5)	24 (100)	
2nd Application (2 minutes)				
AHA liquid group	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0,002
AHA powder group	3 (100)	1 (0)	4 (100)	
Control group	0 (0)	8 (100)	8 (100)	
Total	6 (40)	9 (60)	15 (100)	
3rd Application (2 minutes)				
AHA liquid group	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
AHA powder group	1 (100)	0 (0)	1 (100)	
Control group	0 (0)	8 (100)	8 (100)	
Total	0 (0)	8 (100)	8 (100)	
Result				
AHA liquid group	8 (100)	0 (0)	8 (100)	0,001
AHA powder group	8 (100)	0 (0)	8 (100)	
Control group	0 (0)	8 (100)	8 (100)	
Total	16 (66,7)	8 (33,3)	24 (100)	

AHA: Algan Hemostatic Agent, n (%), na: non available

Discussion

Kidney injuries and the resulting bleeding are considered as vital, since the kidney is one of the most vascular structures in the body besides being responsible for important functions (21). Hemostatic agents enable the operators to control any hemorrhage quickly during a surgical procedure, thereby lowering the risk of complications. AHA is a promising instrument in treating acute hemorrhage and is a natural herbal product with standardized plant mixture. All of the AHA-forming plants alone have effects on endothelial cells, blood cells, angiogenesis, vascular dynamics and mediators that may contribute to hemostatic effects and wound healing (22-27).

In this study, AHA was tested for its hemostatic property on renal vein incision model, since it is crucial to keep kidney's

vascular structures intact in case of any injury. AHA achieved hemostasis on sites of bleeding of various sizes and locations by polymerizing into a high tensile strength film that adheres tightly to the tissue. According to a study conducted on porcine kidneys four hemostatic agents, none of which was a plant-based hemostat, were applied directly into the collecting system of kidneys and the application resulted in obstruction that needed over five days to resolve (28). Given the fact that the testing of the product cannot be performed on humans, rats were elected for this study, as the renal veins of rats are quite prominent with the ease of accessibility. Lyophilized powder and liquid forms of AHA were studied and both forms were found to

be highly effective in the management of hemorrhage in renal venous bleeding model. Until the bleeding area could be treated, application of the same amount of AHA solution was repeated and compressed in every two minutes. In the control group, rats were treated with tampon solution and the application was repeated in every two minutes. The better hemostasis efficacy was detected in the AHA-treated experimental groups than in the control group. Among the experimental groups, the significant hemostasis efficacy was obtained from the liquid form of AHA. The success rates in the first application of AHA liquid form are significantly higher than that of the AHA powder form. A previous study that focused on the hemostatic effects of gel, powder and liquid forms of AHA on renal bleeding revealed the shortest bleeding duration was achieved by use of powder form, followed by gel and liquid in contrast to our study (16). Experimental group treated with the liquid form of AHA, the bleeding of the renal veins of five rats were controlled successfully within 2 minutes (62.5% success rate). After the second application of AHA, the bleeding of remaining rats were treated, and the success rate was reached to 100% within 4 minutes suggesting that the physical properties of liquid form obtained fast hemorrhage control in this study. Kheirabadi et al. reported that a fibrin sealant foam reduced the parenchymal hemorrhage in anticoagulant-treated rats at success rates of 56% and 66% when compared to the untreated and placebo treated groups, respectively (29). Lyophilized powder form of AHA achieved 50% success in controlling hemorrhage in 2 minutes. The success rate was 100% after the subsequent application. Humphreys et al. had similar results in terms of mean durations of bleeding until the hemostasis was achieved for the polysaccharide hemo-sphere-treated renal injury models on pigs (30). In another study, partial nephrectomy was performed on rats and after the renal artery and vein being occluded with a clamp for hilar control, three different hemostatic agents were applied, each of which achieved hemostasis on the resected site within less than one minute (31). Furthermore, patients who had undergone partial nephrectomy were reported to exposed with a tissue sealant that achieved hemostasis within one to two minutes on the moist resected sites (32). In total, the time until the complete hemostasis was achieved did not surpassed six minutes for any of the injury sites in both experimental groups treated with AHA. Nine rats were treated within two minutes, six rats within four minutes and one rat within six minutes. Another study investigating the hemostatic effect of microporous polysaccharide hemo-spheres on pigs that undergone partial nephrectomy reported the mean hemostasis time as 4,67 minutes for the experimental groups (33). A study comparing two different hemostats on porcine kidney surgical models demonstrated that blood loss decreased similarly after two minutes, however bleeding continued with decreasing rates for the next ten minutes (34). Bang et al. in-

vestigated the effects of hemostatic powder on acute gastric bleeding in porcine models and evaluated the lesion sites at 6, 18, 42, 66 hours after the application. When the experimental and control groups were compared, re-bleeding, which did not show a significant difference, was reported. However, significant differences were found in terms of hemostat persistence rates at the sites of injury (35). Tuthill et al. studied on renal excision models of heparinized rats and reported that the liquid fibrin sealant provided more hemostasis ability than the gelatin sponge soaked in thrombin did, and experimental groups provided significant hemostasis compared to the controls (36). Similar to the literature, statistically significant differences were found for the control group when compared to the AHA experimental groups ($p=0.001$) in this study. The bleeding sites of the rats in the control group were treated with tampon solution, but the bleeding did not stop even after three separate applications every two minutes. Therefore, all rat models in the control group failed hemostasis. Germiyanoglu et al. observed no significant difference between the mean durations of hemorrhage in control and experimental group in their research with a plant-based hemostat applied on rat renal trauma models (37).

This study had some limitations. Firstly, there is no adequate data in the literature on renal venous bleeding models to determine the efficacy and reliability of this model. Secondly, since the rats were used in this study, the hemostatic performance and efficacy of AHA might change when applied to an acute bleeding site in the human body. In addition, the certainty of the statistical results might be affected in this study, considering the small sample size of the investigation. Depending upon factors such as the physical characteristics of the animals, experience of the practitioner, technical differences, variation in vessels or laboratory conditions, the mean duration of bleeding may show alterations, if several other studies are performed on the same model.

Conclusion

The vessel incision model in our study revealed the fast-acting physical hemostatic properties of the liquid and powder formulations of AHA in the renal vein. This natural applicable product could be used to induce hemostasis in rat models of bleeding caused by various renal damages, and it could also prevent local bleeding in humans. More studies are needed to compare the short and long-term efficacy of different formulations of the polysaccharide-based herbal product in various organs and surgical models.

Acknowledgement

We thank to the Algan Group Health Services (Algan Group Health Services Import and Export Industry and Trade Limited Company, Istanbul, Turkey) for providing AHA forms.

Ethical Approval: Ethical committee approval of this study was obtained from "Local Animal Experiments Ethics Council of Marmara

University Istanbul, Turkey" (Approval No:11.2021mar, Date:11.01.2021).

Author Contributions:

Concept: D.Ş.A., D.M.T., U.Ş.

Literature Review: D.Ş.A., Z.K.Ş., A.A.H., D.M.T., U.Ş.

Design : D.Ş.A., D.M.T., U.Ş.

Data acquisition: D.Ş.A., Z.K.Ş., A.A.H., D.M.T., U.Ş.

Analysis and interpretation: D.Ş.A., Z.K.Ş., A.A.H., D.M.T., U.Ş.

Writing manuscript: D.Ş.A., Z.K.Ş., A.A.H., D.M.T., U.Ş.

Critical revision of manuscript: D.Ş.A., D.M.T., U.Ş.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.



References

- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019; 23(1): 98.
- Bansal V, Fortlage D, Lee JG, Costantini T, Potenza B, Coimbra R. Hemorrhage is More Prevalent than Brain Injury in Early Trauma Deaths: The Golden Six Hours. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2009; 35(1): 26-30.
- Oostendorp SEV, Tan ECTH, Geeraedts LMG. Prehospital control of life-threatening truncal and junctional haemorrhage is the ultimate challenge in optimizing trauma care; a review of treatment options and their applicability in the civilian trauma setting. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24(1): 110.
- Vyas KS, Saha SP. Comparison of hemostatic agents used in vascular surgery. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13(12): 1663-72.
- Okçu KM, Doğan N, Şençimen M, Korkmaz C, Altuğ HA, İde T, et al. Bir Hemostatik Ajanın (Fastact) Deneysel Rat Modelinde Yara ve Doku İyileşmesi Üzerine Etkisi. *Balkan Medical Journal*. 2010; 2010(4): 221-6.
- Peng HT. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 13.
- Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, Shaver TR, Sher L, Chari R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg*. 2004; 139: 1148-54.
- Hanks JB, Kjaergard HK, Hollingsbee DA. A comparison of the haemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant with oxidised cellulose (Surgicel) in multiple surgical procedures. *Eur Surg Res*. 2003; 35: 439-44.
- Ersoy G, Kaynak MF, Yılmaz O, Rodoplu U, Maltepe F, Gokmen N. Hemostatic effects of microporous polysaccharide hemisphere in a rat model with severe femoral artery bleeding. *Adv Ther*. 2007; 24(3): 485-92.
- Ward KR, Tiba MH, Holbert WH, Blocher CR, Draucker GT, Proffitt EK, et al. Comparison of a new hemostatic agent to current combat hemostatic agents in a Swine model of lethal extremity arterial hemorrhage. *J Trauma*. 2007; 63: 276-83.
- Beyazit Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev*. 2010; 15: 329-36.
- Albayrak CU, Calişkan U, Haznedaroglu IC, Goker H. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res*. 2008; 36: 163-70.
- Kose R, Sogut O, Demir T, Koruk I. Hemostatic efficacy of folkloric medicinal plant extract in a rat skin bleeding model. *Dermatol Surg*. 2012; 38(5): 760-6.
- Alimoğulları M, Akkurt G. Deneysel Dalak Yaralanması Yapılan Ratlarda Hemostatik Ajanların Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2020; 17(2): 161-66.
- Midi A, Ekici H, Kumandas A, Durmus O, Bodic B, Tiryaki M, et al. Investigation of the effectiveness of algan hemostatic agent in bleeding control using an experimental partial splenectomy model in rats. *Marmara Med J*. 2019; 32: 27-32.
- Midi A, Kumandaş A, Ekici H, Arda S, Karahan S, Şimşek AK, et al. Investigation of the effectiveness of algan hemostatic agent in renal venous bleeding model in rats. *EJMI*. 2018; 2(3): 129-32.
- Midi A, Kumandas A, Ekici H, Bayraktar F, Karapirli K, Karahan S, et al. Investigation of the efficacy of algan hemostatic agent in liver laceration model in rats. *EJMO*. 2019; 3(1): 37-42.
- Midi A, Ozyurek HE, Karahan S, Ekici H, Kumandas A, Turkmen I, et al. Investigation of efficacy of the plant based algan hemostatic agent in hepatectomy bleeding model in rats. *EJMI*. 2018; 2(4):195–201.
- Şener D, Koçak M, Saraçoğlu R, Devci U, Karadağ M. Histopathological effects of Algan Hemostatic Agent (AHA) in liver injury model in rats. *Hepatology Forum*. 2022; 3(1): 16-20.
- Şener D, Aydın A, Cücü E, Adadmir T, Türet DM, Karadağ M. Effects of Algan hemostatic agent foam in rat femoral artery injury model: A randomized animal trial. *JOSAM*. 2022; 6(7): 689-92.
- Thompson T, Ng CF, Tolley D. Renal parenchymal hemostatic aids: Glues and things. *Curr Opin Urol*. 2003; 13(3): 209-14.
- Rolnik A, Olas B. The Plants of the Asteraceae Family as Agents in the Protection of Human Health. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): 3009.
- Taheri A, Mirghazanfari SM, Dadpay M. Wound healing effects of Persian walnut (*Juglans regia* L.) green husk on the incision wound model in rats. *Eur J Transl Myol*. 2020; 30(1): 210-18.
- Orhan I, Özçelik B, Aslan S, Kartal M, Karaoglu T, Şener B, et al. Antioxidant and antimicrobial actions of the clubmoss *Lycopodium clavatum* L. *Phytochemistry Reviews*. 2007; 6: 189-96.
- Dudzinska D, Bednarska K, Boncler M, Luzak B, Watala C. The influence of *Rubus idaeus* and *Rubus caesius* leaf extracts on platelet aggregation in whole blood. *Cross-talk of platelets and neutrophils*. *Platelets*. 2016; 27(5): 433-9.
- Karagöz A, Kesici S, Vural A, Usta M, Tezcan B, Semerci T, et al. Cardioprotective effects of *Viscum album* L. ssp. *album* (Loranthaceae) on isoproterenol-induced heart failure via regulation of the nitric oxide pathway in rats. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16(12): 923-30.
- Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover study. *Drugs R D*. 2004; 5(2): 63-71.
- Kim IY, Eichel L, Edwards R, Uribe C, Chou DS, Abdelshehid C, et al. Effects of commonly used hemostatic agents on the porcine collecting system. *J Endourol*. 2007; 21(6): 652-4.
- Kheirabadi BS, Sieber J, Bukhari T, Rudnicka K, Murcin LA, Tuthill D. High-pressure fibrin sealant foam: an effective hemostatic agent for treating severe parenchymal hemorrhage.

- J Surg Res. 2008; 144(1): 145-50.
30. Humphreys MR, Lingeman JE, Terry C, Castle EP, Andrews PE, Gettman MT, et al. Renal injury and the application of polysaccharide hemospheres: a laparoscopic experimental model. J Endourol. 2008; 22(6): 1375-82.
 31. Yucel MO, Polat H, Bağcıoğlu M, Karakan T, Benlioğlu C, Cift A, et al. Comparison of the efficacy and histopathological effects of three hemostatic agents in a partial nephrectomy rat model. Int Urol Nephrol. 2016; 48(1): 65-71.
 32. Richter F, Schnorr D, Deger S, Trk I, Roigas J, Wille A, et al. Improvement of hemostasis in open and laparoscopically performed partial nephrectomy using a gelatin matrix-thrombin tissue sealant (FloSeal). Urology. 2003; 61(1): 73-7.
 33. Murat FJL, Ereth MH, Dong Y, Piedra MP, Gettman MT. Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres as a novel hemostatic agent in open partial nephrectomy: favorable experimental results in the porcine model. J Urol. 2004; 172(3): 1119-22.
 34. Slezak P, Heher P, Monforte X, Keibl C, Redl H, Spazierer D, et al. Efficacy of Topical Hemostatic Agents: A Comparative Evaluation of Two Gelatin/Thrombin-Based Hemostatic Matrices in a Porcine Kidney Surgical Model. J Invest Surg. 2019; 32(7): 646-53.
 35. Bang B, Lee E, Maeng J, Kim K, Hwang JH, Hyon SH, et al. Efficacy of a novel endoscopically deliverable muco-adhesive hemostatic powder in an acute gastric bleeding porcine model. PLoS One. 2019; 14(6): 2-9.
 36. Tuthill DD, Bayer V, Gallagher AM, Drohan WN, MacPhee MJ. Assessment of topical hemostats in a renal hemorrhage model in heparinized rats. J Surg Res. 2001; 95(2): 126-32.
 37. Germiyanoglu C, Huri E, Akgül T, Ayyıldız A, Üstün H. In vivo hemostatic effect of ankaferd blood stopper in rat major renal trauma model: Controlled trial of novel hemostatic agent. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 2010; 20(4): 206-11.

Evaluation of Comorbidities, Laboratory Findings and Clinical Outcomes in Elderly Patients with COVID-19

COVID-19'lu Yaşlı Hastalarda Komorbidite, Laboratuvar Bulguları ve Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi

Gökhan ÇAKIRCA¹ , Tuba DAMAR ÇAKIRCA² 

¹Department of Biochemistry, Sanliurfa Mehmet Akif Inan Training and Research Hospital, Sanliurfa, TÜRKİYE

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa Training and Research Hospital, Sanliurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: In this study, we aimed to analyze the underlying diseases, laboratory findings and clinical outcomes of elderly patients infected with COVID-19. We also investigated the value of laboratory parameters in the estimation of critical cases and mortality in elderly patients.

Materials and Methods: The study included 314 elderly patients aged 60 years and older who were diagnosed with COVID-19. The patients were divided into two groups according to age, as young old patients (60-74 years) and old old patients (≥ 75 years). Participants' age, gender, underlying diseases, laboratory findings, disease severity and survival data were obtained from hospital records.

Results: The most common comorbidities in elderly patients were hypertension (57.6%), diabetes mellitus (33.8%) and cardiovascular disease (28%). Old old patients had higher rates of critical type (63.4% vs 30.8%, $P < 0.001$) and death (41.9% vs 21.3%, $P < 0.001$) compared to young old patients. The leukocyte count, neutrophil count, urea, creatinine, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, ferritin, troponin T, creatine kinase-MB, prothrombin time and D-dimer values were higher in the old old group compared to the young old group. In contrast, hemoglobin and albumin values were lower in the old old group. The areas under the curve (AUC) of albumin, CRP, procalcitonin, ferritin, troponin T and prothrombin time were greater than 0.80 to predict critically elderly COVID-19 patients. Ferritin had the highest AUC for predicting death (AUC: 0.819) followed by CRP (AUC: 0.805) and procalcitonin (AUC: 0.796).

Conclusions: The rate of critical type and death were higher in old old patients compared to young old patients. In addition, ferritin, CRP, and procalcitonin were strong predictors of both disease severity and mortality in COVID-19-infected elderly subjects.

Key Words: COVID-19, Elderly patients, Clinical outcomes, Disease severity, Laboratory parameters

Öz

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 ile enfekte yaşlı hastaların altta yatan hastalıklarını, laboratuvar bulgularını ve klinik sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık. Ayrıca yaşlı hastalarda kritik vakaların ve mortalitenin tahmininde laboratuvar parametrelerinin değerini araştırdık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya COVID-19 teşhisi konan 60 yaş ve üzeri 314 yaşlı hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaşa göre genç yaşlı hasta (60-74 yaş) ve ileri yaşlı hasta (≥ 75 yaş) olmak üzere ikiye ayrıldı. Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalıkları, laboratuvar bulguları, hastalık şiddeti ve sağ kalım verileri hastane kayıtlarında elde edildi.

Bulgular: Yaşlı COVID-19 vakalarında en sık görülen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%57.6), diabetes mellitus (%33.8) ve kardiyovasküler hastalık (%28) idi. İleri yaşlı hastalarda, genç yaşlı hastalara kıyasla kritik tip (%63.4 vs %30.8, $P < 0.001$) ve ölüm (%41.9 vs %21.3, $P < 0.001$) oranları daha yüksekti. İleri yaşlı grubun lökosit sayısı, nötrofil sayısı, üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, troponin T, kreatin kinaz-MB, protrombin zamanı ve D-dimer değerleri genç yaşlı gruba göre daha yüksekti. Tam tersine, hemoglobin ve albumin değerleri ileri yaşlı grupta daha düşüktü. Kritik olan yaşlı COVID-19 hastalarını tahmin etmede albumin, CRP, prokalsitonin, ferritin, protrombin zamanı ve troponin T'nin ROC eğrisi altında kalan alanları (AUCs) 0.800'den büyüktü. Ferritin, ölümü öngörmede en yüksek AUC değerine sahipti (AUC: 0.819), ardından CRP (AUC: 0.805) ve prokalsitonin (AUC: 0.796) gelmekte idi.

Sonuç: İleri yaşlı hastalarda, genç yaşlı hastalara kıyasla hastalığın kritik tip oranı ve ölüm oranı daha yüksekti. Ayrıca, ferritin, CRP ve prokalsitonin COVID-19 ile enfekte yaşlı bireylerde hem hastalık şiddetini hem de mortaliteyi öngörmede güçlü göstergeler idi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Yaşlı hastalar, Klinik sonuçlar, Hastalık şiddeti, Laboratuvar parametreleri

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Gökhan ÇAKIRCA

Department of Biochemistry,
Sanliurfa Mehmet Akif Inan Training and
Research Hospital,
Sanliurfa, TÜRKİYE

E-mail: cakirca.gokhan@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 08.10.2022

Accepted / Kabul tarihi: 23.11.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1186111

Introduction

The COVID-19 infection, which first started in Wuhan, China, has become a worldwide pandemic (1). Emerging evidence suggests that exaggerated immune response and hyperinflammation are linked to the pathophysiology of COVID-19 (2,3). An exaggerated inflammatory response resulting from the overproduction of proinflammatory cytokines along with chemokines by immune cells such as macrophages, natural killers, and lymphocytes following COVID-19 infection leads to a condition called cytokine storm or hypercytokinemia, which can cause acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure, and finally death (4,5). Adverse outcomes, including death, have often occurred in patients with COVID-19 who are elderly and have underlying comorbidities due to their reduced immune function (6). Researchers have reported that advanced age is related to increased disease severity and death rate in COVID-19 (7,8). Therefore, in this paper, we focused on elderly patients infected with COVID-19 and analyzed their underlying diseases, laboratory findings and outcome data.

Materials and Methods

The current study included 314 elderly patients aged 60 years and older who were confirmed with COVID-19 in Şanlıurfa Training and Research Hospital between July and December 2020. Patients aged 60 years and older with negative SARS-CoV-2 PCR test were not included in the study. Patients were unvaccinated and classic COVID-19 cases. The patients included in the study were divided into two groups according to age, as young old patients (60-74 years) and old old patients (≥ 75 years). Participants' age, gender, underlying diseases, laboratory results on admission and survival data were obtained from hospital records. In addition, all cases were classified as mild, moderate-severe, or critical ba-

sed on disease severity (9). Biochemical parameters including urea, creatinine, albumin, aspartate transaminase

(AST), lactate dehydrogenase (LDH), ferritin, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, D-dimer, troponin T and creatine kinase-MB (CK-MB) were analyzed on a Cobas 8000 analyzer (Roche, Germany).

Hemogram parameters were run on Sysmex XN-1000 analyzer (Sysmex, Japan), while coagulation parameters were determined with Sysmex CS-2000i analyzer (Sysmex, Japan).

Statistical analysis

Data were analyzed with SPSS (version 20.0) and $P < 0.05$ was considered significant. Whether the variables were normally distributed or not was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Variables were evaluated using the Mann-Whitney U-test, Student's t-test, χ^2 test, or Fisher's exact test, as appropriate, and results are given as median (min-max), mean \pm SD or number (percentage).

The importance of laboratory parameters in the estimation of critical cases and deaths in elderly patients was determined by ROC analysis. The thresholds for interpreting the area under the curve (AUC) value were considered as: good (≥ 0.800), fair (0.700-0.799), and poor (< 0.700) (10).

Results

This study enrolled 314 COVID-19-infected individuals, including the young old group (60-74 years; $n = 221$) and the old old group (≥ 75 years; $n = 93$). Of the patients, 142 (45.2%) were male and 172 (54.8%) were female. The most common underlying disease at admission was hypertension (57.6%), followed by diabetes (33.8%). The gender distribution and incidence of comorbidities (except for diabetes and dyslipidemia) were similar between the two groups.

Table 1. Characteristics of elderly patients with COVID-19

	All patients (n:314)	Young old (n: 221)	Old old (n:93)	P
Gender (male), n (%)	142 (45.2)	102 (46.2)	40 (43)	0.609
Past medical history, n (%)				
Hypertension	181 (57.6)	120 (54.3)	61 (65.6)	0.064
Diabetes mellitus	106 (33.8)	83 (37.6)	23 (24.7)	0.028
Cardiovascular disease	88 (28)	60 (27.1)	28 (30.1)	0.594
Dyslipidemia	84 (26.8)	67 (30.3)	17 (18.3)	0.028
Respiratory system disease	67 (21.3)	48 (21.7)	19 (20.4)	0.799
Cerebrovascular disease	18 (5.7)	11 (5.0)	7 (7.5)	0.375
Rheumatological diseases	6 (1.9)	5 (2.3)	1 (1.1)	0.674
Chronic renal failure	5 (1.6)	4 (1.8)	1 (1.1)	1.000
Chronic liver disease	4 (1.3)	1 (0.5)	3 (3.2)	0.080
Cancer	3 (1)	1 (0.5)	2 (2.2)	0.210
Clinical type, n (%)				
Mild	34 (10.8)	28 (12.7)	6 (6.5)	
Moderate/severe	153 (48.7)	125 (56.5)	28 (30.1)	< 0.001
Critical	127 (40.5)	68 (30.8)	59 (63.4)	
Outcomes, n (%)				
Discharge	228 (72.6)	174 (78.7)	54 (58.1)	
Death	86 (27.4)	47 (21.3)	39 (41.9)	< 0.001

On the other hand, the frequency of diabetes and dyslipidemia was higher in the young-old group than in the old-old group. Classified according to disease severity, 48.7% of patients were moderate-severe, 40.5% were critical and 10.8% were mild. While most of the young old patients were moderate-severe type (56.5%), most of the old old patients were critical type (63.4%). The death rate in the old old group was 41.9%, significantly higher than in the young old group (Table 1).

Table 2 shows the laboratory results of the two groups. Leukocyte count, neutrophil count, urea, creatinine, CRP, procalcitonin, ferritin, troponin T, CK-MB, prothrombin time

(PT) and D-dimer values of the old old group were higher than the young old group. On the contrary, hemoglobin and albumin values were lower in the old old group ($P < 0.05$ for all).

As exhibited in Table 3, albumin, CRP, procalcitonin, ferritin, troponin T, and PT performed well in distinguishing elderly COVID-19 patients with or without critical as their areas under the curve (AUCs) were greater than 0.80. Ferritin, CRP, and procalcitonin AUC values for mortality in elderly COVID-19 patients were 0.819, 0.805, and 0.796, respectively (Table 4).

Table 2. Laboratory results of elderly patients with COVID-19

	Young (n)	Values	Old (n)	Values	p
<i>Hemogram parameters</i>					
Leukocyte, $\times 10^3/\mu\text{L}$	221	6.48 (1.30-31.06)	93	8.82 (2.92-27.14)	<0.001
Neutrophil, $\times 10^3/\mu\text{L}$	221	4.37 (0.99-27.75)	93	6.84 (1.57-25.21)	<0.001
Lymphocyte, $\times 10^3/\mu\text{L}$	221	1.31 (0.22-7.35)	93	1.30 (0.25-4.32)	0.481
Hemoglobin, g/dL	221	13.2 \pm 1.6	93	12.8 \pm 1.7	0.041
Platelet, $\times 10^3/\mu\text{L}$	221	222 (73-659)	93	217 (53-575)	0.661
<i>Biochemical parameters</i>					
Urea, mg/dL	221	38.3 (13.2-249.2)	93	55.2 (20.4-286.8)	<0.001
Creatinine, mg/dL	221	1.02 (0.48-6.12)	93	1.18 (0.47-8.32)	0.011
Albumin, g/dL	219	4.0 (2.53-5.0)	92	3.6 (2.74-4.58)	<0.001
AST, U/L	221	32.2 (9.2-407.8)	93	32.6 (10.6-494.7)	0.996
LDH, U/L	217	307 (137-932)	90	331 (152-771)	0.107
CRP, mg/L	221	34.4 (0.6-408)	92	71.2 (0.6-336)	<0.001
Procalcitonin, ng/mL	217	0.08 (0.02-87.63)	93	0.17 (0.02-28.51)	<0.001
Ferritin, ug/L	161	343 (23-8037)	67	553 (40-4146)	0.007
Troponin T, ng/L	214	7(3-948)	88	20 (3-1980)	<0.001
CK-MB, ug/L	219	1.5 (0.3-41.5)	92	1.94 (0.3-28.7)	0.001
<i>Coagulation parameters</i>					
PT, s	220	11.8 (9.6-29.5)	92	12.8 (10.4-17.9)	<0.001
APTT, s	218	26.8 (18.6-56.7)	93	26.9 (19.7-46.3)	0.569
D-dimer, ug/mL	207	0.46 (0.15-9.11)	72	0.83 (0.15-11.69)	<0.001
Fibrinogen, mg/dL	168	76 (101-900)	79	414 (139-889)	0.243

AST: Aspartate transaminase, LDH: Lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, CK-MB: Creatine kinase-MB, PT: Prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time.

Table 3. The value of laboratory parameters in identifying critically ill older patients with COVID-19

	AUC (95% CI)	Optimal threshold	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P
Leukocyte	0.760 (0.703-0.817)	7.48	74.0	73.3	<0.001
Neutrophil	0.788 (0.735-0.841)	5.48	74.0	76.5	<0.001
Lymphocyte	0.627 (0.563-0.692)	1.28	59.9	58.3	<0.001
Hemoglobin	0.525 (0.458-0.592)	13.2	-	-	0.448
Platelet	0.504 (0.436-0.572)	222	-	-	0.896
Urea	0.761 (0.705-0.817)	44.4	72.4	72.2	<0.001
Creatinine	0.693 (0.633-0.754)	1.08	63.8	63.6	<0.001
Albumin	0.825 (0.777-0.872)	3.81	77.2	77.2	<0.001
AST	0.672 (0.611-0.733)	33.4	63.8	64.2	<0.001
LDH	0.773 (0.719-0.828)	321	70.1	69.2	<0.001
CRP	0.821 (0.775-0.867)	50.6	74.0	75.3	<0.001
Procalcitonin	0.839 (0.791-0.886)	0.11	78.6	76.6	<0.001
Ferritin	0.805 (0.747-0.863)	402	72.9	72.7	<0.001
Troponin T	0.828 (0.779-0.878)	11.1	76.7	76.9	<0.001
CK-MB	0.643 (0.580-0.707)	1.72	60.3	60.0	<0.001
PT	0.805 (0.756-0.854)	12.2	74.0	73.5	<0.001
APTT	0.539 (0.471-0.608)	26.9	-	-	0.238
D-dimer	0.733 (0.669-0.797)	0.64	69.3	70.2	<0.001
Fibrinogen	0.607 (0.536-0.678)	456	57.5	55.9	0.004

AST: Aspartate transaminase, LDH: Lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, CK-MB: Creatine kinase-MB, PT: Prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time.

Table 4. Predictive powers of laboratory parameters for mortality in older COVID-19 patients

	AUC (95% CI)	Optimal threshold	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P
Leukocyte	0.703 (0.635-0.771)	7.95	67.4	68.9	<0.001
Neutrophil	0.742 (0.680-0.804)	5.83	70.9	70.6	<0.001
Lymphocyte	0.654 (0.580-0.728)	1.23	61.8	62.8	<0.001
Hemoglobin	0.545 (0.466-0.624)	13.3	-	-	0.220
Platelet	0.536 (0.459-0.613)	215	-	-	0.325
Urea	0.707 (0.643-0.772)	47.0	66.3	66.2	<0.001
Creatinine	0.674 (0.607-0.741)	1.10	64.0	62.3	<0.001
Albumin	0.775 (0.719-0.830)	3.76	71.6	69.8	<0.001
AST	0.684 (0.620-0.748)	36.1	65.1	66.2	<0.001
LDH	0.768 (0.707-0.829)	348	72.1	72.6	<0.001
CRP	0.805 (0.755-0.855)	54.6	75.6	71.4	<0.001
Procalcitonin	0.796 (0.741-0.851)	0.15	75.3	79.1	<0.001
Ferritin	0.819 (0.764-0.874)	496	75.7	75.9	<0.001
Troponin T	0.757 (0.696-0.819)	11.8	72.8	71.9	<0.001
CK-MB	0.651 (0.583-0.719)	1.82	60.5	61.8	<0.001
PT	0.757 (0.701-0.813)	12.5	67.4	72.6	<0.001
APTT	0.603 (0.530-0.677)	26.9	60.5	54.7	0.005
D-dimer	0.669 (0.593-0.746)	0.66	65.2	64.3	<0.001
Fibrinogen	0.592 (0.518-0.667)	475	60.5	59.0	0.018

AST: Aspartate transaminase, LDH: Lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, CK-MB: Creatine kinase-MB, PT: Prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time.

Discussion

COVID-19 infection can cause serious complications (e.g., myocarditis, acute kidney injury, and thromboembolic events) and death (11). It has been reported that older age is an important predictor of mortality in previous coronavirus infections (SARS and MERS) (12,13). Similarly, advanced age has been shown to be correlated with increased morbidity and mortality in novel coronavirus infection (7,8). In a study by Dai et al. (14), it was revealed that elderly patients with COVID-19 have a higher rate of serious cases, complications and death compared to non-elderly patients. Moreover, Wei et al. (15) reported that oldest old people with COVID-19 had a higher rate of organ damage and mortality than younger old people with COVID-19. Our current study also confirmed that the disease was more severe and mortality was higher in old old COVID-19 patients compared to young old COVID-19 patients.

Researchers also reported that comorbidities are a risk factor for severe cases of COVID-19 and COVID mortality (14,16). Most of the elderly patients infected with COVID-19 in our study had one or more underlying diseases. The most common comorbidities in elderly patients were hypertension (57.6%), diabetes mellitus (33.8%) and cardiovascular disease (28%). The frequency of dyslipidemia and diabetes mellitus was slightly higher in the young old group compared to the old old group in our study. However, there was no difference between the two groups in terms of other comorbidities. Wei et al. (15) found the frequency of hypertension, coronary artery disease and cerebral infarction to be higher in old-old patients than in young-old patients. However, they found no difference in terms of other comorbidities. In another study, Guo et al. (17) found no difference in comorbidities between the two groups.

Looking at the laboratory findings, leukocyte count, neutrophil count and procalcitonin levels were higher in the old

group than in the young old group, which indicates a higher probability of having a bacterial infection in these patients. Compared to the young-old group, the levels of kidney markers (urea and creatinine), cardiac markers (CK-MB and troponin T) and coagulation parameters (prothrombin time and D-dimer) were higher in the old-old group, reflecting that multiple organ damage was more pronounced in old old patients. In addition, the levels of inflammation markers (leukocyte, neutrophil, procalcitonin, CRP, and ferritin) were higher in old-old patients compared to the young-old group, which is evidence of a more severe course of COVID-19 disease in patients in this age group. Similar findings have been reported by other researchers (15, 17).

Malnutrition, which causes reduced immune system function, is frequent in patients with severe COVID-19 (18) due to many different factors including gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting and loss of appetite caused by COVID-19, which lead to reduced food intake; hypermetabolism and elevated energy expenditure (19); advanced age, underlying comorbidities and long-term intensive care unit stay (20). As is well known, albumin is a biochemical indicator that reflects nutritional status. Hypoalbuminemia in patients with COVID-19 may result from unsatisfactory intake, decreased production due to liver dysfunction caused by cytokine storm, increased loss from the kidneys, heavy consumption and enhanced capillary permeability (21,22). Previous reports have shown that low albumin levels are strongly associated with increased disease severity and reduced survival in COVID-19 patients (23,24). In the current study, we found lower albumin and hemoglobin levels in the old-old group compared to the young-old group. These results indicate that old old patients are in a poor nutritional state, which may cause increased severity of the disease.

Early diagnosis and treatment is of great importance for

COVID-19 infected elderly subjects (25). Laboratory parameters can help physicians assess the progression and prognosis of COVID-19, thereby improving disease management and minimizing mortality rates (26,27). Therefore, we also investigated the utility of routine laboratory parameters in predicting critical illness and death in elderly subjects infected with COVID-19. We found that albumin, CRP, procalcitonin, ferritin, troponin T and PT performed well in distinguishing between critically and non-critical elderly COVID-19 patients. On the other hand, performance of other parameters in predicting critically ill patients was fair or poor as AUC values were below 0.800. We also observed that ferritin, CRP and procalcitonin parameters were strong predictors of death in elderly COVID-19 patients, which were in line with the results of previous studies (25,28-30).

The main limitation of the study is its single-center and retrospective design. In addition, the clinical features, complications and treatment options of the patients were not analyzed due to the lack of data.

Conclusion

This study showed that critical cases and mortality rates were higher in the old-old group compared to the young-old group. In addition, ferritin, CRP and procalcitonin can be used as important indicators in the prediction of both disease severity and mortality in elderly subjects infected with COVID-19.

Acknowledgments

We thank Dr. Ayşe Torun (Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa Training and Research Hospital) and Dr. Reyhan Derya Portakal (Department of Chest Diseases, Sanliurfa Training and Research Hospital) for assistance in data acquisition.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of Harran University (Date: 08/08/2022, No: HRÜ/22.15.07).

Author Contributions:

Concept: G.Ç.

Literature Review: G.Ç., T.D.Ç.

Design : G.Ç.

Data acquisition: T.D.Ç.

Analysis and interpretation: G.Ç., T.D.Ç.

Writing manuscript: G.Ç., T.D.Ç.

Critical revision of manuscript: G.Ç., T.D.Ç.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-6.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
- Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword?. *Lancet.* 2020;395(10230):1111.
- Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:66-70.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
- Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology.* 2020;1-12.
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80(6):e14-e18.
- Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;89:104058.
- Wei PF. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J.* 2020;133(9):1087-95.
- Godil SS, Parker SL, Zuckerman SL, Mendenhall SK, Devin CJ, Asher AL, et al. Determining the quality and effectiveness of surgical spine care: patient satisfaction is not a valid proxy. *Spine J.* 2013;13(9):1006-12.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med.* 2003;139(9):715-23.
- Hong KH, Choi JP, Hong SH, Lee J, Kwon JS, Kim SM, et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax.* 2018;73(3):286-89.
- Dai SP, Zhao X, Wu JH. Effects of Comorbidities on the Elderly Patients with COVID-19: Clinical Characteristics of Elderly Patients Infected with COVID-19 from Sichuan, China. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(1):18-24.
- Wei C, Liu Y, Liu Y, Zhang K, Su D, Zhong M, et al. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):395.
- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(8):1069-1076.
- Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology.* 2020;66(5):467-75.
- Bedock D, Bel Lassen P, Mathian A, Moreau P, Couffignal J, Ciangura C, et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;40:214-9.
- Aguila EJT, Cua IHY, Singh R. Effects of coronavirus disease 2019 on the digestive system and its nutritional implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(5):440-5.
- Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-

- CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631-8.
21. Huang W, Li C, Wang Z, Wang H, Zhou N, Jiang J, et al. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases. *Sci China Life Sci.* 2020;63(11):1678-87.
 22. Wang R, He M, Yin W, Liao X, Wang B, Jin X, et al. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):e23566.
 23. Çakırca G, Damar Çakırca T, Üstünel M, Torun A, Koyuncu İ. Thiol level and total oxidant/antioxidant status in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2022;191(4):1925-30.
 24. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2021;21(3):343-54.
 25. Li P, Chen L, Liu Z, Pan J, Zhou D, Wang H, et al. Clinical features and short-term outcomes of elderly patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;97:245-50.
 26. Torun A, Çakırca TD, Çakırca G, Portakal RD. The value of C-reactive protein/albumin, fibrinogen/albumin, and neutrophil/lymphocyte ratios in predicting the severity of CoVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(3):431-6.
 27. Damar Çakırca T, Torun A, Çakırca G, Portakal RD. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14781.
 28. Hwang J, Ryu HS, Kim HA, Hyun M, Lee JY, Yi HA. Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Elderly Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med.* 2020;9(12):3932.
 29. Gao S, Jiang F, Jin W, Shi Y, Yang L, Xia Y, et al. Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *Aging (Albany NY).* 2020;12(13):12504-16.
 30. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(9):1788-95.

Maskeli Hipertansiyon ve P Dalga Dispersiyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Masked Hypertension and P Wave Dispersion

Serhat ÇALIŞKAN¹, Mehmet ATAY², Şenel ALTUN²

¹Bahçelievler Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

²Bahçelievler Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Atriyal fibrilasyon günlük pratikte en sık karşılaştığımız aritmidir. Hipertansiyon atriyal fibrilasyon için bağımsız risk faktörüdür. P dalga dispersiyonu atriyal fibrilasyon öngörmede kabul görmüş non-invaziv parametrelerden biridir. Çalışmamızda maskeli hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastalarda P dalga sürelerinin kontrol grubuna göre farklılık gösterip göstermediği incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya 40 maskeli hipertansiyonu olan hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 42 kontrol grubu olarak toplam 82 kişi alındı. Çalışmaya katılan bireylerin laboratuvar verileri ve elektrokardiyografi parametreleri retrospektif olarak incelendi. Tüm katılımcıların EKG kayıtlarından P dalga süreleri hesaplandı.

Bulgular: P dalga dispersiyon (44.88 ± 5.63 ms'ye vs 38.38 ± 6.21 ms, $p < 0.001$) ve P maksimum süresi (127.28 ± 4.19 ms'ye vs 121.38 ± 6.05 ms, $p < 0.001$) maskeli hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Maskeli hipertansiyon tanılı bireylerin vücut kitle indeksi değerleri (26.28 ± 2.23 'e vs 24.9 ± 2.89 , $p = 0.019$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı diğer laboratuvar verileri açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde P dalga dispersiyonu (odds oranı, 1.217; % 95 güven aralığı: 1.098 - 1.347, $p < 0.001$) ve vücut kitle indeksi (odds oranı, 1.239; % 95 güven aralığı: 1.010 - 1.521, $p = 0.040$) maskeli hipertansiyonun bağımsız prediktörleri olduğu saptandı.

Sonuç: P dalga dispersiyonu ve P maksimum süresi maskeli hipertansiyonu bulunan hastalarda uzamıştır ve bu parametreler aritmi tahmini için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Maskeli Hipertansiyon, Aritmi, P dalga dispersiyonu

Abstract

Background: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in daily practice. Hypertension is an independent risk factor for atrial fibrillation. P wave dispersion is one of the accepted non-invasive parameters to predict atrial fibrillation. In our study, we aimed to examine whether the P wave durations of the patients followed up with the diagnosis of masked hypertension differed compared to the control group.

Materials and Methods: A total of 82 people were included in the study as 40 patients with masked hypertension, and 42 subjects with control group who were similar in terms of age and gender. The laboratory data and electrocardiography parameters of the individuals participating in the study were analyzed retrospectively. P wave durations were calculated from the ECG recordings of all participants.

Results: P wave dispersion (44.88 ± 5.63 ms vs. 38.38 ± 6.21 ms, $P < 0.001$) and P maximum duration (127.28 ± 4.19 ms vs. 121.38 ± 6.05 ms, $P < 0.001$) in the masked hypertension group significantly higher than the group. Body mass index values of individuals with masked hypertension (26.28 ± 2.23 vs. 24.9 ± 2.89 , $p = 0.019$) were found to be statistically higher than the control group, and there was no difference between the groups in terms of other laboratory data. P wave dispersion (odds ratio, 1.217; 95% confidence interval: 1.098-1.347, $p < 0.001$) and body mass index (odds ratio, 1.239; 95% confidence interval: 1.010-1.521, $p = 0.040$) in multivariate logistic regression analysis were found to be independent predictors of masked hypertension.

Conclusions: P wave dispersion and P max duration are prolonged in patients with masked hypertension and these parameters can be used to predict arrhythmia.

Key Words: Masked Hypertension, Arrhythmia, P wave dispersion

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr Serhat ÇALIŞKAN

Bahçelievler Devlet Hastanesi,
Kocasinan Merkez, Karadeniz Cd.
No:48, 34186
Bahçelievler/İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: drserhat07@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 07.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 13.09.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1127459

Giriş

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, renal ve serebrovasküler hastalıklar için önlenebilir major risk faktörü olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (1). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yaşla beraber görülme sıklığı artmakta ve 2025 yılında dünya üzerinde 1,5 milyar insanı etkileyeceği öngörülmektedir. Hipertansiyon ofise dayalı ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır. 2018 ESC Hipertansiyon Kılavuzunda maskeli hipertansiyon tanısı doğrulanması ve ayrıca hasta tedavisine olan katkısından dolayı ofis dışı ölçümleri olan ambulatuvar ve evde kan basıncı monitörizasyonu takibinin daha sık kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (2).

Ofis kan basıncı ölçümleri 140/90 mmHg altında iken, ofis dışı gündüz veya evde kan basıncı 135/85 mmHg ve üzeri seyreden olgular maskeli hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. (3). Yapılan araştırmalarda maskeli hipertansiyon prevalansı %13 olarak saptanmıştır (4). Tanı ve tedavideki gecikmeden dolayı maskeli hipertansiyon kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (5).

Yapılmış olan çalışmalarda, maskeli hipertansiyonu olan hastalarda normotansif hastalara göre sol ventrikül kitlesinin artmış olduğu ve sol ventrikül hipertrofinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (6). Hipertansiyon ek olarak, kardiyak aritmi gelişimi açısından da bağımsız risk faktördür (7). Sol ventrikül hipertrofi aritmiye neden olan faktörlerden biri olsa da gelişen aritmiler tek bir nedenle bağdaştırılamaz. Mikrovasküler yapılarda meydana gelen değişimler sonucu gelişen iskemi ve fibrozis reentran halkalara sebep olmakta ve bu durum da kardiyak aritmi sıklığını artırmaktadır (8). Daha önceki çalışmalarda atriyal fibrilasyonun gelişmesinde en sık görülen kardiyovasküler risk faktörünün hipertansiyon olduğu bildirilmiştir (9).

Kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde en sık kullanılan non-invaziv test elektrokardiyografi'dir (EKG). EKG'deki P dalgası atriyum depolarizasyonunu yansıtmaktadır. On iki derivasyonlu EKG'deki en uzun ve en kısa P dalga uzunlukları arasındaki fark P dalga dispersiyonu olarak tanımlanmaktadır. Uzun P dalga dispersiyonu, intraatriyal ve interatriyal iletinin heterojen ve bölgesel gecikmeli olması ile ilişkilendirilmiştir (10). P dalga dispersiyonu en sık görülen kardiyak aritmi olan atriyal fibrilasyon gelişimini öngörmede kullanılan ucuz ve pratik bir EKG parametresidir (11). Yapılan çalışmalarda artmış olan P dalga dispersiyonu artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (12).

Çalışmamızda maskeli hipertansiyon tanısı almış hastalarda P dalga dispersiyonunun kontrol grubuna göre farklılık gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 1 Ocak 2017 ve 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde maskeli hipertansiyon tanısı alan 40 hasta ve hasta grubuyla, yaş

ve cinsiyet olarak benzer 42 kontrol grubu alındı. Maskeli hipertansiyon, ofiste ölçülen kan basıncı değerleri $< 140/90$ mmHg iken ambulatuvar kan basıncı takibi ortalamasının $\geq 130/80$ mmHg olması olarak belirlendi (2). Tanı anında, sinüs ritminde olmayanlar, koroner arter hastalığı olanlar, kapak hastalığı olanlar, tiroid disfonksiyonu olan hastalar, antiaritmik tedavi alanlar ile gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (Suntech Bravo 24-HR ABP) cihazı kullanılarak yapıldı. Kan basınçları gündüz (6:00-22:00) 20 dakika ve gece (22:00-6:00) ise 30 dakikalık aralıklarla ölçüldü. Hastalara ait ambulatuvar kan basıncı verileri ESC 2018 kılavuzunda tanımlanan sistolik ve diyastolik değerler esas alınarak değerlendirildi (2).

Hastalara ait EKG kayıtları, her derivasyonda en az 3 QRS kompleksi içerecek şekilde, 25 mm/sn hızında, 1 mV amplitüdünde ve standart 12 derivasyonda 3 kanal eş zamanlı Mortana marka ELI-250 C model Elektrokardiyografi cihazı ile elde edildi. Tüm derivasyonlarda P dalga süreleri aynı kardiyoloji doktoru tarafından 10'luk büyütme merceği yardımı ile hesaplandı. P dalgasının başlangıcı, bazal seviyeden ayrıldığı nokta, P dalgasının sonu ise izoelektrik hatta dönüş noktası olarak alındı. 12 derivasyonda hesaplanan maksimal P dalga süresi ile minimum P dalga süresi arasındaki fark P dalga dispersiyonu olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik veriler Ki Kare Testi ile karşılaştırılırken, sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Testi ile koşul sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Risk faktörleri Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Kesim değeri incelemesi ROC Curve Analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Çalışma hastalarının demografik özelliklere göre ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamıza toplam 82 hasta dahil edildi. 40 hasta maskeli hipertansiyon kolunda, 42'si ise kontrol grubunda yer aldı. Maskeli hipertansiyona sahip hastaların yaş ortalaması $45,73 \pm 7,77$ iken kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $46,12 \pm 7,32$ idi.

Çalışma popülasyonunun %47,6'sı kadın, %52,4'ü erkeklerden oluşmakta idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı.

Biyokimyasal parametreler açısından incelendiğinde; maskeli hipertansiyon ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Maskeli hipertansiyonu olan hastaların P maksimum ($127,28 \pm 4,19$ ms'ye karşın $121,38 \pm 6,05$ ms, $P < 0.001$) ve P dalga dispersiyon ($44,88 \pm 5,63$ ms'ye karşın $38,38 \pm 6,21$ ms, $P < 0,001$) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. P minimum ($82,40 \pm 3,12$ ms vs $83 \pm 3,4$

p=0,409) değerleri arasında ise fark izlenmedi (Tablo 2). Maskeli hipertansiyonu predikte eden faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde P dalga dispersiyonu (odds oranı, 1.217; % 95 güven aralığı: 1.098 - 1.347, p<0.001) ve vücut kitle indeksi (VKİ) (odds oranı, 1.239; % 95 güven aralığı: 1.010 - 1.521, p=0.040) maskeli hipertansiyonun bağımsız öngördürücüleri olarak tespit edildi (Tablo 3).

Vücut kitle indeksi'nin 25.5 ve üstünde olduğu değerler %64.3 sensitivite, %57.5 spesifite ile maskeli hipertansiyon ile ilişkili tespit edildi (AUC=0.656 %95 CI 0.537-0.775, p=0.015). P dalga dispersiyonu dağılım aralığının maskeli hipertansiyonu predikte ettiği kesim değeri %76.2 sensitivite, %72.5 spesifite ile 41.5 olarak saptandı (AUC=0.787 %95 CI 0.688- 0.866, p <0.001) (Şekil 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

	Hasta grubu n=40	Kontrol grubu n=42	P değeri
Yaş (yıl)	45,73±7,77	46,12±7,32	0,814
Cinsiyet (erkek,%)	%52	%52	0,991
VKİ (kg/m ²)	26,28±2,23	24,9±2,89	0,019
Kreatinin	0,74±0,13	0,73±0,09	0,816
Beyaz küre (103/μL)	8,21±2,24	8,09±1,95	0,791
Trombosit (103/μL)	246,83±41,59	244,95±64,14	0,876
T. Kolesterol (mg/dl)	199,28±39,37	195±25,94	0,561
HDL (mg/dl)	46,03±11,36	47,74±10,48	0,480
Trigliserid (mg/dl)	150,50±78,39	137,24±50,09	0,362
LDL (mg/dl)	122,73±34,21	111,67±25,14	0,098

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, T.Kolesterol: Total Kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli kolesterol

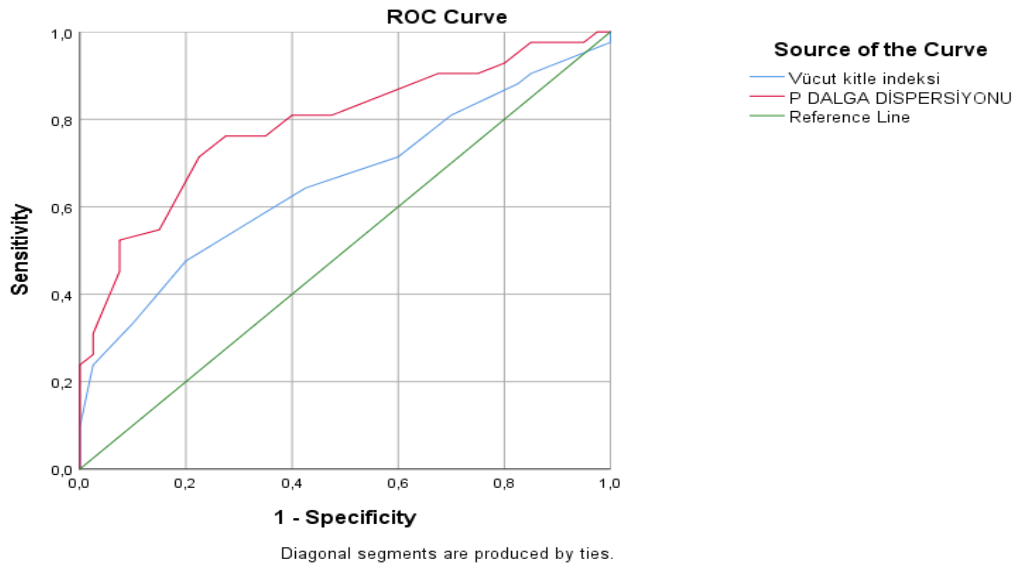
Tablo 2. Maskeli hipertansiyonlu hastalar ile kontrol grubunun elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol Grubu	P değeri
P maksimum (msn)	127,28±4,19	121,38±6,05	<0,001
P minimum (msn)	82,40±3,12	83±3,4	0,409
P dalga dispersiyonu (msn)	44,88±5,63	38,38±6,21	<0,001

msn: milisaniye

Tablo 3. Maskeli hipertansiyonun bağımsız öngördürücülüğünü gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR (%95 Güven aralığı)	P değeri
P dalga dispersiyonu	1.217 (1.098-1.347)	<0.001
Yaş	1.001 (0.933-1.074)	0.978
Cinsiyet	2.351(0.548-10.094)	0.250
Vücut Kitle İndeksi	1.239 (1.010-1.521)	0.040
Kreatinin	2.314 (0.007- 744.660)	0.776
Hemoglobin	0.913(0.667-1.249)	0.569



Şekil 1. Vücut kitle indeksi ve P dalga dispersiyonunun maskeli hipertansiyon gelişimini öngördürmedeki ROC curve analizi

Tartışma

Bu çalışmada maskeli hipertansiyon tanısı almış hastalarda atriyal fibrilasyon öngördücüsü olan P dalga dispersiyonunun kontrol grubuna göre farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. Çalışmamızda maskeli hipertansiyon tanısı olan hastalarda P maksimum süresi ve P dalga dispersiyon değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu maskeli hipertansiyon tanılı hastaların özellikle en sık kardiyak aritmi olan atriyal fibrilasyon açısından riskli grupta olduklarını göstermektedir. Ek olarak çok değişkenli analizlerde VKİ ve P dalga dispersiyonunu maskeli hipertansiyon gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olarak saptadık.

Ucuz ve pratik olarak hesap edilebilen iki EKG parametresi olan P dalga dispersiyonu ve maksimum P dalga süresi sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum içi ve atriyumlar arası heterojen ve kesintili iletimini gösteren belirteçlerdir. Sinüs düğümünden çıkan uyarıların iletim zamanının uzaması ve homojen olmayan yayılım göstermesi AF gelişimi ve devam etmesinde rol alan atriyal reentry tetiklemektedir (13). Yapılan çalışmalarda P dalga dispersiyonunun %83 sensitif ve %85 spesiflik ile AF öngördüğü gösterilmiştir. Mitral ve aort stenozu, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi birçok hastalıkta AF gelişim riski taşıyan bireyleri tespit etmek için iki basit EKG parametresi maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu kullanılmaktadır (12, 13, 14, 15). Yapılan bir çalışmada aort darlığı nedeniyle endovasküler yöntemle tedavi edilen (TAVI) hastaların 6 aylık takiplerinde P dalga dispersiyonunun önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (16).

Atriyal fibrilasyon günlük pratiğimizde en sık karşılaştığımız aritmidir. Yaşla beraber görülme sıklığı artmakta ve 75 yaş üzerinde prevalansı %9'a kadar çıkmaktadır (17). AF aritmi nedeniyle hastane yatışlarının yaklaşık üçte birinden, inmelerin ise beşte birinden sorumludur. Sol ventrikül işlev bozukluğunda kötüleşme sonucunda tromboembolik komplikasyonlarda görülen artışlar ile mortalitede 2 kat daha fazla görülebilmektedir. AF'a sahip bireylerin yaklaşık üçte biri asemptomatik olması nedeniyle hastalığın farkında değildirler ve gelişen komplikasyonlar ile karşımıza çıkmaktadırlar (18). Bu yüzden AF gelişimi açısından riskli gruplarda tarama yapılması erken teşhis ve tedavi olanağı sağlayarak AF'a bağlı komplikasyonlar ve mortalitenin önlenmesinde önemlidir (19).

Hipertansiyon önlenemez ölüm sebepleri içinde ilk sıralarda yer alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Beklenen yaşam süresi arttıkça görülme sıklığının artacağı ve 2025 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %29,2'sini etkileyeceği öngörülmektedir (20). Kontrol altına alınmamış hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar, inme, renal hastalıklar ve aritmiler açısından risk faktörüdür (21).

Hipertansiyon sol atriyumda yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Hipertansiyona sekonder atriyal duvarda meydana gelen gerilimdeki artış remodelling sürecini tetiklemektedir.

Atriyumda inflamatuvar hücre infiltrasyonu artmakta, miyosit hücrelerinde hipertofi ve nekroz gelişmektedir. Ayrıca artan gerilime sekonder kollajen sentezi uyarılmakta ve bağ dokusu birikiminde artış ile fibrozis gelişmektedir (13,22). Atriyal dokuda meydana gelen fibrozis AF'un başlamasında major öneme sahiptir. Remodelling sonucu artan fibrozis atriyum içi ve atriyumlar arası iletimde gecikme ve heterojeniteye sebep olmakta ayrıca birçok reentry gelişimini kolaylaştırmaktadır (18). Hipertansif bireylerde mikrovasküler yatakta meydana gelen değişimler sonucu atriyal iskemi gelişmekte ve iskemik dokuda meydana gelen ileti yavaşlaması ise atriyal iletilerde elektriksel heterojeniteye sebep olmaktadır (23,24). Atriyal dokuda meydana gelen tüm bu değişimler EKG'de maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunda uzamaya sebep olmaktadır (13,25).

Ofiste ölçülen kan basıncı değerleri <140/90 iken ofis dışı ortamda yüksek kan basıncı değerleri olan olgular maskeli hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır (2). Prevalansı çalışmalar arası farklı ölçüm metodları kullanılması ve farklı tansiyon hedefleri baz alındığından farklılık gösterse de muayene sırasında kan basıncı ölçümü normal olan her 7 veya 8 kişiden birinde maskeli hipertansiyon bulunacağı öngörülmektedir (26). Maskeli hipertansiyon tanısı alan hastalarda uzun vade de normotansif bireylere göre kalıcı hipertansiyon görülme sıklığı daha fazladır (27). Çalışmamızda maskeli hipertansiyon saptanan hastalarda kontrol grubuna oranla P maksimum süresi ve P dalga dispersiyon değerlerinin anlamlı olarak da yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız maskeli hipertansiyon saptanan hastalarda ileride AF gelişiminin normal kişilere göre daha sık olacağını düşündürmektedir.

Maskelenmiş hipertansiyonun aşırı stresli, alkol ve sigara tüketimi olan ve diyabetik hastalarda daha sık izlendiği bildirilmiştir (28). Ek olarak, obezite de hipertansiyon için bir risk faktörüdür. 35 yaş üzeri bireylerin alındığı bir çalışmada VKİ > 25 kg/m² olması ile maskeli hipertansiyon ilişkilendirilmiştir (29). Bizde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak maskeli hipertansiyon tanılı bireylerde VKİ daha yüksek saptadık ayrıca literatür ile uyumlu olarak VKİ'nin maskeli hipertansiyon için bağımsız bir prediktör olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif özellikte olması ve görece az sayıda hasta grubundan oluşmasıdır. Ek olarak, hastalar aritmi açısından takip edilmemişlerdi. Hastalara 24 saatlik Holter monitorizasyonu ile aritmi açısından izlem yapmak ve bunun P dalga süreleri ile ilişkisini incelemek çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi. Bu konuda, daha geniş katılımla yapılan ve aritmi takibi yapılan ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda atriyal aritmi için öngördürücü olan P dalga dispersiyonu ve P maksimum süresi maskeli hipertansiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bu sonuçlar maskeli hipertansiyonu olan hastaların aritmi aç-

sından riskli olabileceğini düşündürmektedir. Maskeli hipertansiyonu bulunan hastaların takibinde EKG gibi basit ve ucuz yöntem ile P dalga dispersiyonu hesaplanarak atriyal aritmi riski taşıyan hastalar erken tespit edilebilir ve bunlara bağlı komplikasyonlar önlenerek morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilir.

Etik onam: Çalışmamız Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (Tarih: 21.02.2022, Karar No: 2022/51).

Yazar Katkıları:

Konsept: S.Ç.

Literatür Tarama: S.Ç., M.A., Ş.A.

Tasarım: Ş.A.

Veri toplama: S.Ç., M.A.

Analiz ve yorum: S.Ç., M.A., Ş.A.

Makale yazımı: S.Ç., M.A.

Eleştirel incelenmesi: S.Ç., M.A., Ş.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır

Kaynaklar

- Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens.* 2003 Jul;16(7):549-55.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953-2041.
- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013 Oct;31(10):1925-38.
- Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin, PF. Masked hypertension: A systematic review. *J Hypertens.* 2008; 26(9): 1715-1725.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andrén B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1297-302.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995 Oct;13(10):1209-15.
- Lévy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Oct;20(10 Pt 2):2670-4.
- Toyoshima H, Park YD, Ishikawa Y, Nagata S, Hirata Y, Sakakibara H, et al. Effect of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol.* 1982 Jun;49(8):1938-45.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and redispersing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
- Dilaveris PE. P wave dispersion and atrial arrhythmias. *Türk Aritmi Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2006;4: 187-96.
- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998 May;135(5 Pt 1):733-8.
- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Chrissos D, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Lazaki E, et al. Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *J Hypertens.* 1999 Oct;17(10):1463-70.
- Yılmaz R, Demirbag R. P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *Journal of Electrocardiology* 2005;38:279-284.
- Turhan H, Yetkin E, Senen K, Yılmaz MB, Ileri M, Atak R, et al. Effects of percutaneous mitral balloon valvuloplasty on P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2002;89:607-09.
- Turhan H, Yetkin E, Atak R, Altinok T, Senen K, Ileri M, et al. Increased P-wave duration and P-wave dispersion in patients with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:18.
- Dursun H, Tanriverdi Z, Colluoglu T, Kaya D. Effect of transcatheter aortic valve replacement on P-wave duration, P-wave dispersion and left atrial size. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(6):613-7.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;9-285(18):2370-5.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010 ;12(10):1360-420.
- Moran PS, Teljeur C, Harrington P, Smith SM, Smyth B, Harbison J, et al. Cost-Effectiveness of a National Opportunistic Screening Program for Atrial Fibrillation in Ireland. *Value Health* 2016 ;19(8):985-995.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 2;360(9343):1347-60.
- Mattioli AV, Bonatti S, Monopoli D, Zennaro M, Mattioli G. Left atrial remodelling after short duration atrial fibrillation in hypertrophic hearts. *Heart* 2005;91(1):91-92.
- Calhoun DA, Bakir S, Oparil S (2001) Etiology and pathogenesis of essential hypertension. In: Crawford MH, DiMarco JP (eds) *Cardiology.* Mosby London, pp 3 1.1-3 1.10
- Lammers WJ, Kirchhof C, Bonke FI, Allesie MA. Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength. *Am J Physiol* 1992;262(1 Pt 2):47-55.

25. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Yuasa F, Takeuchi M, Hasegawa T, et al. Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;121:1409-12.
26. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006 ;47(5):846-53.
27. Pickering TG. The natural history of hypertension: prehypertension or masked hypertension?. *Journal of clinical hypertension* 2007;9(10):807-10.
28. Shimbo D, Newman JD, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and interrelationships with left ventricular mass: the Masked Hypertension Study. *Am J Hypertens* 2012 ;25(6):664-71.
29. Asayama K, Sato A, Ohkubo T, Mimura A, Hayashi K, Kikuya M, et al. The association between masked hypertension and waist circumference as an obesity-related anthropometric index for metabolic syndrome: the Ohasama study. *Hypertens Res* 2009 ;32(6):438-43.

Covid-19 Tanılı Hastalardan İzole Edilen Kandida Türleri ve Antifungal Duyarlılıklarının Pandemi Öncesi Dönem ile Karşılaştırılması

Comparisons of Enterococcus Species Isolated from Patients Diagnosed with COVID-19 and Their Antibacterial Susceptibility with the Period Before the Pandemic

Pınar ÖNER¹ ID, Sait Fatih ÖNER² ID, Özlem AYTAÇ¹ ID,
Feray Ferda ŞENOL¹ ID, Nuray ARI³ ID, Hatice ÇAĞLAR⁴ ID, Zülal AŞÇI TORAMAN³ ID

¹ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Elazığ, TÜRKİYE

² Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Elazığ, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

⁴ Bilkent Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, pandemi öncesi (PÖ) (1 Nisan 2018-31 Mart 2020) yoğun bakım ünitelerinde ve servislerde tedavi olan hastalar ve pandemi döneminde (PD) (1 Nisan 2020-31 Mart 2022) COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde ve servislerinde tedavi olan hastaların klinik örneklerinden izole edilen kandida türleri retrospektif olarak incelenmiştir. PD'deki kandida türlerinin ve antifungal duyarlılıklarının PÖ'ne göre değişimini irdelemek ve ülkemizdeki epidemiyolojik verilere katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Kandida türlerinin identifikasyonu ve tür tanımlanması, konvansiyonel yöntemler ve otomatize VITEK 2 (Biomerieux, Fransa) sistemi kullanılarak yapılmıştır. *Candida albicans* dışı kandida izolatlarının tür tanımları MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya) otomatize sistemi ile doğrulanmıştır. Antifungal duyarlılıklar VITEK 2 otomatize sistemi ve gradient test strip-leri (BioMérieux E test, Fransa) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: PÖ dönemde laboratuvarımıza gelen klinik örneklerin 125'inde (%2), PD'de ise, 157'sinde (%2.9) kandida üremesi tespit edilmiştir. Kandida izolatlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.007). PD'de idrar kültürü, kan kültürü ve aspirat kültürlerindeki üreme oranlarının PÖ'ye göre arttığı gözlenmiştir. PD'de kandida izole edilen hastaların yaş ortalaması 70.86±14.53'dir. PD'de, PÖ'ne göre erkek hasta oranında artış gözlenmiştir. PD'de PÖ'ne göre, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* türlerinde artış, *C. kefyr* türünde düşüş gözlenmiştir. *C. ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* ve *C. zeylanoides* sadece PD'de izole edilmiştir. PD'de *C. albicans*'ın; amfoterisin B, anidulafungin ve vorikonazol duyarlılıklarının azaldığı; flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıklarının arttığı gözlenmiştir. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* izolatlarında, PÖ'ye göre PD'de amfoterisin B, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılıklarında azalma gözlenmiştir.

Sonuç: COVID-19 hastalarında özellikle hastanede yatış süresinin uzaması ve tedavisi süresince yüksek düzey steroid kullanımına bağlı olarak gelişen sekonder kandida enfeksiyonlarında pandemi öncesi döneme göre artış olduğu gözlenmiştir. Verilerimiz, bildirilen diğer benzer çalışmalarla uyumlu olarak *C. albicans* dışı kandidalarda, özellikle *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* türlerindeki artışı ortaya koymuştur. Kandida türlerindeki ekinokandin ve amfoterisin B duyarlılığındaki azalma akılcı antifungal kullanımının gerekliliğini düşündürmektedir. Kandida türleri ve antifungal duyarlılıklarının değişiminin belirli aralıklarla güncellenip sunulması, klinisyenlerin ampirik antifungal tedavi yaklaşımı açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Kandida, Antifungal duyarlılık

Abstract

Background: In this study, candida species isolated from clinical samples of patients treated in intensive care units and other inpatient clinics pre-pandemic period (PPP) (April 1, 2018-March 31, 2020) and patients treated in COVID-19 intensive care units and other inpatient clinics during the pandemic period (PP) (1 April 2020-31 March 2022) were retrospectively examined. It was aimed to describe the variation of candida species and their antifungal susceptibility in PP according to PPP and contribute to our country's epidemiological data.

Materials and Methods: Conventional methods and VITEK 2 (Biomerieux, France) automated system were used to identify candida species and determine their antifungal susceptibility. Species identifications of non-*Candida albicans* isolates were confirmed by the MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) automated system. Antifungal susceptibilities were evaluated using the VITEK 2 automated system and gradient test strips (BioMérieux E test, France).

Results: Fungal strains were detected in 125 (2%) of the clinical samples that came to our laboratory in the pre-pandemic period, and in 157(2.9%) during the PP. The increase in Candida isolates was statistically significant (p=0.007). It was observed that the growth rates in urine culture, blood culture and aspirate cultures increased in PP compared to PPP. The mean age of patients with candida isolated in PP is 70.86±14.53. An increase in the rates of male patients was observed in PP compared to PPP. Compared to PPP, an increase was observed in *C. parapsilosis*, *C. glabrata* and *C. tropicalis* species, and a decrease in *C. kefyr* species in PP. *C. ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* and *C. zeylanoides* have been isolated only in PP. It was observed that the susceptibility of *C. albicans* to amphotericin B, anidulafungin and voriconazole decreased in PP, and the susceptibilities of fluconazole, flucytosine and micafungin were increased. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* isolates were observed to have decreased sensitivity to amphotericin B, anidulafungin and caspofungin in PP compared to PPP.

Conclusions: It has been observed that there is an increase in secondary candida infections due to the prolonged hospitalization period and high-level steroid use in COVID-19 patients compared to the PPP. Our data revealed an increase in non-*C. albicans* species, particularly in *C. parapsilosis*, *C. glabrata* and *C. tropicalis* species, in agreement with other similar studies reported. The decrease in echinocandin and amphotericin B susceptibility in candida species suggests the necessity of rational antifungal use. Updating and presenting the changes in Candida species and their antifungal susceptibility at regular intervals is important for clinicians' empirical antifungal treatment approach.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Candida, Antifungal susceptibility

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Pınar ÖNER

Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Elazığ, TÜRKİYE

E-mail: drpınaroner@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 19.12.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1134599

Giriş

Aralık 2019'da, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) salgınından sorumlu olarak açıklanan şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir betakoronavirüs rapor edilmiştir. COVID-19 pandemisi, dünya çapında pnömone ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlarda ani ve önemli bir artışa neden olmuştur (1). Geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar, parenteral beslenme, invaziv müdahaleler, uzamış nötropeni, immün sistem bozuklukları, şiddetli COVID-19 hastalarında kandida türleri ile enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırabilmektedir (2). Antifungal tedavi sırasında da artan dirençli izolatlar mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde arttırmaktadır (3). Bu enfeksiyonlar, uzamış yatış süreleri ve yüksek tedavi maliyetleri ile sağlık alanında önem kazanmaktadır (4). *Candida albicans* (*C. albicans*), hasta numunelerinden en çok izole edilen kandida türü olarak bilinmesine rağmen diğer kandidaların insidansında artış gözlenmektedir. *Albicans* dışı fırsatçı kandida türleri arasında *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* v.s bulunmaktadır (5). Günümüzde kullanıma giren yeni identifikasyon yöntemleri sayesinde nadir görülen türlerinde tanımlanması mümkün kılınmıştır (6).

COVID-19 hastalarının yaklaşık %5-30'u yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gerektiren ağır klinik seyir göstermektedir. Bilindiği gibi, yoğun bakım hastaları, özellikle mekanik ventilasyon uygulananlar, bakteriyel veya mantar enfeksiyonları geliştirme açısından daha büyük risk altındadır (7). Ayrıca, çoğu sağlık kurumunda, personelin SARS-CoV-2'ye maruziyet riski nedeniyle bronkoskopi, indüklenmiş balgam toplama gibi rutin mikrobiyolojik örnekler doğru ve yeterli alınamamaktadır (2).

COVID-19 hastalarında gelişen ko-enfeksiyonlardaki etyolojik ajanları ortaya koymak ve başarılı şekilde tedavi edebilmek için hastalara doğru zamanda doğru antifungallerin ampirik ve preemtif olarak başlanması hayati önem taşımaktadır. Kandidaların farklı türlerinde, hastalığın prognozu ve antifungal direnç oranları farklıdır. Bu nedenle kandidalarda tür dağılımının saptanması önemlidir. COVID-19 hastalarında sekonder mantar enfeksiyonlarını araştırmak için özel olarak tasarlanmış az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada, COVID-19 tanısı alan hastalardan izole ettiğimiz kandida türlerinin pandemi öncesi (PÖ) dönemde izole edilen kandida türleri ile karşılaştırarak pandemi süresince meydana gelebilecek sekonder kandida enfeksiyonlarının tedavisi için yol gösterici olabilmek, iki farklı dönemde izole edilen türlerde saptanan antifungal duyarlılık olası değişimleri belirlemek, hastanemiz ve ülkemiz epidemiyolojik verilerine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'nde servis ve yoğun bakım ünitelerinden laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen kandida izolatları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 1 Nisan 2020 - 31 Mart

2022 tarihleri arasında COVID-19 servis ve COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde tedavi olan, orofaringeal ve nazofaringeal sürüntüleri, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) test sonucu pozitif olan ya da RT-PCR testi negatif olup klinik, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve laboratuvar bulgularıyla COVID-19 tanısı düşünülen hastalardan izole edilen kandida izolatları ve antifungal duyarlılıkları ile PÖ, 1 Nisan 2018- 31 Mart 2020 tarihleri arasında izole edilen kandida izolatları ve antifungal duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. PD için diğer yoğun bakım ve servislerden gelen örneklerden izole edilen kandida izolatları çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya her iki dönem için de, sadece etken olarak kabul edilen kandida izolatları dahil edilmiştir.

Laboratuvarımıza gelen tüm klinik örneklerin (balgam, idrar, aspirat, yara, vagen) %5 koyun kanlı agar (KKA) ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekimi yapılarak, 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kan kültürü örnekleri BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, USA) otomotize cihazında beş gün süreyle inkübe edilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren şişelerden KKA ve EMB agara ekim yapılarak, 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların değerlendirilmesi Gram boyama ve konvansiyonel yöntemlere uygun olarak yapılmıştır. Kültürlerde maya morfolojisinde olduğu düşünülen koloniler Sabouraud dekstroze agara (SDA) pasajlanarak saflaştırılmıştır. 37°C'de 48-72 saat SDA'da saf olarak üretilen maya izolatlarının tür düzeyinde tanımlanmasında, germ tüp testi, mısır unlu tween 80 agarda mikroskopik morfoloji ile konvansiyonel yöntemler ve otomotize identifikasyon sistemi VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. *C. albicans* dışı kandida izolatları MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya) otomatize sistemi ile tür tanımı doğrulanmıştır (Klinik laboratuvarlarında maya izolatlarını tanımlamak için kullanılan konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında, MALDI-TOF MS ile çok daha kısa sürede, daha az malzeme ile ekonomik ve daha güvenilir sonuçlar alınmaktadır) (8). Kandida izolatlarının, flukonazol, vorikonazol, anidulafungin, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B'ye antifungal duyarlılıkları için gradient test stripleri (BioMérieux E test, Fransa) besiyerinin yüzeyine uygun şekilde yerleştirilerek, 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Sonuçlar, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerine göre yorumlanmıştır (9).

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) 24.0 paket programı kullanılmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri için frekans ve yüzde dağılım analizi (cinsiyet) ve ortalama ve standart sapma (yaş) uygulanmıştır. Kandida türleri ve antifungal duyarlılık dağılımlarının belirlenmesinde frekans ve yüzde dağılım analizi kullanılmıştır. Araştırma sonucunda izole edilen

kandida türleri ve antifungal duyarlılıklarının, PÖ ve PD verilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini incelemek amacıyla ki-kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Ayrıca kandida izole edilen hastaların yaşlarının PÖ ve PD karşılaştırması amacıyla bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. Sonuçlar %99 ($p<0.001$) ve %95 ($p<0.05$) güven düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Laboratuvarımıza PÖ dönemde (1 Nisan 2018-31 Mart 2020) toplam 30.896 klinik örnek incelenmiştir. Bu örneklerin 6.125'inde üreme olmuş ve üreme olan örneklerin ise 125 (%2)'sinde mantar üremesi tespit edilmiştir. PD'de (1 Nisan 2020-31 Mart 2022) toplam 26.457 klinik örnek incelenmiştir. Bu örneklerin 5.346'sında üreme olmuş ve üreme olan örneklerin 157 (%2.9)'unda mantar üremesi tespit edilmiştir. PD için çalışmaya sadece COVID-19 hastalarından izole edilen kandida izolatları dahil edilmiştir. PÖ ve PD'de üreme olan klinik örneklerden izole edilen kandidaların saptanma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0.007$). PÖ dönemde üreme tespit edilen örneklerin %2'sinde kandida türleri saptanırken, PD'de bu oranın %2.9'a yükseldiği gözlenmiştir. PÖ dönemde kandida izole edilen hastaların %47'si (59) kadın ve %53'ü (66) erkek; PD'de kandida izole edilen hastaların %33'ü (52) kadın ve %67'si (105) erkek hastalar idi. PÖ dönemde ve PD'de kandida izole edilen hastaların cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.038$). PD'de, PÖ'ne göre erkek hasta oranında belirgin bir artış gözlenmiştir.

PÖ'de kandida izole edilen hastaların yaş ortalaması 72.13 ± 12.41 , PD'de kandida izole edilen hastaların yaş ortalaması 70.86 ± 14.53 olarak belirlenmiştir. PÖ kandida izole edilen hastaların ortalama yaşları ile PD'de kandida izole edilen hastaların ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.217$).

PÖ ve PD'de kandida izole edilen örneklerin servis ve yoğun bakımlara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p=0.071$). PD'den önce YB'lerden gelen örneklerin oranı %63.9, PD'de ise %73.5'dir. PÖ dönemde servislerden gelen örneklerin oranı %36.1, PD'de ise %26.5'dir.

PÖ dönemde kandida izolatları en çok idrar kültürlerinden (%33.6) ve kan kültürlerinden (%32.8), PD'de de aynı şekilde en çok idrar kültürleri (%38.9) ve kan kültürlerinden (%35.7) izole edilmiştir. PD'de balgam kültürü, yara kültürü ve vagen serviks kültürlerinde PÖ döneme göre kandida üreme oranları azalırken; idrar kültürü, kan kültürü ve aspirat kültürlerindeki üreme oranlarının PÖ döneme göre arttığı gözlenmiştir. İdrar kültürlerinde ($p=0.026$), kan kültürlerinde ($p=0.033$) ve aspirat kültürlerinde ($p=0.042$) kandida izole edilme oranlarındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PÖ ve PD'de üreme olan örnek-

lerden izole edilen kandidaların klinik örneklerle göre dağılımı Şekil 1'te gösterilmiştir.

Pandemi öncesi dönemde gelen kültür örneklerinden izole edilen kandida türleri ile PD'de gelen kültür örneklerinden izole edilen kandida türleri karşılaştırılmıştır. PÖ ve PD'de üreme olan örneklerden izole edilen kandidaların türlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İzole edilen kandida türlerinin oranlarının, pandemi etkilerine bağlı olup olmadığını araştırmak amacıyla uygulanan ki-kare bağımsızlık testine göre, saptanan kandida türlerinin oranları pandemi etkilerine bağımlı olduğu belirlenmiştir ($p=0.032$). PD'de *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* türlerinin izole edilme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken, *C. kefyr*'in üreme oranlarında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p=0.032$). PÖ dönemde *C. albicans* %63.2 oranında izole edilirken, PD'de %64.4 oranında izole edilmiştir. *C. inconspicua*, *C. catenulata*, *C. colliculosa* sadece PÖ dönemde izole edilmiştir. *C. ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* ve *C. zeylanoides* sadece PD'de izole edilmiştir.

Candida albicans'ın, amfoterisin B, anidulafungin, kaspofungin ve vorikonazol duyarlılıklarının PD'de azaldığı; flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıklarının PD'de arttığı gözlenmiştir ($p=0.003$) (Tablo 2).

Candida glabrata izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılıkları PD'de azalmış ancak, flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıkları PD'de artmıştır. Amfoterisin B, anidulafungin de ortaya çıkan azalma ve flukonazol, flusitozin ve mikafunginde ortaya çıkan artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.037$) (Tablo 2).

Candida kefyr izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin ve vorikonazol duyarlılıkları PD'de azalırken, kaspofungin, flusitozin ve mikafungin duyarlılıkları PD'de arttığı belirlenmiştir ($p=0.032$) (Tablo 2).

Candida parapsilosis izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin, kaspofungin ve vorikonazol duyarlılıkları PD'de azalırken, flukonazol, flusitozin ve mikafungin duyarlılıkları PD'de arttığı gözlenmiştir ($p=0.026$) (Tablo 2).

Candida tropicalis izolatlarında, amfoterisin B, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılıkları PD'de azalırken, flukonazol, flusitozin, mikafungin ve vorikonazol duyarlılıkları PD'de arttığı gözlenmiştir. *C. tropicalis* izolatlarında mikafungin ve vorikonazol dışındaki antibiyotiklerde ortaya çıkan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.021$) (Tablo 2).

Candida guilliermondii, *C. krusei*, *C. lusitanae* PÖ dönem ve PD açısından ortaya çıkan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

Candida ciferrii, *C. dubliniensis*, *C. sphaerica* ve *C. zeylanoides* izolatları sadece PD'de, *C. inconspicua*, *C. catenulata*, *C. colliculosa* izolatları ise sadece PÖ dönemde izole edildiği için istatistiksel farklılıklar incelenememiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde izole edilen kandida türlerinin dağılımı

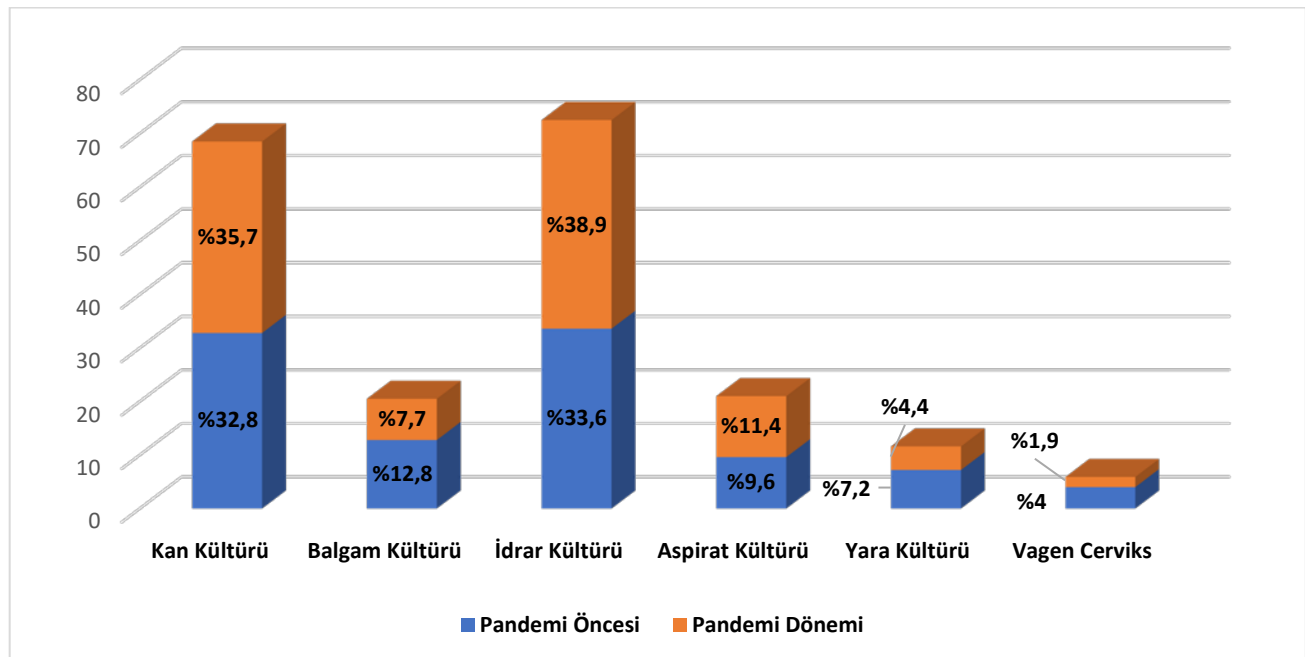
	PÖ n (%)	PD n (%)
<i>C.albicans</i>	79 (63.2)	101 (64.4)
<i>C.catenulata</i>	3 (2.4)	-
<i>C.ciferrii</i>	-	3 (1.9)
<i>C.colliculosa</i>	3 (2.4)	-
<i>C.dublinsiensis</i>	-	3 (1.9)
<i>C.glabrata</i>	3 (2.4)	8 (5.2)
<i>C.guilliermondii</i>	2 (1.6)	2 (1.2)
<i>C.inconspicua</i>	3 (2.4)	-
<i>C.kefyr</i>	8 (6.4)	3 (1.9)
<i>C.krusei</i>	3 (2.4)	2 (1.2)
<i>C.lusitaniae</i>	4 (3.2)	3 (1.9)
<i>C.parapsilosis</i>	9 (7.2)	16 (10.3)
<i>C.sphaerica</i>	-	1 (0.6)
<i>C.tropicalis</i>	8 (6.4)	14 (8.9)
<i>C.zeylanoides</i>	-	1 (0.6)
TOPLAM	125 (100)	157 (100)

PÖ=Pandemi öncesi, PD=Pandemi dönemi

Tablo 2. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde izole edilen kandida türlerinin antifungal duyarlılıkları

	Amfoterisin B		Anidulafungin		Kaspofungin		Flukonazol		Flusitozin		Mikafungin		Vorikonazol		p
	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	P.Ö. %	P.D. %	
<i>C.albicans</i>	63.4	21	31.6	2	29.1	22	14.5	74.2	0	80.1	37.9	81.1	14.5	2	0.003
<i>C.catenulata</i>	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.687
<i>C.ciferrii</i>	-	0	-	66.6	-	66.6	-	33.3	-	33.3	-	66.6	-	0	0.116
<i>C.colliculosa</i>	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.754
<i>C.dublinsiensis</i>	-	0	-	0	-	33.3	-	100	-	100	-	100	-	0	0.184
<i>C.glabrata</i>	66.7	37.5	33.3	0	66.6	50	0	62.5	0	100	33.3	100	0	0	0.037
<i>C.guilliermondii</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
<i>C.inconspicua</i>	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	-
<i>C.kefyr</i>	12.5	0	12.5	0	12.5	66.7	62.5	66.7	0	100	33.3	100	66.7	0	0.032
<i>C.krusei</i>	100	100	33.3	0	66.7	100	0	0	0	0	0	100	0	0	0.512
<i>C.lusitaniae</i>	0	0	25	0	50	33.3	75	100	0	33.3	0	100	75	0	0.127
<i>C.parapsilosis</i>	44.4	18.7	33.3	0	33.3	18.7	11.1	56.2	0	56.2	33.3	56.2	44.4	0	0.026
<i>C.sphaerica</i>	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
<i>C.tropicalis</i>	87.5	35.7	75	0	75	35.7	25	75	0	78.5	75	85.7	0	7.1	0.021
<i>C.zeylanoides</i>	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

C.: Candida, PÖ=Pandemi öncesi, PD=Pandemi dönemi

**Şekil 1.** Pandemi öncesi ve pandemi döneminde izole edilen kandidaların klinik örneklerle göre dağılımı

Tartışma

Tüm dünyada, son yıllarda mantar kaynaklı enfeksiyonların prevalansında artış saptanmaktadır. YBÜ'de tedavi olan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan kritik durumdaki hastalar ve 50 gün yada daha uzun süre hastanede tedavi edilen hastalarda mantar ko-enfeksiyonu gelişme olasılığı daha yüksektir. Kandida enfeksiyonları bu hastalar için mortalite (%5 -73) açısından önemli bir risk faktörüdür (10).

COVID-19 pandemisi nedeniyle mantar koenfeksiyonlarına olan farkındalık giderek artmaktadır. Fransız Halk Sağlığı Yüksek Konseyi, COVID-19 hastalarında mantar patojenlerinin sistematik olarak taranmasını tavsiye etmiştir (2). COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların önemli bir kısmında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmektedir (11). Ağır enflamatuar eksüdasyon ile yaygın alveolar hasarın yanı sıra, COVID-19 hastalarında her zaman CD4+T ve CD8+T hücrelerinde azalma ve immüsupresyon vardır. Bu da sekonder mantar enfeksiyonu riskini arttırmaktadır (12). ARDS'li hastalarda SARS-CoV-2'nin oluşturduğu hasarla birlikte, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroidler ve santral venöz kateterlerin yaygın kullanımı, kandidaların invaziv enfeksiyon yapmasına olanak sağlamaktadır. Sekonder enfeksiyonlu COVID-19 hastalarındaki etyolojik ajanları belirlemek, COVID-19 hastalarının ampirik antimikrobiyal tedavi yönetimi için oldukça önemlidir (11). Kritik durumdaki COVID-19 hastalarında kandida ko-enfeksiyonu gelişme riskinin arttığını ve bu durumun ölüm oranlarını artırmasının muhtemel olduğu bildirilmiştir (13).

Yapılan çalışmalarda *C. albicans* halen ilk sırada yer alan kandida türü olmasına rağmen özellikle invaziv kandida enfeksiyonlarında *C. albicans* dışı türlerde önemli artışlar bildirilmektedir (13). Lindberg E. ve ark (14) tarafından yapılan ve 143 hastaya ait 233 izolatin incelendiği çalışmada, tüm yaş gruplarında en yaygın tür *C. albicans* (%65) olarak bildirilmiş, *C. glabrata* (%19) ve *C. parapsilosis* (%10) türleri de *C. albicans*'dan sonra en sık görülen türler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, PD'de bazı *C. albicans* dışı kandida oranlarında artış gözlenmekle birlikte, izole edilen kandidaların büyük bir oranını *C. albicans* türleri oluşturmuştur. PÖ'de *C. albicans*'ın %63.2 oranında izole edildiği, PD'de %64.4 oranında izole edildiği gözlenmiştir.

Kandida türleri bölgesel olarak farklılık gösterebilmektedir. En az 15 kandida türü insanda hastalık yapma potansiyeline sahiptir. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* en sık görülen kandida türleridir. Ayrıca, dünyanın belirli bölgelerinde, daha önce nadir görülen bir organizma olan *C. auris*, önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır (15). Çalışmamızın verilerinde *C. auris* izolatlarına rastlanmamıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada beş yıllık verilere göre *C. albicans* oranında azalış (%60.9'dan %42.1'ye) ve *C. glabrata* oranındaki artış (%16.4'dan %22.4'ye) anlamlı bulunmuştur (16). Yapılan başka bir çalışmada ise kandida tür dağılımının sırasıyla, *C. albicans* (%55.8), *C. glabrata* (%14.1), *C. tropicalis* (%10) olduğu bildirilmiştir (17). Asya ülkelerinin verilerine göre, *C. tropicalis* (%25.4), *C. glabrata* (%13.9) ve *C. parapsilosis* (%12.1) en sık görülen *C.*

albicans dışı kandida türleri olarak bildirilmiştir. *C. glabrata* türlerinin, Latin Amerika'da (%7.4) dördüncü, Kuzey Amerika'da ise ikinci sıklıkta (%21.1) gözlendiği bildirilmiştir (18). Başka ülkelerden bildirilen çalışmalara bakıldığında, bizim çalışmamız ve ülkemizdeki bildirilen diğer çalışmalar incelendiğinde, *C. albicans* dışı kandida türleri ve görülme sıklıkları farklılık göstermektedir. Örneğin, ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmaların verilerine göre en sık görülen kandida türleri, *C. parapsilosis* (%29.1), *C. glabrata* (%10.1), *C. tropicalis* (%7.5) dir (19). Gülmez ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada, izole edilen kandida türleri sırasıyla *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. kefyri* olarak bildirilmiştir. Bizim verilerimizde ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Ayrıca, Buna göre, PD'de *C. albicans*'dan sonra en sık, *C. parapsilosis* (%10.3), *C. tropicalis* (%8.9), *C. glabrata* (%5.2) izolatları tespit edilmiştir.

İspanya'da yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarındaki mantar enfeksiyonlarının %0.7 oranında olduğu bildirilmiştir (20). İtalya'da yapılan bir çalışmada, IL-6 reseptör bloke edici ajan olan tocilizumab ile tedavi edilen COVID-19 hastaları arasında tedaviyi takiben üç kandidemi vakası bildirilmiştir (7). Yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu ile yoğun bakımda tedavi olan ve invaziv kandidiyazis tanısı konulan beş hastada *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* izole edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, yoğun bakımda steroid, tocilizumab gibi immüsupresif kullanılan COVID-19 hastalarında, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* türleri izole edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, mantar üremesi en sık idrar örneklerinde (%45) gözlenmiştir (10). Ergon ve ark.'nın (21) çalışmasında, yoğun bakım hastalarından izole edilen kandida türlerinin en sık idrar (%62.1), kan (%13.6), alt solunum yolu (%8.7) örneklerinden elde edildiği bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada idrar kültürlerinde *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*'in en sık izole edilen kandida türleri olduğu bildirilmiştir (22). Segrelles-Calvo ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarında, çoğunlukla BAL örneklerinden olmak üzere *C. albicans* ve *C. parapsilosis* izole edilmiştir. Ancak, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* gibi diğer türlerin de izole edildiği bildirilmiştir. Bildirilen çalışmalara benzer olarak, PD'de özellikle idrar kültürlerinden (%38.9), kan kültürlerinden (%35.7) ve aspirat kültürlerinden (%11.4) izole edilen kandida oranları artmıştır. Segrelles-Calvo ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmaya benzer olarak COVID-19 hastalarında en sık görülen kandida türleri *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'dir. Ancak, izole ettiğimiz kandida türleri en sık idrar ve kan kültürlerinden elde edilmiştir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen kandida türleri, *C. albicans* (%38), *C. parapsilosis* (%26), *C. tropicalis* (%20) ve *C. glabrata* (%11) olarak bildirilmiştir (24). Aldardeer ve ark.'nın (16) çalışmasında kandidemi vakalarında en sık izole edilen kandida türünün *C. glabrata* (%30) olduğu bildirilmiştir. *C. parapsilosis*'in (%48) en sık kandidemi etkeni

olduğu gösterilen çalışmalar da mevcuttur (25). Çalışmamızda en sık kandidemi etkeni *C. albicans*'dir.

Kandida enfeksiyonlarının teşhisi ve kandida tür tayini ile birlikte doğru antifungal tedavinin önemi büyüktür. Bunun için invitro duyarlılık testlerinin yapılarak, uygun tedavinin başlanması, dirençli kandida izolatlarının artışına engel olabilmektedir (26). Efluks pompalarındaki aşırı salınımlar nedeniyle gelişen azoller arasındaki çapraz direnç, hem in vitro hem de klinik olarak *C. albicans*'ta sıklıkla görülür. *C. albicans*, ekinokandinlere karşı yüksek derecede çapraz direnç gösterir. Kandida türlerinin antifungal ilaçlara direncinin gelişmesi, mantarın genomik esnekliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (5). Yapılan bir çalışmada, kandida izolatlarının tamamının flukonazol, vorikonazol, flusitozin ve kaspofungine duyarlı olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, kandida suşlarının hiçbirinde amfoterisin B direnci saptanmamış olup, *C. albicans* suşlarının tamamının (%100), *C. glabrata* suşlarının %84.2'sinin, *C. tropicalis* suşlarının ise %93.3'ünün flukonazole duyarlı olduğu bildirilmiştir (27). Bir çalışmada, izole edilen *C. albicans* suşlarında flukonazol direncinin %14 oranında olduğu ve en fazla flukonazol direnci gözlemlenen suşun *C. glabrata* (%40) suşları olduğu belirtilmiştir (28). *C. glabrata*, *C. albicans* gibi, efluks pompalarının aşırı salınımindan kaynaklanan, azollere karşı azalmış duyarlılığa sahiptir. Septisemiye neden olan birçok *C. glabrata* izolatı, flukonazole dirençlidir (29). Yapılan çalışmalarda kandida türlerinde farklı oranlarda flukonazol direnci bildirilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen kandida türlerinin direnç oranlarının gösterildiği çok merkezli bir çalışmada, tüm kandida türlerinde %3 flukonazol direnci belirlenmiştir. Başka bir çalışmada *C. albicans* türlerinde %8.8, *C. parapsilosis* türlerinde %54.8 flukonazol direnci gösterilmiştir (25). Yapılan bir çalışmada, *C. parapsilosis* örneklerinde %78.6 oranında flukonazol direnci gösterilmiştir (30). Çok merkezli SENTRY çalışmasında, flukonazole karşı *C. albicans*'ın %0.4, *C. tropicalis*'in %1.3, *C. parapsilosis*'in %2.1, *C. glabrata*'nın %8.8 oranında dirençli olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, YBÜ hastalarının on yıllık verilerinin sonuçlarına göre vorikonazol direnci *C. tropicalis*'te %1.4, flukonazol direnci *C. albicans*'ta %0.2, *C. tropicalis*'te %2.4, *C. parapsilosis*'te %7.8 ve *C. glabrata*'da %57.4 olarak bildirilmiştir (31). Bazı çalışmalarda kandida izolatlarında vorikonazol direnci bulunamamışken, bazı çalışmalarda düşük oranlarda direnç gösterilmiştir (27). Çalışmamızda kandida türlerinde PD'de flukonazol duyarlılığının attığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, literatürdeki diğer çalışmalara göre flukonazol direnç oranlarımız oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca, PD'de özellikle *C. albicans*'ta vorikonazol duyarlılığı azalmıştır.

Ekinokandinlerin azollere karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek bir etkinlik gösterdiği klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (3). Bu nedenle, ekinokandin türevi antifungaller kandida enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada, mikafungine, *C. albicans*'ta %0.6, *C. tropicalis*'te %4.9, *C. parapsilosis*'te %4, kaspofungine, *C. pa-*

rapsilosis'te %2.4, *C. glabrata*'da %3.6 direnç olduğu bildirilmiştir (17). Çok merkezli surveyans araştırmalarına göre, kandida türlerinde anidulafungin direnci %0-0.3 oranında bildirilmiştir. Genellikle ekinokandinler daha önce azollerle tedavi edilmiş olan kandida enfeksiyonları için kullanılır. Öte yandan, ekinokandinlerin artan kullanımı yüksek kaspofungin direncine neden olmaktadır (32). Ekinokandinler, *C. tropicalis*'e karşı mükemmel aktivite göstermektedir ve enfeksiyonları tedavi etmek için iyi bir seçenektir (33). Ancak, çalışmamızda, *C. tropicalis*'te de diğer kandida türlerinde olduğu gibi mikafungin duyarlılığında artış gözlemlenirken, anidulafungin ve kaspofungin duyarlılığında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Artan kandida enfeksiyonları ve ekinokandin direnci akılcı antifungal kullanımının gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Yapılan bir çalışmada, *C. albicans*'ta flusitozin direnci %1, *C. tropicalis*'te %11.4, *C. parapsilosis*'te %0 olduğu bildirilmiştir. Bildirilen çalışmalara göre, amfoterisin B'ye karşı direnç gelişiminin oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (27). Bizim verilerimize göre, *C. albicans*'ın ve *C. glabrata*'nın amfoterisin B duyarlılığının PD'de azaldığı, flusitozin duyarlılıklarının arttığı gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, *C. tropicalis* suşlarının amfoterisin B'ye karşı direnç artışının olduğu bildirilmiştir (34). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kandida türlerinde amfoterisin B direnci %1.9, başka bir çalışmada *C. parapsilosis* türlerinde %8.9, *C. albicans* türlerinde ise %5.8 oranında bildirilmiştir. Ortalama direnç amfoterisin B oranları %0 ile %10 arasında değişmektedir (25). Verilerimiz, ülkemiz verilerinin aksine, amfoterisin B duyarlılıklarımızın daha düşük oranlarda olduğunu göstermiştir. *Candida dubliniensis*, insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte bireylerin ağız boşluklarında oldukça yaygındır ancak normal insan mikroflorasında çok daha nadir olarak bulunur. *C. albicans* ile birçok fenotipik özelliği benzerdir. Ancak, *C. albicans* ve diğer kandida türlerinin aksine, *C. dubliniensis* izolatları azollere ve ekinokandinlere artmış direnç göstermemektedir. Ancak, *C. dubliniensis* *C. albicans*'a benzer efluks pompası aşırı salınımı ile flukonazole dirençli hale gelebilir (35). Bizim çalışmamızda, *C. dubliniensis* sadece PD'de üç hastadan izole edilmiştir. Bu izolatlar amfoterisin B, anidulafungin ve vorikonazole %100 dirençli olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, *C. ciferrii*, insanlarda enfeksiyona neden olan ve neredeyse her zaman risk popülasyonlarında görülen nadir bir kandida türüdür. Genellikle ampirik tedavide sık kullanılan azollere direnç göstermektedir (36). Çalışmamızda *C. ciferrii* izolatları sadece COVID-19 hastalarından izole edilmiştir ve bu izolatlarda literatüre benzer olarak azol direnci görülmüştür. Yapılan bir çalışmada *C. sphaerica* türleri idrar örneklerinden izole edilmiş ve izolatların %50'si flukonazole dirençliyken, amfoterisin B'ye direnç görülmediği bildirilmiştir (37). Bizim çalışmamızda *C. sphaerica* PD'de bir COVID-19 hastasının idrar kültüründen izole edilmiştir. *C. sphaerica* izolatının tüm antifungallere dirençli olduğu görülmüştür.

Sonuç

COVID-19 hastalarında immünsupresyon, hastanede yatış süresinin uzaması ve COVID-19 tedavisinde yüksek düzeyde steroid kullanımına bağlı olarak, sekonder kandida enfeksiyonlarında pandemi öncesi döneme göre artış olduğu görülmüştür. Sekonder enfeksiyonu olan COVID-19 hastalarındaki etyolojik ajanların erken tanınması, etken olan kandidaların antifungal duyarlılıklarında PD'de çalışmamızda da tespit edildiği üzere değişiklik olabileceği göz önünde bulundurularak antifungal duyarlılık testi sonucuna göre uygun antifungal tedavinin zamanında başlaması ile direnç oranlarının düşeceğini ve bu hastalardaki mortalite ve morbidite oranlarının azalacağını düşünmekteyiz.

Etik onam: Çalışmamız için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no:09-30, Tarih:16.09.2021).

Yazar Katkıları:

Konsept: P.Ö.

Literatür Tarama: P.Ö., S.F.Ö., H.Ç.

Tasarım: P.Ö., Ö.A., N.A.

Veri toplama: P.Ö., S.F.Ö., F.F.Ş., Ö.A.

Analiz ve yorum: P.Ö., Z.A.T.

Makale yazımı: P.Ö., Ö.A., F.F.Ş.

Eleştirel incelenmesi: P.Ö., Z.A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

- Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(4):271-278.
- Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia.* 2020;185(4):599-606.
- Beardsley J, Halliday CL, Chen S C-A, Sorrel TC. Responding to the emergence of antifungal drug resistance: perspectives from the bench and the bedside. *Future Microbiol.* 2018;13:175-1191.
- Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzael H, Morovati H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: a comprehensive review. *Biomed Pharm.* 2019;109:333-344.
- Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):792-798.
- Karakoç ZÇ. Epidemiology of invasive fungal infections. *Klimik Derg.* 2019;32:118-123.
- Arastehfar A, Carvalho A, Van De Veerdonk FL, Jenks JD, Köhler P, Krause R, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi.* 2020;6(2):91.
- Eren S, Metin DY, Hilmioglu Polat S. Maya mantarlarının hızlı tanımlanmasında lizis filtrasyon sonrası MALDI TOF-MS yönteminin kullanımı, Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):421-7.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs Version 3.2, 2019. <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/> Erişim Tarihi: 10.09.2022.
- Gülmez D, Sığ AK, Akar N, Duyan S, Arıkan Akdağlı S. Enfeksiyon etkeni mantarların zamana göre sıklık ve tür dağılımlarındaki değişimler: 12 yıllık (2008-2019) mikoloji laboratuvarı verileri ne söylüyor? *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):53-66.
- Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions?. *J Fungi.* 2020;6(4):211.
- Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4):388-393.
- Al-Hatmi AMS, Mohsin J, Al-Huraizi A, Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *J Infect.* 2021;82(2):e45-e46.
- Lindberg E, Hammarström H, Ataollahy N, Kondori N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-6.
- Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026.
- Fuller J, Dingle TC, Bull A, Shokoples S, Laverdiere M, Baxter MR, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of invasive Candida isolates from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2011-16 study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):iv48-iv54.
- Şanlı K, Selen Z. Kömürücü SZM, Şahin AS. Kan Kültürlerinde Üretilen Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Candida Epidemiyolojisi ve Antifungal Direnç Değişiminin İncelenmesi 2015-2019. *Dicle Med J.* 2021;48(4):796-805.
- Atik TK, Duran AÇ. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Araştırılması. *Van Tıp Derg.* 2021;28(1):32-37.
- Ergon MC, Doluca Dereli M, Ener B, Atalay MA, Koç AN, Çerikçioğlu N ve ark. Türkiye'de altı yıllık zaman dilimi içerisinde kan kültürlerinden soyutlanan maya mantarlarının tür dağılımı: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(4):638-646.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83-88.
- Ergon MC, Yucesoy M. Yoğun bakım ünitelerinden dört yıllık dönemde izole edilen mayaların tür dağılımının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2005;39(3):309-318.
- Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen S, Birinci A. Candida epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(3):423-431.
- Segrelles-Calvo G, S Araújo GR, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L. Candida spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. *Respir Med.* 2021;188:106619.
- Jung SI, Shin JH, Song JH, Peck KR, Lee K, Kim MN et al. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of Candida bloodstream isolates in South Korea. *Med Mycol.* 2010;48(4):669-674.
- Er H, Özkalay Yılmaz N, Karaca Derici Y, Hancı S, Saba Çopur Ş. Kandidemi etkenlerinin tür dağılımı ve duyarlılıkları: Hastanemizde ampirik antifungal tedavi politikası değiştirilmeli mi? *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(2):150-5.

26. Batçık Ş, Bahçeci İ, Kazancıoğlu L, Kazdal H, Özcan M. Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları: Üç yıllık Çalışma. Van Tıp Derg. 2021; 28(3):459-465.
27. Altın N, Cesur S, Toros GY, Koldaş K, Solgun G, Şencan İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Ortadoğu tıp dergisi. 2018;10(2):130-134.
28. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen Candidaların tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. Turk J Clin Lab 2017;8(3):85-90.
29. Pfaller MA, Casanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata. J Clin Microbiol. 2012;4:1199e203.
30. Fidan EE, Karabulut S, Çerikçioğlu N, Erdin B N, Kılıç PE. İstanbul'da bir devlet hastanesinde YBÜ hastalarının kan kültürlerine izole edilen Candida parapsilosis kökenlerinde azollere karşı yüksek MİK değerleri. 13. Antimikrobik Kemoterapi Günleri 6-8 Nisan 2018, İstanbul; 2018:O-27.
31. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. The Lancet Infectious Diseases. 2017;17:383-392.
32. Shields RK, Nguyen MH, Clancy CJ. Clinical perspectives on echinocandin resistance among Candida species. Curr Opin Infect Dis. 2015;28:514e22.
33. Zuza-Alves DL, Silva-Rocha WP, Chaves GM. An update on Candida tropicalis based on basic and clinical approaches. Front Microbiol. 2017;8:1927.
34. Kostakoğlu U, Yılmaz G, Köksal İ. Mantar enfeksiyonları; Etken Dağılımı ve Tedavi Cevabı. FLORA. 2018;23(2):73-78.
35. Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C et al. Comparison of epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of Candida dubliniensis and Candida albicans. FEMS Yeast Rev. 2004;4:369e76.
36. Saha K, Sit NK, Maji A, Jash. Recovery of fluconazole sensitive Candida ciferrii in a diabetic chronic obstructive pulmonary disease patient presenting with pneumonia. Lung India 2013;30:338-340.
37. Kaur R, Goyal R, Dhakad MS, Bhalla P, Kumar R. Epidemiology and Virulence Determinants including Biofilm Profile of Candida Infections in an ICU in a Tertiary Hospital in India. doi: 10.1155/2014/303491

Evaluation of Health Beliefs and Testicular Cancer Early Detection Behaviours of Young Adult Males in Seasonal Agricultural Workers

Mevsimlik Tarım İşçisi Erkeklerin Testis Kanseri Yönelik Sağlık İnançlarının ve Testis Kanseri Erken Tanı Davranışlarının İncelenmesi

Mehmet Ekrem BOZKURT¹ , Fatma ERSİN² 

¹Harran University Research and Application Hospital, Sanliurfa, TÜRKİYE

²Harran University Faculty of Health Sciences, Department of Public Health Nursing, Sanliurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: One of the most effective methods of early detection of testicular cancer is applying testicular self examination. This study was conducted to determine the testicular cancer health beliefs and testicular cancer early diagnosis behaviors of young adult male seasonal agricultural workers.

Materials and Methods: The study was of descriptive type and its sample consisted of 300 individuals. Data were collected using Champion's Health Belief Model Scale in Testicular Cancer Screening and descriptive information form. In the analysis of the data, t-test and chi-square test were performed in independent groups.

Results: It was determined that 6.3% of the individuals did at least one testicular self-examination during their lifetime and the total mean score of the health belief model scale was 15.39 ± 4.62 .

Conclusions: It is seen that the rate of individuals doing testicular self-examination and their health beliefs are not at the preferred level. For this reason, awareness studies should be carried out on testicular cancer and its early diagnosis.

Key Words: Testicular cancer, Testicular self-examination, Seasonal agricultural worker

Öz

Amaç: Testis kanserini teşhis etmenin en etkili yöntemlerinden biri kendi kendine testis muayenesidir. Çalışmanın amacı, mevsimlik tarım işçisi genç erişkin erkeklerin testis kanserine yönelik sağlık inançlarının ve testis kanseri erken tanı davranışlarını belirlemektir.

Materyal ve Metod: Çalışma tanımlayıcı tipte olup, örneklemini 300 birey oluşturmuştur. Veriler Testis Kanseri Taramalarında Champion'un Sağlık İnanç Modeli Ölçeği ve tanıtıcı bilgi formu kullanılarak toplanmıştır. Verilerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve ki kare testi yapılmıştır.

Bulgular: Bireylerin %6,3'ünün hayatı boyunca en az bir kez kendi kendine testis muayenesi yaptığı ve sağlık inanç modeli ölçeği toplam puan ortalamalarının $15,39 \pm 4,62$ olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bireylerin kendi kendine testis muayenesini yapma oranlarının ve sağlık inançlarının istenen düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu nedenle testis kanseri ve erken tanısı konusunda farkındalık çalışmalarını yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Testis kanseri, Kendi kendine testis muayenesi, Mevsimlik tarım işçisi

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Fatma ERSİN
Harran University
Faculty of Health Science,
Department of Public Health Nursing,
Sanliurfa, TÜRKİYE

E-mail: fatmaersin1@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 31.05.2022

Accepted / Kabul tarihi: 04.02.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1122222

This article derived from Mehmet Ekrem BOZKURT's master's thesis.

Introduction

Seasonal agricultural workers are considered as a segment of the world who have been exposed to the worst conditions of working life, where diseases are high and premature deaths are seen, and who have experienced all dimensions of social exclusion. Because seasonal agricultural workers have inadequate living and housing conditions. They are also malnourished and unbalanced, are exposed to accidents and accidental injuries, are affected by pesticide use, and have difficulties in accessing services (1). They experience problems in accessing health services because of the difficulties in working conditions, and thus are faced with various health problems. Cancer is one of these problems. Although testicular cancer is a type of cancer that spreads very fast, in case of early diagnosis, it has a good prognosis, and the length of life for 5 years in the 1st stage is 99% (2). For this reason, "early diagnosis and treatment" of testicular cancer is very important. One of the most effective methods of early detection of testicular cancer is applying testicular self examination (TSE) (3). Health Belief Model (HBM) is used in order to plan research and interventions related to determining changes in preventive health behavior, maintenance of health and individuals' health-related behaviors (4-6).

In the studies conducted on testicular cancer, the incidence of the disease in individuals from low socio-economic class was found to be two times more than those from high socio-economic classes (2). Therefore, it can be said that individuals working in the agricultural sector are under the risk of testicular cancer. In the literature, it was determined that young and adult males had no information about the prevalence of testicular cancer, and that they almost never performed TSE (7-12). For this reason, it is of vital importance that male individuals be informed about performing testicular cancer early diagnosis behavior and maintain this behavior (9,13). In addition, it is very important to determine the situations of performing testicular self-examination and to determine the effect of health beliefs on behavior. The study was conducted in order to identify health belief behaviors and testicular cancer early diagnosis behaviors of seasonal agricultural worker young adult males. For this reason, it is very important to raise awareness of men in order to carry out and maintain testicular cancer early diagnosis behavior (11, 15) and to determine the effect of self-examination of testicles and health beliefs on behavior.

Materials and Methods

The study is a descriptive study. The data of the study were collected in the region of responsibility of Şanlıurfa Nihat Demirelli Family Health Center between November 2013 and April 2014. The socio-economic level of the people in the region is low, and most of them earn their living as seasonal agricultural worker. Young adult males in the age group of 20-35 living in the

region of responsibility of A Family Health Center constituted the universe of the study. 30-cluster sampling technique proposed by the World Health Organization for developing countries was used in sample selection. Streets in the region of Nihat Demirelli FHC were accepted as clusters, and 30 streets were determined by simple random method. In every street chosen, the starting point was the first household on the street, until 10 individuals were selected, the process continued on the right hand side (14). As a result, a total of 300 young adults were accessed, being 10 individuals in each cluster.

In the data collection for the study, identifying information form developed by the researcher and Champion's Health Belief Model Scale for Testicular Cancer and Screenings (CHBMS) were used.

The data were collected through the 29-question identifying information form developed by the researcher (15-18) and Champion's Health Belief Model Scale for Testicular Cancer and Screenings (19). The data of the study were collected by visiting the individuals at their home and conducting face-to-face interviews.

The scale was developed by Barnes in 2000 (20). The validity and reliability of the scale in our country was performed by Pinar et al. in 2011. The scale consists of 26 items and five sub-dimensions as "Susceptibility, Seriousness, Benefits, Barriers and Self-efficacy/ Confidence" The internal consistency Cronbach's Alpha values of the sub-dimensions of the scale ranged from 0.64 to 0.79. The scale is a 5-point Likert type scale. The minimum and maximum scores that can be obtained from the scale are 26 and 130, respectively. The sub-dimensions of the scale are evaluated separately. There is no total score of the scale (21). The Cronbach's alpha value of the study ranges between 0.73 and 0.97.

SPSS 16.0 package program was used in the evaluation of the data. In the analysis of the data, descriptive statistics (number, percentage, mean), chi-square analysis, significance of difference between means test (t test in independent groups) were employed. Skewness and kurtosis values were examined to determine whether they fit the given normal distribution. The value of $p < 0.05$ was considered significant in the analyses. In addition, the Cronbach alpha coefficient of the scale was calculated in this study.

Results

The average age of the seasonal agricultural workers who participated in the research was 27.84 ± 4.37 , 171 (57.0%) were married, 128 (42.7%) had high school and above education level, 210 (70.0%) were employed (Table 1). 15.3% of the participants reported that they had heard about testicular cancer, and 43.5% and 39.1% of those who had heard about testicular cancer said that they heard about it from the media and their relatives, respectively. 3.0% expressed that they had heard about testicular self

examination, 97.2% wanted to get informed about this issue, and 74.5% wanted to be informed by health professionals (Table 2).

Table 1. Distribution of identifying information of young adult seasonal agricultural workers (n=300)

Descriptive Characteristics		
Age	$\bar{X} \pm Sd: 27.84 \pm 4.37$	
	n	%
Age		
20-23	58	19.3
24-27	86	28.7
28-31	75	25.0
32-35	81	27.0
Marital Status		
Married	171	57.0
Single	129	43.0
Educational Status		
Illiterate	2	0.7
Literate	12	4.0
Primary School	50	16.6
Secondary School	108	36.0
High school and above	128	42.7
Employment Status		
Employed	210	70.0
Unemployed	90	30.0
Total	300	100.0

The individuals' perception of susceptibility, seriousness, benefits, barriers, and self-efficacy mean scores were 11.42 ± 5.36 , 22.90 ± 6.35 , 9.39 ± 5.36 , 15.23 ± 4.18 , 13.09 ± 3.49 , respectively (Table 3).

A insignificant difference was found between the TSE behaviour of SAW according to their marital status ($\chi^2 = 0.158$, $p = 0.691$), health insurance ($\chi^2 = 0.024$, $p = 0.878$) and employment status ($\chi^2 = 1.951$, $p = 0.163$) (Table 4).

A statistically significant difference was found between the benefits perception mean scores of the participants in terms of their marital status ($t = 2.673$, $p = 0.008$). A significant difference was identified between income status and seriousness perception scores ($t = -2.133$, $p = 0.034$) and benefits perception mean scores ($t = -2.369$, $p = 0.018$), between health insurance and self-efficacy perception mean scores ($t = 2.591$, $p = 0.010$), and between employment status and benefits perception mean scores ($t = 2.599$, $p = 0.010$) (Table 5).

Table 2. The Distribution of Characteristics of Seasonal Agricultural Worker Young Adult Males in Terms of Testicular Cancer and Testicular Self Examination (TSE)

Characteristics	n	%
Cancer History in the Family		
Yes	49	16.3
No	251	83.7
The status of having heard about testicular cancer		
Yes	46	15.3
No	254	84.7
How the individual heard about testicular cancer (n=46)		
Health Professionals	2	4.3
Media	20	43.5
Friends	6	13.1
Close Relatives	18	39.1
The status of having a problem related to testicles		
Yes	9	3.0
No	291	97.0
The Status of Tracking Changes in Your Body		
Yes	171	57.0
No	129	43.0
The Status of Having Heard about TSE		
Yes	9	3.0
No	291	97.0
How Did you Hear about TSE (n=9)		
Health Professionals	1	11.1
Media	1	11.1
Friends	5	55.6
Close Relatives	2	22.2
The Status of Performing TSE at Least Once in a Lifetime		
Yes	19	6.3
No	281	93.7
The Reason for not Performing TSE (n=281)		
Not Knowing about TSE	273	97.2
Believing that he is too young to be examined	8	2.8
The Status of Considering to Receive Examination / Screening for Testicular Cancer		
Yes	152	50.7
No	148	49.3
The Status of Wanting to Get Information about TSE		
Yes	208	69.3
No	92	30.7
Whom the Individual Wants to Get Information about TSE from		
Health Professionals	155	74.5
Media	33	15.9
Friends	20	9.6

Table 3. Distribution of the Mean Scores Obtained by Seasonal Agricultural Workers from the Sub-dimensions of Health Belief Model Scale

Scale Sub-dimensions	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Cronbach Alpha (α)
TSE Susceptibility Perception	5	25	11.42 ± 5.36	0.974
TSE Seriousness Perception	7	35	22.90 ± 6.35	0.883
TSE Benefits Perception	3	14	9.39 ± 2.36	0.733
TSE Barriers Perception	5	22	15.23 ± 4.18	0.860
TSE Self-efficacy Perception	6	24	13.09 ± 3.49	0.735
Total Score	26	130	15.39 ± 4.62	0.815

Table 4. Distribution of Descriptive Characteristics of Seasonal Agricultural Workers by Self-Examination of Testicles

Characteristics		Performing Testicular Self Examination				Statistics Values	
		Yes		No		χ^2	p
		n	%	n	%		
Marital Status	Married	10	5.8	161	94.2	0.158	0.691
	Single	9	7.0	120	93.0		
Health Insurance	Yes	10	6.1	153	93.9	0.024	0.878
	No	9	6.6	128	93.4		
Employment Status	Employed	16	7.6	194	92.4	1.951	0.163
	Unemployed	3	3.3	87	96.7		

Table 5. Distribution of the Mean Scores Obtained by Young Adult Seasonal Agricultural Workers Scale in Terms of Their Identifying Information

Characteristics	Health Belief Model Scale Sub-Dimensions				
	Susceptibility Perception	Seriousness Perception	Benefits Perception	Barriers Perception	Self-efficacy Perception
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$
Marital Status					
Married	11.62 \pm 5.75	23.15 \pm 5.28	9.70 \pm 2.01	15.02 \pm 4.30	13.35 \pm 3.60
Single	11.14 \pm 4.80	22.57 \pm 7.55	8.97 \pm 2.71	15.51 \pm 4.01	12.75 \pm 3.31
Statistical Value	t=0.783 p=0.434	t=0.743 p=0.458	t=2.673 p=0.008	t=-.998 p=0.324	t=1.454 p=0.147
Income Status					
Below Minimum Wage	11.96 \pm 5.47	22.11 \pm 6.73	9.06 \pm 2.34	15.24 \pm 3.87	13.46 \pm 3.71
Above Minimum Wage	10.88 \pm 5.21	23.67 \pm 5.88	9.71 \pm 2.35	15.23 \pm 4.48	12.73 \pm 3.23
Statistical Value	t=1.746 p=0.082	t=-2.133, p=0.034	t=-2.369, p=0.018	t=0.027 p=0.979	t=1.812 p=0.071
Health Insurance					
Yes	11.00 \pm 5.34	23.36 \pm 6.60	9.54 \pm 2.62	15.20 \pm 4.34	12.61 \pm 3.36
No	11.91 \pm 5.36	22.35 \pm 6.02	9.21 \pm 2.02	15.27 \pm 4.00	13.66 \pm 3.57
Statistical Value	t= -1.460 p=0.145	t=1.365 p=0.173	t=1.246 p=0.214	t=-0.127 p=0.899	t=-2.591 p=0.010
Employment Status					
Employed	11.40 \pm 5.20	23.27 \pm 6.04	9.62 \pm 2.28	15.35 \pm 3.99	13.21 \pm 3.50
Unemployed	11.46 \pm 5.75	22.03 \pm 6.98	8.85 \pm 2.48	14.95 \pm 4.61	12.82 \pm 3.46
Statistical Value	t=-.098 p=0.922	t=1.556 p=0.121	t=2.599 p=0.010	t=0.761 p=0.447	t=0.891 p=0.374

Discussion

The study was conducted in order to identify health belief behaviors and testicular cancer early diagnosis behaviors of young adult male seasonal agricultural workers.

It was determined that 15.3% of the participants had heard about testicular cancer. In the studies conducted, it is reported that more than half of the participating individuals heard about testicular cancer (15,17,21). The results show that the rate of being aware about testicular cancer varies across countries and regions (15,21). Generally, awareness rate is very low in the 15-35 age group. The result obtained in the study indicates that the awareness level of young adult individuals about testicular cancer is quite low.

In the study, it was found that 3% of the individuals had heard about testicular self examination, and that 6.3% had performed testicular self examination at least once in their lifetime. The results obtained in this study regarding the rate of being aware about testicular self examination and the rate of performing testicular self examination differ from the studies conducted on this issue (9,22). In the study conducted by Göçgeldi and Koçak (15), it was determined that 20.7% of

the participants had heard about testicular self examination and that 8.8% had performed testicular self examination at least once in their lifetime. In another study, it was found that 40.9% of the individuals had heard about testicular self examination, and that 18.9 had performed it (21). In addition, in a systematic compilation study, it was reported that very few of the individuals who said that they had heard about testicular self examination knew how to perform it (23). It is seen that the rate of performing testicular self examination is not at the desired level, which is attributed to low level of knowledge and awareness about this issue. The result obtained in the study suggests that the priorities of most of the individuals may have changed as a result of not knowing how to perform testicular self examination and challenging working conditions. Moreover, the results indicate that individuals are not aware of the fact that testicular self examination is a normal examination just like breast self examination. In the literature, there are studies that suggest that this examination should be considered as a normal examination (24,25).

In the study, among the reasons for not performing testicular self examination, individuals' thinking themselves as young (1.3%) and not knowing about testicular self examination (97.2%) are mentioned. In similar studies, when the reasons for not performing testicular self examination were examined, it was determined that individuals did not know how to perform testicular self examination, that they were afraid of emergence of possible bad consequences as a result of self examination, and that they experienced emotions such as guilt and embarrassment (22,26,27). The finding that almost all the individuals participating in the study did not perform testicular self examination as they did not know about it is indicative of lack of knowledge at a significant level.

In the study, more than half of the individuals (74.5%) expressed that they wanted to get information about TSE from health professionals. Similarly, in a study, 97.0% of the participants said they wanted to get information (15). The fact that most of the individuals wanted to get information about testicular self examination suggests that seriousness perceptions of the individuals regarding testicular self examination might be high, that they consider it important, and that they would display early diagnosis behavior. In the study, the fact that almost all of the seasonal agricultural workers wanted to be informed by health professionals can indicate their inability to access health services due to their difficult working conditions and their trust in health professionals.

When the mean scores of seasonal agricultural workers obtained from the sub-dimensions of Health Belief Model Scale were examined, it was identified that the highest score was obtained from susceptibility perception sub-dimension, while the lowest score was obtained from benefits perception sub-dimension. Similar to this study, in a study, the mean score from susceptibility sub-dimension was the highest score, but barriers perception sub-dimension score was the lowest score (30). In another study, the individuals' perception of seriousness received the highest score, and benefits score got the lowest score (21). In the study, the high mean score obtained from susceptibility perception sub-dimension is an expected result. The fact that benefits perception sub-dimension mean score was the lowest score suggests that the individuals had different priorities and that they do not have enough information on this issue.

Besides, in terms of marital status, benefits perception of married individuals was found to be significantly high. In the study conducted by Gümüş and Terzi (28), susceptibility, seriousness and self-efficacy perception sub-dimension mean scores of the married individuals were determined to be significantly high. The result obtained in the relevant study can indicate that married individuals perceive testicular self examination as beneficial, and that they believed this behavior would decrease the risk of testicular cancer. It was determined in the study that self-efficacy perception mean scores of the individuals who did not have health insurance was significantly high. When self-efficacy is evaluated as an

individual's belief helping him/her to realize a certain behavior, it is seen that the beliefs of individuals without health insurance in performing testicular self examination are higher.

Conclusion

It is seen that the rate of seasonal agricultural worker individuals' hearing about testicular self examination and performing it is not at the desired level. In addition, when the mean scores from the Health Belief Model Scale is examined, it is seen that barriers perception mean score is not at the desired level. It is recommended that since the environments in which seasonal agricultural workers live make it difficult for them to get access to health services, mobile health service should be provided and sustained in cooperation with different institutions.

Ethical Approval: The study was conducted according to the ethical standards specified in the 1964 Declaration of Helsinki. Written permission was obtained from the Ethics Committee of Harran University (Decision no. 13/09/18 dated 08.10.2013) and the individuals who agreed to participate in the research.

Author Contributions:

Concept: M.E.B., F.E.

Literature Review: M.E.B., F.E.

Design : M.E.B., F.E.

Data acquisition: M.E.B.

Analysis and interpretation: M.E.B., F.E.

Writing manuscript: M.E.B., F.E.

Critical revision of manuscript: M.E.B., F.E.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Hurst P, Temrine P, Karl M. Agricultural workers and their contribution to sustainable agriculture and rural development. International Labour Organization, Food and Agriculture Organization, International Union of Food, Agricultural, Hotel, Restaurant, Catering, Tobacco and Allied Workers' Associations, 2007.
2. Tanagho EA, McAninch JW. Testis tümörleri. In: Tanagho EA, McAninch JW (eds). Smith Genel Üroloji Türkçe Çevirisi. Onaltıncı Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004;375-387.
3. Erdil F, Elbaş NÖ. Surgical diseases nursing, Urology nursing, Extended 4th Edition, Ankara, Aydoğdu Ofset, 2001;411-412.
4. Champion VL, and Skinner C.S. The Health Belief Model. In: Glanz K, Rimer BK, Viswanath KV, eds. Health Behavior and Health Education: Theory, Research and Practice. 4th ed. San Francisco: Jossey-Bass, Inc, 2014;46-65.
5. Gasalbetti D. Early detection of breast cancer by self examination: The influence of perceived barriers and health conception. *Oncol Nurs Forum*, 2002;29(9):1341-1347.
6. Pender N, Murdaugh CL, and Parsons MA. Health promotion in nursing practice, Fifth Edition. Pearson Education, New Jersey, 2006;50-66.
7. Barnes RJ. Beliefs and practices of active duty airforce males related to testicular cancer and testicular self examination. Uniformed Services University of Health Sciences. Master of Science Thesis. Washington, USA, 2000.

8. Brenner JS, Hergenroeder AC, Kozinetz CA, Kelder SH. Teaching testicular self-examination: Education and practices in pediatric residents. *Pediatrics* 2003;111:239-244
9. Khadra A, Oakeshott P. Pilot study of testicular cancer awareness and testicular self-examination in men attending two South London general practices. *Family Practice* 2002;19:294-296.
10. Rew L, McDougall G, Riesch L, Parker C. Development of the self-efficacy for testicular self-examination scale. *The Journal of Men's Health and Gender* 2005;2:59-63.
11. Steadman L, Quine L. Encouraging young males to perform testicular self-examination: a simple, but effective, implementation intentions intervention. *Br J Health Psychol*, 2004;9:479-488.
12. Ward KD, Weg VMW, Read MC, Sell MA, Beech BM. Testicular cancer awareness and self-examination among adolescent males in a community-based youth organization. *Prev Med*. 2005;41:386-398.
13. Klein JF, Berry CC, Felice ME. The development of a testicular self-examination instructional booklet for adolescents. *J Adolesc Health Care*. 1990; 11:235-239.
14. Training formid-level managers: the EPI coverage survey. Geneva: World Health Organization. (unpublished document WHO/EPI/91.10; available from Vaccines and Biologicals, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland). 1991
15. Göçgeldi E, Koçak N. Evaluation of the education given to the young adult males about testicular self examination. *Gülhane Med J*. 2010; 52: 270-275.
16. Pinar, G, Öksüz E, Beder A, Elbaş N. Reliability and validity of the Turkish adaptation of the Champion's health belief model scale at testicular cancer screening. *The Journal of Medical Investigations*. 2011;(2): 89-96.
17. Altinel B, Avcı İA. The knowledge, beliefs and practices of university students on testicular cancer and testicular self-examination. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12(4):365-370.
18. Pour HA, Çam R. Evaluation of men's knowledge, attitude and behavior about testicular self-examination and testicular cancer. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 2014;22(1):33-38.
19. Berkman LF, Kawachi I. *Social Epidemiology*. Oxford University Press, 2000.
20. Barnes RJ. Beliefs and practices of active duty airforce males-related to testicular cancer and testicular self examination. Uniformed Services University of Health Sciences Master of Science Thesis. Washington, USA, 2000
21. Pour HA, Kunter D, Norouzzadeh R, Heidari MZ. The effect of testicular self-examination education on knowledge, performance, and health beliefs of Turkish Men. *J Cancer Edu*. 2018;33(2):398-403.
22. Evans EC, Steptoe A, Wardle J. Testicular self examination: Change in rates of practice in European University students, from 13 countries, over a 10-year period. *JMHG*. 2006;3:368-372.
23. Saab MM, Landers M, Hegarty J. Testicular Cancer Awareness and Screening Practices: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43(1):E8-E23.
24. Dubé CE, Fuller BK, Rosen RK, Fagan M, O'Donnell J. (2005). Men's experiences of physical exams and cancer screening tests: A qualitative study. *Prev Med*. 2005;40:628-635.
25. Evans REC, Simon AE, Wardle J. Public perceptions of the harms and benefits of testicular cancer education: A qualitative study. *Cancer Epidemiol*. 2010;34(2): 212-219.
26. Ugurlu Z, Akkuzu G, Karahan A, Beder A, Dogan N, Okdem S, et al. Testicular cancer awareness and testicular self-examination among university students. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:695-698.
27. Yılmaz E, Kutlu AK, Çeçen D. The knowledge, attitude and behaviors school of health students related testicular cancer and testicular self examination. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2009;4(10):72-85.
28. Gümüş G, Terzi B. Evaluation of individuals' health beliefs and their association with testicular self-examination: adult sample from Amasya. *Journal of Research in Nursing*. 2018;23(6):505-517.

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularında Tek Merkez Deneyimi

A Single Center Experience in Poisoning Cases Followed in the Pediatric Intensive Care Unit

Mehmet Nur TALAY¹ , Murat KANĞIN² 

¹Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mardin, TÜRKİYE

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Zehirlenme olguları çocukluk çağında ciddi mortaliteye neden olduğundan hasta çocuğun yönetimi tüm ülkelerde öncelikli ve özellikli bir yere sahiptir. Zehirlenme olgularının yaş dağılımı, etken çeşitliliğinin yanı sıra hangi yaş gruplarında ne tür zehirlenmenin ağırlıklı olduğu, buna bağlı olarak adolesan dönemde zehirlenme olgularında intihar sıklığı incelenmiştir.

Materyal ve metod: Çalışmamızda 2016-2019 tarihleri arasında, üç yıl içerisinde hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesinde akut zehirlenme nedeniyle takip edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Yoğun bakıma yatırılan 468 zehirlenme olgusunun 259'u kız (%55,3), 209 'u erkek (%44,7) olarak izlenmiştir. En sık 1-3 yaşta 183 (%39,1) ve tamamının kazara olduğu, en az 9-12 yaşta 14 (%3,0) olgular izlendi. Öz kıyım amaçlı zehirlenmelerde 109(%96,4) hasta >13 yaş, 4(%3,5) hasta 12 yaşta izlendi ve bu 113 hastanın 83'ü (%73,4) kız, 30'u (%26,6) erkek olarak izlendi. Öz kıyım amaçlı zehirlenme vakalarının kız hastalarda daha çok olduğu izlendi. Alınan ilaçlar gruplarına sınıflandırıldığında, parasetamol ile birlikte nonsteroid antiinflamatuarlar ve diğer antipiretiklerin 115 (%20,6) en çok alındığı izlendi. Yoğun bakım takiplerinde mortalite izlenmemiştir.

Sonuç: Zehirlenme olgularının yaşları incelendiğinde en sık 3 yaş altı grubun olduğundan zehirlenmeye neden olabilecek ilaç ve kimyasal maddelerin yeterince güvenilir ortamlarda saklanmadığı izlenmiştir. Öz kıyım nedeniyle zehirlenmelerin kız çocuklarında fazla görülmesi, kız çocuklarının aile, okul ve toplumsal olaylar gibi etkenlerden daha fazla etkilendiklerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk yoğun bakım, Zehirlenme, Adolesanlar, Takip ve tedavi

Abstract

Background: Since poisoning cases cause serious mortality in childhood, the management of the sick child has a priority and special place in all countries. The age distribution of poisoning cases, the diversity of factors, as well as the type of poisoning predominant in which age groups, and accordingly, the frequency of suicide in poisoning cases in adolescence were investigated.

Materials and Methods: In our study, patients who were followed up in the pediatric intensive care unit of our hospital for acute poisoning within three years between 2016-2019 were retrospectively analyzed.

Results: Of 468 poisoning cases hospitalized in the intensive care unit, 259 (55.3%) were female and 209 (44.7%) were male. There were 183 (39.1%) cases aged 1-3 years, and 14 (3.0%) cases at least 9-12 years old, all of which were accidental. In suicidal poisonings, 109 (96.4%) patients were >13 years old, 4 (3.5%) patients were 12 years old, and 83 (73.4%) of these 113 patients were girls and 30 (26.6%) were followed as male. It was observed that cases of suicidal poisoning were more common in female patients. When the drugs taken were classified into groups, it was observed that paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other antipyretics 115 (20.6%) were taken the most. No mortality was observed in the intensive care follow-ups.

Conclusions: When the ages of the poisoning cases were examined, it was observed that the drugs and chemical substances that could cause poisoning were not stored in sufficiently safe environments, since the group under the age of 3 was the most common. The fact that poisonings due to suicide are more common in girls shows that girls are more affected by factors such as family, school and social events.

Key Words: Pediatric intensive care, Poisoning, Adolescents, Follow-up and treatment

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nur TALAY
Mardin Artuklu Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Nur Mh Diyarbakır Yolu Yenişehir Yerleşkesi,
47200 Artuklu/Mardin

E-mail: mntalay70@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 31.05.2022

Kabul tarihi / Accepted: 24.11.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1124025

Giriş

Zehirlenme olguları çocukluk çağında ciddi mortaliteye neden olduğundan hasta çocuğun yönetimi tüm ülkelerde öncelikli ve özellikli bir yere sahiptir. Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nin 2008 yılı raporuna zehirlenme nedeniyle acil servislere başvuruların yaklaşık %60'ını çocuk olgular oluşturmaktadır (1). Zehir danışma merkezlerine bildirilen hastaların %50'den fazlasını beş yaş altındaki çocuklar oluşturmaktadır (1,2).

Zehirlenmelere bağlı mortalitenin azaltılması zehirlenme olgularının hastaneye varış süreleri, müdahalelerin yapılma zamanı, yoğun bakım takipleri ve varsa antidotun verilmiş zamanına bağlı olarak değişmektedir. Zehirlenme olgularında belirti, bulgu ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından farkındalığın olması hastanın yoğun bakım takipleri için önemlidir. Ayrıca farklı zehirlenmelerde klinik seyrin öngörülmesi ile tedavinin baştan doğru seçimi yapılabilmektedir(3). Bizim çalışmamızda 2016-2019 tarihleri arasında, üç yıl içerisinde hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesinde akut zehirlenme nedeniyle takip edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi.

Materyal ve Metod

Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi 01.01.2016-31.07.2019 tarihleri arasında, üç yıl boyunca pediatrik yoğun bakım ünitesine (PYBÜ) yatırılan 468 zehirlenme olgusu geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastanemiz çocuk acil polikliniğine başvuran veya başka hastaneden PYBÜ takibi ihtiyacı nedeniyle PYBÜ'ye servisine kabul edilen hastalar değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru ayı, zehirlenmeye neden olan etken madde, karşılaşma yolu, hastaneye varış süresi, daha önce benzer öküsunün olup olmaması, acilde uygulanan tedaviler, yoğun bakımda uygulanan takip ve tedaviler, başvuru semptomları, spesifik antidot

kullanımı, laboratuvar bulguları, kan ilaç düzeyleri, psikiyatri konsültasyonu, alınış amacı, uygulanan tedaviler ve sonuçları açısından değerlendirildi. Zehirlenmeye neden olan hayvan ısırıkları çalışmaya alınmadı. Verilerin istatistik analizinde SPSS 22,0 programı kullanıldı. Yüzdeler veriler kullanılarak değerlendirmeler yapılmıştır, olgular arasında karşılaştırma veya bağımlılık olmadığından çalışmada herhangi bir istatistiksel metot kullanılmamıştır.

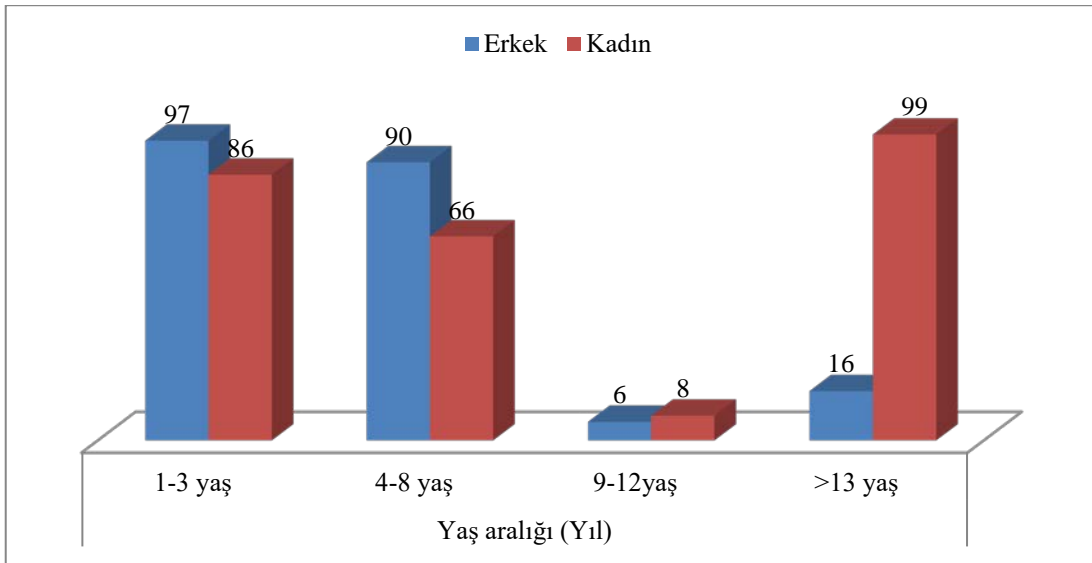
Bulgular

01.01.2016-31.07.2019 tarihleri arasında yoğun bakıma yatırılan 2819 hastanın 468'i (%16.6) zehirlenme olgusuydu. Hastaların 259'u kız (%55.3), 209'u erkek (%44.7) olup ortalama yaş 6,2 yaş olarak hesaplandı (11ay-18 yaş) (Tablo1). Yaş aralığına göre zehirlenme oranlarının dağılımı incelendiğinde 1-3 yaş;%39.1, 4-8 yaş;%33.3, 9-12 yaş;%3.0, >13 yaş;%24.6 olarak incelenmiştir (Şekil 1). Hiçbir hastamız exitus olmamıştır.

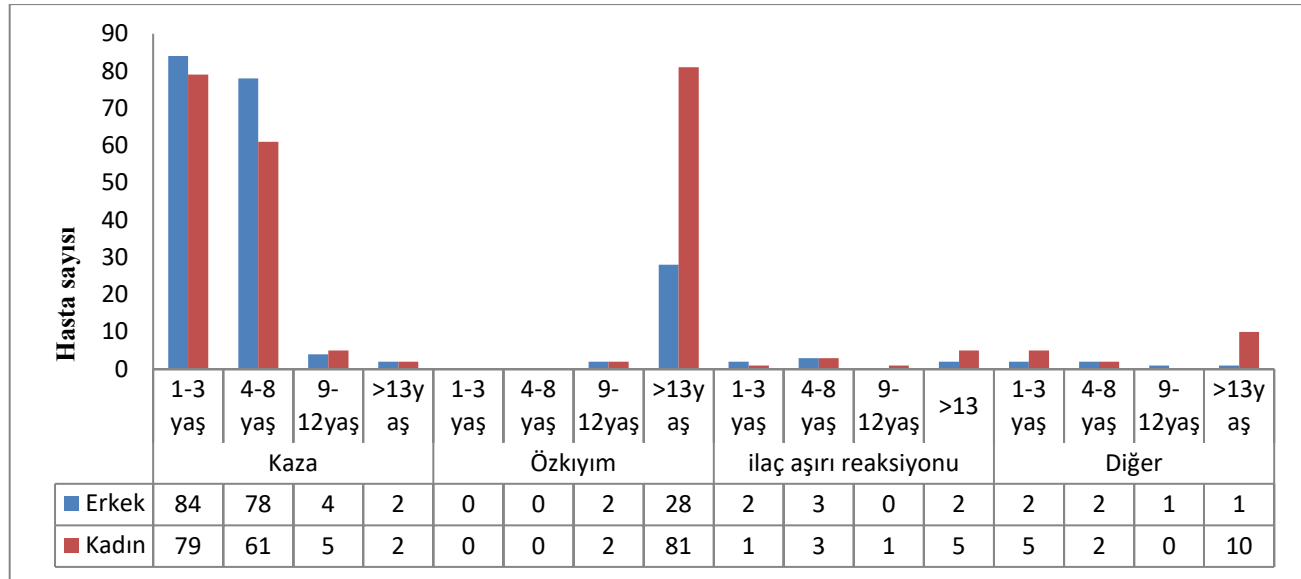
Tablo1. Hastaların özellikleri

	Ortalama (±SD)
Yaş (Ay)	74,31 (±65,6)
Vücut ağırlığı (kg)	24,43 (±19,37)
İlacın alınmasıyla hastaneye başvuru arasında geçen süre (dakika)	104,32(±161,24)
PYBÜ takip süresi	40,82 (±26,39)

Zehirlenme olgularının mevsimlere ve aylara göre dağılımında; en çok ilkbahar aylarında 130 hasta (%27.8), en az kış aylarında 101 hasta (%21.6) izlendi. Aylara göre ise en çok mart ayında (49/468), en az şubat ayında (26/468) başvuru olmuş.



Şekil 1. Yaş ve cinsiyete göre hasta sayısının dağılımı



Şekil 2. Alış amacı, yaş, cinsiyete göre hasta dağılımı

Zehirlenme nedenleri incelendiğinde %67.3 hasta kaza ile, %24.1 hasta özkıyım amaçlı, %8.5 hasta terapötik ilaç alımına bağlı aşırı ilaç reaksiyonu ve diğer nedenler sonucu zehirlenmiştir. Kaza ile zehirlenmelerde %51.7 hasta 1-3 yaş, %44.1 hasta 4-8 yaş, %4.1 hasta 9-12 yaş, %1,6 hasta >13 yaş olarak saptandı. Öz kıyım amaçlı zehirlenmelerde %96.4 hasta >13 yaş, %3,5 hasta 12 yaşta izlendi, ve bu 113 hastanın 83'ü (%73,4) kız, 30'u (%26,6) erkek olarak izlendi. Öz kıyım amaçlı zehirlenme vakalarının kız hastalarda daha çok olduğu izlendi. (Şekil 2). Olgulardan 40 hasta (%10,3) daha önce benzer zehirlenme öyküsü olduğu tespit edildi, ve bunların hepsinin öz kıyım amaçlı olduğu izlendi (Şekil2). Öz kıyım amaçlı ilaç-madde kullanımı sonucu zehirlenen hastalar ile uygun şartlarda yapılan görüşmelerde bu hastaların 40'ünün (%35,4) sınav stresi-başarısızlığı nedeni ile bu girişimde buldukları kendileri tarafından ifade edilmiştir. Öz kıyım amaçlı zehirlenme olgularının tamamı (109 hasta,%23) Çocuk Psikiyatri tarafından değerlendirilmiştir. Bunlardan 55(%49,5) hastaya psikiyatri uzmanı tarafından medikal tedavi başlanmıştır, tedavi başlanan ve başlanmayan tüm hastalara poliklinik takibi önerilmiş, sadece 22 (%19,8) hasta düzenli olarak psikiyatri polikliniğini ziyaret etmiştir.

En fazla öz kıyım amaçlı zehirlenmeler olmak üzere 32(%10,3) hastada daha önce benzer olay öyküsü vardı. Olgulardan 40 hasta(%10,3) daha önce benzer zehirlenme öyküsü olduğu tespit edildi, ve bunların hepsinin öz kıyım amaçlı olduğu izlendi.

İlacın alınmasıyla hastaneye varış arasında geçen süre olarak en çok kaza ile ilaç alanlar 10-120 dakikada 262 (%78,6), 121-360 dakikada 64 (%19,2) ve >360 dakikada 8 (%2,4) hasta olarak izlendi. Öz kıyım amacıyla alanlar ise 10-120 dakikada 60(%60,6), 121-360 dakikada 28 (%28,3) ve >360 dakikada 11 (%11,1) olarak izlendi.

Zehirlenme olgularından 284(%60,7) hasta hastaneye direk

başvurmuş, 184(%39,3) hasta başka hastaneden hastanemize sevk edilmiştir.

Zehirlenme etkeninin türleri karşılaştırıldığında; ilaçlarla zehirlenmeler 359(%76,7), ilaç dışı maddeler 35(%23,3) olgu izlenmiştir.

Zehirlenme etkeni ile karşılaşma yolları incelendiğinde; en çok oral yolla 440 (%94), en az inhalasyon yoluyla eşit olmak üzere 4(%0,9) olarak izlenmiştir. Çocuklarda zehirlenme olguları sıklıkla oral yolla meydana geldiği izlenmiştir. Zehirlenme olgularından 219(%46,7) hasta tek ilaç alımı ile, 185(%39,5) hasta çoklu ilaç alımı ile, 64(%13,6) hasta bilinmeyen miktarda ilaç alımı ile yoğunbakımda takip edilmiştir. Çoklu ilaç alımı olan vakaların çoğu suisid amaçlı olan vakalardır. Birden çok ilaç ile zehirlenenlerin çoğunluğunu suisid amaçlı ilaç kullanan kişiler oluşturmuştur (62-%33,5).

Alınan ilaçlar gruplarına sınıflandırıldığında, parasetamol ile birlikte nonsteroid antiinflamatuvarlar ve diğer antipiretikleri 115 hasta, SSS (Santral sinir sistemi) ilaçları 103 hasta almıştı. Santral sinir sistemi ilaçlarından ise en çok antipsikotikler 19 yer almaktaydı. İlaçlar ve etken maddeler tek olarak incelendiğinde ise sırasıyla en sık parasetamol 67 ve antipiretikler 35 hasta olarak izlenmiştir. Bu veriler göstermiştir ki toplumda en sık tüketilen ilaçlar SSS ilaçları, parasetamol ve antipiretiklerdir (Tablo2).

Zehirlenme olguları sıklıkla asemptomatik olarak başvurmuşlardır (191 hasta), semptomatik hastalarda en sık bulgu bulantı kusma (50 hasta) olarak izlenmiş, 13 hastada ani bilinç kaybı ve 3 hastada bayılma izlenmiştir (Tablo3).

Yoğun bakım ünitesine en sık yatırılma nedeni Ulusal Zehir Danışma Merkezi önerileri doğrultusunda vital bulgu takibi (376 hasta) olarak saptanmıştır. Hastalara sıvı ve destek tedavileri yanında, spesifik antidot tedavisi 86, extracorporeal tedaviler 3, mekanik ventilasyon 2 ve mide yıkanması 1

hastaya uygulanmıştır. Mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması, çoğunlukla acil polikliniklerde yapıldığından toplam hasta sayısı ile kıyaslandığında daha az olduğu gözle çarpılmaktadır. Extracorporeal tedavi olarak; karbamezepin

zehirlenmesi nedeni ile izlenen bir hastaya hemodiyalizasyon, kolşisin zehirlenmesi nedeni ile izlenen 2 olguya ise plazmaferez uygulanmıştır (Tablo 4).

Tablo 2. Zehirlenmeye neden olan maddeler

ilaçlar	n (%)		n (%)
SSS ilaçları	103(18,5)	KVS-Antihipertansif ilaçlar	62(11,11)
* Antipsikotikler	19(3,40)	* Antihipertansifler	12(2,15)
* Risperdal	11(1,97)	*Angiotensin koverting enzim inhibitörleri	13(2,32)
* Trisiklik antidepressanlar	17(3,04)	* Antiaritmikler	3(0,54)
* Antiepileptikler	17(3,04)	* Beta blokerler	18(3,22)
* Antidepressanlar	16(2,86)	* Kalsiyum kanal blokerleri	6(1,07)
* Serotonin geri alım inhibitörleri	9(1,61)	* Digital	2(0,35)
*Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar	4(0,72)	* Vazodilatörler	3(0,54)
* GABA analogları	5(0,89)	* Diüretikler	3(0,54)
* Kloral hidrat	5(0,89)	* Coumadin	2(0,35)
Paracetamol-Antipiretikler-NSAİİ	115(20,61)	Diğer ilaçları	119(21,32)
Paracetamol-Antipiretikler-NSAİİ	115(20,61)	Diğer ilaçları	119(21,32)
* Paracetamol	67(12,00)	* Demir	17(3,04)
* Non steroid antiinflamatuar ilaçlar	35(6,27)	*Gastrointestinal sistem ilaçları	9(1,61)
* Aspirin	7(1,25)	* Kas gevşeticiler	7(1,25)
* Migren ilaçları	6(0,75)	* Psödoefedrin	14(2,51)
		* Ürikoliz	2(0,35)
		* Sildenafil	4(0,72)
		* Bronkodilatör tablet	8(1,43)
		* Kolşisin	12(2,15)
		* Antiemetikler	12(2,15)
		* Vitamin-Mineral	6(1,07)
		* Burun spreyi	2(0,35)
		* Antibiyotikler	8(1,43)
		* Kafein	4(0,72)
		* Antihistaminik	14(2,51)
Endokrin sistem ilaçları	30(5,37)		
* Oral Kontraseptifler	5(0,89)		
* Diyabet ilaçları	6(0,75)		
* Siproteran asetat	1(0,18)		
* Anti tiroid	2(0,35)		
* Tiroxin	8(1,43)		
* PRL inh (Prolaktin inhibitörü)	6(1,07)		
* Rocaltrol	1(0,18)		
* Alfa lipoik asit	1(0,18)		
Böcek-Tarım ilaçları	29(5,19)	Koroziv maddeler ve Tiner	19(3,40)
* Organofosfat	8(1,43)	* Koroziv maddeler	8(1,43)
* Organofosfat dışı tarım ilacı	14(2,51)	* Tiner	11(1,97)
* Kene ilacı	7(1,25)		
İlaç dışı maddeler	39(6,98)	Bilinmiyor	42(7,52)
* Siyanür (Kayısı, Badem Çekirdeği)	7(1,25)	* Bilinmiyor	42(7,52)
* Karbon monoksit	4(0,72)		
* Civa Zehirlenmesi	1(0,18)		
* Benzin	1(0,18)		
* Güçlendirici çikolata	1(0,18)		
* Fare zehiri	16(2,86)		
* Hint yağı tohumu	3(0,54)		
* Ot yeme (Antikolinergik etki)	2(0,35)		
* Tütün	2(0,35)		
* Şampuan – Diş macunu	2(0,35)		

301(%64,3) zehirlenme olgusunun spesifik antidotu mevcut olmayıp sadece genel bulgu, ilacın vücutta neden olabilecek yan etkiler ve bulgulara yönelik takip yapılmış. Zehirlenmeye neden olan 166 (%35,5) ilacın ve maddenin spesifik antidotu mevcut olup bunlardan semptomatik olan 86 hastaya antidot tedavisi verilmiştir. Parasetamol zehirlenmesi nedeni ile izlenen 49 hastaya N-asetilsistein, kayısı çekirdeği yenmesi sonucu siyanür entoksikasyonu gelişen 7

hastaya siyanokobalamin (cyanokit), organofosfat ile zehirlenen 9 hastaya pralidoxim ve atropin ve metoklopropamid alımı sonrası distonik reaksiyon gelişen 12 hastaya biperiden uygulanmıştır. Spesifik antidotu olmayan ilaç kullanan diğer 301(%64,3) hasta sadece genel durum, vital bulgular ve olası yan etkiler yönünden izlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 3. Başvuru sırasında semptomlar

	n (%)
Asemptomatik	191(40,8)
Bulantı kusma	50(10,7)
Karın ağrısı	15(3,2)
Uykuya meyil	28(6,0)
Halsizlik	15(3,2)
Baş dönmesi	4(0,9)
Bilinç kaybı	13(2,8)
Bayılma	3(0,6)
Huzursuzluk	10(2,1)
Nefes darlığı	10(2,1)
Diğer	129(27,6)

Yoğun bakım ünitesine gelmeden önce 243(%51,9) hastaya aktif kömür verilmiş, 196(%41,9) hastaya aktif kömür verilmemiş, 230(%49,1) hastaya mide lavajı yapılmış, 211(%45,9) hastaya mide lavajı yapılmamış. Yoğun bakım ünitesine gelmeden önce sevk edildikleri merkezlerde veya acil serviste 243(%51,9) hastaya aktif kömür verilmiş, 230(%49,1) hastaya mide lavajı yapılmıştı (Tablo 4). Hastaların PYBÜ'nde izlenme endikasyonları, zehirlenmeye yol açan ilacın olası yan etkileri bağlamında Ulusal Zehir Danışma Merkezi önerileri doğrultusunda ve başvuru sırasındaki klinik bulgularına göre değerlendirildiğinde 215(%45,9) hastanın vital bulgu takibi, 100(%21,4) hastanın bilinç bozukluğu takibi, 23(%4,9) hastanın metabolik bozukluklar (Kan şekeri, hipo/hipernatremi, hipo/hiperkalsemi) takibi, 76(%16,2) hastanın hemodinamik izlem ve 12(%2,6) hastanın solunum yetmezliği nedeni ile yatırıldığı tespit edilmiştir. Hastaların 172(%36,75)'si 12-24 saat, 246(%52,25)'si 25-72 saat, 50(%10,6)'si ise 72 saatten fazla süre ile yoğun bakımda takip edilmiştir.

Tablo 4. PYBÜ'ne yatırılma nedenleri ve verilen tedaviler

	n (%)
Mide lavajı + Aktif Kömür verme	1(0,2)
Takip	376(80,3)
Antidot verme	86(18,4)
Mekanik ventilasyon	2(0,4)
ExtraKorporal tedaviler	3(0,6)
Total	468(%100)

Tartışma

Zehirlenme olguları çocuk yaş gurubunda önlenabilir morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Ülkemizde çoğu ilde yapılan çocukluk çağı zehirlenmeleri ile ilgili çalışmalarda olguların 0-5 yaş grubunda pik yaptığı izlenmiştir. Türk Hij Den Biyol Dergisi 2009 Özel Sayısında yayınlanan, Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporunda Türkiye'deki tüm zehirlenme olgularının yaklaşık %60'ının 18 yaş altında olduğu bildirilmiştir. On beş-on dokuz yaş grubunda intihar amaçlı zehirlenme olgu sayısı daha fazla iken 2-3 yaş çocuklarda ise kaza ile zehirlenmelerin daha sık olduğu belirtilmiştir (1). Nazan ÜT ve arkadaşlarının yayınladığı Çocuk Yoğun bakım ünitesinde takip edilen zehirlenme olgularının geriye dönük değerlendirilmesi

isimli çalışmada 81 hasta 0-5 yaş, 77 hasta 12 yaş üstü grupta yer aldığı belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda 183 hasta 1-3yaş, 305 hasta 12 yaş üstü grupta yer almaktaydı. Kız/Erkek oranı incelendiğinde Nazan ÜT ve arkadaşlarının yayınında 1,6 oranında bulunmuş, Meda K ve arkadaşlarının yaptığı Çocuk acil servisine getirilen zehirlenme olgularının değerlendirilmesi isimli makalede bu oran 0,90 olarak tespit edilmiş, bizim çalışmamızda ise bu oran 1,23 olarak tespit edilmiştir(5,6). Bizim çalışmamızda 183 hasta 1-3yaş, 305 hasta 12 yaş üstü grupta yer almaktaydı.

Zehirlenme olguları nedenlerine göre incelendiğinde en çok kaza nedenli zehirlenmeler (%67,3) görülmüş, öz kıyım amaçlı zehirlenmeler daha çok adolesan dönemde ve kız çocuklarında, kaza ile zehirlenmeler ise daha çok 1-8 yaş çocuklarda ve erkek çocuklarda görülmüştür. Mevsimlere göre dağılıma bakıldığında çoğunlukla ilkbahar ve yaz aylar vaka yoğunluğu gözlenmiştir(4,7). Yaz mevsiminde okulların tatil olması, açık hava nedeniyle ebeveynlerin kış aylarındaki gibi çocuklarla daha yakın ortamda bulunmaması çocukların kazaya maruz kalma ihtimalini arttırdığı kanaatini uyandırmıştır. Bizim çalışmamızdaki bu veriler incelediğimiz birçok literatür ile örtüşmektedir.

Acil servise başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmada zehirlenme nedenlerinin ilaçlardan (%32,5) çok ilaç dışı etkenlerin olduğu (%67,5) tespit edilmiştir. İlaç olarak ensik parasetamol, ilaç dışı neden olarak ensik karbonmonoksit zehirlenmeleri tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %76,7'si ilaçlarla zehirlenmiştir.

Yapılan pek çok çalışmada ilaç alınma bağlı zehirlenmelerin ensik santral sinir sistemi hastalıklarında kullanılan ilaçlar ile oluştuğu tespit edilmiştir (8,9,10). Ancak etken madde olarak nonsteroid antiinflamatuvar ajanların saptandığı çalışmalarda mevcuttur (11,12,13). Bizimde hasta grubumuzda ensik alınan ilaç grubunu santral sinirsistemi ilaçları oluşturmakta idi, bu grup içinde de en sık antipsikotikler etken olarak saptanmıştır. Bölgemizdeki sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi, akraba evliliklerinin fazla olması ve psikotik hastalıklarda genetik geçişin rolünün olması, eğitim düzeyindeki düşüklük bu ilaç grubunun en sık zehirlenme etkenlerinden olmasını açıklamaktadır.

Yapılan pek çok çalışmada doğrudan ilaç etken maddesi olarak parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvarlar en sık izlenmiştir. Ülkemizde Antipiretiklerin kolay ulaşılabilir ve temin edilebilir olması ve ayrıca ilaçların çocukların erişebileceği yerlerde muhafaza edilmesi nedeniyle parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla zehirlenme vakalarında artış olduğu kanaati oluşmuştur.

Çalışmamızda ilaç dışı zehirlenme etkenleri içerisinde en çok koroziv madde ve kayısı çekirdeği yeme (Siyanürentoksikasyonu) ile karşılaşmaktadır. Doğalgaz kullanımlarının artması oral yolla ilaç alımı ve diğer zehirlenme vakalarının oransal olarak arttığı kanaati oluşmuştur.

Çocuk Yoğunbakım ünitesinde takip edilen zehirlenme olgularında ortalama yatış süreleri 0.5-1,9 gün, hastanede ortalama kalış süresi 3,3 gün olarak bildirilmiştir (4,14). Alttı yatan hastalığı olan hastalarda yoğun bakımda ortanca kalış

süresi 3 gün (1-131 gün) iken altta yatan hastalığı olmayanlarda 2 gün (1-62 gün)'dü (4). Genel olarak zehirlenme olgularının hastanede yatış süreleri 12 saat ile 25 gün arasında değişmektedir (7,11). Çalışmamızda olguların çocuk yoğun bakımda yatış süreleri ortalama $1,7 \pm 1,09$ gün hastanede ortalama kalış süresi 4,2 gün olarak saptanmış ve diğer çalışmalar ile paralellik göstermiştir.

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde zehirlenme nedeni ile en sık uygulanan işlem aktif kömür uygulaması iken (%28.3), entübasyon oranını kaza ile zehirlenmelerde %5 olarak, kasıtlı zehirlenmelerde %20 olarak bildirilmiştir (4,14). Acil servise zehirlenme olguları değerlendirildiğinde ise aktif kömür uygulama oranında belirgin artış tespit edilmektedir (%52,2-%55) (13,15). Zehirlenme olgularına uygulanan tedavilerin değerlendirildiği başka bir çalışmada mide lavajı acil servise başvuran olguların %46.4'üne, antidot ise hastaların %1'ine uygulanmıştır (5). Çalışmamızda yoğun bakıma gelmeden önce acil serviste aktif kömür verilme oranı %51,9, mide lavajı yapılma oranı %49,1 olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde mide lavajı yapılmamış, acil serviste aktif kömür verilen 3 hastaya tekrar dozda aktif kömür verilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda acil servise başvuran çocuklarda zehirlenmelere bağlı ölüm oranları %0-5,4 arasında değişmektedir (4,15,16,17,18). İngiltere'de çocuk yoğun bakım ünitesine yatan zehirlenme olgularının değerlendirildiği bir çalışmada mortalite oranı %0,4 olarak saptanırken Hindistan'da çocuklarda yapılan bir diğer çalışmada %8,9 olarak saptanmıştır (19,20). Çocuk yoğun bakım ünitemizde bu çalışma grubuna alınan hastaların izlendiği 3 yıllık süreçte bu nedenle hiçbir hasta kaybedilmemiştir.

Zehirlenme olguları alış amaçlarına göre incelendiğinde kaza ile alımlar daha çok 1-8 yaş çocuklarda görülmüş, özkıyım amaçlı zehirlenmeler ise daha çok 12 yaşından büyük olan kız çocuklarında görülmüştür. Özkıyım amaçlı olan zehirlenmeler daha çok adolesan yaşlarda izlenmiş ve bunların tamamına (111 hasta) Çocuk Psikiyatrisi konsültasyonu yapılmış ve bu çocuklardan 96'sına psikiyatri poliklinik kontrolü istenmiştir. Bu hastaların 59 hastaya psikiyatrik hastalık tanısı konulmuş 55 hastaya ilaç tedavisi başlanmıştır. Psikiyatri poliklinik kontrolü önerilen hastaların sadece 22'si kontrole gelmiştir. Bunun sosyoekonomik, kültürel birçok nedeni olduğu değerlendirilmeye birlikte bu incelemeler çalışmanın konusu dışındadır. Sosyal çalışmalar ve destek projeleri geliştirilerek ailelerin duyarlılıklarının ve bilgi düzeylerinin artırılması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç

Tüm dünya ve ülkemizde yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar çocukluk çağında önlenebilir mortalite ve morbidite nedeni olan zehirlenmeler acil servis ve yoğun bakım başvurularında önemli yere sahiptir. Bu doğrultuda kaza ile zehirlenmelerin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Teknoloji alanında gelişmeler ile birlikte günlük hayatımıza ve evlerimize pek çok doğal olmayan madde (ilaç dahil) girmiştir. Zehirlenme olgularının yaşları incelendiğinde en sık 3 yaş altı

grubun olduğundan zehirlenmeye neden olabilecek ilaç ve kimyasal maddelerin yeterince güvenilir ortamlarda saklanmadığı izlenmiştir. Yaşam alanları zehirlenmeler için büyük bir kaynak oluşturmakta, bu nedenle deterjan ve ilaçlar gibi maddelerin kilitli yerlerde saklanması ve toplumun bu konudaki farkındalığının artırılması gibi zehirlenmeleri önleyici tedbirlerin alınması gerekmektedir. Öz kıyım nedeniyle zehirlenmelerin kız çocuklarında fazla görülmesi, kız çocuklarının aile, okul ve toplumsal olaylar gibi etkenlerden daha fazla etkilendiklerini göstermektedir. Ayrıca zehirlenme olgularının önemli bir kısmını oluşturan adolesan çağındaki çocuklar ve özellikle kız çocuklarının, onları bu duruma sevk eden nedenler bağlamında ele alınması, sosyokültürel ve sosyoekonomik çalışmalar sonucunda iyileştirmeler yapılması gerekmektedir.

Etik onam: Çalışma için Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İyi klinik Uygulamalar Etik kurulunda onay alınmıştır (Tarih:05/10/2018 – sayı: 2018/149).

Yazar Katkıları:

Konsept: M.N.T., M.K.

Literatür Tarama: M.N.T., M.K.

Tasarım: M.N.T., M.K.

Veri toplama: M.N.T., M.K.

Analiz ve yorum: M.N.T., M.K.

Makale yazımı: M.N.T., M.K.

Eleştirel incelenmesi: M.N.T., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.



Kaynaklar

- Özcan N, İkinçioğulları D. Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporu Özeti. Türk Hij Den Biyol Derg. 2009;66 (ÖzelSayı3):29-58.
- Karaarslan B, Turla A, Aydın B. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başvuran koroziv madde zehirlenmeleri. Van Tıp Dergisi 2007; 14: 109-13
- Resul Y, Süleyman EA, Ali G. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Edilen Zehirlenme Vakalarının Retrospektif Değerlendirmesi. Pediatr Pract Res 2017; 5(2):19-26.
- Nazan Ü T, Adem D, Başak N A. Çocuk Yoğun bakım ünitesinde takip edilen zehirlenme olgularının geriye dönük değerlendirilmesi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2016;3; 21-6
- Meda K, Başak A, Füsün G, Selim K, Türkan P. Çocuk acil servisine getirilen zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 68-7
- Havva NP, Elif YÇ, Şamil H, Mesut K, Emel S1, Emine P, Gonca Y. Hastanemiz Çocuk Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J Pediatr Dis. 2011; 5(1): 29-35
- Özcan T, Tosun A, İnan G, Yendur G, Özbek E, ve ark. Hastanemize başvuran zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2002;3:5-8.
- Türkmenoğlu Y, Gümüšoğlu Akşahin B, Sarıtaş Ü, Yılmaz B, Arat C, ve ark. Çocukluk çağı zehirlenmelerine yeniden bakış. Okmeydanı Tıp Derg. 2015;31:82-91.

9. Manzar N, Saad SM, Manzar B, Fatima SS. The study of etiological and demographic characteristics of acute household accidental poisoning in children--a consecutive case series study from Pakistan. *BMC Pediatr.* 2010(3);10:28.
10. Lamireau T, Llanas B, Kennedy A, Fayon M, Penouil F, Favarell-Garrigues JC, Demarquez JL. Epidemiology of poisoning in children: a 7-year survey in a paediatric emergency care unit. *Eur J Emerg Med.* 2002;9(1):9-14.
11. Akbay – Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003;46:103-13.
12. Türkmenoğlu Y, Gümüšoğlu Akşahin B, Sarıtaş Ü, Yılmaz B, Arat C, ve ark. Çocukluk çağı zehirlenmelerine yeniden bakış. *Okmeydanı Tıp Derg.* 2015;31:82-91.
13. Andiran N, Sarıkayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turk J Pediatr.* 2004;46(2):147-52.
14. Even KM, Armsby CC, Bateman ST. Poisonings requiring admission to the pediatric intensive care unit: A 5-year review. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(5):519-24.
15. Ozdemir R, Bayrakci B, Tekşam O, Yalçın B, Kale G. Thirty-three-year experience on childhood poisoning. *Turk J Pediatr.* 2012;54:251-9.
16. Soyucen E, Aktan Y , Saral E, Akgün N, Numanoğlu A U. Retrospective analysis of childhood poisoningin sakarya region. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006;49:301-6.
17. Kondolot M, Akyıldız B, Görözen F , Kurtoğlu S, Patıroğlu T. Çocuk acilsevisine getirilen zehirlenmeolgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2009; 52: 68-74.
18. Öner N, Vatansever Ü, Turan Ç, Okutan Ö, Şimşek A, ve ark. Çocuklarda sık görülen zehirlenmelerden biri: Amitriptilin zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatri.* 2004;13:123-8.
19. Jayashree M, Singhi S. Changing trends and predictors of outcome in patients with acute poisoning admitted to the intensive care. *J Trop Pediatr.* 2011;57(5):340-6.
20. Jaiprakash H, Sarala N, Venkatarathnamma PN, Kumar TN. Analysis of different types of poisoning in a tertiary care hospital in rural South India. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(1):248-50.

Covid-19 Pandemi Sürecinde Çocuklarda El Ezama Sıklığının Araştırılması

Investigation of the incidence of Hand Eczema in Children During the Covid-19 Pandemic

Velat ÇELİK¹ , Hüseyin TANRIVERDİ² ¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Adıyaman, TÜRKİYE²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Coronavirüs Hastalığı-2019 salgınında bulaşmayı önleyici tedbirlerin başında el temizliği gelmektedir. Sık sabun kullanımı ve el yıkama cilt hasarına yol açarak el egzamasına yol açabilir. Çalışmamızın amacı, Coronavirüs Hastalığı-2019 salgını sırasında çocuklarda el egzaması sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırmaktır.

Materyal ve metod: Çalışmamız, çevrimiçi anket kullanılarak yapılan kesitsel bir araştırmadır. Adıyaman ilinde ikamet eden çocukların ailelerine, kendilerinin dolduracakları çevrimiçi anket dağıtıldı. Anket, Coronavirüs Hastalığı-2019 pandemi öncesinde ve pandemi döneminde el egzaması ile ilişkili semptomlar ve risk faktörleri hakkında sorular içeriyordu. El egzaması ilişkili semptomları sorgulamak için şu bulguların varlığı sorgulandı: Kuruluk, kaşıntı, kızarıklık, pullanma/kabuklanma, ağrı/yanma, sulanma. Bu bulgulardan herhangi biri varsa el egzaması ile ilişkili semptomlar var olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 133 çocuk ve annesi katıldı. Çocukların yaş ortancası 12 (çeyrekler arası aralık=5-14,5) yılı ve %50,4'ü kız, %49,6'sı erkek idi. Coronavirüs Hastalığı-2019 pandemisi sonrası el egzaması ile ilişkili semptomların sıklığı çocuklarda %14,4'den %29,7'ye, annelerde %32,3'ten 46,6'ya yükselmişti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,007$). Çocuklardaki risk faktörlerini belirlemek için el egzaması ile ilişkili semptomlar olan ve olmayan çocuklar karşılaştırıldı. El egzaması ilişkisi semptomları olan çocukların annelerinde el egzaması ile ilişkili semptomlar daha yüksek oranda vardı ($p<0,001$), anneleri herhangi bir işte daha yüksek oranda çalışıyorlardı ($<0,001$) ve çocuklar daha yüksek oranda el dezenfektanı kullanmışlardı ($p=0,013$). Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı çıkan bu üç faktör, çok değişkenli lojistik regresyon testi ile karşılaştırıldığında, sadece annede el egzaması ile ilişkili semptomlar bulunması, çocuklarında el egzaması ile ilişkili semptomlar bulunması için bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p<0,001$; odds oranı=30,42; güven aralığı=5,41-170,99).

Sonuç: Çalışmamızda, Coronavirüs Hastalığı-2019 salgını döneminde çocuklarda ve annelerinde el egzaması ile ilişkili semptomlar sıklıklarının arttığını bulduk. Çocuklarda el egzaması ile ilişkili semptomlar sıklığında artış için, annede el egzaması ile ilişkili semptomlar bulunması bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Ebeveyn ve çocukların el egzaması konusunda birlikte eğitilmesi ve el egzaması gelişmesini önleyici stratejilerin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Çocuk, El egzaması, El yıkama

Abstract

Background: Hand cleaning is one of the most critical preventive methods against Coronavirus Disease-2019 cross-transmission. Frequent use of soap and hand washing can cause skin damage and lead to hand eczema. The aim of our study is to investigate the incidence of hand eczema in children and associated factors during the Coronavirus Disease-2019 pandemic.

Materials and Methods: We distributed a self-administered online survey to the families of the children in Adıyaman, Turkey. The survey included questions about hand eczema-associated symptoms and risk factors before and during the Coronavirus Disease-2019 pandemic. In order to question the hand eczema-associated symptoms, the presence of the following findings was questioned: Dryness, itching, erythema, desquamation, pain/burning, oozing. A participant was included in the hand eczema-associated symptoms group if he/she reported one or more these symptoms.

Results: One hundred thirty-three mothers answered the survey. The median age of the children was 12 (interquartile range=5-14.5) years, and 50.4% of the children were girls and 49.6% were boys. During the COVID-19 pandemic, the incidence of hand eczema-associated symptoms increased from 14.4% to 29.7% in children and from 32.3% to 46.6% in mothers ($p<0.001$ and $p=0.007$, respectively). Children with and without hand eczema-associated symptoms were compared to determine risk factors for occurrence of hand eczema-associated symptoms in children. The hand eczema-associated symptoms in the mothers, employed mothers and use of hand disinfectant were higher in the children with hand eczema-associated symptoms group ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p=0.013$, respectively). Then these three factors, which were statistically significant in univariate analyzes, were compared with the multivariate logistic regression test. The presence of hand eczema-associated symptoms in the mother was found to be only independent risk factor for the presence of hand eczema-associated symptoms in her children ($p<0.001$; odds ratio=30.42; confidence interval=5.41-170.99).

Conclusions: In our study, we found that the incidence of hand eczema-associated symptoms in children and their mothers increased during the Coronavirus Disease-2019 pandemic. Maternal hand eczema-associated symptoms were found to be only independent risk factor for increased incidence of hand eczema-associated symptoms in children. Proper education and preventive strategies for hand eczema are needed for both parents and children.

Key Words: Children, Covid-19, Hand eczema, Hand washing

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Hüseyin TANRIVERDİ

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Ek 2 Hizmet Binası, Yunus Emre Mah. Atatürk Bulvarı Yan yolu No :380 Merkez / Adıyaman Posta kodu: 02100, TÜRKİYE

E-mail: tpharran@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 03.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1133179

Çalışmamız 44. Pediatri Günleri ve 23. Pediatri Hemşireliği Günleri'nde sözlü sunum olarak kabul edilmiş olup 20.4.2022 tarihinde çevrimiçi olarak sunulmuştur.

Giriş

Coronavirüs hastalığı-19 (Covid-19), dünya çapında yayılmaya devam eden küresel bir pandemiye neden oldu. Başından itibaren enfeksiyonun bulaşmasından ve yayılmasından korunmada en önemli etmenlerden biri hijyen kurallarına uymaktı. Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın yayılımını önlemek için uygun kişisel koruyucu ekipman kullanmayı ve ellerin düzenli olarak sabun ve su ile yıkanmasını önerdi (1). Sık sabun ve dezenfektan kullanımı cilt hasarına ve epitel bariyer bozulmasına yol açarak el egzamasına sebep olabilir (2). El egzaması, kuruluk ve kaşıntı gibi hafif bulgularla seyredebileceği gibi, ellerde derin yerleşimli veziküller, çatlaklar ve kanama gibi şiddetli bulgularla da ortaya çıkabilir. Şiddetli el egzaması ağrıya yol açabilir, bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir (3). Zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmezse el egzaması zamanla daha da şiddetlenebilir (4).

Yapılan araştırmalarda Covid-19 pandemisi sürecinde başta sağlık çalışanlarında olmak üzere, genel popülasyonda el egzama sıklığının arttığı bildirilmiştir (4-6). Ancak çocuklarda pandemi döneminde el egzama sıklığı konusunda veriler eksiktir.

Çalışmamızın amacı, Covid-19 salgını sırasında çocuklarda el egzaması sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız, çevrimiçi anket kullanılarak yapılan kesitsel bir araştırmadır. 25.06.2020-25.07.2020 tarihleri arasında Adıyaman ilinde ikamet eden çocukların ailelerine, kendilerinin dolduracakları çevrimiçi anket mesaj olarak gönderildi. Ankette çocuğun yaşı, cinsiyeti, annenin yaşı, annenin mesleği gibi demografik veriler ile birlikte Covid-19 pandemi öncesinde ve pandemi döneminde çocuklarda ve annelerinde el egzaması ile ilişkili semptomlar (EEİS) sorgulandı. El egzaması ilişkili semptomları sorgulamak için ellerde şu bulguların varlığı sorgulandı: Kuruluk, kaşıntı, kızarıklık, pullanma/kabuklanma, ağrı/yanma, sulanma. Bu bulgulardan herhangi biri varsa "EEİS var" olarak kabul edildi. El egzaması ilişkili semptomların gelişiminde ilişkili olabilecek faktörleri belirlemek için çocukta alerjik hastalık varlığı, annenin çalışıp çalışmadığı, annede EEİS varlığı, evde sigara içen varlığı, çocuğun el yıkama sıklığı, el dezenfektan ve nemlendirici kullanımı sorgulandı.

Verilerin istatistiksel analizi Windows için IBM SPSS, V.25.0 (IBM, Armonk, New York, ABD) kullanılarak yapıldı. Risk faktörleri ile el egzaması arasındaki olası ilişkiler, parametrik olmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi ile değerlendirildi. Ek olarak, Covid-19 pandemi öncesi ve sonrası EEİS varlığı McNemar testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizlerle tanımlanan olası faktörler, bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 133 çocuk ve annesi katıldı. Çocukların 60'ı kız

(%50,4), 59'u erkekti (%49,6) Çocukların yaş ortancası 12 (IQR=5-14,5) yıl idi. Covid-19 salgını sonrası EEİS'lerin sıklığı çocuklarda %14,4'den %29,7'ye, annelerde %32,3'ten %46,6'ya yükselmişti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,01$) (Tablo 1). Çocuklarda EEİS varlığı ile ilişkili faktörlerini belirlemek için EEİS olan ve olmayan çocuklar karşılaştırıldı. El egzaması ilişkili semptomları olan çocukların annelerinde EEİS daha yüksek oranda vardı ($p<0,001$); anneleri herhangi bir işte daha yüksek oranda çalışıyorlardı ($<0,001$) ve çocuklar daha yüksek oranda el dezenfektanı kullanmışlardı ($p=0,01$). İstatistiksel olarak anlamlı çıkan bu üç faktör, çok değişkenli lojistik regresyon testi ile karşılaştırıldığında sadece annede EEİS bulunması, çocuklarında EEİS bulunması için bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p<0,001$; Odds oranı=30,42; güven aralığı=5,41-170,99) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda, Covid-19 salgını döneminde çocuklarda ve annelerinde EEİS sıklıklarının arttığını bulduk. Annenin çalışıyor olması, çocuğun el dezenfektanı kullanıyor olması ve annede EEİS bulunması; EEİS bulunan çocuk grubunda istatistiksel olarak fazla idi. Çocuktaki EEİS için sadece annede EEİS bulunması bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Pandeminin başlangıcında, Covid-19 enfeksiyonuna karşı geliştirilmiş bir ilaç ve aşı yoktu. Bu hastalığın bulaşmasını ve yayılmasını önlemenin en önemli yolu el temizliği ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı idi. Pandemi ile en ön safta çalışan sağlık çalışanları, hijyen önlemlerine en çok dikkat etmesi gereken gruptu. Böyle olunca daha pandemiyin ilk aylarından itibaren sağlık çalışanlarında el egzaması artışı dikkat çekti (6-8). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarında el egzaması sıklığının %6,6'dan %11,7'ye çıktığı, el egzaması ilişkili semptomların sıklığının %39,5'ten %79,3'e çıktığı görülmüştür (5). El yıkama sıklığında artış, çalışma sürelerini uzun olması, uzun süre eldiven giymek ve el dezenfektanları kullanımı sağlık çalışanlarında el egzaması sıklığında artış için belirlenmiş olan risk faktörleridir (2, 4-6, 9, 10).

Pandemi sürecinde sağlık çalışanı dışı popülasyonda da el temizlik alışkanlıkları arttığı için, normal popülasyonda da el egzaması sıklığındaki artış dikkat çekti (4, 11, 12). Tehasatian ve ark. pandemi döneminde el yıkama sıklığı %90 artmış olduğunu raporlamışlardır (4). El yıkama sıklığının fazla olması, fazla sabun, el dezenfektanı ve eldiven kullanımı, kişisel atöpi yükü, daha öncesinde el egzamasının bulunması normal popülasyonda el egzaması gelişimi için raporlanmış risk faktörleridir (4, 11, 12).

Pandemi sürecinde çocuklarda el egzaması prevalansı durumu sadece Danimarka'da yapılan çalışmalarda araştırılmıştır (13-15). Danimarka'da el egzaması sıklığı, okula giden çocuklarda pandemi öncesi %6,5 iken pandemi döneminde %50,4'e kadar yükselmiştir (14). Yine Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada, kreşe giden çocuklarda pandemi öncesi el egzaması sıklığı %7 iken, pandemi sonrası el egzaması sıklığı %38,3'e yükseldiği gösterilmiştir (15). Çocukta önceden atopik dermatit tanısı bulunması, kız cinsiyet, sık el yıkamak, el

dezenfektanı kullanımı ve büyük yaş; çocuklarda el egzaması gelişmesine yol açan risk faktörleri olarak belirlenmiştir (13-15). El dezenfektanı kullanımı, Covid-19 bulaşmasına karşı kullanılan başlıca önlemlerdendir ve pandemi dönemde sık kullanılmaya başlanmıştır (16). Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde el dezenfektan kullanımı çocuktaki EEİS varlığı ile ilişkili bulunmuştu ancak çok değişkenli lojistik regresyonda bağımsız bir risk faktörü olmadığını bulduk. Yapılan çalışmalarda sık el yıkamanın el egzaması gelişiminde daha fazla risk taşıdığı, alkol bazlı el dezenfektan kullanımının riskli olmadığı raporlanmış ve sık el temizliği gereken durumlarda alkol bazlı el

dezenfektanlarının kullanılabilmesi belirtilmiştir (5, 17-19). Önceki çalışmalarda çocuklarda el egzaması risk faktörleri araştırılırken annelerdeki el egzama varlığı sorgulanmamıştır. Bizim çalışmamızda annedeki EEİS varlığı çocuktaki EEİS varlığı için tek bağımsız risk faktörüydü. Biz çalışmamızda annedeki EEİS için risk faktörlerini sorgulamadık. Bulgularımız, anne ve çocuğun genetik olarak el egzamasına yatkın olmasına bağlı olabilir. Ayrıca annenin kendisinde el egzamasına yol açabilecek aşırı hijyen davranışlarını çocuğuna da uyguluyor olabilir ve bu davranış sorunları/ortak çevresel faktörler anne ve çocukta el egzaması gelişimine yol açıyor olabilir.

Tablo 1. Coronavirus-19 hastalığı pandemisi döneminde çocuklarda el egzaması ilişkili bulgulardaki değişim

Bulgular	Covid-19 pandemi öncesi		Covid-19 pandemi sonrası		p-değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
El egzaması ilişkili semptomlar	17 (14,4)	35 (29,7)	35 (29,7)	35 (29,7)	<0,001
Kuruluk	15 (11,5)	32 (24,1)	32 (24,1)	32 (24,1)	<0,001
Kaşıntı	3 (2,3)	11 (8,4)	11 (8,4)	11 (8,4)	0,02
Kızarıklık	2 (1,5)	9 (6,8)	9 (6,8)	9 (6,8)	0,04
Pullanma/kabuklanma	1 (0,8)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	0,25
Ağrı/yanma	0	0	0	0	Hesaplanamadı
Sulanma	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	Hesaplanamadı

Tablo 2. Çocukta el egzaması ilişkili bulguların görülmesine etki edebilecek faktörler

		EEİS olan		EEİS olmayan		p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş, yıl (IQR)		13 (9-15)	10,5 (1,95-14)			0,09
Cinsiyet (%)	Kız	53,6	52,4			0,52
	Erkek	46,4	47,6			
Annede egzama varlığı (%)	Var	94,3	29,6			<0,001
	Yok	5,7	70,4			
Annesinin mesleği (%)	Çalışmıyor	5,7	36,2			<0,001
	Çalışıyor	94,3	63,8			
Evde sigara içen (%)	Var	45,7	53,1			0,46
	Yok	54,3	46,9			
Çocukta alerjik hastalık (%)	Var	34,3	17,7			0,05
	Yok	65,7	82,3			
Çocuğun el yıkama sıklığı (%)	Asla	42,9	41			0,23
	Nadiren	37,1	20,5			
	Ara sıra	8,6	21,7			
	Sıklıkla	5,7	8,4			
El dezenfektanı kullanımı (%)	Her zaman	5,7	8,4			0,01
	Var	74,3	50			
Nemlendirici (%)	Yok	25,7	50			0,07
	Evet	60	41,5			
	Hayır	40	58,5			

EEİS: El egzaması ilişkili semptom, IQR: Çeyrekler arası aralık

Tablo 3. El egzaması ile ilişkili semptomlarla ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Faktör	p	OR (%95 CI)
Annenin ev hanımı olması	0,76	1,36(0,18-10,24)
Annede el egzaması ilişkili bulgu olması	<0,001	30,42 (5,41-170,99)
El dezenfektanı kullanımı	0,06	2,63 (0,95-7,29)

Sonuçlarımız toplumda el egzaması ve doğru el hijyeni konusunda eğitime ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bireylerin doğru el hijyeni konusunda eğitilmeleri, sık el yıkama gereken durumlarda alkol bazlı el dezenfektanlarını tercih etmeleri, el egzaması bulunması veya el egzamasına yatkınlık bulunması durumunda gliserin içeren alkol bazlı el

dezenfektanlarını tercih etmeleri, el nemlendiricileri kullanmaları el egzamasını önlemeye yönelik alınabilecek önlemlerden başlıcalarıdır (5).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Online bir anket çalışması olduğu için, cevap yanlılığı bulunabilir. Birebir muayene olmadığı için el egzaması tanısı kesin değildir. Sadece

Adıyaman ilinde yapıldığı için bulgularımız ülkemizin tamamına veya dünyaya genellenemez. Ülkemizde pandemi döneminde çocuklardaki el egzeması durumunu araştıran tek çalışma olması, çalışmamızın güçlü yanıdır.

Sonuç olarak pandemi döneminde çocuklarda ve annelerde EEİS oranları artmıştır. Çocuklardaki EEİS varlığı için en önemli risk faktörü annesinde de EEİS bulunmasıdır. Toplumda el egzeması durumunu görmek için daha geniş çaplı tarama yapılmalı, ebeveyn ve çocukları el egzeması konusunda birlikte eğitilmeli ve el egzeması gelişmesini önleyici stratejiler geliştirilmelidir.

Etik onam: Çalışmanın etik kurul izni, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:23/06/2020; karar sayısı: 2020/6-36).

Yazar Katkıları:

Konsept: V.Ç., H.T.

Literatür Tarama: V.Ç., H.T.

Tasarım: V.Ç., H.T.

Veri toplama: H.T.

Analiz ve yorum: V.Ç.

Makale yazımı: V.Ç., H.T.

Eleştirel incelenmesi: V.Ç., H.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan kaynak alınmamıştır.

Kaynaklar

1. WHO Interim guidance 19 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-carewhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-carewhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125). Accessed, May 31, 2020.
2. Singh M, Pawar M, Bothra A, Choudhary N. Overzealous hand hygiene during the COVID 19 pandemic causing an increased incidence of hand eczema among general population. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):e37-e41.
3. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis.* 2008;59(1):43-7.
4. Techasatian L, Thaowandee W, Chaiyarit J, Uppala R, Sitthikarnkha P, Paibool W, et al. Hand Hygiene Habits and Prevalence of Hand Eczema During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health.* 2021;12:21501327211018013.
5. Celik V, Ozkars MY. An overlooked risk for healthcare workers amid COVID-19: Occupational hand eczema. *North Clin Istanb.* 2020;7(6):527-33.
6. Erdem Y, Altunay IK, Aksu Cerman A, Inal S, Ugurer E, Sivaz O, et al. The risk of hand eczema in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: Do we need specific attention or prevention strategies? *Contact Dermatitis.* 2020;83(5):422-3.
7. Lin P, Zhu S, Huang Y, Li L, Tao J, Lei T, et al. Adverse skin reactions among healthcare workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: a survey in Wuhan and its surrounding regions. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):190-2.
8. Lan J, Song Z, Miao X, Li H, Li Y, Dong L, et al. Skin damage

- among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1215-6.
9. Hamnerius N, Ponten A, Bergendorff O, Bruze M, Bjork J, Svedman C. Skin Exposures, Hand Eczema and Facial Skin Disease in Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic: A Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(9):adv00543.
10. Jindal R, Pandhi D. Effect of Hand Hygiene Practices in Healthcare Workers on Development of Hand Eczema during Coronavirus-19 Pandemic: A Cross Sectional Online Survey. *Indian J Dermatol.* 2021;66(4):440-4.
11. Ahmed ZH, Agarwal K, Sarkar R. Hand Dermatitis: A Comprehensive Review with Special Emphasis on COVID-19 Pandemic. *Indian J Dermatol.* 2021;66(5):508-19.
12. Alkhalifah A. Risk factors for hand eczema in the general population of Saudi Arabia during the COVID-19 pandemic: An internet-based cross-sectional study. *JAAD Int.* 2022;6:119-24.
13. Borch L, Thorsteinsson K, Warner TC, Mikkelsen CS, Bjerring P, Lundbye-Christensen S, et al. COVID-19 reopening causes high risk of irritant contact dermatitis in children. *Dan Med J.* 2020;67(9).
14. Simonsen AB, Ruge IF, Quaade AS, Johansen JD, Thyssen JP, Zachariae C. High incidence of hand eczema in Danish schoolchildren following intensive hand hygiene during the COVID-19 pandemic: a nationwide questionnaire study. *Br J Dermatol.* 2020;183(5):975-6.
15. Simonsen AB, Ruge IF, Quaade AS, Johansen JD, Thyssen JP, Zachariae C. Increased occurrence of hand eczema in young children following the Danish hand hygiene recommendations during the COVID-19 pandemic. *Contact Dermatitis.* 2021;84(3):144-52.
16. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect.* 2016;92(3):235-50.
17. Yuksel YT, Sonne M, Norreslet LB, Gundersen G, Fazli MM, Agner T. Skin barrier response to active chlorine hand disinfectant-An experimental study comparing skin barrier response to active chlorine hand disinfectant and alcohol-based hand rub on healthy skin and eczematous skin. *Skin Res Technol.* 2022;28(1):89-97.
18. Balato A, Ayala F, Bruze M, Crepy MN, Goncalo M, Johansen J, et al. European Task Force on Contact Dermatitis statement on coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak and the risk of adverse cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e353-e4.
19. Stutz N, Becker D, Jappe U, John SM, Ladwig A, Spornraft-Ragaller P, et al. Nurses' perceptions of the benefits and adverse effects of hand disinfection: alcohol-based hand rubs vs. hygienic handwashing: a multicentre questionnaire study with additional patch testing by the German Contact Dermatitis Research Group. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):565-72.

Akut Koroner Sendrom ile Başvuran Hastalarda Çoklu Damar Hastalığı Oranlarının Akut Koroner Sendrom Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

Comparison of Multivessel Disease Rates According to Acute Coronary Syndrome Subtypes in Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome

Veysel TOSUN¹ , Halil FEDAI¹ 

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Akut koroner sendromlar (AKS), ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMİ), ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMİ) ve unstable anjina pectoris (USAP)' ten oluşan akut damar tıkanıklıkları ile seyreden hastalık grubudur. Bu yazımızda koroner anjiyografi yapılan hastalarda AKS türleri ile çoklu damar hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Temmuz 2019 ile Eylül 2022 tarihleri arasında AKS tanısı ile koroner anjiyografi yapılan 2048 hasta çalışmaya alındı. Hastaların epikrizlerinin yanında demografik özellikleri, lipit profili ve anjiyografi raporları incelendi. STEMİ, NSTEMİ ve USAP şeklinde 3 grup oluşturularak lipit profilleri ile kritik darlık olan damar sayıları kaydedildi.

Bulgular: 522 (%25.4) STEMİ, 1116 (%54.5) NSTEMİ ve 410 (%24.1) USAP hastası çalışmaya alındı. STEMİ grubu, NSTEMİ ve USAP grubuna göre daha gençti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.043$), sigara içme oranı daha yüksekti (sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.027$), daha yüksek LDL-K kolesterol değerlerine sahipti (sırasıyla $p=0.040$ ve $p<0.001$). Üç ve üzeri damar hastalığı NSTEMİ ve USAP gruplarına kıyasla en yüksek STEMİ grubunda saptandı (hepsi için $p<0.001$). LDL-K ve HbA1c değeri ile koroner tıkanıklık-darlık olan damar sayısı arasında zayıf ama pozitif anlamlı bir ilişki mevcuttu (sırasıyla $r:0.163$, $p<0.001$; $r:0.349$, $p<0.001$); HDL-K ile de negatif bir ilişki mevcuttu ($r:-0.111$, $p=0.001$).

Sonuç: STEMİ ile gelen AKS hastalarında çoklu damar hastalığının daha fazla olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Çoklu damar hastalığı, Anjiyografi, Revaskülarizasyon

Abstract

Background: Acute coronary syndromes (ACS) which is consist of ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina pectoris (USAP) are a group of diseases with acute vascular occlusion. In this article, we aimed to investigate the relationship between ACS types and multivessel disease in patients who underwent coronary angiography.

Materials and Methods: A total of 2048 patients with ACS who underwent coronary angiography between July 2019 and September 2022 were included in the study. Demographic characteristics, lipid profile and angiography reports of the patients were examined, as well as epicrisis. Lipid profiles and the number of vessels with critical stenosis- were recorded by forming 3 groups as STEMI, NSTEMI and USAP.

Results: 522 (25.4%) STEMI, 1116 (54.5%) NSTEMI and 410 (24.1%) USAP patients were included in the study. The STEMI group was younger than the NSTEMI and USAP group ($p<0.001$ and $p=0.043$, respectively), had a higher smoking rate ($p=0.043$ and $p=0.027$, respectively), had higher LDL-C values ($p=0.040$ and $p<0.001$, respectively). Three or more vessel disease was detected most in the STEMI group compared to the NSTEMI and USAP group ($p<0.001$, for all). There was a weak but positive significant correlation between LDL-C and HbA1c values and the number of vessels with coronary occlusion-stenosis ($r:0.163$, $p<0.001$; $r:0.349$, $p<0.001$, respectively). there was also negative correlation with HDL-C ($r:-0.111$, $p=0.001$).

Conclusions: Multiple vessel disease was found to be more common in ACS patients presenting with STEMI.

Key Words: Acute coronary syndrome, Multiple vessel disease, Angiography, Revascularization

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Veysel TOSUN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Bölümü, Yenice Bulvarı,
Eyyübiye, Şanlıurfa, TÜRKİYE.

E-mail: veyseltosun8810@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 14.11.2022

Kabul tarihi / Accepted: 05.12.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1204384

Giriş

Ateroskleroz arteriyel damar yatağında hastalığa yol açan patolojik bir süreçtir (1). Çocukluk çağında yağlı çizgilenmeler ile başlar ve yaş ilerledikçe bu yağlı çizgilenmelerde artış görülür, plak denilen yapıların gelişmesi ile ilerler (2). Patogeneizde birçok risk faktörü rol oynamaktadır ve bunlar içerisinde klinik olarak en önemlileri diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımıdır (3-6). Bu risk faktörlerinin uzun süreçte oluşturduğu plakların rüptürü veya stabilizasyonunun bozulması sonucunda akut bir klinik prezantasyon ile koroner damar tıkanıklıkları meydana gelmektedir. Akut koroner sendrom (AKS); unstabil anjina pektoris (USAP), ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMİ), ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMİ) ve ani kardiyak arrestin dahil olduğu; koroner arterlerde akut bir darlık-tıkanıklığın meydana geldiği hastalık grubunu tanımlamaktadır.

STEMİ ve NSTEMİ, klinik olarak daha ciddi bir hemodinamik bozukluğa yol açıp daha acil invaziv girişim gerektiren AKS tipleridir. Bu iki grupta çoklu damar hastalığı ile karşılaşma oranları daha yüksektir (7). USAP gibi kardiyak biyobelirteçlerde bozulma ve elektrokardiyografik (EKG) değişikliğinin görülmediği AKS tipi de sili bir klinikle prezante olmasından dolayı daha düşük bir mortalite ile seyretmesi beklenmektedir. Geçmişte yapılan otopsi çalışmalarında mortal seyreden USAP hastalarında, ciddi darlığa yol açan, sol ana koroner arter darlığına yol açan ve birden çok damarda tutulum gösteren aterosklerotik plaklar izlenmiştir (8). Daha önceden yapılmış çalışmalarda AKS alt tipleri ile koroner darlık bulunan damar sayısı arasında ilişkiyi araştıran çok az çalışma mevcuttur (9-11). Çalışmamızın amacı da kliniğimize AKS ile başvurup koroner anjiyografi (KAG) yapılmış olan hastaların AKS alt tipleri arasında kardiyovasküler risk faktörleri ve koroner darlık bulunan damar sayısı açısından farklılık olup olmadığını analiz etmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda, Temmuz 2019 ile Eylül 2022 yılları arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniğinde AKS nedeni ile hastaneye yatırılarak KAG yapılmış olan 28 ile 95 yaş aralığındaki 2048 hasta retrospektif olarak taranmış ve analiz edilmiştir. Akut koroner sendrom tanımlamaları ve hastalara uygulanan anjiyografik prosedür güncel kardiyoloji kılavuzlarına göre yapıldı. Hastalar klinik, EKG ve laboratuvar verileri dikkate alınarak USAP, NSTEMİ ve STEMİ olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır:

- 1) EKG' de en az iki komşu derivasyonda ST segment elevasyonunun izlendiği hastalar STEMİ hastaları olarak tanımlandı (12). Bu hastalarda kapı-balon zamanı 90 dakikanın altında idi.
- 2) EKG' de en az iki komşu derivasyonda ST segment elevasyonunun izlenmediği ancak dinamik ST segment değişikliğinin yanında kardiyak biyobelirteçlerde yükselmenin izlendiği hastalar NSTEMİ hastaları olarak tanımlandı (13).

Bu hastalarda 90 dakika ile 48 saat arasında anjiyografi işlemi yapılmıştır.

3) Herhangi bir EKG bulgusu ve kardiyak biyobelirteçlerde yüksekliğin olmadığı akut koroner sendrom hastaları ise USAP hastaları olarak tanımlandı (13). Bu hastalara da 90 dakika ile 48 saat arasında anjiyografi işlemi yapılmıştır.

Her grupta yer alan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar verileri, başvuru şekilleri, KAG işlemleri, epikriz verileri incelenmiştir. Hastaların bilinen risk faktörlerinden hipertansiyon (HT), en az altı aylık antihipertansif ilaç kullanım öyküsü; diyabetes mellitus (DM), en az altı aylık antihiperglisemik ilaç veya insülin kullanımı ve/veya glikolize hemoglobinin (HbA1c) >6.5 olması; sigara kullanımı, günde en az beş adet sigara içen ve sol bir yıldır sigara içmekte olan hastalar olarak tanımlandı. Beden kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan hastalar obez olarak kabul edildi. Kan lipit profili ölçümleri, 10 saatten fazla açlıkla venöz yoldan alınan kan tetkiklerinden elde edildi. Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) Friedewald yöntemi ile hesaplandı ve trigliserit (TG) değerleri >400 mg/dL olduğunda direkt LDL-K ölçümleri yapıldı (14).

Tüm hastalar güncel ESC ve ACC/AHA kılavuzlarına göre çok yüksek risk grubunda yer alıyordu. Laboratuvar ve anjiyografi verileri belirtilen süre içinde olmayan hastalar, koroner anjiyografi yapılmayıp medikal tedavi uygulanan akut koroner sendromlu hastalar, elektif koroner anjiyografi yapılan hastalar, daha önceden koroner baypas operasyonu öyküsü olanlar, ağır karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ciddi yandaş hastalıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. AKS hastalarının KAG sonuçlarına bakılarak koroner arter darlık sayıları tespit edilmiştir. Tek damar hastalığı, sol ön inen arter (LAD), sol sirkümfleks arter (Cx) ve sağ koroner arterden (RCA) birinde ≥ 50 darlık olan ve diğer iki arterde ise ≥ 50 ' den az darlık veya normal koroner olduğu durumlar; iki damar hastalığı, bu arterlerden ikisinde ≥ 50 darlık olan ve diğer kalan arterde ise ≥ 50 ' den az darlık veya normal koroner olduğu durumlar; çoklu damar hastalığı, her üç koroner arterde ≥ 50 darlık olduğu durumlar olarak tanımlandı. Sol ana koroner arterde (LMCA) ≥ 50 darlık olması iki damar darlığı olarak kabul edildi (hem Cx hem de LAD' nin ≥ 50 darlığına eşdeğer). Verilerin toplanabilmesi için Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden veri kullanım izni alınmıştır. Helsinki bildirgesi ilkelerine göre hazırlanmış olan bu çalışmamız için Harran Üniversitesi etik kurulundan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikleri yapılan bazal parametrelerden devamlı değişkenlerin normal dağılım gösterenleri ortalaması±standart sapma (SS) şeklinde, normal dağılım göstermeyenleri ise ortanca (%25-%75 çeyrekler arası aralığı) şeklinde sunuldu. Kalitatif değişkenler ise sayı ve yüzde şeklinde sunuldu. İki gruptan fazla grupların karşılaştırılmasında One way ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

Kategorik değişkenler için de Chi-squared testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson korelasyon testi ile yapılmıştır. 0.05' in altında olan bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm testler Windows uyumlu SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) versiyonlu programda gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Akut koroner sendrom hastalarının demografik, laboratuvar verileri ve kardiyovasküler risk faktörleri Tablo-1' de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 522 (%25.4) tanesi STEMI, 1116 (%54.5) tanesi NSTEMI ve 410 (%24.1) tanesi USAP hastalarından oluşuyordu. En genç hasta 28, en yaşlı hasta ise 95 yaşındaydı. STEMI hastaları NSTEMI ve USAP hastalarına göre daha genç hastalardan oluşuyordu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p:0.043$). Erkek cinsiyeti USAP hastalarına göre STEMI hastalarında daha yüksek oranda idi ($p<0.001$). Sigara içme oranları STEMI hastalarında NSTEMI ve USAP hastalarına göre daha yüksek oranda idi (sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.027$). LDL-K değerleri de STEMI hastalarında NSTEMI ve

USAP hastalarına göre daha yüksek oranda saptanmıştı (sırasıyla $p=0.040$ ve $p<0.001$). HbA1c değeri NSTEMI ve STEMI grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermiyorken, NSTEMI grubunda ve USAP grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.011$).

Her üç AKS grubunda da ayrı ayrı bakıldığında hastaların çoğunda tek damar hastalığı mevcuttu (hepsi için $p<0.001$), en az olarak da üç ve üstü çoklu damar hastalığı mevcuttu (hepsi için $p<0.001$). Tek damar hastalığı, STEMI ve NSTEMI gruplarına kıyasla USAP grubunda daha yüksek saptanırken (hepsi için $p<0.001$), üç ve üzeri damar hastalığı ise NSTEMI ve USAP gruplarına kıyasla en yüksek STEMI grubunda saptanmıştı (hepsi için $p<0.001$) (Tablo-2).

Tablo 1. Akut koroner sendrom hastalarının demografik, laboratuvar verileri ve kardiyovasküler risk faktörleri

Parametreler	STEMİ (n = 522)	NSTEMİ (n = 1116)	USAP (n = 410)	P
Yaş (yıl)	57.8±11.9	65.3±11.7	62.5±9.6	* <0.001 ‡0.277 ¥0.043
Erkek Cinsiyet- (%)	406 (77.7)	836 (74.8)	267 (65.3)	*0.252 ‡0.210 ¥ <0.001
DM- (%)	132 (25.4)	340 (30.4)	130 (31.6)	0.062
HT- (%)	126 (24.2)	288 (25.7)	98 (23.8)	0.672
Sigara- (%)	136 (26.2)	236 (21.1)	84 (20.4)	* 0.043 ‡0.712 ¥ 0.027
Obezite- (%)	122 (23.3)	276 (24.7)	95 (23.1)	0.582
LDL-K (mg/dl)	126.64±33.7	122.1±37.7	116±39.8	* 0.040 ‡0.059 ¥ <0.001
HDL-K (mg/dl)	38.9±11.6	39.8±12.3	41.4±14.6	0.632
TG- (mg/dl)	167.4 (153.5-181.2)	166.9 (158.2-175.5)	173.3 (162.0-184.6)	0.982
HbA1c- (%)	8.3±3.0	10.1±4.3	6.9±1.9	*0.277 ‡ 0.011 ¥0.053
Kreatin- (mg/dl)	1.1±0.1	1.14±0.2	1.1±0.2	0.130

Kalın harfle yazılmış p değeri istatistiksel anlamlılığı gösterir

DM=diyabetes mellitus, HT=hipertansiyon, NSTEMI=ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, STEMI=ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, USAP=unstable angina pectoris, LDL= düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL= yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG= trigliserid

* STEMI ve NSTEMI arasındaki p değeri. ‡ NSTEMI ve USAP arasındaki p değeri. ¥ STEMI ile USAP arasındaki p değeri

Tablo 2. Koroner anjiyografi ile saptanan kritik koroner darlığı olan hasta sayısının gruplara göre dağılımı

Parametreler	STEMİ (n= 522)	NSTEMİ (n = 1116)	USAP (n = 410)	p
1 damar hastalığı (%)	255 (49)	656 (58.8)	335 (81.7)	* <0.001 ‡ <0.001 ¥ <0.001
2 damar hastalığı (%)	167 (32)	268 (24)	55 (13.4)	* <0.001 ‡ <0.001 ¥ <0.001
Çoklu damar hastalığı (%)	100 (19)	192 (17.2)	20 (4.9)	*0.001 ‡ <0.001 ¥ <0.001

Kalın harfle yazılmış p değeri istatistiksel anlamlılığı gösterir

NSTEMI=ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, STEMI=ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, USAP=unstable angina pectoris.

* STEMI ve NSTEMI arasındaki p değeri. ‡ NSTEMI ve USAP arasındaki p değeri. ¥ STEMI ile USAP arasındaki p değeri

Korelasyon analizi yapıldığında LDL-K seviyesi ve HbA1c değeri ile koroner tıkanıklık ve/veya darlık olan damar sayısı arasında zayıf ama pozitif anlamlı bir ilişki mevcuttu

(sırasıyla $r:0.163$, $p<0.001$; $r:0.349$, $p<0.001$). HDL-K ile koroner tıkanıklık ve/veya darlık olan damar sayısı arasında ise zayıf ama negatif anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r:-0.111$, $p:0.001$) (Tablo-3)

Tablo 3. Pearson korelasyon analizine göre tıkalı damar sayısı ile korelasyon gösteren parametreler

Parametreler	r	p
LDL-K	0.163	<0.001
HDL-K	-0.111	<0.001
HbA1c	0.349	0.001

Kalın harfle yazılmış p değeri istatistiksel anlamlılığı gösterir

LDL= düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL= yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tartışma

AKS alt tipleri ile çoklu damar hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladığımız bu retrospektif çalışmamızda; AKS ile başvuranların çoğu NSTEMİ alt tipi ile başvuruyordu. Erkek cinsiyet ve sigara içme oranları STEMİ grubunda diğer iki gruba göre daha fazlaydı. LDL-K değerleri de STEMİ grubunda daha fazlaydı. HbA1c değerinin ise NSTEMİ ve STEMİ gruplarında benzer olduğu, USAP grubunda ise en düşük olduğu tespit edildi. Çoklu damar hastalığı STEMİ alt tipi ile gelenlerde en fazla, USAP alt tipi ile gelenlerde ise en az olduğu görüldü. Çalışmamızda, LDL-K, HbA1c ve HDL-K ise damar hastalığı sayısı ile ilişkili faktörler olarak bulundu. STEMİ, NSTEMİ ve USAP akut başlangıçlı tipik göğüs ağrısı ile birlikte EKG değişikliklerinin ve kan tahlillerinden elde edilen biyobelirteçlerin seviyelerine bakılarak sınıflandırılan AKS alt tipleridir. Bu hastalara yapılan KAG sonucunda koroner arter darlık ve/veya tıkanıklık olan damar sayıları, bu damarlardaki lezyonların darlık dereceleri, buldukları bölgeye ve yapısına göre tedavileri şekillendirilmektedir. AKS ile gelen ve KAG sonucunda çoklu damar hastalığı olan hastalar ile ilgili yapılmış çalışmalar incelendiğinde; birçok çalışmada çoklu damar hastalığının tedavi stratejileriyle ilişkisinin (koroner girişim mi veya koroner bypass operasyonu mu?, tüm damarlara koroner girişim mi yoksa sadece sorumlu damara girişim mi?, çoklu damar hastalığına aynı se- ansta girişim mi yoksa aşamalı girişim mi?), yaş grupları arasındaki ilişkisinin, sigara kullananlarla arasındaki ilişkisinin, inflamatuvar cevap ile olan ilişkisinin araştırıldığı gözlenmiştir (9, 10, 15-18). Ancak bu gibi çalışmalarda AKS alt tipleri olan STEMİ, NSTEMİ ve USAP grupları oluşturularak damar hastalığı sayısı ile aralarındaki ilişkinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı çok nadirdir (11). Daha önce yapılmış olan 8 çalışmanın ele alındığı büyük bir meta-analizde AKS' den sorumlu olan lezyon dışındaki kritik damar darlıkları STEMİ ile prezante olan hastalarda daha yaygın bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde çoklu damar hastalığı STEMİ grubunda daha yaygın bulundu. Yine bir başka çalışmada da üç AKS alt tipi arasında damar hastalığı sayıları araştırılmış ancak çoklu damar sayıları üç grup arasında benzer bulunmuştur (11). Ancak bu çalışma bir yıllık sürede sadece 296 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmaydı. AKS alt tipleri arasında fark çıkmamasının nedeni bu olabilir. DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, pozitif aile öyküsü, ileri

yaş, sigara içmek ve erkek cinsiyet kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yaşlı hastalarda genç hastalara göre çoklu damar hastalığının daha fazla olduğunu gösteren (18-21), DM olanlarda olmayanlara göre daha fazla kritik koroner damar sayısı olduğunu gösteren (22, 23) çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız ile benzer metodolojiye sahip olan bir çalışmada, AKS alt tipleri arasında DM, sigara kullanımı, cinsiyet, pozitif aile öyküsü arasında fark yoktu (11). Ancak bizim çalışmamızda STEMİ hastalarında erkek cinsiyeti daha yüksek saptanmıştı. Sigara içme oranları da STEMİ grubunda daha fazlaydı. Genç AKS hastalarının daha çok STEMİ ile prezante olduğunu gösteren çalışmalarda olduğu gibi (17) bizim çalışmamızda da STEMİ hastaları diğer iki gruba göre daha genç hastalardı. Ancak yine de STEMİ grubumuzda kardiyovasküler risk açısından yaş ortalaması 55' in üzerinde idi. Ayrıca diğer gruplara göre STEMİ hastalarında LDL-K değerleri daha yüksekti. HbA1c değerlerinde STEMİ grubu ile NSTEMİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da bu iki grupta USAP grubuna göre daha yüksek değerler mevcuttu. Yine HDL-K değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da STEMİ grubunda daha düşüktü. Tüm bu nedenler STEMİ hastalarında çoklu damar hastalığını daha fazla saptamış olmamızın altında yatan nedenleri olabilir. Yine retrospektif verileri incelerken pozitif aile öyküsü verilerine yeterli sayıda ulaşamadığımızdan dolayı çalışmamıza dahil edemedik. Ancak STEMİ hastalarında çoklu damar fazla olmasının nedenleri arasında aile öyküsü de olabileceğini düşünmekteyiz. LDL-K yüksekliği, HDL-K düşüklüğünün ve HbA1c yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (24-26). LDL-K ayrıca AKS alt tipleri arasından STEMİ için de bir risk faktörü olduğu ve prediktif bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (11). DM hastalığı varlığı ve HbA1c yüksekliğinin AKS ile gelen hastalarda çoklu damar hastalığı ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (23, 26, 27). Bizim çalışmamızda da HbA1c değerleri ve LDL-K ile kritik koroner arter darlık ve/veya tıkanıklık olan damar sayısı arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi. HDL-K ile kritik koroner arter darlık ve/veya tıkanıklık olan damar sayısı arasında ise negatif bir korelasyon gözlemlendi. Yani çalışmamızda çoklu damar hastalığı ile LDL-K, HDL-K ve HbA1c arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızın, tek merkezli olması, hasta sayısının kabul edilebilir düzeyde olmasının yanında retrospektif olarak dizayn edilen bir çalışma olması ve gruplar arasında hasta sayısının farklı olması temel kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızda çoklu damar hastalığı ile yakından ilişkili olabilecek aile öyküsü verilerinin eklenememesi de önemli bir kısıtlılıktır. Kliniğimizin 7 gün 24 saat AKS hastalarına perkütan girişim yapıldığı bir merkez olmasından dolayı bildirdiğimiz sonuçların gerçek yaşam verilerini yansıttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda AKS tipleri ile darlık ve/veya tıkanıklık olan damar sayısı arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık ve STEMI kliniği ile gelen hastalarda çoklu damar hastalığının daha fazla saptandığını göstermiş olduk. Birçok büyük hasta sayılarından oluşan çalışmalarda bu konu üzerinde net veriler bulunmamaktadır. Bu konuda özellikle kardiyovasküler risk faktörleri ile çoklu damar hastalığının ilişkisi üzerinde yoğunlaşan çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik onam: Harran Üniversitesi Etik Kurulunun 08.08.2022 tarihli, HRÜ/22.15.06 sayılı onayı ile onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: V.T.

Literatür Tarama: V.T.

Tasarım: V.T.

Veri toplama: V.T.

Analiz ve yorum: V.T., H.F.

Makale yazımı: V.T.

Eleştirel incelenmesi: V.T., H.F.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004; 109:2617-25.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92:1355-74.
- Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:2311-6.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951; 41:279-81.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
- Frohlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22:16-8.
- Mehta SR, Bossard M. Acute Coronary Syndromes and Multi-vessel Disease: Completing the Evidence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13:1568-70.
- Roberts WC, Virmani R. Quantification of coronary arterial narrowing in clinically-isolated unstable angina pectoris. An analysis of 22 necropsy patients. *Am J Med*. 1979; 67:792-9.
- Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014; 312:2019-27.
- Hassanin A, Brener SJ, Lansky AJ, Xu K, Stone GW. Prognostic impact of multivessel versus culprit vessel only percutaneous intervention for patients with multivessel coronary artery disease presenting with acute coronary syndrome. *EuroIntervention*. 2015; 11:293-300.
- Zhang L, Hailati J, Ma X, Liu J, Liu Z, Yang Y, et al. Analysis of risk factors for different subtypes of acute coronary syndrome. *J Int Med Res*. 2021; 49:3000605211008326.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37:267-315.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18:499-502.
- Beig JR, Shah TR, Hafeez I, Dar MI, Rather HA, Tramboo NA, et al. Clinico-angiographic profile and procedural outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: The Srinagar registry. *Indian Heart J*. 2017; 69:589-96.
- Ahmed S, Khowaja S, Khowaja S, Ashraf T, Aamir K, Batra MK, et al. Differences in Angiographic Profile and Immediate Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention in Otherwise Risk-Free Young Male Smokers. *Cureus*. 2020; 12:e8799.
- Badran HM, Elnoamany MF, Khalil TS, Eldin MM. Age-related alteration of risk profile, inflammatory response, and angiographic findings in patients with acute coronary syndrome. *Clin Med Cardiol*. 2009; 3:15-28.
- Shiyovich A, Shlomo N, Cohen T, Iakobishvili Z, Kornowski R, Eisen A. Temporal trends of patients with acute coronary syndrome and multi-vessel coronary artery disease-from the ACSIS registry. *International Journal of Cardiology*. 2020; 304:8-13.
- Van Minh H, Binh HA, Bao TQ, Hai NTT, Nam LX, Anh TD. Age related differences in acute coronary syndrome: An observation at a central hospital in Vietnam. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2021; 9:32-7.
- Mohamed Ebrahim ME, Dignan R, Femia G, Kim S, Gregory G, Burgess S, et al. Late clinical outcomes of unselected patients with diabetic mellitus and multi-vessel coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2019; 296:21-5.
- Anh DT, Minh HV, Binh HA, Bao TQ, Hai NTT, Nam LX, et al.




Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2023;20(1):56-61.

DOI: 10.35440/hutfd.1204384

- Age Related Differences in Acute Coronary Syndrome: an Observation at a Central Hospital in Vietnam. *J Transl Int Med.* 2021; 9:32-7.
22. Hegde SS, Mallesh P, Yeli SM, Gadad VM. Comparative angiographic profile in diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research.* 2014; 8:7-10.
 23. Rezende PC, Hlatky MA, Hueb W, Garcia RMR, da Silva Selistre L, Lima EG, et al. Association of Longitudinal Values of Glycated Hemoglobin With Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease. *JAMA Netw Open.* 2020; 3:e1919666.
 24. Karadeniz Y, Çakır H, Şimşek B, Can G. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 2015; 43:326-32.
 25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020; 41:111-88.
 26. Pathak SR, Gajurel RM, Poudel CM, Shrestha H, Thapa S, Thapa S, et al. Angiographic Severity of Coronary Artery Disease in Diabetic and Non-diabetic Acute STEMI Patients in a Tertiary Care Centre of Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2021; 19:410-14.
 27. Ajudani R, Rezaee-Zavareh MS, Karimi-Sari H, Safiabadi M, Dolatimehr F, Okhovatian M, et al. Glycosylated haemoglobin and coronary atherosclerosis in non-diabetic patients: is it a prognostic factor? *Acta Cardiol.* 2017; 72:522-28.

The Impact of the Covid-19 Pandemic on Physicians in Turkey Towards Informed Consent

Covid-19 Pandemisinin Türkiye’de Çalışan Hekimlerde Aydınlatılmış Onam Üzerinde Etkisi

Ömer Faruk BORAN¹ , Ercan AVCI² , Maruf BORAN³ 

¹ Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

² Duquesne University, Carl G. Grefenstette Center for Ethics in Science, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

³ Necip Fazıl Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım. Kahramanmaraş, TÜRKİYE

Abstract

Background: The study aimed to figure out whether, how, and why the COVID-19 pandemic has changed physicians’ attitudes toward informed consent in Turkey.

Materials and Methods: An online questionnaire was distributed to physicians through the snowball sampling method and 528 physicians treating COVID-19 patients responded to the questionnaire.

Results: Most of the physicians (n= 317) reported that the COVID-19 pandemic has influenced their attitudes on giving information about patients’ situation, benefits, risks and consequences of planning treatment and taking consent of patient / relatives (informed consent), while 39.96% of them (n= 211) stated that the pandemic did not change their behaviors on informing patients and/or their families. An overwhelming majority of the physicians (n= 259) emphasized the impact of the higher mortality rate of the disease, the lack of standard treatment for the disease, and the higher demand from patients and families for information on providing patients and/or families with more information. On the other hand, 18.30% (n= 58) of the physicians admitted that the pandemic has caused them to disclose less information because of the lack of time to provide information, the need for urgent treatment, and the lack of information regarding the risks, benefits, and outcomes of applied treatments.

Conclusions: COVID-19 pandemic affected the majority of the physicians attitudes and behaviors towards informed consent.

Key Words: Informed consent, COVID-19 pandemic, Physicians’ attitude, Turkey

Öz

Amaç: Çalışma Covid-19 pandemisinin, Türkiye’de çalışan hekimlerin hasta / hasta yakını bilgilendirme davranışlarını niçin ve nasıl değiştirdiğini saptamayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Covid 19 tedavisi ile uğraşan hekimlere kartopu örneklem yöntemi ile online anket uygulaması yapıldı ve toplam 528 anket yanıtı alındı.

Bulgular: Katılımcıların % 60,4’ü (n=317) Covid-19 pandemisinin hastanın durumunu hakkında bilgi verme, uygulanması planlanan tedavinin olası fayda ve zararlarını belirtme ve hasta /hasta yakınının planlanan tedavi için onayını alma (aydınlatılmış onam) yaklaşımını etkilediğini belirtir iken, % 39,6’sı (n=211) pandemisinin hasta / hasta yakınından aydınlatılmış onam alışkanlıkları üzerine etkisi olmadığını belirtti. Çalışmaya katılan hekimlerin çoğu, hastalığa bağlı yüksek mortalite oranı, hastalığın standart tedavisi olmaması ve hasta / hasta yakınlarının daha fazla bilgi istemesi sebebi ile daha fazla bilgilendirme yaptıklarını belirtti. Diğer taraftan, 58 katılımcı (% 18,3) bilgilendirme için yeterli zaman olmaması, acil tedavi gereksinimi ve uygulanan tedavinin risk, fayda ve sonuçları ile ilgili yeterli bilgi olmadığından daha az bilgi verdiklerini belirtti.

Sonuç: Covid 19 pandemisi, Türkiye’de çalışan hekimlerin çoğunda bilgilendirme davranışları üzerinde etki göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aydınlatılmış onam, Covid-19 pandemisi, Hekim yaklaşımı, Türkiye

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Ömer Faruk BORAN

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı,
Avşar Mahallesi, Onikişubat,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

E-mail: omerfarukboran@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 10.10.2022

Accepted / Kabul tarihi: 22.12.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1186090

Introduction

The therapeutic relationship requires a voluntary collaboration between healthcare professionals and patients “to achieve the goals of medicine” in light of patients’ needs, expectations, and consent (1). According to the bioethical standards, healthcare professionals should use their greatest ability and judgment to benefit patients according to patients’ wishes through the informed consent process. Even in the case of life-saving treatments, any unauthorized interference in patients’ physical privacy would breach ethical standards. A proper informed consent process, which demands disclosing all available information about the nature of the medical intervention, the benefits, risks, and consequences of accepting or rejecting the intervention, and the alternatives with their outcomes, is the ethically acceptable way to provide healthcare professionals with the authorization to employ their medical knowledge and experience in favor of patients (2).

However, informed consent is not a unilateral transfer of information from healthcare professionals to patients through signed forms, but a process of continuous communication between two equal parties to promote the patients’ self-determination, autonomy, and the best interest (3,4). As a pivotal element of informed consent, disclosure entails accurately and adequately informing patients in order to help them to make an autonomous decision (5). At that point, the lack of treatment for COVID-19 and the use of unapproved medications or treatment regimens have raised serious questions about the informed consent process. For instance, in Turkey, based on the treatment protocol of the Ministry of Health, all COVID-positive patients, even those who have had mild symptoms, have given certain medications, such as hydroxychloroquine, azithromycin, and favipiravir (for patients with pneumonia) without knowing the exact outcomes, drug effects, and drug interactions (6). Furthermore, the fear of getting infected shadows the communication between healthcare professionals and patients or causes postponing certain indicated medical procedures (7,8). Therefore, the application of unapproved treatments and medications emerges serious questions about whether it is possible to satisfy the informed consent process under the current circumstances (9,10). In this context, this study aimed to conduct an online self-administered survey to explore physicians’ attitudes towards informed consent in the treatment of COVID-positive patients in Turkey. The main questions behind carrying out the study were whether, how, and why the COVID-19 pandemic has affected physicians’ practices during the informed consent process.

Materials and Methods

This study was approved by the Non-interventional Ethics Committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (Date: 25/01/2021, Decision number:11). After the approval of ethics committee from Kahramanmaraş Sutcu Imam University, an online structured questionnaire was delivered to physicians implementing treatment regimens for COVID-19

patients in Turkey through social media platforms, such as WhatsApp, Facebook, and Instagram. A non-probability sampling method where new units are recruited by other units to form part of the sample known as “Snowball sampling” was utilized to collect data from a sufficient number of participants. G*Power 3.1.9.4 Statistical Software was used to calculate the statistical power of the study that produced the total sample size of 472 with the actual power of 0.95. The inclusion criteria in the study were that physicians are literate in Turkish, actively taking part in the pandemic process, using information systems enough to fill out the online form and using social media. The obtained data from 528 participants was included in the study. Frequency analyzes and cross tables were performed. Data from participants was analyzed with the IBM SPSS Statistics V22.0.

Results

The online questionnaire was turned in by 528 physicians treating the COVID-19 patients. The gender of the respondents was found to be as 0.75% (n= 4) not specified, 43.37% (n= 229) female, and 55.88% (n= 295) male; 2.46% (n= 13), 41.10% (n= 217), and 56.44% (n= 298) of whom were working for a private healthcare organization, public hospital, and university hospital respectively.

The majority of the respondents, 60.04% (n= 317) of physicians (59.62% from university hospitals, 36.60% from public hospitals, and 3.78% from private healthcare institutions as well as 0.95% not specified, 35.65% female, and 63.40% male), acknowledged that the COVID-19 pandemic affected their attitudes toward the informed consent process, whereas 39.96% of them (n= 211) mentioned that the pandemic did not alter their behaviors. The findings reveal that the pandemic caused changes in 92.3% of physicians working for private hospitals, 63.42% of physicians working at university hospitals, and 53.45% of physicians working at public hospitals.

In regard to the way of the change, 81.70% (n= 259) of the participants pointed out that they started disclosing more information to the patients and/or their families, when 18.30% (n= 58) of the physicians stated that the pandemic caused them to divulge less information.

The major motivation behind the attitude toward disclosing more information were delineated as the higher mortality rate of the disease (37.45%). More information summarized in Table 1 for other reasons for behind the attitude.

On the other hand, the participants who admitted providing patients and/or families with less information during the pandemic expounded on the major reason as the need for urgent treatment + the lack of time to inform patients and/or families (20.69%). Other reasons for providing patients and/or families with less information during the pandemic were summarized in Table 2.

The survey allowed the participants to choose more than one option when elaborating on how and why the pandemic impacted their stance on informed consent. In this view, regarding disclosing more information, as table-6 shows,

75.29% (n= 195) the physicians accepted the influence of a higher mortality rate of the disease on their attitudes (*the total of all the options containing "a higher mortality rate of the disease"*), whereas 53.67% (n= 139) them indicated the lack of a proven cure, and 38.23% (n= 99) the participants addressed a higher demand for information. In terms of giving patients and/families less information, as

table-7 illustrates, 60.34% (n= 35) of the physicians justified their behavior with the lack of time to provide information (*the total of all the options containing "the lack of time to provide information"*), while 39.66% (n= 23) of them pointed out the need for urgent treatment, and 22.41% (n=13) of the respondents underscored the lack of information regarding the risks, benefits, and outcomes of applied care.

Table 1. Reasons for disclosing more information

	Percentile	Number (n)
I disclosed more information due to higher demand for information (a)	5.02%	13
I disclosed more information due to the higher mortality rate of the disease (b)	37.45%	97
I disclosed more information due to the lack of a proven cure (c)	13.51%	35
I disclosed more information due to the higher mortality rate of the disease and higher demand for information (a+b)	3.86%	10
I disclosed more information due to the lack of a proven cure and higher demand for information (a+c)	6.18%	16
I disclosed more information due to the higher mortality rate of the disease and the lack of a proven cure (b+c)	10.81%	28
I disclosed more information due to the higher mortality rate of the disease, the lack of a proven cure, and higher demand for information (a+b+c)	23.17%	60
	100%	259

Table 2. Reasons for disclosing less information

	Percentile	Number (n)
I disclosed less information due to the lack of time to inform patients and/or families	17.24%	10
I disclosed less information due to the patients and/or families demanded less information	15.52%	9
I disclosed less information due to the need for urgent treatment	6.90%	4
I disclosed less information due to informing patients and/or families via phone	5.17%	3
I disclosed less information due to the risk of getting infected	12.07%	7
I disclosed less information due to the lack of information regarding the risks, benefits, and outcomes of applied care and the lack of time to inform patients and/or families	10.34%	6
I disclosed less information due to the need for urgent treatment and the lack of time to inform patients and/or families	20.69%	12
I disclosed less information due to the need for urgent treatment, the lack of information regarding the risks, benefits, and outcomes of applied care, and the lack of time to inform patients and/or families	12.07%	7
	100%	58

Discussion

Informing patients adequately and appropriately via a thorough informed consent process is an indispensable requirement stemming from the right to self-determination and privacy (11). However, unique characteristics of the COVID-19 pandemic, such as the risk of getting infected, the high number of patients with limited healthcare resources, and the lack of standard treatment have constrained healthcare professionals to sufficiently meet the requirements of informed consent (12,13). Therefore, the issue of how to obtain informed consent during the pandemic is an important discussion (14,15). Healthcare organizations and professionals should explore certain ways to deal with this challenge. However, prior to suggesting any recommendations, examining physicians' perception of and approach to informed consent may facilitate resolutions. In this context, this study inquires into physicians' attitudes toward informed consent in the treatment of COVID-19 patients. The findings demonstrate that the pandemic has remarkably

impacted physicians' position on informed consent in Turkey. The numbers show that 60.04% of the physicians affirmed that the COVID-19 pandemic changed their attitudes and behaviors toward information patients and/or their families. In regard to the institutions, the percentages of the physicians are found to be 63.42 at university hospitals and 53.46 at public hospitals, and 92.31 at private healthcare organizations, and based on gender, the percentages are found to be 75 not specified, 49.34 female, and 68.14 male, respectively. These numbers illustrate that the pandemic affected the physicians working for university hospitals (63.42%) and male physicians (68.14%) more than the physicians at public hospitals (53.46%) and female physicians (49.34%).

In relation to gauging how the pandemic changed physicians' attitudes, the participants were asked to articulate the course of the change, and 81.70% of physicians declared disclosing more information, while 18.30% admitted

giving less information to patients and/or families. The inquiry into why providing more information revealed that 75.29% of the physicians pointed out a higher mortality rate of the disease, 53.67% of them addressed the lack of a proven cure for the disease, and 38.23% of the respondents called attention to the higher demand from patients and families for information. On the other hand, the physicians disclosing less information expounded on the main reasons as the lack of time to provide information (60.34%), the need for urgent treatment (39.66%), and the lack of information regarding the risks, benefits, and outcomes of applied care (22.41%).

In this context, the study manifested a significant number (317) and a percentage (60.04%) of physicians influenced by the pandemic regarding disclosing pertinent information to patients and/or families. However, the outcomes of the change are twofold: first, a higher mortality rate of the disease, the lack of a proven cure, and the higher demand for information urged the physicians to pay more attention to the informed consent process by providing the patients and their families with more information; and secondly, the lack of time, the need for urgent treatment, and unknown outcomes of treatments for COVID-19 caused the physicians to give the patients and their families less information.

There is no doubt that providing healthcare services to COVID-19 patients or any patients during the COVID-19 pandemic and informing patients and their families about medical procedures is overly burdensome due to various factors, including the risk of getting the infection, the lack of information on the outcomes of COVID-19 treatments, healthcare professionals' burnout, the shortage of healthcare resources, and the high mortality rate of COVID-19 cases. However, none of these reasons means that informed consent can be overlooked. On the contrary, as Ava Ferguson Bryan et al., suggest, healthcare institutions should develop new approaches to cope with those challenges (8). At that point, the effort of the majority of physicians (participants) in Turkey to disclose more information to patients and their families is a favorable and encouraging attitude.

Conclusion

The study revealed that the COVID-19 pandemic affected the majority of the physicians' attitudes and behaviors towards informed consent. The higher mortality rate of the disease, the lack of standard treatment for the disease, and the higher demand from patients and families for information have compelled most of the physicians to disclose more information to patients and/or families. However, a small number of the physicians acknowledged that they have disclosed less information to patients and/or their families due to the lack of time to provide information, the need for urgent treatment, and the lack of information regarding the risks, benefits, and outcomes of applied treatments.

Limitations

The questionnaire contained questions about the informed consent process to evaluate physicians' reactions during the COVID-19 pandemic. However, it is unclear how the respondents interpreted informed consent and its elements, such as disclosure, understanding, and recommendation. The studies conducted in Turkey reveal various shortcomings in the implementation of and insight into informed consent (16,17). Therefore, as a primary disadvantage of surveys, it is difficult to know how the participants comprehend the term informed consent and its ethical components.

Acknowledgments

This study was approved by the Non-interventional Ethics Committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (Date: 25/01/2021, Decision number:11). All authors contributed and gave final approval of the version to be published. Other assistance with the article: none. Financial support and sponsorship: no financial support was received for this study. This research received no external funding. The authors declare no conflict of interest.

Ethical Approval: This study was approved by the Non-interventional Ethics Committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (Date: 25/01/2021, Decision number:11)

Author Contributions:

Concept: E.A., Ö.F.B.

Literature Review: E.A., M.B.

Design : E.A., Ö.F.B.

Data acquisition: Ö.F.B., M.B.

Analysis and interpretation: E.A., M.B.

Writing manuscript: E.A., M.B.

Critical revision of manuscript: Ö.F.B.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Clinical Ethics: A Practical Approach to Ethical Decisions in Clinical Medicine, 8th Edition, New York: McGraw Hill Education; 2015:100.
2. Lo B. Resolving Ethical Dilemmas: A Guide for Clinicians. 6th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwers; 2020:22-23.
3. English DC. Valid informed consent: a process, not a signature. *Am Surg.* 2002;68(1):45–8.
4. Stunkel L, Benson M, McLellan L, Sinaii N, Bedarida G, Emanuel E, et al. Comprehension and Informed Consent: Assessing the Effect of a Short Consent Form. *IRB.* 2010;32(4):1–9.
5. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 7th Edition. New York: Oxford University Press; 2013:124-125.
6. Covid-19-favipiravirpdf.pdf [Internet]. [cited 2021 March 9]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40620/0/covid-19-favipiravirpdf.pdf>
7. Alberto Julius Alves W, Ana Paulo DL, Reitan R, Heber Salvador de Costa R, Rodrigo Nascimento P, Glauco B, et al.

- Risks of COVID-19 for surgical cancer patients: The importance of the informed consent process. *J Surg Oncol.* 2020;1-3.
8. Bryan AF, Milner R, Roggin KK, Angelos P, Matthews JB. Unknown Unknowns: Surgical Consent During the COVID-19 Pandemic. *Ann Surg.* 2020;272(2):e161–e162.
 9. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020;6(2):45–51.
 10. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):147–63.
 11. Carnevale FA, Vissandjée B, Nyland A, Vinet-Bonin A. Ethical considerations in cross-linguistic nursing. *Nurs Ethics.* 2009;16(6):813–26.
 12. Turnham HL, Dunn M, Hill E, Thornburn GT, Wilkinson D. Consent in the time of COVID-19. *J Med Ethics.* 2020;46(9):565–8.
 13. Desouky E. Urological surgery in the COVID-19 era: Patient counselling and informed consent. *Arab J Urol.* 2020;18(2):62–4.
 14. Garg PK, Kaul P, Choudhary D, Yendamuri S. Informed surgical consent during the COVID-19 pandemic: Exploring the risk of unknown. *J Surg Oncol.* 2020;122(6):1257–8.
 15. Bhattacharya N, Bhattacharya K. Informed Consent for Surgery During COVID-19. *Indian J Surg.* 2020;82(3):271–3.
 16. Egri M, Celbis O, Karaca M, Ozdemir B, Kok AN. The informed consent status for surgery patients in eastern Turkey: a cross-sectional study. *Indian J Med Ethics.* 2008;5(1):26–8.
 17. Sahin N, Oztürk A, Ozkan Y, Demirhan Erdemir A. What do patients recall from informed consent given before orthopedic surgery? *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2010;44(6):469–75.

Investigation of the Human Maxilla and Mandible Trabecular Microstructure with Micro-Computed Tomography

İnsan Maksilla ve Mandibula Trabeküler Mikro Yapısının Mikro Bilgisayarlı Tomografi ile İncelenmesi

Handan SOYSAL¹ , Ferhat GENECİ² , Mert OCAK³ 

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Dentistry, Department of Basic Sciences, Department of Anatomy, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Ankara, TÜRKİYE

³Ankara University, Faculty of Dentistry, Department of Basic Sciences, Department of Anatomy, Ankara, TÜRKİYE

Abstract

Background: Mechanical properties of the maxilla and mandible are important factors for determining implant stability. Clinical studies indicate an association between poor bone quality and the rate of implant failure. Various methods suitable for long-term monitoring of implant stability have been developed. Micro computed tomography (Micro-CT) technique has been a common method to study 3D trabecular bone microstructures. In this study, it was aimed to describe the trabecular microarchitecture of the maxilla and mandible. Understanding the mechanical capacity of trabecular bone will offer further insight into the prognosis and progression of implant treatment and surgical techniques.

Materials and Methods: Twenty cadaver maxilla and mandible specimens were scanned using micro CT. Samples were scanned with the following parameters. Scan data were transferred to Ctan software and analyzed. Morphometric parameters; tissue volume (BC), bone volume (HR), bone volume percentage (HR/DC), tissue surface (BC), bone surface (BC), intersection surface (KSR), bone surface/volume ratio (BC/HR), bone surface density (BS/TV), trabecular pattern factor (Tb.Pf), structure pattern index (YMI), trabecular thickness (Tb. Th), trabecular separation (Tb. Sp), trabecular number (Tb.N), and anisotropy degree (DA) was studied with the CTAnalyzer software.

Results: Tissue volume (TV) and mean bone volume (BV) of the mandible were higher than those of the maxilla ($p = 0.007$). The mean HF mean in the mandible was 159.415 ± 91.523 mm³ for maxilla and 278.816 ± 122.853 for the mandible, and this difference was significant ($p = 0.007$). The mean HF was found to be significantly lower in the mandible ($p = 0.007$). HF and CSR parameters of the mandible were significantly higher than the maxilla ($p = 0.007$).

Conclusions: Our study showed that there is a measurable difference in bone density between the maxilla and mandible. We believe that it will provide information that guides the physician and contributes to the healing process of the patient in all dental surgical applications, especially implants. The prevalence of supratrochlear foramen and the supracondylar process was higher on the left side; however, both are detected on the right side. We believe that the data obtained would be helpful for an orthopaedic surgeon during intramedullary nailing, and for differential diagnosis of some osteolytic lesions for a radiologist. In addition, these variations can be an important indicator in the differentiation of different races.

Key Words: Micro-computed tomography, Trabecular bone microstructure, Maxillae, Mandible

Öz

Amaç: Maksilla ve mandibulanın mekanik özellikleri implant stabilitesini belirleyen önemli bir faktördür. Klinik çalışmalar düşük kemik kalitesi ile implant başarısızlığı oranı arasında bir ilişki olduğunu belirtilmektedir. İmplant stabilitesinin uzun süreli izlenmesi için uygun çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Mikro bilgisayarlı tomografi (Micro-BT) tekniği, 3D trabeküler kemik mikro yapılarını incelemek için yaygın bir yöntem olmuştur. Bu çalışmada maksilla ve mandibulanın trabeküler mikromimarisinin tanımlanması amaçlanmıştır. Trabeküler kemiğin mekanik kapasitesinin anlaşılmasının, implant tedavisinin prognozunda, ilerlemesinde ve cerrahi tekniklere daha fazla bilgi sunacağını ortaya koyacaktır.

Materyal ve Metod: Yirmi adet kadavra maksilla ve mandibula örneği, mikro BT kullanılarak tarandı. Numuneler aşağıdaki parametrelerle tarandı. Tarama verileri CTAnalyzer yazılımına aktarıldı ve analiz edildi. Morfometrik parametreler; doku hacmi (DH), kemik hacmi (KH), kemik hacmi yüzdesi (KH/DH), doku yüzeyi (DY), kemik yüzeyi (KY), kesişme yüzeyi (KSY), kemik yüzeyi/hacim oranı (KY/KH), kemik yüzey yoğunluğu (BS/TV), trabeküler patern faktörü (Tb.Pf), yapı modeli indeksi (YMI), trabeküler kalınlık (Tb. Th), trabeküler ayrılma (Tb. Sp), trabeküler sayı (Tb.N) ve anizotropi derecesi (DA), CTAnalyzer yazılımıyla çalışıldı.

Bulgular: Mandibulanın doku hacmi (DH) ve ortalama kemik hacmi (KH), maksillanınkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.007$). KY ortalaması mandibulada 159.415 ± 91.523 mm³, maksillada 278.816 ± 122.853 idi. Bu fark anlamlıydı ($p = 0.007$). KY ortalaması mandibulada olarak düşüktü ($p = 0.007$). Mandibula KY ve KSY parametreleri, maksilla'dan istatistiksel anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: Çalışmamız, maksilla ve mandibula arasında kemik yoğunluğu açısından ölçülebilir bir fark olduğunu gösterdi. Özellikle implant başta olmak üzere tüm diş hekimliği cerrahi uygulamalarında hekime yol gösterici ve hastanın iyileşme sürecine katkıda bulunan bilgiler sunacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Mikro bilgisayarlı tomografi, trabeküler kemik mikro yapısı, Maxilla, Mandibula

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Handan SOYSAL

Ankara Yıldırım Beyazıt University,
Faculty of Dentistry,
Department of Basic Sciences,
Department of Anatomy,
Ankara, TÜRKİYE

E-mail: handan_soysal@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 11.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 29.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1253254

Introduction

The maxilla and mandible consist of an outer cortical and an inner trabecular substance. Inside, there is a very stable braided structure consisting of thin bone trabeculae (1). Bone structure and cortical bone thickness have been that there are variables that are valued for the primary stability and technical success rate of endosseous implants (2, 3).

Bone is a tissue that optimizes itself depending on the loading limitations on it. The biomechanics of a dental implant are important to its longevity within the bone. Biomechanics of a dental implant can have a harmful effect on the bone surrounding the implant due to physiological and mechanical factors (4).

The use of osseointegrated implants in dentistry has greatly contributed to clinical dentistry. A few practical studies have demonstrate an association among insufficient volume, weakness, or poor bone quality and implant failure (5).

In osseointegration micro properties of bone are important factors that determine primary implant stability (6). Adequate bone volume and density is an important binder behind longer-lasting and more robust implants. Primary implant stability is essential for successful dental implantation. Therefore, trabecular bone density and cortical bone thickness are very important for primary implant stability. Insufficient primary stability in a dental implant is one of the main reasons of unsuccessful (7, 8).

Other relevant reasons of implant unstable include inflammation, bone loss and overload, age, systemic chronic diseases and lifestyle, surgical procedures. Early detection of each problem is very vital. Exertion should be made to solve the problem while the damage is taken under control (5, 9).

Trabecular bone and implant stability are closely related in dental implants. While bone trabecula is very important in implant healing, it is less important in primary fixation of the implant (10, 11, 12).

Quantitative analysis of bone is a method employ to investigate the trabecular structure of bone. The morphology of the bone trabecula can be easily observed using 3D analysis.

In general, local bone density and trabecular quantification at implant can be measured using CT. The relationship between primary implant stability and trabecular bone density and cortical bone thickness has been extensively studied in the literature. However, studies examining the relationship between implant stability and trabecular bone microstructure are quite limited (13).

Micro-CT technique provides a holistic view for imaging small samples in three dimensions and quantifying trabeculae. It is a increasingly sensitive, non-dangerous method that capables the production of a true 3D image from a set of 2D datasets. Analysis can be done immediately from the scanned data. Micro-computed tomography has been common method to measure bone trabecula microstructures with its speed of analysis, non-invasiveness, and high

spatiality compared to histology (13, 14).

This technic is not employ for clinical imaging in vivo due to its high radiation content. It is restricted to examining inanimate specimens. This technic is also applied in the mea

surements of the microstructure of the bone internal structure (15-18). Morphometric parameters bone volume, total volume, bone volume ratio, trabecular thickness, trabecular number and trabecular separation can be calculated with Micro-CT data (16, 19).

Experimental studies (13, 14, 20, 21, 22, 23) have shown that important the mechanical adequacy of trabecular bone microarchitecture and implant treatment. He pointed out that it may reveal important information about its effect on prognosis. A future in vivo study will greatly assist clinicians in providing and preparing optimal dental treatment options for patients in determining the true role of these clinical factors described above in long-term implant success. To understand the microstructural differences between jawbones and their effect on "bone quality" patterns, a larger and homogeneous sample is needed. In this study is to define the microarchitecture of maxilla and mandible trabecular bone.

Materials and Methods

Bone specimens

Ethical agreement was acquired from Ankara Yıldırım Beyazıt University Ethics Committee (Project number: D-KA16 / 10). In this study, a total of 20 bone tissues, including 10 maxilla and 10 mandibles, were obtained from fresh cadavers used in student education in the Laboratory of the Department of Anatomy of Erciyes University Faculty of Medicine. A total of 20 bone samples were prepared from cadaver maxillary and mandibular anterior regions. Each specimen was then prepared in a 3x3 cm size. To standardize the process of evaluating the trabecular structure of the samples, each bone specimen was drilled here with a 1 mm diameter fissure at two points 3 mm apart and 10 mm long. Then, the samples were scanned Micro-CT.

Examination of Bone Trabecula

The specimens were scanned with using Skyscan 1275® micro-CT system (SkyScan, Kontich, Belgium) with the following parameters: 80 kV, 125 µA, 26 µm pixel size, 49 ms exposure time, 0,2° rotation step, 360° rotation. Scan time was 35 minutes for each sample. The reconstruction of images was using NRecon software (NRecon version 1.7.4.2; Bruker microCT, Skyscan) (Fig.1A-B). Scanning data was then transferred into CTan software (CTan version 1.7.4.2; Bruker microCT, Skyscan) and analyzed with this program. We analyzed the samples were for tissue volume, bone volume, percent bone volume, tissue surface, bone surface, intersection surface, bone surface/volume ratio, bone surface density, trabecular pattern factor, structure

model index, trabecular thickness, trabecular number, trabecular separation and degree of anisotropy. For 2 dimensional

sional view was used the CTAn software and for the 3-dimensional view the CTvol (CTvol version 1.7.4.2; Bruker microCT, Skyscan) software (Fig.2).

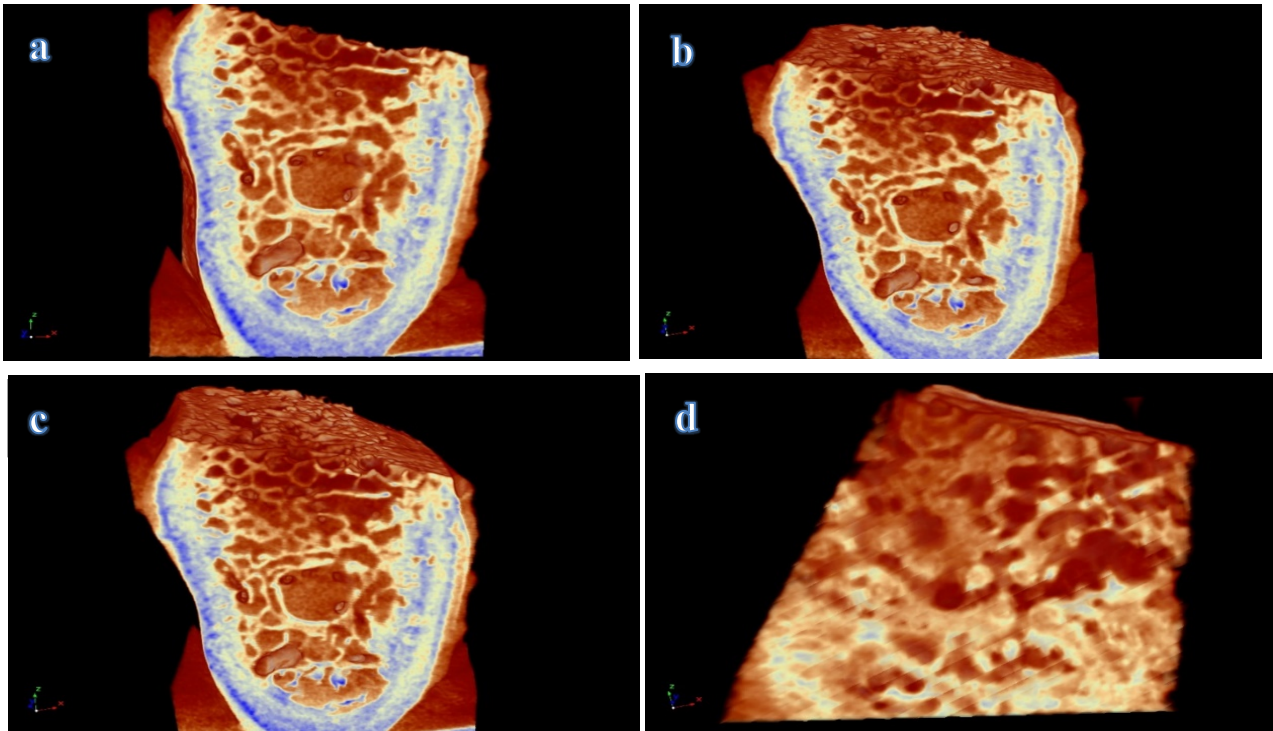


Figure 1A. Images reconstructed with NRecon software: Mandible sagittal (a, b, c) and transverse (d) section

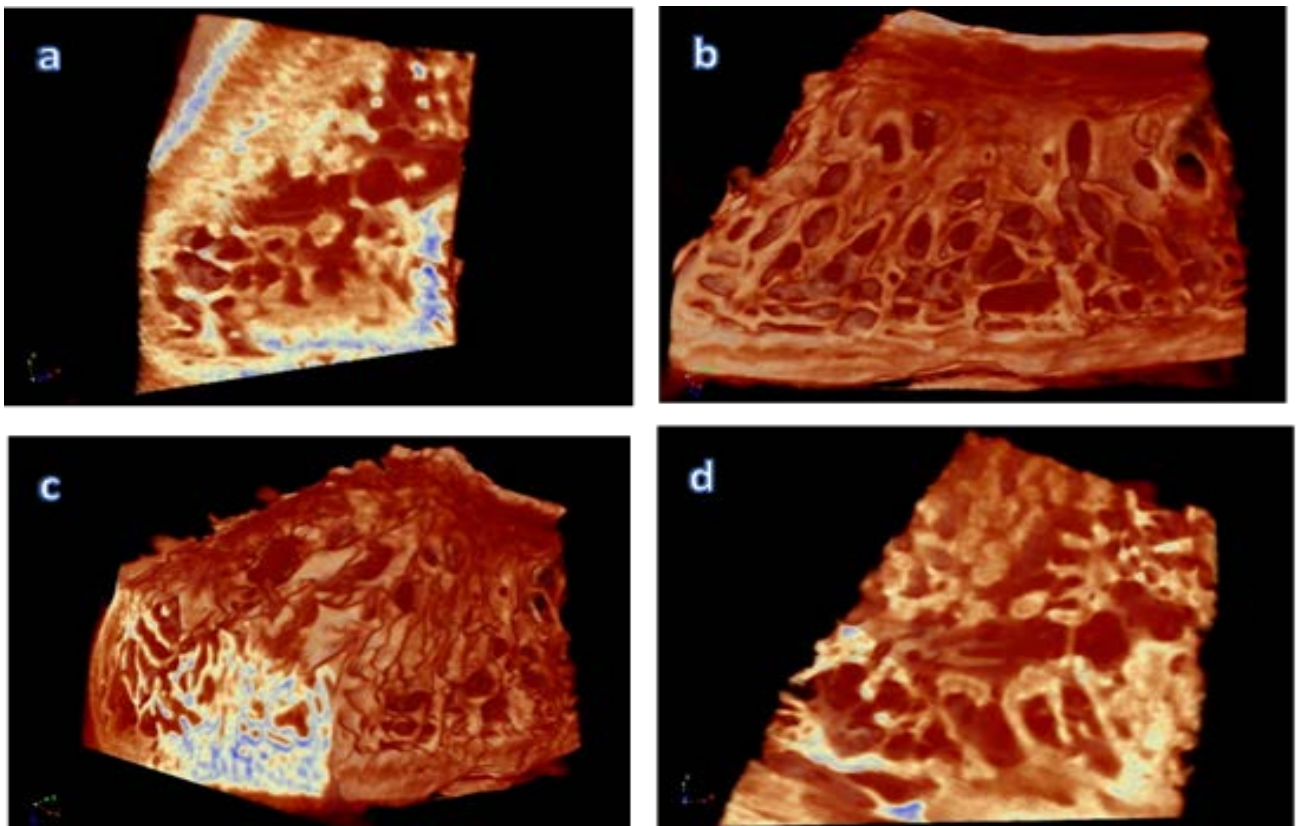


Figure 1B. Images reconstructed with NRecon software: Maxillae coronal (a), sagittal (c, d) and transverse (b) section

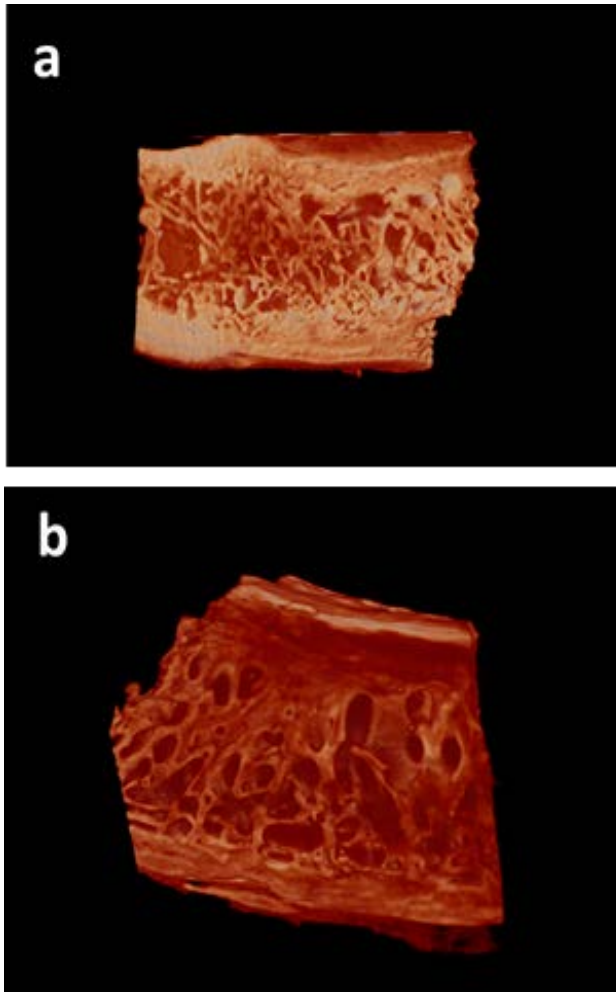


Figure 2. 3D trabecular view prepared using CTvol software: (a) mandible, (b) Maxillae

Statistical analysis

The distributions of the measurements in the study were examined with the Shapiro-Wilk test. Normally distributed measurements were shown with mean \pm standard deviation (mean \pm ss), other measurements were shown as median (min-max). The measurements of the mandible and maxilla were compared with the paired-t-test and the Wilcoxon test, depending on the distribution. $P < 0.05$ was considered statistically significant. IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) program was used for statistical calculations.

Results

Mean and standard deviation for maxillae and mandible assessed were presented in Table 1. The tissue volume (TV) of the mandible was significantly higher than that of the maxilla ($p = 0.009$). The average bone volume (BV) was 82.374 ± 64.823 mm³ in the maxilla, 166.792 ± 94.99 mm³ in the mandible, and was significantly higher than the maxilla ($p = 0.003$). Tissue surface (TS) mean was 159.415 ± 91.523 mm² for maxilla and 278.816 ± 122.853 for the mandible, and this difference was significant ($p = 0.007$). Similarly, in the average values of the Bone surface (BS) and Intersection surface (IS) parameters, the BS and IS values of the Mandible were significantly higher than Maxilla. (maxilla BS 286.344 mm³, IS 92.447 mm³; mandible BS 447.975 mm³, IS 188.024 mm³) (BS p -value = 0.009 , IS p -value = 0.001).

A difference was observed between maxilla and mandible for BV / TV, BS / BV, BS / TV, Tb. Pf, SMI, Tb.Th, Tb. N, Tb. Sp, DA parameters, but this difference was not important ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 1. Mean and standard deviation for maxillae and mandible

Measurements	Maxilla	Mandibular	Test	p-value
	Mean \pm SD Median (min-max)	Mean \pm SD Median (min-max)	Statistics	
Tissue volume mm ³	103.148 (10.737-221.840)	150.271 (63.708-464.910)	Z=2.599	0.009
Bone volume mm ³	82.374 \pm 64.823	166.792 \pm 94.99	3.928	0.003
Percent bone volume (BV/TV),	75.584 \pm 13.526	79.384 \pm 10.945	0.757	0.468
Tissue surface mm ²	159.415 \pm 91.523	278.816 \pm 122.853	3.449	0.007
Bone surface	286.344 (59.346-507.305)	447.975 (150.060-1349.921)	Z=2.599	0.009
Intersection surface	92.447 \pm 44.352	188.024 \pm 75.685	4.932	0.001
Bone surface / volume ratio	4.615 \pm 2.390	3.945 \pm 1.772	0.781	0.455
Bone surface density	3.394 \pm 1.573	3.025 \pm 1.129	0.652	0.531
Trabecular pattern factor	-2.650 \pm 1.387	-4.924 \pm 3.353	1.789	0.107
Structure model index	-1.384 \pm 1.778	-2.008 \pm 2.934	0.702	0.500
Trabecular thickness	1.026 \pm 0.557	1.109 \pm 0.491	0.453	0.661
Trabecular number	0.945 \pm 0.444	0.822 \pm 0.308	0.797	0.446
Trabecular separation	0.388 (0.195-1.502)	0.386 (0.177-2.333)	Z=0.153	0.878
Degree of anisotropy	0.515 \pm 0.167	0.562 \pm 0.221	0.478	0.644

Statistically significant correlations are highlighted in gray. nCorrelation is significant at $P < 0.05$

Tissue volume (TV); Bone volume (BV), Percent bone volume (BV/TV), Tissue surface (TS), Bone surface (BS), Intersection surface (IS), Bone surface / volume ratio (BS/BV), Bone surface density BS/TV, Trabecular pattern factor (Tb.Pf), Structure model index (SMI), Trabecular thickness (Tb.Th), Trabecular number (Tb.N), Trabecular separation (Tb.Sp), Degree of anisotropy (DA).

Table 2. Comparison between the Maxillae and Mandible

	Maxillae	Mandible	Ratio
TV (mm ³)	103.148	150.271	47.123
BV (mm ³)	82.374	166.792	84.418
BV/TV	75.584	79.384	3.800
TS (mm ²)	159.415	278.816	119.401
BS Bone surface (mm ²)	286.344	447.975	161.631
iS (mm ²)	92.447	188.024	95.577
BS/BV	4.615	3.945	-670
BS/TV	3.394	3.025	-369
Tb.Pf	-2.650	-4.924	-2.274
SMI	-1.384	-2.008	-624
Tb.Th (mm)	1.026	1.109	0,083
Tb.N	0.945	0.822	
Tb.Sp	0.388	0.386	0,002
DA	0.515	0.562	

Tissue volume (TV); Bone volume (BV), Percent bone volume (BV/TV), Tissue surface (TS), Bone surface (BS), Intersection surface (iS), Bone surface / volume ratio (BS/BV), Bone surface density BS/TV, Trabecular pattern factor (Tb.Pf), Structure model index (SMI), Trabecular thickness (Tb.Th), Trabecular number (Tb.N), Trabecular separation (Tb.Sp), Degree of anisotropy (DA).

Discussion

Micro-CT is useful for examining geometric three-dimensional parameters such as the orientation, shape and connection of trabeculae. It provides reliable findings in examining bone changes in pathophysiological conditions and evaluating changes in microarchitecture after treatment with antiosteoporosis agents (20, 24, 25).

The outcome of this study show the alveolar bone density and microarchitecture of the human maxilla and mandible, and the quantitative difference in microstructure between the mandible and maxilla. In line with this result, clinicians may have the knowledge to apply more appropriate and more accurate options in dental treatments.

Trabecular number, trabecular thickness, Trabecular separation, junction density, and SMI represent bone quality. Tb. N determines the number of trabeculae at a given distance. Tb. Th measures the thickness of trabecular structures. Tb. Sp measures the spaces between non-bone structures. SMI is a plate-like indicator as opposed to rod-like trabecular structure. The lower the ratio, the more osteoporosis (26-28).

In the results obtained from this study, significant differences were observed in the parameters between Maxilla and mandible. Bone volume in the mandible (BV) was found to be quite high in comparison with the maxilla. Results for the mandible were higher than Maxilla for all parameters used for bone quality assessment. Bone volume (BV), Percent bone volume (BV / TV), Tissue surface (TS), Bone surface (BS), Intersection surface (iS) have been seen in the average values of the parameters. The most prominent parameter is 161,631 the belong to the Bone surface rates (BS).

In our study, the mean of Tissue volume, Bone volume, Tissue surface bone surface, and Intersection surface of the Mandible was found to be statistically significantly higher than the maxilla. As a result of the researches in the literature, there is no study comparing the Tissue volume (TV), Bone volume (BV), Tissue surface (TS), bone surface (BS),

and Intersection surface (IS) parameters, which are statistically different in our study by comparing the maxilla with the mandible.

Percent bone volume (BV / TV), Bone surface/volume ratio (BS / BV), Bone surface density BS / TV, Trabecular pattern factor (Tb. Pf), Structure model index (SMI), Trabecular thickness between Maxilla and mandible in our study. A difference was observed in (Tb. Th), Trabecular number (Tb. N), Trabecular separation (Tb. Sp), Degree of anisotropy (DA) parameters, and this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). A comparison of these parameters has been made in the studies conducted and different findings were found from our study.

In our study, Trabecular thickness (Tb. Th) was found to be 1.026 mm in the maxilla and 1.109 mm in the mandible, and this difference was not statistically significant. Similarly, in the study conducted by Fanuscu and Chang (20), Trabecular thickness (Tb. Th) varied between the mandible and the maxilla between 0.09 mm and 0.13 mm. In yet another study, Kim JY and Henkin J. (23) reported that the average trabecular thickness between the maxilla and the mandible was 0.10 mm and 0.09 mm on average, Ding and Hvid (29) reported that Three-dimensional trabecular thickness changes in trabecular thickness between different age groups, but statistically only from 70 years of age. After that, Kim JY and Henkin J. (23) Tb. Th value is statistically insignificant, but the mandibular region has a higher value than the maxillary regions, However, unlike these studies, Block et al. (22) Trabecular thickness Tb. were significantly higher in the mandible than in the maxilla.

In this study, Trabecular separation, (Tb. Sp) was 0.388 in the maxilla and 0.386 in the mandible.

There was no significant difference. In some studies, it was reported to be high, although there was no statistical significance. Blok et al. (22) Trabecular separation (Tb. Sp) was 0.69 in the maxilla and 0.71 mm in the mandible in his study. Similarly, Kim JY and Henkin J. (23) reported that this measurement was higher in the maxilla compared to

the mandible and ranged from 0.44 mm to 1.77 mm, but no significant what is not the same was observed between the groups.

In our study, the Trabecular number (Tb. N) was 0.945 in the maxilla and 0.822 in the mandible. Y. Blok et al. Similar to our study, the Trabecular number (Tb. N) was found to be 1.57 in the maxilla and 1.50 in the mandible, but Kim JY and Henkin J. (23) and Fanuscu and Chang (20) compared to Maxilla, the Trabecular number (Tb. N) in the mandible is approximately reported that twice as many were found. Kim JY and Henkin J. (23) reported no significant difference in Tb. N or SMI.

Fanuscu and Chang (20) found nearly twice as many in BV / TV, and BMD in the mandible when compared to Maxilla. The connectivity density and structure model index (SMI) was 2.5 times and 3.3 times higher in the mandible, respectively. Blok et al (22) Compared to the maxilla the anterior mandible had a significantly higher BV (p <0.001) and DA (p = 0.042). Akça et al (14). Percent bone volume (BV/TV) between the maxilla and mandible in 2006 was statistically significant at 95% confidence level (P <0.05). In a study Kim JY and Henkin J. (23) BV / TV stated that although the difference was not statistically significant, the amount of bone in the anterior mandible was the highest. On the other hand, BS / BV, which is a parameter characterizing the complexity of the structure, showed an inverse relationship with BV / TV. Kim JY and Henkin J. (23) reported about twice as many BV / TV and BMD in the mandible compared to Maxilla.

Conclusion

The outcomes demonstrate that there is a measurable quantitative difference in bone density between maxilla and mandible. In this study, using micro-CT, Tissue volume; Bone density with Bone volume (BV), Tissue surface (TS), Bone surface (BS), Intersection surface (OS) parameters were investigated. These parameters are highly correlated with the three-dimensional microarchitecture parameters that represent the quality of the trabecular bone.

This preliminary study reveals that understanding the mechanical capability of the trabecular bone, the prognosis of implant therapy, advances in implant design, and surgical techniques can be found in more information.

Abbreviations

TV, Tissue volume
 BV, Bone volume
 BV/TV, Percent bone volume
 TS, Tissue surface
 BS, Bone surface
 IS, Intersection surface
 BS/BV, Bone surface / volume ratio,
 BS/TV Bone surface density
 Tb.Pf Trabecular pattern factor
 SMI, Structure model index
 Tb.Th, Trabecular thickness
 Tb.N, Trabecular number

Tb.Sp, Trabecular separation

DA, Trabecular separation

Ethical Approval: Ethical agreement was acquired from Ankara Yıldırım Beyazıt University Ethics Committee (Date: 19/04/2019 Project number: D-KA16 / 10).

Author Contributions:

Concept: H.S., F.G.

Literature Review: H.S., F.G., M.O.

Design : H.S., F.G., M.O.

Data acquisition: H.S.

Analysis and interpretation: H.S., F.G., M.O.

Writing manuscript: H.S., F.G., M.O.

Critical revision of manuscript: H.S., F.G., M.O.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Lakatos E, Magyar L, Bojtár I, Material Properties of the Mandibular Trabecular Bone. Journal of Medical Engineering 2014 Article ID 470539 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/470539>
- Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Wilhelm Neukam F, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants, Clin Oral Implants Res; 2003;14(5):601-9.
- Miyamoto I, Tsuboi Y, Wada E, Suwa H, Tadahiko Iizuka T. Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery--clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. Bone. 2005;37(6): 776-780.
- Heinemann F, Hasan I, Bourauel C, Biffar R, Mundt T. Bone stability around dental implants: Treatment related factors. 2015, 199;3-8.
- Javed F, Romanos GE. The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review. J Dent 2010;38:612-20
- Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. Periodontol 2008; 47:51-66.
- Açıkgöz A. K, Morphometric Evaluation, Locational Relationship, and Surgical Significance of the Maxillofacial Region Landmarks, international journal of morphology. 2021; 39: 5: 1289-1295.
- Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. Int J Prosthodont 1998;11:491-501.
- Turkyilmaz I, Ozan O, Yilmaz B, Ersoy AE. Determination of bone quality of 372 implant recipient sites using Hounsfield unit from computerized tomography: a clinical study. Clin Implant Dent Relat Res 2008;10:238-244.
- Sakka S, Coulthard P. Bone quality: a reality for the process of osseointegration. Implant Dent 2009;18:480-5.
- Rozé J, Babu S, Saffarzadeh A, Gayet-Delacroix M, Hoornaert A, Layrolle P. Correlating implant stability to bone structure. Clin Oral Implants Res 2009;20:1140-5.
- Se-Ryong Kang, Sung-Chul Bok , Soon-Chul Choi , Sam-Sun Lee , Min-Suk Heo, Kyung-Hoe Huh et all. The relationship between dental implant stability and trabecular bone structure using cone-beam computed tomography, J Periodontal

- Implant Sci, 2016;46(2):116-27.
13. Hsu JT, Huang HL, Tsai MT, Wu AY, Tu MG, Fuh LJ. Effects of the 3D bone-to-implant contact and bone stiffness on the initial stability of a dental implant: micro-CT and resonance frequency analyses. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:276-80.
 14. Moon HS, Won YY, Kim JY, KD, Ruprecht A. HJ, Kook HK et al. The three-dimensional microstructure of the trabecular bone in the mandible, *Surg Radiol Anat.*, 2004; 26: 466–73.
 15. Akca K., Chang T L., Tekdemir İ., Fanuscu Mete I. Biomechanical aspects of initial intraosseous stability and implant design: a quantitative micromorphometric analysis. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2006; 17: 465–72.
 16. Kulah K., Gulsahi A., Kamburoğlu K., Geneci F., Ocak M., Celik H H., Ozen T, Evaluation of maxillary trabecular microstructure as an indicator of implant stability by using 2 cone beam computed tomography systems and micro-computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiology*, 2019;127(3):247-256
 17. Raúl González-García., Monje F., The reliability of cone-beam computed tomography to assess bone density at dental implant recipient sites: a histomorphometric analysis by micro-CT, *Clin. Oral Impl. Res.*, 2013; 24: 871–879.
 18. Panmekiate S., Ngonphloy N., Charoenkarn T., Faruangsang T., Pauwels R., Comparison of mandibular bone microarchitecture between micro-CT and CBCT images, *Dentomaxillofac. Radiol*, 2015;44:1-7.
 19. Parsa A, Ibrahim N, Hassan B, Stelt PVD, Wismeijer D. Bone quality evaluation at dental implant site using multislice CT, micro-CT, and cone beam CT. *Clinical oral Implants research*, 2015; 26(1)1-7. <https://doi.org/10.1111/clr.12315>
 20. Fanuscu M.I, Chang T L, Three-dimensional morphometric analysis of human cadaver bone: microstructural data from maxilla and mandible, *Clin. Oral Impl. Res.*, 2004; 15: 213–218.
 21. Oliveira De, Leles CR, Lindh C, Ribeiro Rotta RF. Bone tissue microarchitectural characteristics at dental implant sites. Part 1: Identification of clinical related parameters. *Clin. Oral Impl. Res.* 2012; 23; 981–986 doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02243.x
 22. Blok Y, Gravesteyn FA, Ruijven LJV, Koolstra JH. Micro-architecture and mineralization of the human alveolar bone obtained with microCT. *archives of oral biology*, 2013; 58; 621–627.
 23. Kim JY, Henkin J., Micro-Computed Tomography Assessment of Human Alveolar Bone: Bone Density and Three-Dimensional Micro-Architecture, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2015; 17 (2): 307-313.
 24. Luu N. S, Mandich MA, Flores-Mir C, El-Bialy T, Heo G, Carey JP, Major P.W.. The validity, reliability, and time requirement of study model analysis using cone-beam computed tomography-generated virtual study models. *Orthodontics Craniofacial*, 2013; 17(1); 14-26 <https://doi.org/10.1111/ocr.12024>
 25. Vinci R, Rebaudi A, Capparè P, Gherlone E. Microcomputed and histologic evaluation of calvarial bone grafts: a pilot study in humans, *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2011;31(4):29-36.
 26. Jiang Y, Zhao J, Liao EY, Dai RC, Wu XP, Genant HK. Application of micro-CT assessment of 3-D bone micro-structure in preclinical and clinical studies. *J Bone Miner Metab* 2005; 23:122–131.
 27. Ito M. Assessment of bone quality using micro-computed tomography (micro-CT) and synchrotron micro-CT. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(Suppl):115–121.
 28. Stauber M, Müller R. Micro-computed tomography: a method for the non-destructive evaluation of the three-dimensional structure of biological specimens. In: Westendorf J, ed. *Methods in molecular biology, osteoporosis: methods and protocols methods in molecular biology*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008:273–292.
 29. Ding M., Hvid I, Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone*, 2000; 26:291–295.

Göz Kapaklarının Primer Kötü Huylu Tümörlerinin Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Clinical and Histopathological Features of Primary Malignant Tumors of the Eyelids

Çağrı MUTAF¹ , Ali ŞİMŞEK¹ ¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kötü huylu göz kapağı tümörlerinin klinik ve histopatolojik niteliklerini bölgemiz açısından değerlendirmek.

Materyal ve metod: Ocak 2018- Eylül 2021 tarihleri arasında kliniğimizde kötü huylu göz kapağı tümörü tanısı alan ve takip edilen 120 olgunun dosyaları geçmişe dönük olarak incelendi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, klinik ve histopatolojik tanıları, cerrahi uygulanan hastaların yöntem ve takip sonuçları kayıt altına alındı. Cerrahi tedavi uygulanan tüm hastalara eksizyonel biyopsi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 120 olgu dahil edildi. Hastaların 54'ü(%45) erkek, 66'sı (%55) kadın cinsiyeteydi. Hastaların yaş ortalamaları 62,5 (35-80) yıl idi. Ortalama takip süresi tüm olgular için 20,4 ay (3-36 ay) olarak saptandı. Göz kapağı malign tümörlerinin %80'inde (n=96) klinik ön tanı ile histopatolojik inceleme sonuçları uyumlu bulundu. 24 olguda (%20) preoperatif klinik ön tanı ile postoperatif histopatolojik tanı arasında fark bulunduğu saptandı. Tüm olgularımız içinde nüks oranı %3 olarak bulundu. Nüks oranları Bazal Hücreli Karsinom grubunda %2 ve Yassı Hücreli Karsinom grubunda ise %5 olarak tespit edildi. Tümör yerleşim yerlerine bakıldığında 80 hastada sol, 40 hastada sağ göz kapağı tutulumu vardı.

Sonuç: Göz kapağının malign tümörlerinde cerrahi eksizyon ile birlikte histopatolojik inceleme yapılması aynı anda hem tanı koydurması hem de tedavi sağlması nedeniyle en güvenilir seçenektir. Kötü huylu kapak tümöründen şüphelenildiğinde, hastalar oküler onkoloji tecrübesi olan bir oküloplastik cerraha yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Göz kapağı tümörü, Bazal Hücreli Karsinom, Squamöz Hücreli Karsinom, Eksizyonel biyopsi

Abstract

Background: To determine the clinical and histopathological characteristics of malignant tumors of the eyelid in terms of our region.

Materials and Methods: 120 patients' files who were diagnosed with malignant eyelid tumor and followed up between January 2018 and September 2021 were scanned retrospectively in our clinic. Demographic and clinical characteristics, clinical and histopathological diagnoses, methods and follow-up results in surgical cases were recorded from the patients' files. Excisional biopsy material was obtained in all patients who underwent surgery.

Results: 120 cases were included in the study. 54 (45%) of the patients were male and 66 (55%) were female. The mean age was 62.5 (35-80) years. The mean follow-up term was 20,4 months (3-36 months) for all cases. In 80% (n=96) of malignant eyelid tumors, clinical preliminary diagnosis and histopathological examination results were found to be compatible. Preoperative clinical diagnosis and postoperative histopathological diagnosis differed in 24 cases (20%). The recurrence rate was found to be 3% in all of our patients. The recurrence rates were 2% in Basal Cell Carcinoma cases and 5% in Squamous Cell Carcinoma cases. Considering the location of the tumors, 80 patients had left eyelid involvement and 40 patients had right eyelid involvement.

Conclusions: Surgical excision and histopathological examination in malignant eyelid tumors are the most accurate and reliable options as they provide both diagnosis and treatment at the same time. When a malignant eyelid tumor is suspected, patients should be referred to an oculoplastic surgeon experienced in ocular oncology.

Key Words: Eyelid tumor, Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, Excisional biopsy

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Çağrı MUTAF

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü
63300, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drmutaf1985@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.11.2022

Kabul tarihi / Accepted: 12.12.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1206751

Giriş

Göz kapağının iyi huylu ya da kötü huylu lezyonları; vücutta deri ile kaplı herhangi bir yerde de görülebilmelerine karşın hem histolojik özellikleri, hem de tedavilerinde uygulanan cerrahi uygulamalar açısından, vücudun diğer bölgelerinde lokalize olan cilt lezyonlarından farklıdır (1). Göz kapağı kitlelerine poliklinik muayenelerinde sıklıkla rastlanmaktadır. Hastalar daha çok kozmetik sebeplerden dolayı cerrahi tedaviyi tercih etmektedirler. Bu tümörler malignite riski taşımaları dahi ekotropiyon, ptozis astigmatizma gibi problemlere yol açabilirler (2,3). Aynı zamanda klinik görünümü açısından vücudun diğer bölgelerindeki tümörlerden farklılık gösterebilir ve histolojik tanı almaları da zor olabilmektedir (4). Göz hastalıkları polikliniklerinde en sık karşılaşılan kitle lezyonları göz kapağı tümörleridir (5,6). Çeşitli çalışmalarda göz kapağı malign tümörlerinin tüm kapak tümörlerinin %16,5-58' ini oluşturduğu gösterilmiştir (1-7).

Çalışmamızda malign göz kapağı tümörlerinin klinik ve histopatolojik özelliklerini bölgemiz açısından değerlendirmeyi hedefledik.

Materyal ve Metod

Ocak 2018- Eylül 2021 tarihleri arasında kliniğimizde kötü huylu kapak tümörü tanısı konulan ve bu nedenle takip edilen 120 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik ve histopatolojik tanıları, klinik ve demografik özellikleri, cerrahi yöntem ve takip sonuçları kayıt altına alındı. Cerrahi olarak tedavi edilen tüm hastalara ekzizyonel biyopsi yapıldı. Kitleler total olarak eksize edildi ve klinik olarak malign tümör şüphesi olanlar etrafında 3-5 mm sağlam doku bırakılarak çıkarıldı. Çıkarılan kitleler histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi. 6/0 poliglaktin (Vicryl Ethicon-Johnson ve Johnson -US) sütün ile kesi yerleri kapatılarak kapak tamiri yapıldı. Hastalar ameliyat sonrası 1.gün,1.hafta,1.ay,3.ay ve 6.ayda muayene için kontrole çağrıldı. İnflamasyona bağlı oluşan lezyonlar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak ve etik kurul onayı Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınarak yapılmıştır (tarih:24/10/2017; Sayı:2017/7-24). Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hasta fotoğraflarının bilimsel amaçla makalemizde kullanılması için izin alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 120 olgu dahil edildi. Hastaların 54'ü(%45) erkek, 66'sı (%55) kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 62,5 (35-80) yıl idi. Ortalama takip süresi tüm olgular için 20,4 ay (3-36 ay) bulundu. Olguların %32'sinin düzenli olarak takiplerine devam ettiği görüldü. %86'sının ise 1 yıllık takiplerine düzenli olarak geldiği tespit edildi. Kötü huylu kapak tümör tiplerinin sayıları, toplam görülme oranları, yaş ve cinsiyet dağılımları, sağ ve sol kapak yerleşimi ve sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tümörlerin histopatolojik sonuçları, 90 hastada (%75) bazal hücreli karsinom (BHK); 25 hastada (%20,8) yassı hücreli

karsinom (YHK); 2 hastada (%1,6) malign melanom (MM); 3 hastada (%2,5) sebace bez karsinomu (SBK) olarak bulundu. Bazal hücreli karsinom görülen 90 hastanın 48'i kadın 42'si erkekti.Yaşları ortalama, 64,3 olmak üzere 40 ile 80 arasındaydı. Bazal hücreli karsinom 80 hastada alt kapakta, 4 hastada iç kantusta ve 6 hastada üst göz kapağında yerleşmişti. Squamöz hücreli karsinom görülen 25 hastanın 15'i kadın 10'u erkekti.Yaş ortalamaları 62,6 olmak üzere (35-78 yaş) arasındaydı.Tüm lezyonlar alt kapakta yerleşti.

Malign melanom gözlenen 2 hastanın 2'si de kadındı.Yaş ortalamaları 63,5 olarak saptandı. Tümör hastaların ikisinde de alt kapakta yerleşmişti.

Sebace bez karsinomu saptanan 3 hastanın 2'si erkek 1'i kadındı.Hastaların yaş ortalaması 66,4 olarak bulundu. Tümör hastaların tümünde üst kapakta yerleşmişti ve inflamatuvar tipte lezyonlar içermekteydi. Çalışmaya aldığımız hiçbir hastada lenfoma ya da uzak organ metastazı saptanmadı.

Göz kapağı malign tümörlerinin %80'inde (n=96) klinik ön tanı ile histopatolojik inceleme sonuçlarının birbiriyle uyumlu olduğu görüldü. 24 hastada (%20) ameliyat öncesi klinik ön tanı ile postoperatif histopatolojik tanının uyumsuz olduğu saptandı. Tüm olgular içinde nüks oranı %3 olarak bulundu. Nüks oranları BHK grubunda %2 ve YHK grubunda ise %5 olarak tespit edildi. Tümörlerin lokalizasyonu değerlendirildiğinde 80 hastada sol, 40 hastada sağ kapak tutulumu olduğu saptandı. Tümör lokalizasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bazal Hücreli Karsinomdan şüphelenilen bir hastanın Resim-1'de göz kapağının iç kısmına doğru yayılımı ve postoperatif görünümü izlenmektedir. Resim-2'de ise perioperatif görünümü ve postoperatif kapak sütünasyonu görülmektedir. Resim-3'te ekzizyonel biyopsi materyalinin histopatolojik olarak klinik şüphemizle uyumlu bazal hücreli karsinom olduğu gösterilmiştir. Resim-4, Resim-5 ve Resim-6 da hastanın sırasıyla postoperatif 1.hafta ,1.ay ve 6.aydaki kapak fotoğrafları ve kapakta nüks olmadığı görülmektedir.

Tartışma

Ülkemizde güneşli gün sayısının fazla olmasından dolayı göz kapağı tümörleri sıklıkla görülmektedir (8). Benign tümörlere çoğu zaman klinik olarak tanı konulabilmesine rağmen kesin tanı için mutlaka histopatolojik inceleme yapılması gerekmektedir (9). Çünkü sebace bez karsinoma gibi göz kapağı tümörleri inflamatuvar tip benign lezyonlarla sıklıkla karıştırılır(10). Ülkemiz dışında %90 oranla en sık görülen kötü huylu göz kapağı tümörü olarak bildirilen BHK'un ülkemizde yapılan çalışmalardaki oranı ise; %64-%85 arasında gösterilmiştir (1,11).

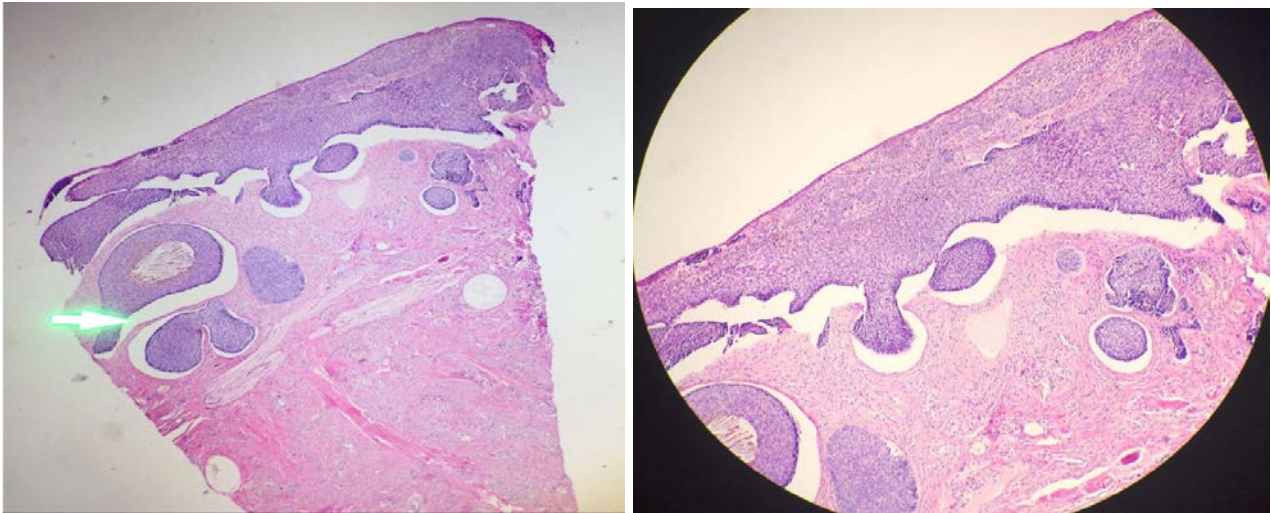
Yaptığımız çalışmada ise BHK %75 sıklıkla görülmekle birlikte en sık görülen malign göz kapağı tümörü olup, bu oran literatürle uyumlu bulunmuştur. Ancak Asya kıtasında yapılan bazı çalışmalarda göz kapağının en sık görülen kötü huylu tümörünün sebace bez karsinom olduğu ve sebace bez karsinomunu sırasıyla SHK ve BHK'un takip ettiği bildirilmiştir (12,13,14).



Resim 1. Preop görünüm; üst göz kapağında tümörün yayılım görülmekte



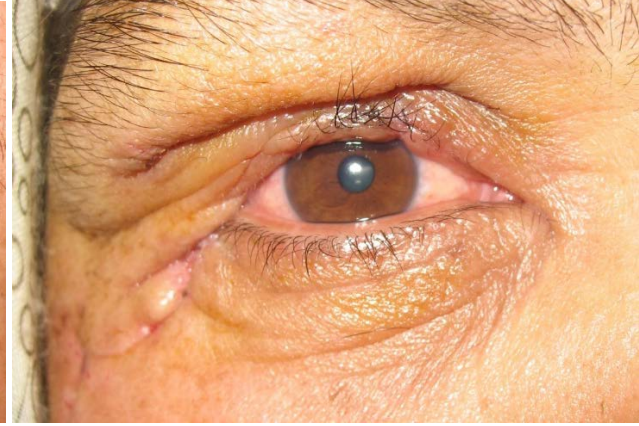
Resim 2. İntraoperatif görünüm; rezeksiyon sınırları ve tenzel sonrası ilk görünüm



Resim 3. Histopatolojik Görünüm; Dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, periferik palizatlanma gösteren bazaloid hücrelerden oluşan epitelyal tümör



Resim 4. Postoperatif 1 hafta



Resim 5. Postoperatif 1.ay



Resim 6. Postoperatif 6.ayda nüks yok ve kapak hareketleri normal



Tablo 1. Kötü huylu göz kapağı tümörlerinin demografik özellikleri

Tümör tipi	Sayı	(%)	Yaş(yıl)	E/K	Sağ	Sol
BHK	90	75	64,3	42/48	55	35
SHK	25	20,9	62,6	10/15	12	13
SBK	3	2,5	66,4	2/1	2	1
MM	2	1,6	63,5	0/2	2	0
Toplam	120	100		54/66	71	49

Tablo 2. Göz kapağı tümörlerinin lokalizasyonu

Tümör tipi	Alt Kapak	Üst Kapak	İç Kantus	Dış Kantus
BHK	80	6	4	0
SHK	25	0	0	0
SBK	0	3	0	0
MM	2	0	0	0
Toplam	107	9	4	0

Çalışmalarda kapak tümörlerinin görülme oranları ve sıralamaları arasında fark bulunması göz kapağı tümörlerinin hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlı olarak meydana geldiğini düşündürmektedir. BHK göz kapağı tümörlerinin tümünün %20'sini, malign göz kapağı tümörlerinin %90'ını oluşturur. Beyaz tenli olmak ve UV ışığa uzun süreli maruziyet en önemli risk faktörleridir. BHK yavaş büyür ve nadiren metastaz yapar. Tümörler çoğunlukla 40 ile 79 yaş aralığında oluşmaktadır. BHK %60'ın üzerinde bir oranla alt kapakta oluşur. Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde (%88) alt kapakta lokalizeydi. Literatürde de çoğunlukla BHK'un alt ka-

pakta lokalize olduğu tespit edilmiştir (5,6,12,15). Çalışmamızda BHK'lu olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmamıştır. BHK'un cinsiyet tercihi olmadığını gösteren çalışmalar (6,15,17) olduğu gibi erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü ortaya koyan makaleler de mevcuttur (5).

SHK de BHK de olduğu gibi UV ışık, iyonize radyasyon, arsenik, kronik deri ülserasyonları gibi öncül sebeplerden kaynaklı ortaya çıkabilmektedir. BHK'a göre agresif seyirli olup sıklıkla metastaz yapar. Daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. SHK olan olgular çalışmamızda %20,8 oranıyla ikinci en

sık kötü huylu kapak tümörü olarak bulunmuştur. Batı ülkeleri kaynaklı bazı çalışmalarda ise bu oran %2-9 arasında bulunmuştur (5,16).Asya kaynaklı çalışmalarda SHK görülme sıklığı %13-27 arasında gösterilmiştir (12,13).Cook (17) ve Donaldson (18) YHK'un en sık alt kapakta Kwitko (19) ise en sık üst kapakta görüldüğünü belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Soysal ve arkadaşları (20) YHK oranını %17,4, Çağlar ve arkadaşları(21) %3, Çömez ve arkadaşları (8) %19,6, Erdoğan ve arkadaşları (22) %4,3 oranında alt kapakta tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise YHK olan olguların tamamı alt kapakta lokalizeydi.

Çalışmamızdaki olguların %2,5 unu oluşturan sebace bez karsinomu kadınlarda daha fazla görülen, genellikle üst kapakta lokalize, kronik blefarokonjonktivit ve şalazyon ile sıklıkla karışabilen oldukça kötü huylu bir kapak tümörüdür (23-25). İnflamatuar lezyonlarla sıklıkla karıştığı için kesin tanıda ekzizyonel biyopsi yapılması şarttır. Bizim çalışmamızda da olguların kesin tanıları histopatolojik inceleme sonrasında konuldu.

Göz kapağında görülen malign melanoma oldukça nadir olan ve tüm göz kapağı malign neoplazilerinin %1'inden azını oluşturan çok kötü prognozlu bir tümördür (26).

UV radyasyona maruziyet, açık tenli olmak,multiple nevüs,immün yetmezlik, ileri yaş önemli risk faktörlerinden olup aynı zamanda okülodermal melanositozise bağlı olarak da oluşabilir ve sıklıkla alt kapak yerleşimlidir. Bizim çalışmamızda 2 olguda (%1,6) MM saptandı ve ikisi de alt kapakta lokalizeydi.

Çalışmamızda hastaların %80'inde histopatolojik sonuçların klinik ön tanımlarla uyumlu olduğu görüldü. BHK'ların ön tanımları %91 olguda, SHK'ların ön tanımları ise %60 olguda histopatoloji sonuçlarıyla doğrulandı. BHK klinik ön tanımının doğruluğunun yüksek olmasının bu tümörün görülme sıklığının fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çok farklı tipte kötü huylu tümör, kendine spesifik olarak çok farklı dokuları içermeleri nedeniyle göz kapaklarında yerleşebilmektedir. En sık görülen malign kapak tümörü BHK'dur. İkinci sıklıkta ise SHK görülmektedir. SHK daha agresif seyretmesi ve cerrahi sonrasında daha yüksek nüks oranları olması nedeniyle daha kötü prognozudur. SBK oldukça nadir görülen ve tedaviyle düzelmeyen şalazyon, kronik blefarokonjonktivit gibi inflamatuvar patolojilerle karışabilmektedir. Prognosu çok kötüdür ve kesin tanı için şüphelenilen vakalarda mutlaka histopatolojik inceleme için ekzizyonel biyopsi yapılmalıdır. Pigmentli lezyonlarda renk değişikliği, büyüme, asimetri, boyut artışı ve düzensizlik gibi durumlar bize MM düşündürmelidir.

Göz kapaklarının malign tümörlerinde cerrahi ekzizyon ile birlikte histopatolojik inceleme yapılması aynı anda hem tanı koydurması hem de tedavi sağlaması nedeniyle en güvenilir seçenektir.

Göz kapağı maligniteleri primer olarak göz doktoruna başvururlar ve bu durum erken ve doğru tanı ve uygun tedavi yöntemi için bize bir şans oluşturur.Hasta refere edilmeden in-sizyonel biyopsi yapılması primer tedaviyi komplike edebile-

ceği için önerilmez. Kanserlerde hastaya yanlış tanı konulması ya da tanının atlanması sağ kalımı olumsuz etkileyeceği gibi etik açıdan ve medikolegal olarak da hekime sorumluluk yüklemektedir.Bu nedenle hastalar optimal olarak tedavi edilebilmeleri için tanıdan şüphelenildiğinde oküler onkoloji tecrübesi olan bir oküloplastik cerrahına yönlendirilmelidir.

Etik onam: Adıyaman Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu. Tarih:24/10/2017; sayı 2017/7-24

Yazar Katkıları:

Konsept: Ç.M., A.Ş.

Literatür Tarama: Ç.M., A.Ş.

Tasarım: Ç.M., A.Ş.

Veri toplama: Ç.M., A.Ş.

Analiz ve yorum: Ç.M., A.Ş.

Makale yazımı: Ç.M., A.Ş.

Eleştirel incelenmesi: Ç.M., A.Ş.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Soysal Gökmen H, Albayrak A. Göz kapaklarının primer malign tümörleri. Turk J Ophthalmol. 2001;31:370-7.
2. Gilchrist H, Lee G. Management of chalazia in general practice. Aust Fam Physician. 2009 ;38:311-314.
3. Smith RJ, Kuo IC, Reviglio VE. Multiple apocrine hidrocystomas of the eyelids. Orbit 2012;31:140-142.
4. Kandemir NO, Barut F, Bektaş S, ve ark. Göz kapağı ve konjonktivanın tümörleri ve tümör benzeri lezyonları. Türk Patoloji Dergisi. 2009;25:112-7.
5. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. Am J Dermatopathol. 2009;31:256-62.
6. Coroi MC, Rosca E, Mutiu G, Coroi T, Bonta M. Eyelid tumors: histopathological and clinical study performed in County Hospital of Oradea between 2000-2007. Rom J Morphol Embryol. 2010;51:111-5.
7. Yalaz M, Varınlı S, Varınlı İ. Oftalmik tümör ve tümör benzeri lezyonların klinikopatolojik değerlendirmesi. Turk J Ophthalmol. 1990;20:462-6.
8. Çömez Taşkıran A, Akçay L, Doğan ÖK. Primary malignant tumors of the eyelids. . 2012; 42(6): 412-417.
9. Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th ed. Lippincott- Raven. 1997;532-5
10. Ozturk M, Konuk O, Unal M. Göz Kapağı Sebace Bez Karsinomları Eyelid Sebaceous Carcinoma MN Oftalmoloji Cilt: 19 Sayı: 2 2012 (MN Ophthalmology Volume: 19 No 2 2012).
11. Özkılıç E, Peksayar G. Kapak tümörlerinin epidemiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Turk J Ophthalmol. 2003;33(Suppl 1):631-40.
12. Kumar R. Clinicopathologic study of malignant eyelid tumours. Clin Exp Optom 2010; 93: 4: 224-7.
13. Lin HY, Cheng CY, Hsu WM, Kao WH, Chou P. Incidence of eyelid cancers in Taiwan: a 21-year review. Ophthalmology. Nov 2006;113(11):2101-7.
14. Jahagirdar SS, Thakre TP, Kale SM, Kulkarni H, Mamtani M. A clinicopathological study of eyelid malignancies from central India. Indian J Ophthalmol 2007; 55: 109-12
15. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database: periocular squamous cell carcinoma. Ophthalmology, 2004;111(4): 617-23.

16. Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, Esmali B. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma, *Ophthalmology*, 2004;111(10): 1930–2
17. Cook BE Jr, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 1999;106:746-750.
18. Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, Williamson RM. Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1161-1165.
19. Kwitko M, Boniuk M, Zimmerman LE. Eyelid tumors with reference to lesions confused with squamous cell carcinoma. Incidence and errors in diagnosis. *Arch Ophthalmol* 1963;69:693-697.
20. Soysal HG, Albayrak A. Primary malignant tumors of eyelid. *Turk J Ophthalmol* 2001;31:370-377.
21. Çağlar Ç, Güney G, Dönmez O, Bas Y, Durmuş M. Göz Kapağı Tümörlerinde Histopatoloji Sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2017;26(1):25-31 doi: 10.5336/ophtal.2016-51220.
22. Erdoğan H, Demirci Y, Dursun A, Özeç AV, Toker Mİ, Arıcı MA, et al. [Histopathological results of eyelid masses]. *Türkiye Klinikleri J Opt-halmol* 2013;22(2):75-80.
23. Chang CH, Chang SM, Lai YH, Huang J, Su MY, Wang HZ , et al. Eyelid tumors in southern Taiwan: a 5-year survey from a medical university. *Kaohsiung J Med Sci*. 2003;19:549-54.
24. Abdi U, Tyagi N, Maheshwari V, Gogi R, Tyagi SP. Tumors of eyelid: a clinicopathologic study. *J Indian Med Assoc*. 1996;94:405-9.
25. Kass LG, Hornbliss A. Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa. *Surv Ophthalmol*. 1989;33:477-90.
26. Pe'er J, Folberg RPe'er J, Singh AD. Eyelid tumors: Cutaneous melanoma *Clinical Ophthalmic Oncology: Eyelid and Conjunctival Tumors*. 20142nd ed Berlin Springer:63–8 Ch. 7. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):746-50. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90161-6.

The Effects of Subteratogenic Vitamin A Doses on the Fetal Rat Kidney: A Stereological Study

A Vitamininin Subteratojenik Dozlarının Sıçan Fetüs Böbreği Üzerine Etkileri: Stereolojik Bir Çalışma

Hakan AY¹ , Abdullah ORTADEVECİ¹ , Duygu ASLAN¹ 

¹Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Eskişehir, TÜRKİYE

Abstract

Background: Vitamin A (retinol) and its derivatives are essential for maintaining cell differentiation in adult organisms as well as for normal embryonic development in fetuses. On the other hand, high amounts of vitamin A are known to be teratogenic. The formation of urogenital structures depends heavily on retinoic acid receptors. The effects of subteratogenic dosages of retinol on the urinary system have not been adequately studied. The aim of the current study was to investigate the effects of moderate and low doses of vitamin A on the fetal kidney.

Materials and Methods: Pregnant rats were divided into 6 groups. On day 10 to 12 of pregnancy (P10-P12) the first group was administered 10000 IU/kg, the second group 20000 IU/kg, the third group 30000 IU/kg, the fourth group 40000 IU/kg and the fifth group 50000 IU/kg oral vitamin A. The control group only received 1 ml of corn oil on the same days. The fetuses were delivered via cesarean section at P19. The kidneys of the fetuses were removed after cardiac perfusion was used to fixate them. After histological preparation of the kidneys, the slides were stained with hematoxylin and eosin. By using stereological methods, the kidneys' volume (V), glomeruli per unit area (N_{Ag}), and mean glomeruli diameter (D) were all estimated. The results were statistically analyzed.

Results: The renal volumes of the 20000, 30000 and 40000 IU/kg groups were higher than those of the other groups. It was also found that the N_{Ag} levels of the group receiving 50000 IU/kg Vitamin A were lower than those of all other groups. Moreover, the N_{Ag} levels of the groups receiving 20000, 30000 and 40000 IU/kg vitamin A were higher than those of the control group and the group receiving 10000 IU/kg. While the glomeruli diameters of the experimental groups were not different from those of the control group, the glomeruli diameters of the group receiving 20000 and 50000 IU/kg retinol were larger than those of the groups receiving 10000 and 40000 IU/kg vitamin A.

Conclusions: Given the estimated higher V, N_{Ag}, and D values of the group receiving 20000 IU/kg vitamin A, we can assume that this particular dose has a significant effect on renal morphology and development.

Key Words: Rats, Fetus, Kidney, Vitamin A, Teratogens

Öz

Amaç: A vitamini (retinol) ve türevleri, fetüste normal embriyonik gelişim ve yetişkin organizmada hücre farklılaşmasının sürdürülmesi için gereklidir. Öte yandan aşırı dozda A vitamini alımının teratojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Retinoik asit reseptörleri, ürogenital yapıların gelişiminde çok önemli bir rol oynar. Subteratojenik doz retinolün üriner sistem üzerindeki etkilerine ilişkin yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı subteratojenik ve düşük doz A vitamininin fetal böbrek üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Gebe sıçanlar 6 gruba ayrıldı. Gebeliğin 10 ila 12. gününde (P10-P12). Birinci gruba 10.000 IU/kg, ikinci gruba 20.000 IU/kg, üçüncü gruba 30.000 IU/kg, dördüncü gruba 40.000 IU/kg ve beşinci gruba 50.000 IU/kg oral A vitamini verildi. Kontrol grubuna sadece 1 ml mısır yağı verildi. P19'da fetüsler sezaryen ile çıkarıldı. Fetüsler kalp perfüzyonu ile tespit edildi ve böbrekleri alındı. Histolojik ön aşamalardan sonra, kesitler hematoksilin ve eozin ile boyandı. Böbrek hacmi (V), birim alandaki glomerül sayısı (N_{Ag}) ve ortalama glomerül çapı (D) stereolojik yöntemlerle hesaplandı. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: 20.000, 30.000 ve 40.000 IU/kg gruplarının böbrek hacimleri diğer gruplara göre daha yüksekti. Ayrıca 50.000 IU/kg alan grubun N_{Ag} düzeylerinin diğer tüm gruplara göre daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca 20.000, 30.000 ve 40.000 IU/kg A vitamini alan grupların N_{Ag} düzeyleri kontrol grubu ve 10.000 IU/kg alan gruba göre daha yüksekti. Deney gruplarının glomerül çapları kontrol grubundan farklı değilken, 20.000 ve 50.000 IU/kg retinol alan grubun glomerül çapları 10.000 ve 40.000 IU/kg A vitamini alan gruplardan daha büyüktü.

Sonuç: 20.000 IU/kg A vitamini alan grubun daha yüksek V, N_{Ag} ve D değerleri göz önüne alındığında, bu dozun böbrek morfolojisi ve gelişimi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, Fetüs, Böbrek, A Vitamini, Teratojenler

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Abdullah ORTADEVECİ

Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Anatomy Department, Eskisehir 26090, TÜRKİYE

E-mail: abduhahortadeveci@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 21.02.2023

Accepted / Kabul tarihi: 10.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1254262

Introduction

Vitamin A (Vit A) is a fat-soluble vitamin that can be obtained from meat and vegetables. It has effects on many systems and organs such as vision, growth and development, and the immune system. Previous studies have shown that vit A deficiency is a serious public problem, especially in developing countries (1-3). Regardless of the cause of vit A deficiency, women of childbearing age are particularly at risk because they have additional needs during pregnancy and lactation (4, 5). Vit A is very important for the fetus, as the vitamin and its metabolites play an important role during prenatal development (6-9). World Health Organization/ Food and Agriculture Organization (2004) stated that a newborn requires about 100 µg retinol/day to meet normal growth requirements and assumed that the fetus has similar requirements in the third trimester of pregnancy. Considering that most pregnant women in the world live in poor conditions, an increase of 200µg retinol activity equivalents/day (RE/day) has been suggested for the entire pregnancy. The reason for this increase is to replenish the mother's stores in the first stage of pregnancy and to meet the needs of the rapidly growing fetus in the last stage of pregnancy (10).

There are many ongoing studies to determine the protective and therapeutic effects of vit A. In addition, many studies focus on the use of vit A in pregnant women and attempt to detect teratogenic and the beneficial dose intervals of vit A. All-trans retinoic acid (RA) is a bioactive vit A metabolite. This metabolite is a crucial signaling molecule for the formation of many organs, including the eyes, heart and kidneys. (11). Insufficient or excessive intake of vit A or RA may cause some malformations in embryos. In fetuses whose mothers do not receive enough vit A, a syndrome with a series of abnormalities called fetal vit A deficiency syndrome (VAD) occurs. The syndrome includes defects of the hindbrain, eyes, ears, heart, lungs, diaphragm, kidneys, testes, limbs and skeleton (12). On the other hand, exposure to high doses of vit A or RA in animal models and humans also results in malformations resembling fetal VAD syndrome (13, 14). Also, subteratogenic doses, doses that do not cause macroscopic malformations, also lead to functional and microscopic abnormalities, particularly in the central nervous system (15). One of the organs most affected by this syndrome is the kidney. Numerous studies on this topic can be found in the literature. In one of these studies, administration of RA to mice in E9 resulted in fulminant apoptosis of the developing metanephroi in E11. As a result, bilateral renal agenesis developed (16). Despite the numerous studies on the effects of vit A and its metabolites on the urogenital system, there are few morphological, morphometric, and stereological studies. In this study, we investigated the effects of various subteratogenic doses of vit A on the fetal kidney using stereological methods.

Materials and Methods

In the current study, 30 female Wistar rats, weighing 250-300 g, were used. Rats were kept in the animal room for 12 h in the dark and 12 h in the light loop. The room temperature was

kept constant ($21^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{C}$). Water and food were provided *ad libitum* in cages with a capacity of 5-6 rats. All rats were obtained from Eskişehir Osmangazi University Medical and Surgical Experimental Animal Research Center. Menstrual phases of rats were determined by vaginal swabs. Female rats in estrus were housed in the same cages as males. In vaginal smear examination, sperm-positive females were considered pregnant and on the first day of gestation (P0). The pregnant rats were divided into 6 groups. On the 10th to 12th day of gestation (P10-P12). The first group received 10000 IU/kg, the second group received 20000 IU/kg, the third group received 30000 IU/kg, the fourth group received 40000 IU/kg, and the fifth group received 50000 IU/kg oral vit A by oral gavage. The control group received only 1 ml of corn oil on the same days. At P19, the rats were anesthetized with halothane and the fetuses were removed by cesarean section. Fetuses were removed from the dissected uterus; mothers were sacrificed by exsanguination. After macroscopic examination, fetuses were fixed with cardiac perfusion. The kidneys were removed and postfixed in tissue vessels for histological preparation. After histological preparation, serial sections (5µ) were transferred to slides and stained with hematoxylin and eosin. Kidney volume, number of glomeruli per unit area, and diameter of glomeruli were calculated using stereological methods. The results were statistically analyzed using Jamovi 2.3.

The Cavalieri estimator probe of the Stereo Investigator® (MBF Bioscience) coupled to a Leica DM3000 microscope was used to determine the total volume of the kidneys. The grid of points was randomly placed on a series of sections 50µ slice interval. The points that fell on the related area were counted. The volume (V) was calculated by multiplying the section thickness (T) by the area represented by each point (a/p) and the total number of points counted ($\sum pi$) ($V=T \cdot a/p \cdot \sum pi$). (Fig. 1)

The N_{Ag} was calculated from 10 photographs selected by systematic random sampling of 10 kidneys from each group. These photographs were taken at 20x magnification, and the glomeruli in the photograph were counted ($\sum pi$). After calculating the area shown in the photographs (A), the number of glomeruli per unit area was calculated using the formula $N_{Ag} = \sum pi / A$.

Another measure was the mean diameter (D) of the glomeruli. Glomeruli diameters were calculated by the measuring of length of the line passing through the longest distance between the edges of a glomerulus (a) and a second line crossing the first line at right angles from the center (b). The square roots of these values were taken and multiplied to obtain the mean diameter ($D = \sqrt{a} \cdot \sqrt{b}$). (Fig. 2)

Results

Morphological examinations of the groups showed no difference, there were no major macroscopic or histological differences between groups.

Stereological analyses yielded different results. The V of the 20000 IU/kg group was higher than that of all other

groups ($p < 0.001$). The V of the 30000 IU/kg group was also statistically greater than that of the other groups ($p < 0,01$ compared to 40000 IU/kg, and $p < 0.001$ for the other groups).

The V of the 40000 IU/kg group was larger than that of the remaining groups ($p < 0.001$). The mean V of the 50000 IU/kg group was smaller than all other groups (Fig. 3).

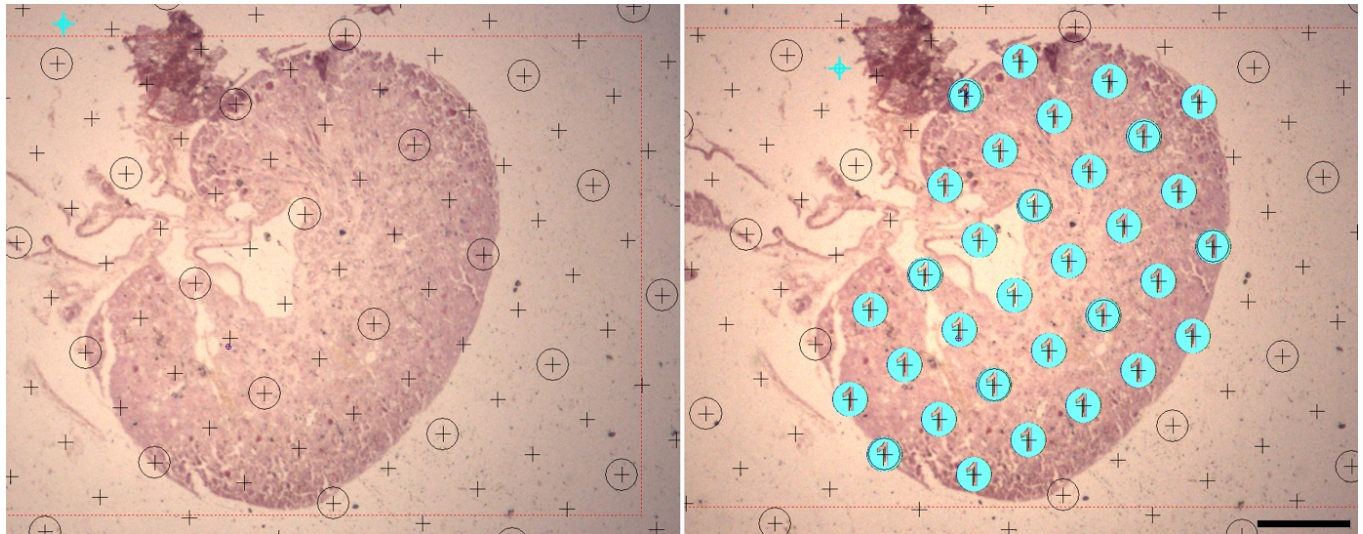


Figure 1. H&E stainings of fetal kidneys. Representative photographs of the Cavalieri method. Point grid and selected dots. Scale 500 μm .

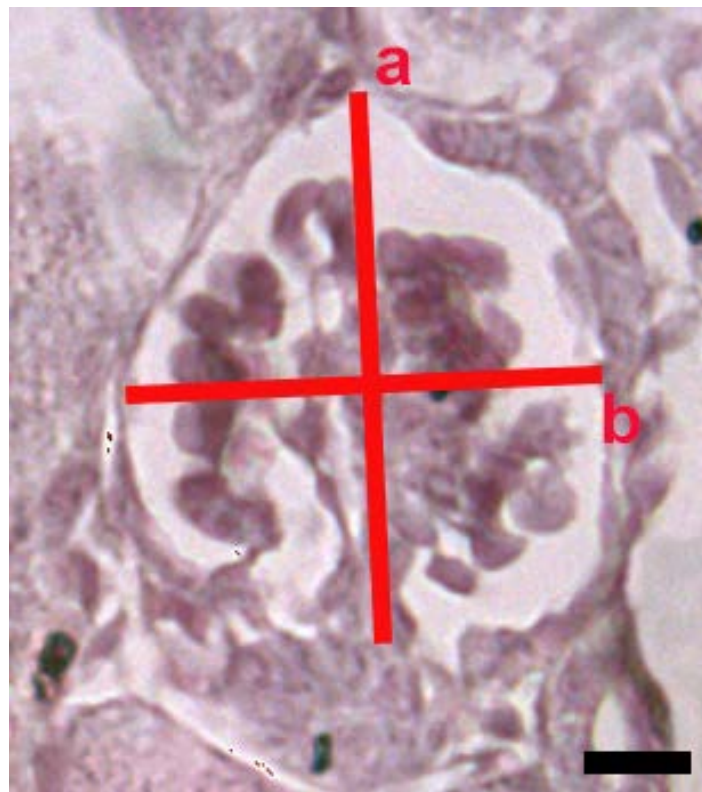


Figure 2. H&E stainings of fetal kidneys. Representative photograph of the measurement of the mean diameter of the glomeruli (D). Glomeruli diameters were calculated by the measuring of length of the line passing through the longest distance between the edges of a glomerulus (a) and a second line crossing the first line at right angles from the center (b). Scale 10 μm .

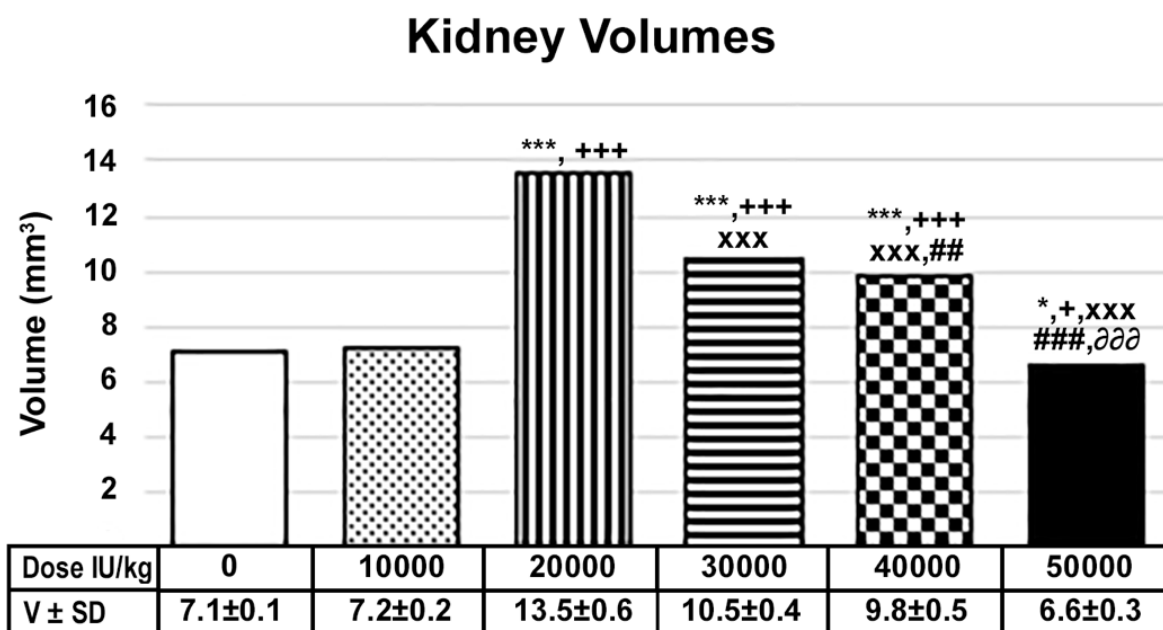


Figure 3. Graph and table representing kidney volumes (V) and statistical significances between groups. Comparison of control group with other groups, *; comparison of 10000 IU/kg group with higher doses, +; comparison of 20000 IU/kg group with higher doses, x; comparison of 30000 IU/kg group with higher doses, #; comparison of 40000 IU/kg group with higher doses, ∂. One symbol means p<0.05; two means p<0.01; three means p<0.001.

Comparison of the calculated N_{Ag} area showed that the N_{Ag} was lower in the group receiving 50000 IU/kg retinol than in all other groups (p<0.001). The highest N_{Ag} was observed in the groups receiving 20000, and 30000 IU/kg. Although there was no difference between these two groups, the calculated N_{Ag} values were higher than in the other groups (p<0.001).

The second highest N_{Ag} value was calculated in the group receiving 40000 IU/kg retinol. The statistical difference of this group compared to the other groups was p<0.001. There was no significant difference between the values of the control group and the group receiving 10000 IU/kg retinol (Fig. 4).

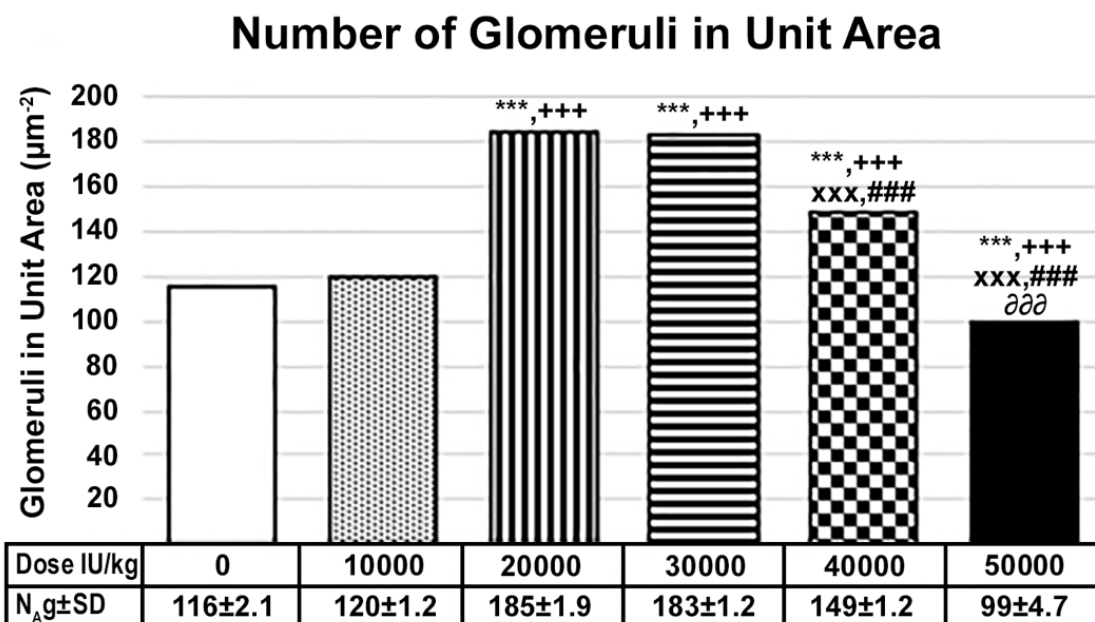


Figure 4. Graph and table representing number of glomeruli in unit area (N_{Ag}) and statistical significances between groups. Comparison of control group with other groups, *; comparison of 10000 IU/kg group with higher doses, +; comparison of 20000 IU/kg group with higher doses, x; comparison of 30000 IU/kg group with higher doses, #; comparison of 40000 IU/kg group with higher doses, ∂. One symbol means p<0.05; two means p<0.01; three means p<0.001.

When it comes to the D, the values increase with dose. While there was no difference between the values of the control group and the 10000 IU/kg group, the D values of the control group were smaller than those of the other experimental groups ($p < 0.05$ vs 20000 IU/kg, $p < 0.01$ vs 30000 IU/kg, $p < 0.001$ vs 40000 and 50000 IU/kg). The D values of the

10000 IU/kg group were also not different from the 20000 IU/kg group, but their measured diameters were smaller than those of the other groups ($p < 0.01$ vs 40000 IU/kg and $p < 0.001$ vs 50000 IU/kg). No difference was observed between the D values of the groups between 20000 IU/kg and 50000 IU/kg (Fig. 5).

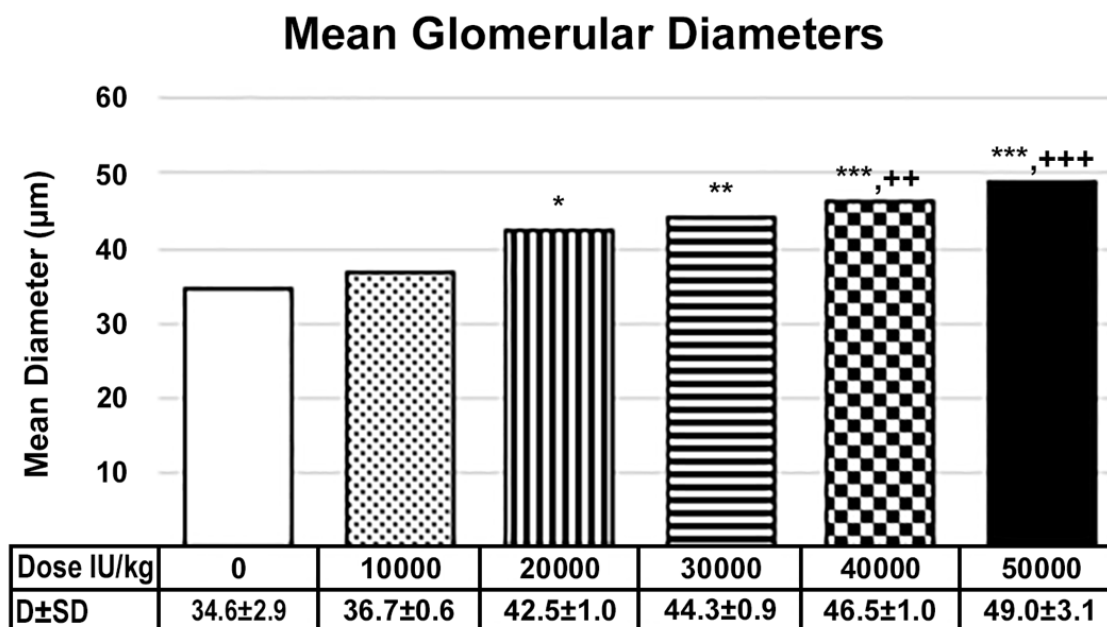


Figure 5. Graph and table representing mean glomerular diameter (D) and statistical significances between groups. Comparison of control group with other groups, *; comparison of 10000 IU/kg group with higher doses, +. One symbol means $p < 0.05$; two means $p < 0.01$; three means $p < 0.001$.

Discussion

We observed that oral retinyl palmitate had a dose-dependent effect on renal V in fetal rats. Retinoids play an important role in the morphogenesis of various organs in mammals. In particular, maternal retinoids can cause syndromic malformations of the urogenital tract like those seen in humans (17). They also affect mesenchymal/epithelial interactions in the developing kidneys, and other organs (18). Nasser and Tahir (2012) found that the offspring of rats administered 60 mg/kg RA between gestational day 7 and 9 exhibited renal hyperplasia, and this growth was particularly due to hyperplasia of the medulla. In addition to these findings, they observed increased endothelial proliferation, and an increase in the number of necrotic cells (19). However, in the present study, we found that the renal volumes of the group receiving 10000 and 50000 IU/kg vit A were not statistically different from the renal volumes of the control group. These results can be clarified when evaluated together with our other results.

Our results showed a gradual increase in renal V with increasing retinol dose, whereas there was a sudden decrease in the 50000 IU/kg group. Lee et al. (2012) reported that RA, when administered at a teratogenic dose, decreased the transcripts of retinal dehydrogenase, which encodes enzymes for the synthesis of RA, and increased the levels of

Cyp26a1 and Cyp26b1 mRNAs, which encode enzymes for the degradation of RA. As a result, they observed a significant decrease in retinoic acid levels in whole embryos and kidney rudiments. From these observations, they concluded that an excess of RA would have a similar effect on the developing organism as a deficiency of RA (20).

Our study showed that the N_{Ag} was higher in the groups with 30000 IU/kg to 40000 IU/kg than in the other groups. The study by Lelié-Pégorier et al (1998) on the effects of mild vit A deficiency on renal and nephron development in newborn rats could support our results, in which they claimed that the number of fetal nephrons was directly related to circulating vit A levels. This study showed that the number of nephrons increased by 21% in the offspring of rats in the control group that received 20 mg/kg RA on day 11 of pregnancy (8). However, as shown by our data, the number of glomeruli decreased with increasing dose. The number of nephrons in the 50000 IU/kg group was computationally lower than in all other groups. The information in the review by Chen et al (2021) may explain this observation. In this review, they found that although RA has a protective effect against renal podocyte injury and glomerular disease at low doses, it is toxic at high doses because it promotes podocyte apoptosis. The authors concluded that the increase in mRNA expression

encoding RARRES1 (Retinoic Acid Receptor Responder Protein 1) was directly related to this effect of RA (21). No difference was observed between the experimental group and the control groups in the measurements we made regarding the D. It is known that glomerular hypertrophy is caused by glomerular hypertension, and hyperfiltration (22, 23). Considering the N_{Ag} , the increase in glomerular diameters of the 50000 IU/kg group indicates that this result may be related to the decreased number of glomeruli.

Angiotensin receptors are thought to increase the expression of transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and that this causes glomerular and tubular cell hypertrophy. It has been also concluded that these malformations may lead to health problems such as hypertension later in life (24). Although there is conflicting evidence on this, retinoids are thought to increase TGF β expression (25). This information supports our findings. In our study, a dose-dependent increase in glomerular diameter was observed at doses greater than 10000 IU/kg. This increase could also be a compensatory mechanism to protect renal functions due to the increased apoptosis caused by the redundancy of retinoids. Indeed, our previous studies have shown that retinyl palmitate at a dose higher than 10000 IU/kg increases apoptosis in the fetal brain and liver (15, 26).

The presented study shows that oral intake of vit A at doses greater than 10000 IU/kg during pregnancy impairs fetal kidney development and leads to kidney related disorders. We suggest that these changes in the kidneys may be related to the effect of RA on angiotensin receptors and TGF β .

Ethical Approval: Ethical concerns related to the study were reviewed by the Eskişehir Osmangazi University Animal Experimentation Ethics Committee and the study was ethically approved (date:2022, Decree no. 910).

Author Contributions:

Concept: H.A.

Literature Review: H.A., A.O., D.A.

Design : H.A., D.A.

Data acquisition: A.O., D.A.

Analysis and interpretation: H.A., A.O.

Writing manuscript: H.A., A.O.

Critical revision of manuscript: D.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Gerster H. Vitamin A-functions, dietary requirements and safety in humans. *Int J Vit Nutr Res.* 1997; 67(2):71–90.
- Filteau SM, Tomkins AM. Vitamin A supplementation in developing countries. *Arch Dis Child.* 1995; 72(2):106–107.
- World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency. 2009.
- Sharma SC, Bonnar J, Dostalova L. Comparison of blood levels of vitamin A, beta-carotene and vitamin E in abruptio placentae with normal pregnancy. *Int J Vit Nutr Res.* 1986; 56(1):3-9.
- Ortega RM, Andrés P, Martínez RM, López-Sobaler AM. Vitamin A status during the third trimester of pregnancy in Spanish women: influence on concentrations of vitamin A in breast milk. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66(3):564–568.
- Deluca LM. Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia. *FASEB J.* 1991; 5(14):2924–2933.
- Glass CK, Drenth JAMES, Kurokawa R, Han Z. Regulation of gene expression by retinoic acid receptors. *DNA Cell Biol.* 1991; 10(9):623–638.
- Lelièvre-Pégorier M, Vilar J, Ferrier ML, Moreau E, Freund N, Gilbert T et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int.* 1998; 54(5):1455-62.
- Means L, Gudas L. The role of retinoids in vertebrate development. *Ann Rev Biochem.* 1995; 64(1):201–233.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A. *EFSA journal.* 2015; 13(3):4028.
- Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis. *Cell.* 2008; 134(6):921-931.
- Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat.* 1953; 92:189–217.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen USD, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1995; 35(3):1369–1373.
- Shenefelt RE. Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: Relation to dose and stage at treatment. *Teratology.* 1972; 5(1):103–118.
- Ay H, Aslan D, Soztutar E, Yucel F. Low dosages of vitamin A may cause a decrease in the total neuron number of fetal hippocampal rat cells. *Bratisl Lek Listy.* 2020; 121(8):580-583.
- Herman KW, Maran BW, Adrian SW, Aswin LM, Nicholas DH, John AG et al. Implication of Wt1 in the pathogenesis of nephrogenic failure in a mouse model of retinoic acid-induced caudal regression syndrome. *Am J Pathol.* 2005; 166(5):1295-1307.
- Dame MC, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients.* 2011; 3(4):385-428.
- Tulachan SS, Doi R, Kawaguchi Y. All-trans retinoic acid induces differentiation of ducts and endocrine cells by mesenchymal/epithelial interactions in embryonic pancreas. *Diabetes.* 2003; 52(1):76-84.
- Nasser U, Tahir M. Effects of Vitamin A on Fetal Kidneys in Albino Mice: A Histological Study. *Pakistan J Zool.* 2012; 44(4):1045-1050.
- Lee LM, Leung CY, Tang WW, Choi HL, Leung YC, McCaffery PJ et al. A paradoxical teratogenic mechanism for retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci.* 2012; 109(34):13668-73.
- Chen A, Liu Y, Lu Y, Lee K, He JC. Disparate roles of retinoid acid signaling molecules in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021; 320(5):F683-F692.
- D'Agati VD, Chagnac A, De Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(8):453-71.
- Tobar A, Ori Y, Benchetrit S, Milo G, Herman-Edelstein M, Zingerman B et al. Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria. *PLoS One.* 2013; 8(9):e75547.

24. Amato D, Núñez-Ortiz A, Carmen Benítez-Flores J, Segura-Cobos D, López-Sánchez P, Vázquez-Cruz B. Role of Angiotensin-(1-7) on Renal Hypertrophy in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *Pharm Pharmacol.* 2016; 7(9):379-395.
25. Xu Q, Kopp JB. Retinoid and TGF- β families: crosstalk in development, neoplasia, immunity, and tissue repair. *Semin Nephrol.* 2012; 32(3):287-94.
26. Aslan D, Soztutar E, Ay H. Adverse effects of maternal retinyl palmitate, a vitamin A compound, on the fetal liver. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022 Oct 6. doi: 10.1024/0300-9831/a000769. [Epub ahead of print].

Statinler Doz Bağımlı Olarak Depo-Bağımlı Ca²⁺ Girişini BaskılarStatins Inhibit Store-Operated Ca²⁺ Channels in a Dose Dependent MannerYasin GÖKÇE¹ ¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada statinlerin hücre içi Ca²⁺ regülasyonunda önemli bir role sahip olan depo-bağımlı Ca²⁺ girişi (Store-Operated Ca²⁺ Entry, SOCE) mekanizması üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: SOCE ölçümleri RBL-1 hücre hatları kullanılarak gerçekleştirildi. Fura-2 ile yüklenen hücreler thapsigargin ile inkübe edilerek hücre içi Ca²⁺ depolarının boşalması sağlandı ve sonrasında Ca²⁺ eklenerek SOCE ölçümleri floresan mikroskop kullanılarak gerçekleştirildi. Test grubu için hücreler, Ca²⁺ görüntülemenin başlamasından önce 15 dakika süreyle istenen bileşik konsantrasyonuyla ön işleme tabi tutuldu. Ca²⁺ görüntüleme oran-metrik (Fura-2 tabanlı) Ca²⁺ görüntüleme tekniği kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Pitavastatin haricinden diğer tüm statinlerin SOCE üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde baskılayıcı rolü olduğu bulundu. Özellikle 3 µM konsantrasyonda mevastatin ve atorvastatinin diğer tüm statinlerden SOCE üzerinde daha etkin olduğu anlaşıldı. Yüksek konsantrasyonlarda ise mevastatinin %80 oranından fazla SOCE'yi baskıladığı bulundu. Mevastatin için IC₅₀ değeri 4,76 µM olarak hesaplandı.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kolesterol düşürücü olarak kullanılan statinlerin depo-bağımlı Ca²⁺ kanalları üzerinde etkin olduğu saptandı. Bu çalışmayla ilk defa gösterilmiş olan statinlerin SOCE üzerindeki bu etkileri, statinlerin Ca²⁺ regülasyonundaki rolünün anlaşılmasında ve yeni tedavi metotlarının geliştirilmesi açısından büyük faydalar sağlayabileceğine inanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: SOCE, Orai1, Statinler, Ca²⁺ Regülasyonu

Abstract

Background: In this study, it was aimed to examine the effects of statins on the Store-Operated Ca²⁺ Entry (SOCE) mechanism, which has an important role in the regulation of intracellular Ca²⁺.

Materials and Methods: SOCE measurements were performed using RBL-1 cell lines. Cells loaded with Fura-2 were incubated with thapsigargin to empty the intracellular Ca²⁺ stores, and then Ca²⁺ was added to the bath solution to measure SOCE utilizing fluorescent microscope. For the test group, cells were pretreated with the desired compound concentration for 15 minutes prior to the initiation of Ca²⁺ imaging. Ca²⁺ imaging was performed using rate-metric (Fura-2-based) Ca²⁺ imaging technique.

Results: All statins except pitavastatin were found to have a statistically significant suppressive role on SOCE. It was found that mevastatin and atorvastatin, especially at 3 µM concentrations, were more effective on SOCE than all other statins. At high concentrations, mevastatin was found to suppress SOCE by more than 80%. The IC₅₀ value for mevastatin was calculated as 4.76 µM.

Conclusions: According to the findings obtained from this study, it was determined that statins, which are used as cholesterol lowering in the treatment of cardiovascular diseases, are effective on store-operated Ca²⁺ channels. It is believed that these effects of statins on SOCE, which were demonstrated for the first time in this study, may provide great benefits in understanding the role of statins in Ca²⁺ regulation and in developing new treatment methods.

Key Words: SOCE, Orai1, Statins, Ca²⁺ Regulation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Yasin GÖKÇE

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Bölümü, 63300, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: ygokce@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 24.11.2022

Kabul tarihi / Accepted: 01.12.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1209500

Giriş

Statinler, hiperkolestremili hastalarda kan kolesterolünü düşürmek için kullanılan terapötik olarak etkili lipid düşürücü ilaçlardır (1). Statinler ateroskleroz gelişimini azaltır ve ateromatöz lezyon oluşumunu engeller (2). Statinler ayrıca HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterolün *de novo* sentezini de engeller (3). Statinler, dolaşımdaki LDL'leri birleştirebilen ve içselleştirebilen LDL reseptörlerini artıran hücre içi kolesterol seviyesini azaltır. Sonuç olarak, kolesterol sentezini inhibe eder ve LDL'lerin katabolizmasını artırarak plazma kolesterol düzeyini azaltırlar (4). Statinlerin pleiotropik etkiye ek olarak kolesterolü de düşürdüğü açıktır (5). Statinlerin yararlı etkileri kalp hastalarında gösterildi (6). Normal dozların uygulanmasını takiben, statinler hızla emilir ve 4 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşırlar ve 30 izoenzimden oluşan Sitokrom P450 tarafından metabolize edilirler (7). Statinler ayrıca vasküler düz kas hücrelerinin farklılaşmış fenotipini uyaran kalsiyum kanallarını deregüle eder, sonuç olarak kalsiyum girişi yolunu yeniden aktive eder ve ayrıca vasküler hücrelerde kalsiyum kanal blokör etkisinin sinerjize edildiği L-tipi kalsiyum kanallarını yukarı regüle eder (8).

Depo-bağımlı kalsiyum kanalları [Store-operated Ca^{2+} channels (SOC)], vücutta kalsiyum sinyali için ana yolu temsil eden kalsiyum seçici katyon kanallarıdır. Endoplazmik retikulum (ER) fiziksel ve fonksiyonel bağlantıları nedeniyle, SOC'ler, ER'de Ca^{2+} deposunun azalması ile birlikte kalsiyum girişini indükleyerek kalsiyum homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar (9). Bu depo-bağımlı kalsiyum girişi [store-operated Ca^{2+} entry (SOCE)], gen transkripsiyonu, ekzositoz, hücre metabolizması ve hareketlilik dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreci yürütür (10). SOC'ler, ER Ca^{2+} sensörleri olarak görev yapan stromal etkileşim moleküllerinden (Stim1/2 proteinleri) ve plazma zarında kalsiyum salınımı ile aktive olan kalsiyum [Ca^{2+} realese-activated Ca^{2+} , (CRAC)] kanallarının yapısını oluşturan Orai1/2/3 proteinlerinden oluşur (11–14). Ca^{2+} depolarının azalmasına bağlı olarak, Stim ve Orai proteinleri, sırasıyla ER ve plazma membrandaki (PM) konumlarından ER-PM bağlantı bölgelerine fiziksel olarak temas kurabilmek için hareket ederler (15,16). Hücre içi Ca^{2+} depolarının azalmasına bağlı olarak gerçekleşen Stim/Orai etkileşimi kalsiyum girişini tetikler. Sarco/ER Ca^{2+} ATPase (SERCA) tarafından Ca^{2+} 'nın depolara geri alınması SOCE'nin sona ermesine yol açar ve Stim'ler ve Orai'lar orijinal konumlarına geri döner (17,18).

Başlangıçta sadece uyarılamayan hücrelerin bir özelliği olarak düşünülse de, artık SOCE ve onun altında yatan protein oyuncularının nöronlar, iskelet kas hücreleri ve kardiyomyositler dahil hemen hemen tüm uyarılabilir hücrelerde mevcut olduğu tespit edilmiştir (19–21). En yaygın anormal Ca^{2+} sinyali ile ilgili değişiklikler, hücre içi deponun Ca^{2+} içeriği veya sarkoplazmik retikulum (SR), sarkoendoplazmik retikulum Ca^{2+} ATPaz'ın (SERCA) işlevi ve ayrıca ryanodin reseptörlerinin (RyRs) özellikleri üzerinden olduğu gösterilmiştir (22–24). Ancak, hücre Ca^{2+} homeostazını doğru

dan veya dolaylı olarak etkileyen diğer yollardan ilave katkıda bulunan mekanizmalar da bu sürece etki ediyor olabilir.

Diğer taraftan statinlerin hücre içi Ca^{2+} regülasyonundaki rolü üzerine yapılan çalışmaların oldukça sınırlıdır. Ali ve ark. statinlerin voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları (L-tipi Ca^{2+} kanalları) üzerinde antagonistik etkileri olduğunu göstermişlerdir (25). Ayrıca Li ve ark. atorvastatinin sıçan ventrikül miyositlerinde Na^{+} kanal akımlarını inhibe ederek Ca^{2+} regülasyonunda görev aldığını göstermişlerdir (26). Statinlerin Ca^{2+} homeostazındaki bu etkileri olası olarak SOCE mekanizmasını da etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu çalışma, statinlerin SOC kanallarını etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçlamıştır.

Materyal ve Metod

Hücre Kültürü

Sıçan bazofilik lösemi-1 (RBL-1) hücreleri, 2 mM L-glutamin, %1 (v/v) antibiyotik/antimikotik, ve %10 (v/v) fetal sığır serumu ile takviye edilmiş F-12 besin karışımı ile DMEM ortamında %5 CO_2 ve %95 hava ile nemlendirilmiş atmosferde $37^{\circ}C$ 'de kültüre edildi. Hücreler ~%80 çoğalmaya ulaştıktan sonra haftada en az iki kez pasajlandı ve 75 cm^2 'lik flaskta tutuldu. RBL-1 hücrelerinin pasajlanmalarında, DMEM ve tripsin ortamı önceden $37^{\circ}C$ 'ye ısıtıldı. Hücre ortamı aspire edilip ve 2/3 ml tripsin eklenerek hücrelerin flasktan ayrılması sağlandı. RBL hücrelerinin flasktan tamamen ayırmak için flask bir süreliğine nazikçe çalkalandı. Daha sonra 8-10 ml DMEM eklenerek tripsin ortamda nötralize edildi. Hücre süspansiyonu, süpernatantları ayırmak için 5 dakika boyunca 1000 rpm'de santrifüjlendi. Daha sonra kalan hücre peleti DMEM (1 ml) içinde yeniden süspansiyon edildi. Ca^{2+} sinyal kaydı için, hücre süspansiyonu flasklara ve cam tabanlı petrilere (10 mm) ekildi. Bu çalışmada Sıçan Bazofilik Lösemi Hücre Hattı (RBL-1 Cell Line) kullanıldığı için etik kurul belgesine ihtiyaç duyulmamıştır.

Hücre içi Ca^{2+} Görüntüleme

Ca^{2+} görüntüleme deneyi için oran-metrik (Fura-2 tabanlı) görüntüleme yapıldı. Görüntüleme deneyinde 10 mm cam tabanlı petrilere ekilmiş hücreler kullanıldı. Fura-2 asetoksimetil ester (Fura2-AM), DMSO içinde %20 Pluronic® F-127 solüsyonunda çözündürülmüş ve 2 mM stok olarak hazırlandı. Daha sonra Fura2-AM, 3 μ M çalışma konsantrasyonu için Ca^{2+} (1.25 mM) içeren Hank Dengeli Tuz Solüsyon (HBSS) tamponu içinde seyreltildi (pH 7.4). Hücreleri Fura2-AM ile yüklemek için hücreler 40 dakika karanlık odada tutuldu. Hücrelerin içindeki boyanın de-esterifikasyonu için Ca^{2+} içeren tampon ile her biri 30 dakika olmak üzere iki kez yıkandı. Deesterifikasyon yapıldıktan sonra ortamı yıkamak için Ca^{2+} içermeyen tampon kullanıldı. Hücreleri içeren cam tabanlı petri kabı daha sonra görüntüleme için mikroskoba yerleştirildi. Yaklaşık 1 dakika boyunca ortam floresansı kaydedildikten sonra, Ca^{2+} içermeyen tampon ortamına 2 μ M thapsigargin (Tg) ilave edildi. Ardından, ~10 dakika içinde,

SOCE görüntüleme için Ca^{2+} (2 mM) ekleme protokolü uygulandı. Ca^{2+} sinyalinin tepe değeri belirlemek için deney sonunda banyo çözeltisine 10 μ M iyonominin ve 1 mM $MnCl_2$ eklendi. Test grubu için hücreler 15 dakika boyunca belirlenen statin konsantrasyonları ile inkübe edildi ve sonrasında SOCE ölçümleri yapıldı. Tüm deneyler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

Floresan görüntüler, QImaging QIClick dijital CCD kamera ile monte edilmiş Nikon Eclipse Ti-S Mikroskop ve 10X (NA 0.25) hava hedefi kullanılarak elde edildi. Uyarım, hem 355 nm hem de 380 nm dalga boyundaki LED'ler arasında değişen Çift OptoLED Güç Kaynağı (Cairn, UK) tarafından sağlandı ve Fura-2 sinyallerinin emisyon dalga boyları 510nm'de toplandı. MetaFluor® (Molecular Devices, ABD) Floresans Oranı Görüntüleme Yazılımı ile her 5 saniyede bir 12 bitlik görüntüler elde edildi. Her bir zaman noktasındaki flüoresan, hem 355 nm hem de 380 nm dalga boyları için çözümlendi, otomatik flüoresans için düzeltildi ve 355nm/380nm oranları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Graph Pad Prism Yazılımı kullanılmıştır. Ortalamalar arasındaki farklar, one way ANOVA ve ardından Dunnett testi ile elde edildi. Tüm sonuçlar, n bağımsız deney için ortalama \pm standart ortalama hata (SEM) olarak ifade edildi, her deney minimum üç kez tekrarlandı. İstatistiksel farklılıklar $p < 0.05$ olarak ayarlandı.

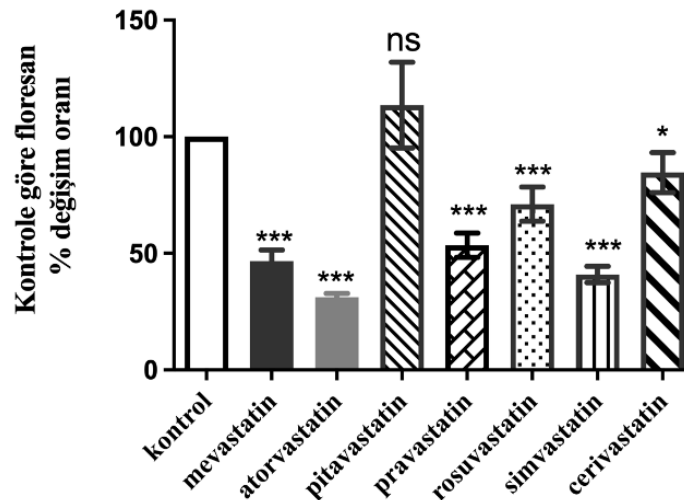
Bulgular

Statinlerin Depo Bağımlı Ca^{2+} Girişi (SOCE) Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

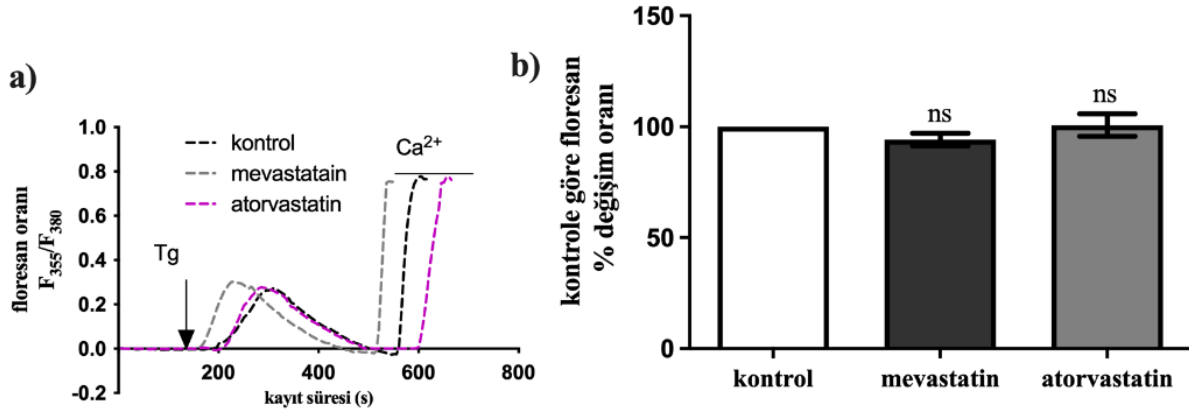
Statinlerin SOCE üzerine etkilerinin incelenmesi için Fura-2 tabanlı Ca^{2+} görüntüleme tekniği kullanıldı. SOCE çalışmalarında sıklıkla kullanılan RBL-1 hücreleri bu çalışmada tercih edildi. Hücreler ilk önce hücre dışı Ca^{2+} yokluğunda, sarkoplazmik Ca^{2+} -ATPaz'ı (SERCA) inhibe ederek hücre içi Ca^{2+} deposunu pasif olarak boşaltan thapsigargin (Tg) ile in-

kübe edildi. Hücre dışı (banyo) solüsyona 2 mM Ca^{2+} ilavesinden hemen sonra beliren SOCE girişi ölçüldü. İlk olarak 10 μ M konsantrasyonda tüm statinlerin (mevastatin, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, cerivastatin) SOCE üzerine etkileri ölçüldü. Bu konsantrasyonda özellikle mevastatin, atorvastatin ve simvastatinin önemli ölçüde ($\geq 60\%$) SOCE girişini baskıladığı görüldü (Şekil 1). Sadece pitavastatinin bu konsantrasyonda SOCE üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

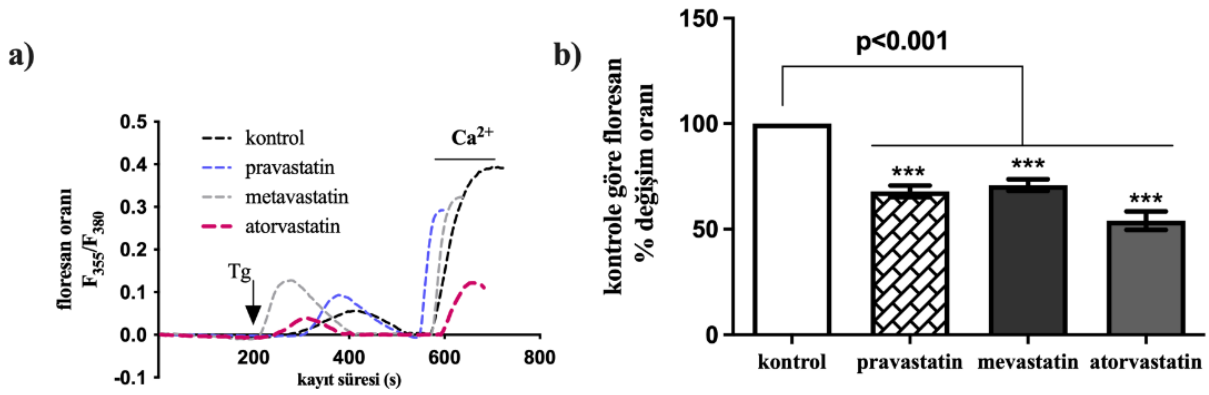
Daha sonra statinlerin farklı dozlarda SOCE üzerine etkilerini gözlemlemek üzere Ca^{2+} sinyal görüntüleri elde edildi. Şekil 2'de görüldüğü gibi 100 nM konsantrasyonda mevastatin ve atorvastatinin SOCE üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır. Bunun yanı sıra, SOCE inhibisyonunda en etkin olan statinler (mevastatin, atorvastatin ve pravastatin) için konsantrasyon-bağımlılığını ve yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC_{50}) değerlerini belirleyebilmek için Ca^{2+} sinyal ölçümleri gerçekleştirildi. Şekil 3'te görüldüğü gibi mevastatin, atorvastatin ve pravastatin 3 μ M konsantrasyonda etkin bir şekilde ($\geq 40\%$) SOCE girişini baskılamıştır. 30 μ M konsantrasyonda statinler ile inkübe edilen hücrelerde SOCE cevapları incelendiğinde ise Şekil 4'te görüldüğü gibi mevastatin atorvastatinden çok daha etkin bir şekilde SOCE üzerinde etkili olduğu anlaşılmaktadır. Diğer taraftan 100 μ M mevastatin ile inkübe edilen hücrelerden elde edilen SOCE sinyalleri incelendiğinde ilgili konsantrasyonda mevastatinin SOCE'yi yaklaşık %90 oranında inhibe ettiği görülmektedir (Şekil 5a ve 5b). Elde edilen verilerden anlaşılacağı üzere, özellikle mevastatin ve atorvastatin 100 nM ila 100 μ M konsantrasyon aralığında SOCE üzerinde doza bağlı inhibe edici özellik gösterdiği anlaşılmaktadır (Şekil. 5c). Ayrıca mevastatin için yarı maksimum inhibitör konsantrasyon değeri 4,76 μ M olarak bulunmuştur. 100 nM ve altındaki konsantrasyonda, standart deney protokolü (Ca^{2+} ilavesinden önce ~20 dakika ön inkübasyon) kapsamındaki statinlerin hiçbiri önemli bir SOCE inhibe edici özellik göstermedi.



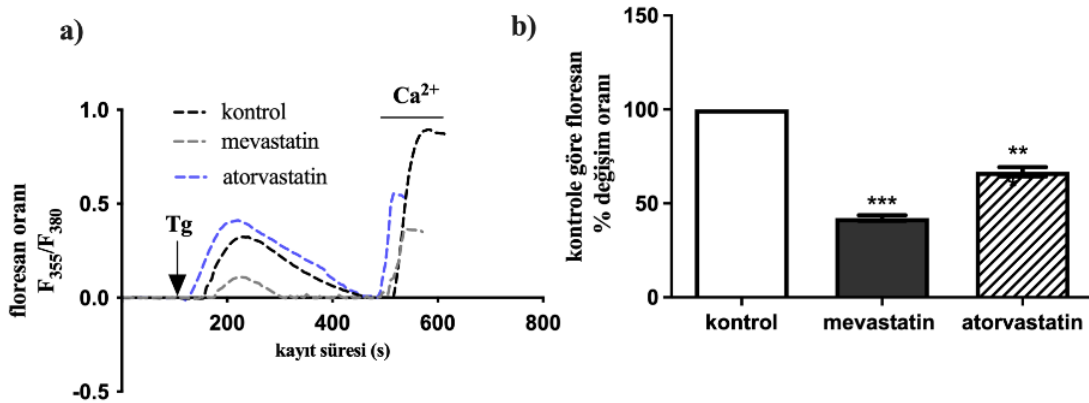
Şekil 1. Kontrol hücrelerde ve 10 μ M her bir statin ile inkübe edilen hücrelerde Tg tarafından tetiklenen tepe SOCE seviyelerini gösteren histogramlar. Her değer (ortalama \pm SEM), 3-5 ayrı deneyden ve toplam 30-80 hücreden türetili. Tüm koşullar için değerler arasındaki istatistiksel farklılık one way ANOVA (Dunnets) test kullanılarak belirlendi (*; $p < 0,05$, ***; $p < 0,001$).



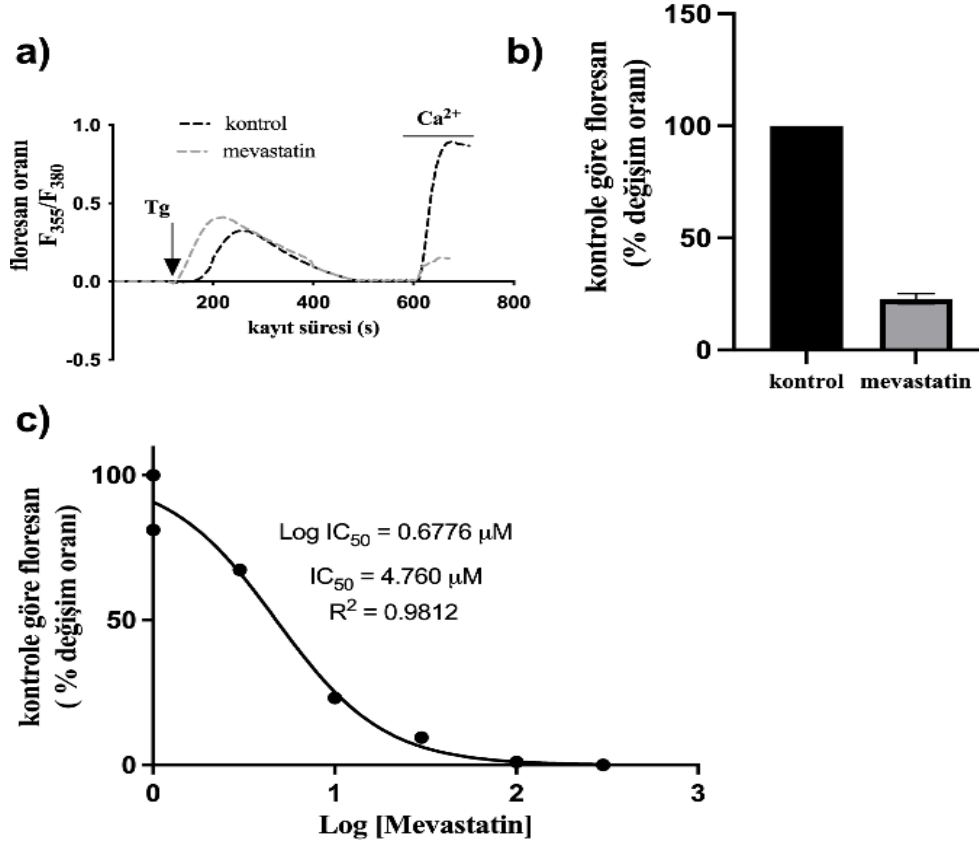
Şekil 2. a) RBL-1 hücrelerine 2 μ M (Tg) eklenerek tetiklenen Ca²⁺ sinyallerini (Fura-2 floresan oranı) temsil eden her grup için örnek traseler (her bir statin konsantrasyonu 100nM). **b)** Tg ile tetiklenen SOCE tepe değerlerini gösteren histogram grafiği. Her bir değer (ortalama \pm SEM) 3–5 ayrı deneylerden ve toplam 30-80 hücreden elde edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılık one way ANOVA (Dunnets) test kullanılarak belirlendi.



Şekil 3. a) RBL-1 hücrelerine 2 μ M (Tg) eklenerek tetiklenen Ca²⁺ sinyallerini (Fura-2 floresan oranı) temsil eden her grup için örnek traseler (her bir statin konsantrasyonu 3 μ M). **b)** Tg ile tetiklenen SOCE tepe değerlerini gösteren histogram grafiği. Her bir değer (ortalama \pm SEM) 3–5 ayrı deneylerden ve toplam 30-80 hücreden elde edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılık one way ANOVA (Dunnets) test kullanılarak belirlendi (***; p<0,001).



Şekil 4. a) RBL-1 hücrelerine 2 μ M (Tg) eklenerek tetiklenen Ca²⁺ sinyallerini (Fura-2 floresan oranı) temsil eden her grup için örnek traseler (her bir statin konsantrasyonu 30 μ M). **b)** Tg ile tetiklenen SOCE tepe değerlerini gösteren histogram grafiği. Her bir değer (ortalama \pm SEM) 3–5 ayrı deneylerden ve toplam 30-80 hücreden elde edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılık one way ANOVA (Dunnets) test kullanılarak belirlendi (***; p<0,001).



Şekil 5. a) RBL-1 hücrelerine 2 µM (Tg) eklenerek tetiklenen Ca²⁺ sinyallerini (Fura-2 floresan oranı) temsil eden her grup için örnek traseler (mevastatin konsantrasyonu 100 µM). **b)** Tg ile tetiklenen SOCE tepe değerlerini gösteren histogram grafiği. **c)** Mevastatinin Thapsigargin tarafından tetiklenen RBL-1 hücrelerinde SOCE üzerindeki inhibitör etkisinin doza bağlılığını gösteren konsantrasyon-tepki eğrisi. SOCE, Fura-2AM ile yüklenmiş RBL-1 hücrelerinin Ca²⁺ görüntüleme deneyi sırasında Ca²⁺ geri eklenmesini takiben tepe Fura-2 floresan oranı ile gösterildi. Her bir değer (ortalama ± SEM) 3–5 ayrı deneylerden ve toplam 30-80 hücreden elde edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılık student t-test kullanılarak belirlendi (***, p<0,001).

Tartışma

Hücrelerde bazal sitoplazmik Ca²⁺ seviyesi yaklaşık olarak ~500 nM civarında ölçülür ve Ca²⁺ salınımı, girişi, alımı ve akışı arasındaki dengeyi yansıtır. Hücre dışı Ca²⁺'nin sitoplazmaya girişi, öncelikle depolarizasyon, agonistler veya hücre içi depoların boşalması ile aktive olabilen plazma membran kanalları tarafından yönetilir (27). Sonucunu ile ilgili olarak, Ca²⁺'nin endoplazmik retikulumdan (ER) sitozole ilk salımı, ER depolarının boşalmasına ve ardından "depo-bağımlı Ca²⁺ girişi" [Store-Operated Ca²⁺ Entry (SOCE)] olarak adlandırılan bir süreçle membran kanallarının aktivasyonuna yol açar. Ca²⁺ kanallarının Orai ailesi, SOCE'de ilk tanımlanan ve en kapsamlı çalışılan bileşendir. Diğer bazı çalışmalar, Orai ailesine ait olmayan geçici reseptör potansiyel [Transient receptor potential channel, (TRPC)] ailesinin "kanonik" alt ailesinin üyelerinin de depoya bağlı bir şekilde etkinleştirildiğini göstermiştir. Bu kanalların (Orai ve TRPC'ler) bağımsız olup olmadığı veya fonksiyonel kompleksler oluşturup oluşturmadığı üzerine çalışmalar halen devam etmektedir. SOCE'nin geleneksel olarak boşalmış hücre içi Ca²⁺ depolarını yenilemek için ana yol olarak hizmet ettiği iyi bilinmektedir. Bu kadar önemli görevinin yanı sıra, SOCE'nin ekzositoz, mitokondriyal metabolizma, gen ekspresyonu, hücre büyümesi ve proliferasyonu

gibi bazı daha spesifik biyolojik süreçleri düzenlemek için mekansal-zamansal olarak karmaşık Ca²⁺ sinyalleri regüle edebileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaya devam etmektedir (28). Son yıllarda, ciddi kombine immün yetmezlik bozuklukları, alerji, tromboz, akut pankreatit, enflamatuar barsak hastalığı, romatoid artrit ve kanser dahil olmak üzere birçok insan hastalığında anormal Orai1 kanal aktivitesi kaydedilmiştir (29).

Diğer taraftan statinler her ne kadar kolesterol düşürücü ilaçlar olsalar da hücre içi Ca²⁺ regülasyonunun sağlanmasında oldukça önemli role sahiptirler. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada simvastatinin ROCK'a bağlı Ca²⁺ duyarlılığını ve voltaj kapılı Ca²⁺ kanallarını inhibe ederek pulmoner arter basıncını ve sağ ventrikül hipertrofini azalttığı gösterilmiştir (30). Dahası, statinlerin L-tipi voltaj kapılı Ca²⁺ kanallarının ileri regülasyonu ile koroner arter kalsifikasyonuna neden olan yan etkileri de mevcuttur (31). Başka bir çalışmada ise statinlerin voltaj kapılı kanallar üzerinden Ca²⁺ kanal blokörü olarak aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (25). Tüm bu bilgiler Ca²⁺ sinyal mekanizmasında oldukça öneme sahip olan SOCE mekanizmasının statinlerle olası bağlantısına işaret etmektedir. Bu çalışmada ilk defa tüm statinlerin farklı dozlarda SOCE üzerine olan etkileri incelenmiştir. SOCE ölçümü için Ca²⁺ içermeyen durumda hücreler

2 μM thapsigargin ile inkübe edilerek hücre içi Ca^{2+} depolarının boşalması sağlandı ve ardından solüsyona 2 μM Ca^{2+} eklenerek SOCE belirgin hale getirildi. 100 nM konsantrasyonunda statinlerin SOCE üzerinde etkilerinin olmadığı anlaşıldı (Şekil 2). 10 μM konsantrasyonunda 15 dk statinlerle inkübe edilen hücrelerde gerçekleştirilen ölçümlerinde ise pitavastatin haricinde tüm statinlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde SOCE'yi baskıladığı görülmüştür (Şekil 1). Daha yüksek konsantrasyonlarda ise atorvastatin ve mevastatinin diğer statinlere oranla SOCE üzerinde daha etkin bir role sahip olduğu görüldü (Şekil 3, 4). Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda (100 μM) mevastatinin SOCE'yi %80 den büyük oranda baskıladığı ve IC_{50} değerinin ise 4,76 μM olduğu bulundu (Şekil 5).

Sonuç

Bu çalışmada hücre içi Ca^{2+} regülasyonunda oldukça önemli bir mekanizma olan SOCE üzerine statinlerin etkileri incelendi. Pitavastatin haricinde diğer tüm statinlerin SOCE'yi doz bağımlı şekilde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde baskıladığı görüldü. Özellikle de mevastatinin diğerlerine nazaran daha etkin olduğu bulundu. Statinlerin kardiyovasküler hastalıkları önlemede kolesterol düşürücü ilaçlar olarak kullanılsa da yan etkileri yönünden tartışmalar giderek artmaktadır. Özellikle voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları üzerinden etkileri ile hem kalsifikasyona hem de hücre içi Ca^{2+} regülasyonunda bozulmalara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu etkilerinin yanı sıra bu çalışmada da gösterildiği gibi statinlerin farklı hücrelerde SOCE üzerindeki etkilerinin araştırılması statinlerin Ca^{2+} regülasyonundaki rolünün anlaşılması açısından ve yeni tedavi metotlarının geliştirilmesinde büyük faydalar sağlayabileceğine inanılmaktadır.

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan RBL-1 hücre hattını temin eden Cambridge Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Taufiq Rahman'a teşekkür ederim.

Etik onam: Bu çalışmada Sıçan Bazofilik Lösemi Hücre Hattı (RBL-1 Cell Line) kullanılmıştır. Bu yüzden etik kurul belgesine ihtiyaç duyulmamıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.G.

Literatür Tarama: Y.G.

Tasarım: Y.G.

Veri toplama: Y.G.

Analiz ve yorum: Y.G.

Makale yazımı: Y.G.

Eleştirel incelenmesi: Y.G.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK 1059B141800131) Hibeleri ile desteklenmiştir.

Kaynaklar



1. Stancu C, Sima A. Statins: Mechanism of action and effects. J of Cellular and Molecular Medicine. 2001; 5: 378–87.

- Moneta GL. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism. Yearb Vasc Surg. 2010;2010(18):301–3.
- Tobert JA. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(7):517–26.
- Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. Clinical Pharmacokinetics. 1997; 32: 403–25.
- Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, Vasnavala H. Pleiotropic effects of statins. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(5):554–62.
- Gary PH, JBM. SCT et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. New English J Med. 1990;323(16):1120–3.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2005; 19: 117–25.
- Middleton K, Fish DE. Calcium channel regulation in vascular smooth muscle cells: synergistic effects of statins and calcium channel blockers. Curr Rev Musculoskeletal Med. 2009; 2; 94–104.
- Putney JW. A model for receptor-regulated calcium entry. Cell Calcium. 1986;7(1):1–12.
- Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. Nature. 2007;446(7133):284–7.
- Pylayeva-Gupta Y, Kelsey C, Martin Mhatre V, Ho J-AL. STIM Is a Ca^{2+} Sensor Essential for Ca^{2+} -Store-Depletion-Triggered Ca^{2+} Influx. Bone. 2012;23(1):1–7.
- Gross SA, Wissenbach U, Philipp SE, Freichel M, Cavalieri A, Flockerzi V. Murine ORAI2 splice variants form functional Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (CRAC) channels. J Biol Chem. 2007;282(27):19375–84.
- Zhang SL, Yu Y, Roos J, Kozak JA, Deerinck TJ, Ellisman MH, et al. STIM1 is a Ca^{2+} sensor that activates CRAC channels and migrates from the Ca^{2+} store to the plasma membrane. Nature. 2005;437(7060):902–5.
- Wissenbach U, Philipp SE, Gross SA, Cavalieri A, Flockerzi V. Primary structure, chromosomal localization and expression in immune cells of the murine ORAI and STIM genes. Cell Calcium. 2007;42(4–5):439–46.
- Baba A, Yasui T, Fujisawa S, Yamada RX, Yamada MK, Nishiyama N, et al. Activity-evoked capacitative Ca^{2+} entry: Implications in synaptic plasticity. J Neurosci. 2003;23(21):7737–41.
- Mercer JC, DeHaven WI, Smyth JT, Wedel B, Boyles RR, Bird GS, et al. Large store-operated calcium selective currents due to co-expression of Orai1 or Orai2 with the intracellular calcium sensor, Stim1. J Biol Chem. 2006;281(34):24979–90.
- Alonso MT, Manjarrés IM, García-Sancho J. Privileged coupling between Ca^{2+} entry through plasma membrane store-operated Ca^{2+} channels and the endoplasmic reticulum Ca^{2+} pump. Mol Cell Endocrinol. 2012;353(1–2):37–44.
- Prakriya M, Lewis RS. Store-Operated Calcium Channels. Physiol Rev. 2015; 95(4); 1383–436.
- Prakriya M, Lewis RS. Store-Operated Calcium Channels. Physiol Rev. 2015; 95(4);1383–436.
- Chaudhari S, Wu P, Wang Y, Ding Y, Yuan J, Begg M, et al. High glucose and diabetes enhanced store-operated Ca^{2+} entry and increased expression of its signaling proteins in mesangial cells. Am J Physiol - Ren Physiol. 2014;306(9):F1069–80.

21. Gökçe Y, Erkan O, Savaş K, Rahman T, Yaraş N. Pharmacological blockade of angiotensin II receptor restores diabetes-associated reduction of store operated Ca²⁺ entry in adult cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;610:56–60.
22. Choi KM, Zhong Y, Hoit BD, Grupp IL, Hahn H, Dilly KW, et al. Defective intracellular Ca²⁺ signaling contributes to cardiomyopathy in type 1 diabetic rats. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2002;283(4 52-4):H1398-408.
23. Bouchard RA, Bose D. Influence of experimental diabetes on sarcoplasmic reticulum function in rat ventricular muscle. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1991;260(2 29-2):H341–54.
24. Yaras N, Bilginoglu A, Vassort G, Turan B. Restoration of diabetes-induced abnormal local Ca²⁺ release in cardiomyocytes by angiotensin II receptor blockade. *American J of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2007: 292;H912-20.
25. Ali N, Begum R, Faisal MS, Khan A, Nabi M, Shehzadi G, et al. Current statins show calcium channel blocking activity through voltage gated channels. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):1–7.
26. Li H, Wan Z, Li X, Teng T, Du X, Nie J. Effects of atorvastatin on time-dependent change of fast sodium current in simulated acute ischaemic ventricular myocytes. *Cardiovascular J of Africa*. 2021;30(5); 268-74.
27. Abdullaev IF, Bisailon JM, Potier M, Gonzalez JC, Motiani RK, Trebak M. Stim1 and orai1 mediate crac currents and store-operated calcium entry important for endothelial cell proliferation. *Circ Res*. 2008;103(11):1289–99.
28. Parekh AB. Store-operated CRAC channels: Function in health and disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010: 9(5); 399-410.
29. Koch G. Store-operated CRAC channel inhibitors: opportunities and challenges. *Chimia (Aarau)*. 2017;71(10):643.
30. Absi M, Eid BG, Ashton N, Hart G, Gurney AM. Simvastatin causes pulmonary artery relaxation by blocking smooth muscle ROCK and calcium channels: Evidence for an endothelium-independent mechanism. *PLoS One*. 2019;14(8):1–17.
31. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol*. 2005;162(5):421–9.

Psoriasis ve Psoriatik Artrit Hastalarında ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması

Investigation of ADAMTS9 and ADAMTS15 mRNA Expression Levels in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients

Mehmet Ali TEKİN¹ , Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR^{2,3} 

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

³Dicle Üniversitesi, Kanser Araştırma Merkezi, Diyarbakır, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, ADAMTS9 ve ADAMTS15' in psoriasis (PsO) ve psoriatik artrit (PsA) hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerindeki (PBMC) mRNA ekspresyon düzeylerini ve bu genlerin ekspresyonlarının regülasyonunda TNF- α /MAPK ve IL-1 β /NF κ B sinyal yollarının etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: 15 PsO ve 15 PsA hastaları ile 15 sağlıklı birey (kontrol) çalışmaya dahil edildi. PBMC hücreleri venöz kandan izole edildikten sonra, ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri Eş Zamanlı-Kantitatif qPCR (RT-qPCR) ile ölçüldü.

Bulgular: PBMC hücrelerinde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun gruplar arasında farklılık göstermediği, ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinin ise PsA grubunda kontrol ve PsO gruplarına oranla önemli bir artış gösterdiği bulunmuştur. TNF- α stimülasyonu sonucu ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun kontrol ve PsA gruplarında değişmediği, ancak PsO grubunda azalış gösterdiği gözlemlenmiştir. ADAMTS15 mRNA ekspresyonunun ise TNF- α stimülasyonu sonucu kontrol grubunda artış gösterdiği ancak PsO ve PsA gruplarında değişmediği saptanmıştır. TNF- α yanıtının oluşması ve buna bağlı ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyonundaki değişikliklerin MAP kinaz genleri (Erk1/2, p38 ve JNK) tarafından regüle edildiği ortaya konmuştur. IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS9 ekspresyonunda farklılık oluşturmadığı, ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda ise sadece PsA grubunda azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, IL-1 β yanıtının oluşması ve ADAMTS15 ekspresyonunun regülasyonunda NF κ B sinyal molekülünün etkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: PsA hastalarının PBMC hücrelerinde artış gösteren ADAMTS15 mRNA ekspresyonu IL-1 β /NF κ B sinyal yolu tarafından regüle edilmektedir. ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyindeki artış PsA patogenezinde rol oynayabilir. Ayrıca, ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinin PsO hastaları için PsA gelişim riskinin takibinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeli vardır.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS9, ADAMTS15, Psoriasis, Psoriatik Artrit

Abstract

Background: In this study, we aimed to investigate the mRNA expression levels of ADAMTS9 and ADAMTS15 in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA) patients and the effects of TNF- α /MAPK and IL-1 β /NF κ B signaling pathways on the regulation of the expression of these genes.

Materials and Methods: 15 PsO and 15 PsA patients and 15 healthy individuals (control) were included in the study. After PBMCs were isolated from venous blood, ADAMTS9 and ADAMTS15 mRNA expression levels were measured by Real-Time Quantitative PCR (RT-qPCR).

Results: It was found that ADAMTS9 mRNA expression in PBMCs did not change between groups, while the level of ADAMTS15 mRNA expression increased significantly in the PsA group compared to the control and PsO groups. ADAMTS9 expression was observed not changed in the control and PsA groups in response to TNF- α stimulation, but decreased in the PsO group. However; TNF- α stimulation led to an increase in ADAMTS15 expression in the control group but did not change in the PsO and PsA groups. It has been revealed that the formation of TNF- α response and related changes in ADAMTS9 and ADAMTS15 expressions were regulated by MAP kinase genes (Erk1/2, p38 and JNK). ADAMTS9 expression was determined not affected by IL-1 β stimulation, however; ADAMTS15 mRNA expression was decreased only in the PsA group. In addition, NF κ B signaling molecule was involved in the formation of the IL-1 β response and the regulation of ADAMTS15 expression.

Conclusions: ADAMTS15 expression increased in PBMCs of PsA patients is regulated by the IL-1 β /NF κ B signaling pathway. An increase in ADAMTS15 mRNA expression level may play a role in PsA pathogenesis. Furthermore, the expression level of ADAMTS15 has a potential to be used as an important biomarker in monitoring the risk of PsA development for PsO patients.

Key Words: ADAMTS9, ADAMTS15, Psoriasis, Psoriatic arthritis

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR
Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
21280, Diyarbakır, TÜRKİYE

E-mail: irtegunsevgi@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.02.2023

Kabul tarihi / Accepted: 20.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1253551

Giriş

Psoriasis (PsO), genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı immün aracılı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). PsO' de genellikle deride bitişik beyaz skuamöz-eritematöz oval plaklar görülür, lezyonlar remisyon ve alevlenmelerle seyrederek (2). Psoriatik artrit (PsA), psoriatik lezyonların tipik eklem tutulumu ile birlikteliği ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). PsA, gelişme aşamasında PsO ile yakından ilişkilidir ve PsO hastalarının çoğunluğu, özellikle erken başlangıçlı hastalar, çok yüksek bir PsA insidansına sahiptir (%10-30) (4). PsO' de olduğu gibi, PsA' nın patogenezinde de genetik, immünojenik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (5). PsA' nın ortaya çıkmasında etkili olan moleküler ve kimyasal mediatörler tam olarak aydınlatılmamıştır. PsA' nın patogenezinde rol alan hücre ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması hastalıkla savaşmak için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) proteazları ekstrasellüler matriks (ECM) oluşumu, remodellenmesi ve homeostatik adaptasyonunun regülasyonundan dolayı organ gelişimi ve doku homeostazında major rol oynarlar (6). ADAMTS proteaz ailesi geniş substrat ve fonksiyonel spektruma sahip 19 tane salgılanmış metallo proteazdan oluşmaktadır (7). Birçok ADAMTS üyesinin hücre proliferasyonu, migrasyon, anjiyogenez ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol aldığı ve artrit, kanser ve kardio vasküler gibi çeşitli insan hastalıkları ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (8-10). ADAMTS genlerinin ekspresyonu çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve moleküler mediatörler tarafından regüle edilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada nükleus pulposus hücrelerinde TNF- α ve IL-1 β ' nın ADAMTS4 ekspresyonunu MAPK ve NFkB sinyal yollarını aktive ederek module ettiği bildirilmiştir (12). Yakın bir zamanda yapılan diğer bir çalışmada da osteoblast hücrelerinde ADAMTS genlerinin ekspresyonlarının MAPK sinyal yolağı tarafından regüle edildiği gösterilmiştir (13).

ADAMTS9 ekspresyonunun bağırsak kanseri hücrelerinde proliferasyon ve metastazı inhibe ettiği (14) ve ADAMTS9 delesyonunun PsA gelişme riski ile ilişki olduğu bildirilmiştir (15). ADAMTS15' in ekspresyonundaki değişikliklerin prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesinde rol aldığı tespit edilmiştir (16,17). Ayrıca ADAMTS15' in meme ve kolorektal kanserde tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı (18,19) ve ADAMTS15 ekspresyonundaki artışın meme kanseri hücrelerinde migrasyon ve anjiyogenezin azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir (20). Bilgimiz dahilinde ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin PsO ve PsA hastalarının PBMC hücrelerindeki mRNA ekspresyon profilleri bilinmemektedir. Bu çalışmada, ADAMTS9 ve ADAMTS15 in PsO ve PsA hastalarının PBMC hücrelerindeki mRNA ekspresyon düzeylerini ve bu genlerin ekspresyonlarının regülasyonunda TNF- α /MAPK ve IL-1 β /NFkB sinyal yollarının etkilerini araştırmayı amaçladık .

Materyal ve Metod

Hastalar ve sağlıklı kontroller

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında PsA ve PsO tanısı koyulmuş 15 PsA (8 Kadın, 7 erkek, yaş ortalaması: 46,26 \pm 14,77) ve 15 PsO hastası (8 Kadın, 7 erkek, yaş ortalaması: 35,93 \pm 17,46) çalışmaya dahil edildi. Her bir PsA ve PsO hastası ile cinsiyet ve yaş açısından uyumlu 15 sağlıklı birey (8 kadın, 7 Erkek, yaş ortalaması: 39,33 \pm 10,79) kontrol olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Periferik kandan PBMC' lerin izolasyonu ve örnek hazırlanması

10 ml kan heparinli tüplere alındıktan sonra PBMC hücreleri Ficoll-Paque Plus yoğunluk gradient santrifüjleme yöntemi ile izole edildi (21). PBMC izolasyonundan sonra hücre peleti, %1 penisilin streptomisin içeren serumsuz RPMI 1640 ortamında süspense edildi. 0.5×10^6 hücre yirmi dört kuyucuklu plakaya yerleştirildi ve %5 CO₂ içeren nemli bir atmosferde 37 °C' de 24 saat inkübe edildi. Serum starvasyonundan sonra, hücrelere 10 μ M spesifik Erk1/2, p38, JNK, ve NFkB inhibitörleri (sırasıyla PD98059, SB203580, SP600125, sm7368) 2 saat uygulandı ve hücreler TNF- α (100 ng/ml) ve IL-1 β (20 ng/ml) ile stimüle edildikten sonra %5 CO₂ içeren nemli bir atmosferde 37 °C' de 24 saat inkübe edildi . İnkübasyondan sonra hücreler toplandı ve analiz için hücre peletleri elde edildi.

RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve Eş Zamanlı-Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri Eş Zamanlı-Kantitatif qPCR (RT-qPCR) ile ölçüldü. PBMC' den total RNA izolasyonu High Pure RNA Isolation kiti (Roche) kullanılarak ve firmanın talimatlarına uyularak gerçekleştirildi. Elde edilen RNA' lar spektrofotometrede (Biodrop, Biochrom) 260/280 nm dalga boyunda ölçülerek μ l' deki μ g değerleri belirlendi. cDNA sentezi, her bir örnek için 1 μ g RNA' dan Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kiti (Roche) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Ticari olarak temin edilebilen qPCR primerleri ve problemleri (Real-Time Ready assay, Taqman) Roche firmasından satın alındı. Hedef genlerin normalizasyonu için GAPDH referans gen olarak kullanıldı. RT-qPCR reaksiyonları, Light Cycler 480 (Roche) cihazında Light Cycler 480 Probes Master kiti (Roche) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Tüm örnekler üç tekrarlı olarak yapıldı. Relatif mRNA değişiklikleri 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

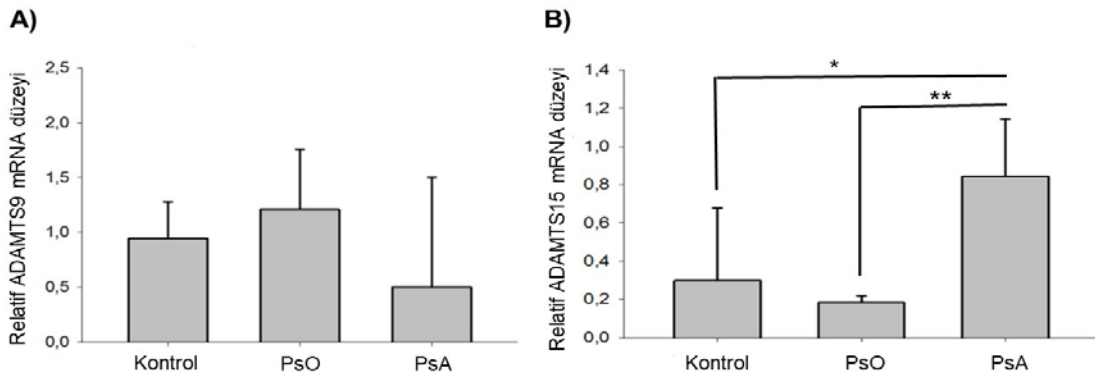
PBMC hücrelerinde ADAMTS9 ve ADAMTS15 ekspresyon düzeylerinin çok düşük olduğunu gözlemledik. Bazı örneklerde ekspresyon saptanmamasından dolayı, ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin mRNA ekspresyonları için incelenen kontrol ve hasta sayıları her bir grup için 15 ile sınırlı kaldı. PBMC hücrelerinde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun gruplar arasında farklılık göstermediği (Şekil 1A), ADAMTS15 mRNA

ekspresyon düzeyinin ise PsA grubunda kontrol ve PsO gruplarına oranla istatistiksel açıdan önemli bir artış gösterdiği bulunmuştur (Şekil 1B).

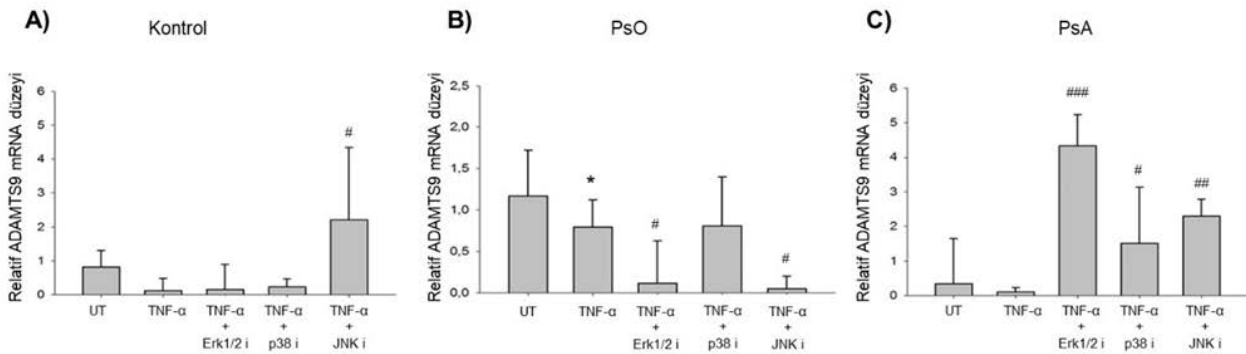
Çalışmamızda MAPK (Erk1/2, p38 ve JNK) sinyal yollarının ADAMTS genlerinin ekspresyonu üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak için sağlıklı ve hasta (PsO ve PsA) bireylerden elde edilen PBMC hücreleri Erk1/2, p38 ve JNK spesifik inhibitörlerle muamele edildi ve TNF- α ile stimüle edildikten sonra ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri analiz edildi. Kontrol grubunda, ADAMTS9 gen ekspresyonunun TNF- α stimülasyonu sonucu değişmediği, JNK inhibisyonu sonrası ise TNF- α uyarımına bağlı olarak ADAMTS9 ekspresyonunda bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 2A). PsO grubunda, ADAMTS9 gen ekspresyon düzeyi TNF- α stimülasyonu sonucu azalış göstermiş ve TNF- α 'nın baskılayıcı etkisi Erk1/2 ve JNK inhibisyonlarıyla daha da artmıştır (Şekil 2B). PsA grubunda, ADAMTS9 gen ekspresyonunun TNF- α stimülasyonu sonucu değişmediği, ancak Erk1/2, p38 ve JNK inhibisyonlarının TNF- α uyarımına yanıt olarak ADAMTS9 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olduğu bulunmuştur (Şekil 2C). Kontrol grubunda, ADAMTS15 mRNA ekspresyonunun TNF- α stimülasyonu sonucu upregüle olduğu ortaya konmuştur. Erk1/2 ve p38 inhibisyonlarının TNF- α 'nın indükleyici etkisini ortadan kaldırarak ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalışlara sebep oldukları gözlemlenmiştir.

JNK inhibisyonunun ise ADAMTS15 mRNA ekspresyonu üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (Şekil 3A). PsO ve PsA gruplarında, ADAMTS15 gen ekspresyon düzeylerinin TNF- α stimülasyonu ve Erk1/2, p38 ve JNK inhibisyonları sonucu değişmediği gözlemlenmiştir (Şekil 3B, C).

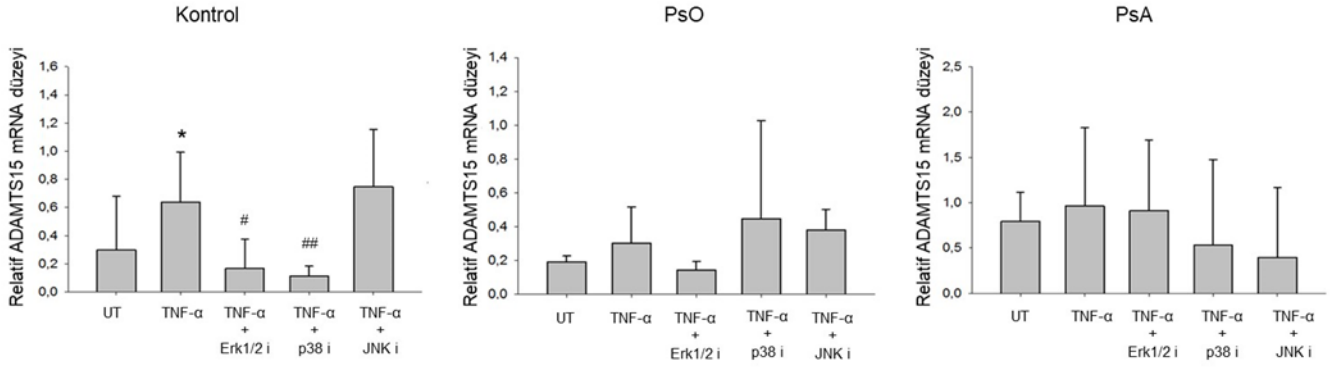
Son olarak, NFkB sinyal yolağının ADAMTS genlerinin ekspresyonu üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak için sağlıklı ve hasta (PsO ve PsA) bireylerden elde edilen PBMC hücreleri NFkB spesifik inhibitör (sm7368) ile muamele edildi ve IL-1 β ile stimüle edildikten sonra ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyleri analiz edildi. Kontrol, PsO ve PsA gruplarının hepsinde IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS9 mRNA ekspresyonunda değişikliğe neden olmadığı, ancak NFkB inhibisyonu varlığında IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS9 mRNA ekspresyonunu upregüle ettiği bulunmuştur (Şekil 4A, B, C). Hem kontrol hemde PsO gruplarında, IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda değişikliğe neden olmadığı, ancak NFkB inhibisyonu varlığında IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5A, B). PsA grubunda ise IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda azalmaya neden olduğu, fakat NFkB inhibisyonu varlığında IL-1 β stimülasyonunun ADAMTS15 mRNA ekspresyonu üzerindeki baskılayıcı etkisinin ortadan kalktığı bulunmuştur (Şekil 5C).



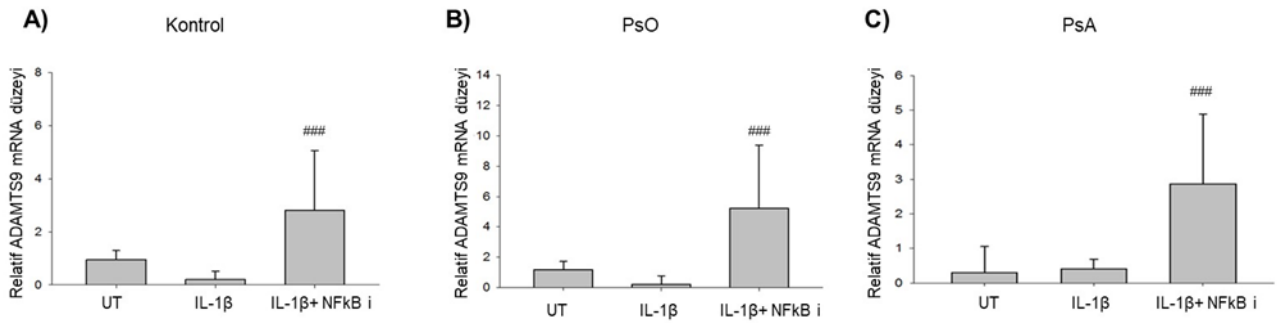
Şekil 1. ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyi PsA hastalarının PBMC hücrelerinde artış göstermiştir. PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC'lerde ADAMTS9 ve ADAMTS15' in mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. * = p < 0, 05 ** = p < 0, 01



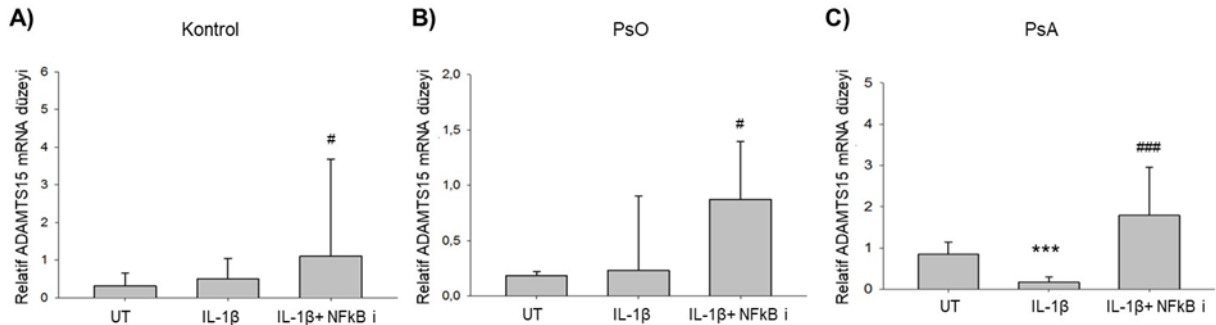
Şekil 2. ADAMTS9 ekspresyonu MAPK tarafından regüle edilmektedir. PBMC'ler, TNF- α (100 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 μ M Erk1/2, p38 ve JNK'ya özgü inhibitörler (Erk1/2 i: PD98059, p38 i: SB203580 ve JNK i: SP600125) ile muamele edildi. TNF- α stimülasyonundan sonra, PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC'lerde ADAMTS9 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. * = p < 0, 05 muamele edilmemiş (Untreated, UT) hücrelerine kıyasla. # = p < 0.05 ### = p < 0, 01 ### = 0, 001 TNF- α ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.



Şekil 3. ADAMTS15 ekspresyonu sağlıklı bireylerde TnF-α ve MAPK tarafından regüle edilmektedir. PBMC' ler, TNF-α (100 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 µM Erk1/2, p38 ve JNK' ya özgü inhibitörler (Erk1/2 i: PD98059, p38 i: SB203580 ve JNK i: SP600125) ile muamele edildi. TNF-α stimülasyonundan sonra PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC' lerde ADAMTS9 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. * = p < 0, 05 muamele edilmemiş (Untreated, UT) hücrelerine kıyasla. # = p < 0,05 ## = p < 0,01 TNF-α ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.



Şekil 4. ADAMTS9 ekspresyonu NfκB tarafından regüle edilmektedir. PBMC' ler, IL-1β (20 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 µM NfκB ya özgü inhibitör (NfκB i: sm7368) ile muamele edildi. IL-1β stimülasyonundan sonra, PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC' lerde ADAMTS9 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. ### = 0,001 IL-1β ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.



Şekil 5. ADAMTS15 ekspresyonu IL-1β ve NfκB tarafından regüle edilmektedir. PBMC' ler, IL-1β (20 ng/ml) stimülasyonundan önce 10 µM NfκB ya özgü inhibitör (NfκB i: sm7368) ile muamele edildi. IL-1β stimülasyonundan sonra, PsO ve PsA hastalarından (n=15) ve sağlıklı kontrollerden (n=15) alınan PBMC' lerde ADAMTS15 mRNA düzeyi RT-qPCR ile ölçüldü. *** = p < 0,001 muamele edilmemiş (Untreated, UT) hücrelerine kıyasla. ### = 0,001 IL-1β ile stimüle edilmiş hücrelere kıyasla.

Tartışma

Bu çalışmada, PsO ve PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin mRNA ekspresyon profilleri ve bu genlerin ekspresyonlarının regülasyonunda görev alan moleküler sinyal yolları araştırılmıştır. Bilgimiz dahilinde, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS15 geninin ekspresyon düzeyinin sağlıklı bireyler ve PsO hastalarıyla kıyaslandığında önemli derecede artış gösterdiği ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca ADAMTS15 geninin

ekspresyonunun PsA hastalarının PBMC hücrelerinde spesifik olarak IL-1β/NfκB sinyal yolağı tarafından kontrol edildiği bulunmuştur.

ADAMTS' ler ekstrasellular proteaz ailesini oluşturmaktadırlar. ADAMTS proteazları membrana bağlı olmadan salgılanan enzimlerdir ve prokollojen, hiyalektan, kıkırdak oligomerik matris protein gibi ECM bileşenleri ile etkileşime girerek bu proteinlerin degradasyonunu gerçekleştirirler.

ADAMTS proteazları gelişimsel regülasyon, inflamasyon, hücre adezyonu, hücre sinyali ve angiogenesis gibi bir çok farklı fizyolojik prosese katkıda bulunmaktadır. Bu proteazlar astım, artrit, kanser ve aterosklerosis gibi birçok yaygın hastalığın patofizyolojisinde önemli roller üstlenmektedirler (6-8). Daha önceki çalışmalarda ADAMTS9 ve ADAMTS15' in tümör supresör gibi davrandığı, bu proteazların ekspresyonundaki azalmanın meme ve prostat kanserinde rol aldığı gösterilmiştir. Bilgimiz dahilinde, literatürde PsA hastalarında ADAMTS9 ve ADAMTS15 ekspresyon profillerini ve bu proteazların ekspresyonlarının regülasyonunda görev alan sinyal yolları ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Ancak ADAMTS9 ve ADAMTS15 ekspresyonlarının diğer artrit türlerinde gösterildiği çeşitli çalışmalar vardır. Daha önceki bir çalışmada osteoartrit (OA) hastalarının kıkırdak dokusunda ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin ekspresyon düzeylerinin normal kıkırdak dokusuna göre önemli derecede azaldığı rapor edilmiştir (22). Başka bir çalışmada, OA' li hastaların sinovial sıvısında ADAMTS9 düzeylerinin azaldığı ve intraartiküler tedaviye yanıtın izlenmesinde ADAMTS9 düzeylerinin belirteç olabileceği ifade edilmiştir (23). Kronik inflamatuvar romatoik bir hastalık olan Spondiliarthritis (SpA) de, hastaların dentritik hücrelerinde ADAMTS15 gen ekspresyonunun artış gösterdiği ve bu artışın doku inflamasyonu ve hasarı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (24). Çalışmamızda ADAMTS9 gen ekspresyonu için PsA hastalarıyla kontrol ve PsO grupları arasında bir farklılık olmadığını; ancak, PsA grubunda ADAMTS15 ekspresyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik. Bu sonuç, ADAMTS15' in PsA patogenezinde potansiyel bir rolü olabileceğini ifade etmektedir.

OA' li hastaların sinoviyal sıvılarında artış gösteren inflamatuvar sitokinler, kondrositlerde ADAMTS ve matriks metallo proteinazların (MMP) ekspresyonunu indükler (25). Yapılan bir çalışmada inflamatuvar sitokinlerin (TNF α +IL-1 β) ADAMTS9 ekspresyonunu ADAMTS4 ve ADAMTS5' e göre daha yüksek düzeyde indüklediği ve OA gelişmesinde önemli rol aldığı rapor edilmiştir (26). Bulgularımıza göre, TNF- α stimülasyonu sonucu ADAMTS15 ekspresyonunun kontrol grubunda arttığı, ancak PsO ve PsA hastalarında değişmediği, ADAMTS9 ekspresyonunun ise PsO grubunda azaldığı gözlenmiştir. TNF- α yanıtının sağlıklı ve hasta bireyler arasında farklılık göstermesi, inflamatuvar hastalıklar olan PsO ve PsA' da inflamatuvar yanıtın dereğüle olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. TNF- α stimülasyonu sonucu ADAMTS9 gen ekspresyonunun PsO grubunda düşüş göstermesi, TNF- α ' nın PsO' de bu genlerin inhibisyonundan sorumlu inhibitörleride aktifleştirmiş olabileceğini düşündürmektedir.

MAPK (Erk1/2, p38 ve JNK) sinyal yolağı inflamatuvar sitokinlerin indüklediği ADAMTS ekspresyonlarının regülasyonunda görev almaktadır. PsO hastalarının PBMC hücrelerinde TNF- α ' nın ADAMTS9 geni üzerindeki baskılayıcı etkisinin Erk1/2 ve JNK inhibisyonları varlığında daha da artış göstermesinin, ERK1/2 ve JNK aktivitesinin TNF- α yanıtının

oluşmasında baskılayıcı bir etkisi olduğunu ifade etmektedir. Buna karşın, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde TNF- α ' nın ADAMTS9 geni üzerindeki indükleyici etkisinin Erk1/2, p38 ve JNK inhibisyonları varlığında ortaya çıkmasının, MAPK sinyal yolağının PsA' da ADAMTS9 ekspresyonunu kontrol ettiğini işaret etmektedir. Hem PsO hemde PsA hastalarında ADAMTS15 ekspresyonunun TNF- α ve MAPK aktivitelerinin baskılanması sonucu değişmemesi, ADAMTS15 ekspresyonunun regülasyonunun TNF- α ve MAPK' dan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada IL-1 β ' nın kondrosit hücrelerinde ADAMTS9 ekspresyonunu indüklediği, IL-1 β ve TNF- α ' nın kostimülasyonun ise sinerjetik etki gösterip ADAMTS9 ekspresyonunda dahada fazla artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca MAPK sinyal yolağının inflamatuvar sitokinlerin indüklediği ADAMTS9 ekspresyonunun regülasyonunda görev aldığı tespit edilmiştir (27). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise IL-1 β ' nın OA' li farelerden elde edilen kondrosit hücrelerinde PI3K/Akt/NFkB sinyal yolağını aktifleştirerek ADAMTS proteazlarının ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (28). Bulgularımız, IL-1 β stimülasyonu ile hem PsO hemde PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunda değişiklik olmadığı gözlemlenirken, ilginç bir şekilde, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde ADAMTS15 mRNA ekspresyonunda önemli bir azalma olduğu tesbit edilmiştir. NFkB inhibisyonuyla ADAMTS9 ve ADAMTS15 mRNA ekspresyonlarının ise upregüle olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum NFkB' nın ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin regülasyonunda baskılayıcı rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu sonuçlar, PsA hastalarında, IL-1 β ' nın ADAMTS15 mRNA ekspresyonu üzerindeki baskılayıcı etkisinin NFkB aktivitesine bağlı olduğunu önermektedir. Çalışmamızda kullandığımız hücre türleri ve çalışma materyalinin literatürdeki diğer çalışmalarda kullanılan farklı olması, ADAMTS9 ve ADAMTS15 genlerinin ekspresyonu ve regülasyonundan sorumlu sinyal yolları için literatürden farklı sonuçlar elde etmemize neden olabilir.

Sonuç

Sonuçlarımız, PsA hastalarının PBMC hücrelerinde artış gösteren ADAMTS15 mRNA ekspresyonunun PsA patogenezinde rol aldığını ve ADAMTS15 mRNA ekspresyon düzeyinin PsO hastaları için PsA gelişim riskinin takibinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini önermektedir. Ayrıca çalışmamız sınırlı sayıda hasta üzerinde yapıldığı için, gelecekte daha fazla hasta sayısının olduğu ekspresyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte çalışmamızın monosit veya makrofaj gibi daha homojen hücre tiplerinde tekrar edilmesinin ADAMTS' lerin mRNA ekspresyon düzeyindeki farklılıkların hücre spesifik olup olmadığını açıklayacaktır.

Teşekkür

Prof. Dr Kemal Nas, Prof Dr Remzi Çevik ve Prof. Dr. Bilal Sula' ya hasta örneklerini sağladıkları katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik onam: Yazar Katkıları: Çalışma için, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (26.04.2016 tarih ve 181 nolu karar) onay alındı. Çalışma Helsinki Bildirisi' ne uygun olarak yapıldı.

Konsept: S.I.K

Literatür Tarama: S.I.K, M.A.T

Tasarım: S.I.K

Veri toplama: S.I.K, M.A.T

Analiz ve yorum: S.I.K, M.A.T

Makale yazımı: S.I.K, M.A.T

Eleştirel inceleme: S.I.K, M.A.T

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 214S024 nolu ve Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu (DÜBAP) Tıp.16.024 nolu projeler ile desteklenmiştir

Kaynaklar

- Boehncke WH, Schon M.P. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386: 983-94.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007; 25(6): 535-46
- Haberman R, Perez-Chada LM, Merola JF, Scher J, Ogdie A, Reddy SM. Bridging the Gaps in the Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: the Role of Combined Clinics. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20(12): 76
- Butt AQ, McArdle A, Gibson DS, FitzGerald O, Pennington SR. Psoriatic arthritis under a proteomic spotlight: application of novel technologies to advance diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17(5): 35
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018; 391(10136): 2273-84.
- Rose KWJ, Taye N, Karoulias SZ, Hubmacher D. Regulation of ADAMTS Proteases. *Front. Mol. Biosci*. 2021; 8: 701959. doi: 10.3389/fmolb.2021.701959
- Apte SS. ADAMTS Proteins: Concepts, Challenges, and Prospects. *Methods Mol. Biol*. 2020; 2043: 1-12.
- Mead TJ, Apte SS. ADAMTS proteins in human disorders. *Matrix Biol*. 2018; 71-72: 225-239.
- Dancevic CM, McCulloch DR. Current and emerging therapeutic strategies for preventing inflammation and aggrecanase-mediated cartilage destruction in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5): 429
- Zhong Y, Lu YT, Sun Y, Shi ZH, Li NG, Tang YP et al. Recent opportunities in matrix metalloproteinase inhibitor drug design for cancer. *Expert Opin Drug Discov*. 2018; 13(1) 75-87. 11.
- Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2016; 455: 161-171.
- Tian Ye, Yuan W, Fujita N, Wang J, Wang H, Shapiro IM and Risbud MV. Inflammatory Cytokines Associated with Degenerative Disc Disease Control Aggrecanase-1 (ADAMTS-4) Expression in Nucleus Pulposus Cells through MAPK and NF- κ B. *Am J Pathol*. 2013; 182(6): 2310-21
- Ding X, Xiang W, Meng D, Chao W, Fei H, Wang W. Osteoblasts Regulate the Expression of ADAMTS and MMPs in Chondrocytes through ERK Signaling Pathway. *Z Orthop Unfall*. 2021; doi: 10.1055/a-1527-7900. Online ahead of print.
- Chen L, Tang J, Feng Y, Li S, Xiang Q, He X et al. ADAMTS9 is Silenced by Epigenetic Disruption in Colorectal Cancer and Inhibits Cell Growth and Metastasis by Regulating Akt/p53 Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(4):1370-80.
- Julia A, Pinto JA, Gratacos J et al. A deletion at ADAMTS9-MAG1 locus is associated with psoriatic arthritis risk. *Ann. Rheu Dis*. 2015; 74(10): 1875-81.
- Molokwu CN, Adeniji OO, Chandrasekharan S, Hamdy FC, Buttle DJ. Androgen Regulates ADAMTS15 Gene Expression in Prostate Cancer Cells. *Cancer Invest*. 2010; 28(7): 698-710.
- Binder MJ, McCoombe S, Williams ED, McCulloch DR, Ward AC. ADAMTS-15 Has a Tumor Suppressor Role in Prostate Cancer. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 682.
- Porter S, Span PN, Sweep FC, Tjan-Heijnen VC, Pennington CJ et al. ADAMTS8 and ADAMTS15 expression predicts survival in human breast carcinoma. *Int J Cancer*. 2006; 118(5): 1241-47.
- Viloria CG, Obaya AJ, Moncada-Pazos A, Llamazares M, Astudillo A, Capella G. Genetic inactivation of ADAMTS15 metalloprotease in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 2009; 69(11): 4926-34.
- Kelwick R, Wagsta L, Decock J, Roghi C, Cooley LS, Robinson SD et al. Metalloproteinase-dependent and -independent processes contribute to inhibition of breast cancer cell migration, angiogenesis and liver metastasis by a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-15. *Int J Cancer*. 2015; 136: E14-E26.
- Irtegin S, Pektanc G, Akkurt ZM, Bozkurt M, Turkcu FM and Kalkanli-Tas. Pharmacological Inactivation of Src Family Kinases Inhibits LPS-Induced TNF- α Production in PBMC of Patients with Behçet's Disease. *Mediators of Inflamm*. 2016; 2016: 5414369.
- Kevorkian L, Young DA, Darrah C, Donell ST, Shepstone L et al. Expression Profiling of Metalloproteinases and Their Inhibitors in Cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(1): 131-41.
- Özler K. The utility of synovial fluid levels of ADAMTS9 and ADAMTS4 in predicting treatment responses to intraarticular steroid injections in patients with knee osteoarthritis. *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 1330-36
- Talpin A, Costantino F, Bonilla N, Leboime A, Letourneur F, Jacques S et al. Monocyte-derived dendritic cells from HLA-B27+ axial spondyloarthritis (SpA) patients display altered functional capacity and deregulated gene expression. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16:417.
- Yamamoto K, Okano H, Miyagawa W, Visse R, Shitomi Y, Santamaria S et al. MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1. *Matrix Biol*. 2016; 56: 57-73.
- Ohtsuki T, Asano K, Inagaki J, Shinaoka A, Kumagishi-Shinaoka K, Cilek ZM. High molecular weight hyaluronan protects cartilage from degradation by inhibiting aggrecanase expression. *J. Orthop. Res*. 2018; 36: 3247-55.
- Demircan K, Hirohata S, Nishida K, Hatipoğlu OF, Oohashi T, Yonezawa T et al. ADAMTS-9 is synergistically induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes. *Arthritis Rheumatol*. 2005; 52: 1451-60.
- He L, Pan Y, Yu J, Wang B, Dai G, Ying X. Decursin alleviates the aggravation of osteoarthritis via inhibiting PI3K-Akt and NF- κ B signal pathway. *Int. Immunopharmacol*. 2021; 97: 107657.

Torakolomber Fraktür Nedeniyle Kliniğimizde Opere Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Patients Operated in Our Clinic for Thoracolumbar Fracture

Bariş ERDOĞAN¹, Duygu CEMAN²

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimler Üniversitesi Sancaktepe Şehit İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Travmatik vertebral kırıkların çoğu torakolomber bileşkede, lomber omurgada, daha az sıklıkla orta torasik ve üst torasik omurgada meydana gelir. Bu çalışmada akut travmatik torakolomber kırıklardan sonra vertebral stabilizasyon yapılan vakaların retrospektif multifaktöriyel değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: 2020-2022 yılları arasında, akut travmatik torakolomber kırıklardan sonra kliniğimizde vertebral stabilizasyon yapılan 60 hasta, postop retrospektif olarak ele alındı. Her hastanın klinik verileri, kırığın tipi ve yeri, nörolojik hasarın varlığı, cerrahi öncesi ve sonrası radyolojik ölçümleri, postoperatif komplikasyonları, re-operasyon, Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Spine Torakolomber Kırık Sınıflaması ve American Spinal Injury Association sınıflama verileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 33,5 ± 16,2 idi. Hastaların travma etiolojisine bakıldığında, en sık %68,3 ile düşme, ikinci sırada %13,3 ile araç içi trafik kazası ve intihar girişimi, %3,3 ile de araç dışı trafik kazası gözlemlenmiştir. Lokalizasyona bakıldığında 20 hastada L1 kırığı gözlemlendi. 28 hastada tip B kırığı görüldü. 53 hastada herhangi bir komplikasyon görülmezken 5 hastaya revizyon cerrahisi yapıldı. Preoperatif American Spinal Injury Association A olan hastaların postoperatif nörolojik muayenesinin değişmediği görüldü.

Sonuç: Torakolomber kırıklar genellikle yüksek enerjili travmadan sonra meydana gelir. Sıklıkla torakolomber bileşkede görülür ve nörolojik defisitlere yol açar. Komplet defisit olan hastalarda nörolojik iyileşme sınırlı olmaktadır. Ancak inkomplet kırıklarda nörolojik düzleme gözlemlenebilmektedir. Hastaların ivedilikle tedavilerine başlanmalı ve travma öncesi hayata dönüş mümkün olduğunca sağlanmaya çalışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kırık, Nörolojik defisit, Torakolomber

Abstract

Background: Most traumatic vertebral fractures occur in the thoracolumbar junction, lumbar spine, less frequently in the middle thoracic and upper thoracic spine. The aim of this study was to evaluate the retrospective multifactorial evaluation of cases who underwent vertebral stabilization after acute traumatic thoracolumbar fractures.

Materials and Methods: Between 2020-2022, 60 patients who underwent vertebral stabilization after acute traumatic thoracolumbar fractures were evaluated postoperatively. Each patient Clinical data, type and location of fracture, presence of neurological damage, pre- and postoperative radiological measurements, postoperative complications, reoperation, Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Spine and American Spinal Injury Association classification data were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 33.5±16.2. When the trauma etiology of the patients was examined, falling was the most common with 68.3%, car traffic accident and suicide were the second most common with 13.3%, and non-vehicle traffic accident was observed with 3.3%. Considering the localization, trauma L1 fracture was observed in 20 patients. Type B fractures were seen in 28 patients. While no complications were observed in 53 patients, revision surgery was performed in 5 patients. It was observed that the postoperative neurological examination of the patient with preoperative American Spinal Injury Association A did not change.

Conclusions: Thoracolumbar fractures usually occur after high-energy trauma. It is frequently seen in the thoracolumbar junction and causes neurological deficits. Neurological recovery is limited in patients with complete deficits. However, neurological improvement can be observed in incomplete fractures. Treatment of patients should be started immediately and they should be allowed to return to their routine life.

Key Words: Fracture, Neurological deficit, Thoracolumbar

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Barış ERDOĞAN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü
Yenice mah. Eyyübiye/Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.baris.erdogan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 10.03.2023

Kabul tarihi / Accepted: 27.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1263204

Giriş

Torakolomber (TL) kırıklar, gelişmekte ve sanayileşmiş toplumlarda, çalışma çağındaki insanlarda görülen ciddi nörolojik sekellere, deformiteye ve iş kaybına yol açan önemli patolojilerden biridir. İnsidansı 34/100000'dir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla rastlanırken en sık 20-40 yaşlarında görülmektedir. Vakaların yaklaşık %50'sinde ciddi ekonomik, sosyal ve tıbbi sonuçlara yol açmaktadır. Vakaların büyük kısmı T11-L2 arası geçiş ya da bileşke olarak adlandırdığımız bölgede görülür (1, 2).

Torakolomber fraktür, omurgada en sık gözlenen patolojidir. Tüm spinal kırıkların yaklaşık %90'ını torakal ya da lomber fraktürler oluşturmaktadır. Yüksek enerjili travmalar olduğu için başka sistemlerin de etkilendiği görülmektedir (3, 4). Kompansatuar vertebra dizilim aralığını aşan, konservatif tedaviye cevap vermeyen ve ilerleyici nörolojik defisiti olan hastalarda cerrahi tedavi gerekmektedir (5). Görülme sıklığı her ne kadar yüksek olsa da, halen doğru cerrahi yaklaşım ve enstrümantasyon teknikleri için fikir birliğine ve/veya kanıt dayalı kılavuzlar yoktur. Posteriyor cerrahi yaklaşım, anteriyor cerrahi yaklaşıma göre pulmoner ve vasküler komplikasyonlar açısından daha düşük riskli olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Kısa ya da uzun segment cerrahi uygulaması hususu halen tartışmalı bir konudur (6, 7).

Bu retrospektif çalışma ile amacımız, akut travmatik torakolomber kırıklardan sonra vertebral stabilizasyonun cerrahi, klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmanın yürütüldüğü merkez, Türkiye'nin Güneydoğu Bölgesinde yer alan Şanlıurfa şehrinde konumlanmış olup hem kentsel hem de kırsal bölgelerden 2 milyondan fazla nüfusu kapsayan üçüncü düzey eğitim araştırma hastanesidir. Acil servise 1 Ocak 2020 - 28 Şubat 2022 tarihleri arasında torakolomber vertebra kırığı ile başvuran hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (18/04/2022 tarih ve HRU/22.08.27 sayılı karar).

Her hasta için yaş, cinsiyet, travma etiyolojisi, kırık sayısı ve bölgesi, preoperatif ve postoperative nörolojik muayenesi, preoperatif ve postoperatif etkilenen omurganın kanal çapları, omurganın anatomik yaralanma tipi ve postoperatif komplikasyonlarına bakıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif kanal çapı, anatomik hasar tipi ve nörolojik muayeneleri karşılaştırıldı. Torakolomber vertebral kırıkları olan hastaların nörolojik muayeneleri değerlendirmek için American Spinal Injury Association (ASIA) skalası (Tablo 1), kırıkların anatomik hasarı için Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Spine Torakolomber Kırık Sınıflaması (AO Spine) skalası (Tablo 2) kullanıldı. Hastalara görüntüleme yöntemi olarak Bilgisayarlı Tomografi ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme sistemleri kullanıldı. Tüm hastalar yatış dönemi boyunca takip edildi.

Cerrahi Prosedür

Tüm hastalara posterior yaklaşım ile cerrahi dekompresyon

ve vida-rod sistemi kullanılarak stabilizasyon yapıldı. Omurganın sagittal balansının sağlanması ve spinal kordun rahatlatılması hedeflendi. Dekompresyon ve stabilizasyon seviyesi hastanın kırığına, bulunduğu bölgeye ve nörolojik muayenesine göre yapıldı.

Tablo 1. ASIA skalası

ASIA A	Tam motor hareket ve duyu kaybı (S4 ve S5 segmentleri dahil)
ASIA B	Tam motor kayıp. Fakat nörolojik düzey altında sensoryel fonksiyon korunmuş.
ASIA C	Motor ve duyu kaybı var. Ancak lezyon seviyesi altında önemli kas gruplarında grade 3 ten az kas kuvveti korunmuş
ASIA D	Motor ve duyu kaybı var. Ancak lezyon seviyesi altında önemli kas gruplarında grade 3 veya daha yüksek düzeylerde kas kuvveti korunmuş
ASIA E	Motor hareket ve duyu normal

ASIA: American Spinal Injury Association

Tablo 2. AO Spine torakolomber kırıkların sınıflaması

Tip A	Kompresyon yaralanmalar
Tip B	Distraksiyon yaralanmalar
Tip C	Yer değiştirm/translasyon yaralanmaları

AO Spine torakolomber kırıkların sınıflaması

İstatistik Analiz Yöntemleri

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum) Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen bağımlı 2 sürekli değişken arasındaki ilişki Wilcoxon Signed Rank test ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc® Statistical Software version 19.7.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir

Bulgular

Hastaların %63,3' ü (n:38) erkek, %36,7'si (n:22) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 33,5+16,2. (Tablo 3).

Tablo 3. Demografik Veriler

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	38	63,3
Kadın	22	36,7
Yaş	Ort+SS	Med (min-max)
	33,5+16,2	31 (13-73)

Hastalara ait demografik özellikler verilmiş.

Hastaların travma etiyolojisinde en sık olarak %68,3'si (n:41) düşme, daha sonra araç içi trafik kazası (AİTK) %13,3'Ü (n:8) ve intihar %13,3'Ü (n:8), araç dışı trafik kazası (ADTK) %3,3 (n:2) ve 1 nastaya (%1,7) yabancı cisim düşme sonrası rol almakatadır. 5 hastanın ASIA skalası A, 2 hastanın B, 12 hastanın C, 14 hastanın D ve 27 hastanın E olduğu görüldü. 20 hastada travma lokalizasyonu L1'de, 2 hastada L1ve L2 'de, 1

hastada L1 ve T9 'da, 11 hastada L2'de, 3 hastada L2ve L3'te, 7 hastada L4'te, 1 hastada L ve L5 'te, 3 hastada T12' de, 1 hastada T12 ve L2 'de, 1 hastada T12 ve L4'te ve T9 ve L2 'de olduğu görüldü. 22 hastada tip A, 28 hastada tip B ve 10 hastada AO Spine tip C görüldü. Hastaların preoperatif kırık omurganın kanal çapı $84\pm 29,7$ idi (Tablo 4). 7 hastaya üç seviye stabilizasyon, 43 hastaya dört seviye, 7 hastaya beş seviye ve altı seviye stabilizasyon yapıldı. 53 hastada herhangi

bir komplikasyon görülmezken, 3 hastada vida malpozisyonu, 1 hastada rod çıkması, 2 hastada BOS fistülü, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. 5 hastaya revizyon cerrahisi yapıldı. Kırık vertebranın postoperative kanal çapı ortalaması $125,8\pm 21,3$ idi.

Hastaların taburculuk sırasındaki ASIA skalası; 5 hasta A, 1 hasta B, 3 hasta C, 13 hasta D ve 38 hasta da ise ASIA E olarak gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4.

	N	%
Travma Nedeni		
AİTK	8	13,3
Düşme	41	68,3
İntihar	8	13,3
Yabancı cisim düşme	1	1,7
ADTK	2	3,3
Preop ASIA		
A	5	8,3
B	2	3,3
C	12	20
D	14	23,3
E	27	45
Travma Bölgesi		
L1	20	33,3
L1-L2	2	3,3
L1-T9	1	1,7
L2	11	18,3
L2-L3	3	5
L4	7	11,7
L4 VE L5	1	1,7
T 12	3	5
T10-T11	1	1,7
T11	1	1,7
T12	7	11,7
T12-L2	1	1,7
T12-L4	1	1,7
T9-L2	1	1,7
Postop Komplikasyon		
Boş fistülü	2	3,3
Rod çıkması	1	1,7
Vida mal pozisyonu	3	5
Yara yeri enfeksiyonu	1	1,7
Yok	53	88,3
Reoperasyon		
Var	5	8,3
Yok	55	91,7
Taburculuk ASIA		
A	5	8,3
B	1	1,7
C	3	5
D	13	21,7
E	38	63,3
	Ort±SS	Med (min-max)
Preop Kanal Çapı	$84\pm 29,7$	90 (15-140)
Postop Kanal Çapı	$125,8\pm 21,3$	130 (50-160)
Stab. Sev.	N	%
3	7	11,7
4	43	71,7
5	7	11,7
6	3	5
AO Spine Tipi		
Tip A	22	36,7
Tip B	28	46,7
Tip C	10	16,7

Hastaların nörolojik muayeneleri ASIA skalasına ve omurganın anatomik yaralanması için AO Spine skalası kullanılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin %63,3'ü erkektir. Yaş ortalaması 33,5 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin en yüksek travma nedeni %56,7 ile yüksekten düşmedir. Preop ASIA skalası ise %45 oranında ASIA E, %23,3 oranında ASIA D idi. Travma bölgesi en yüksek oranda L1 fraktürü görüldü.. AO Spine skalasına göre ise %46,7 oranında Tip B, %36,7 oranında Tip A görüldü.

Preoperatif-postop ASIA değerlendirilmelerine baktığımızda ASIA- A olan hastaların postoperatif nörolojik muayenesinin değişmediği görüldü. Preoperatif ASIA-B olan 1 hastanın postoperatif ASIA C olduğu, Preoperatif ASIA C olan 12 hastadan postoperatif 9'unun ASIA D'ye ve 1 tanesinin ASIA E'ye geldiği görüldü. Preoperatif ASIA D olan 10 hastanın ASIA E'ye yükseldiği görülmüştür (Tablo 5). Hastaların AO spine

tipine göre taburculuk ASIA skalası şu şekilde olmuştur: 3 tip A hastada ASIA D, 19 tip A hastada ASIA E, 2 tip B hastada ASIA C, 8 tip B hastada ASIA D ve 18 tip B hastada ASIA E, 5 tip C hastada ASIA A, 1 tip C hastada ASIA B, 1 tip C hastada ASIA C, 2 tip C hastada ASIA D ve 1 tip C hastada ASIA E olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 5. Preop ASIA-Taburculuk ASIA

		TAB ASIA				
		A	B	C	D	E
PREOP	A	5(100)	0	0	0	0
	B	0	1 (100)	1 (33,3)	0	0
	C	0	0	2(66,7)	9(69,2)	1(2,6)
	D	0	0	0	4(30,8)	10(26,3)
	E	0	0	0	0	27(71,1)

Hastaların preoperatif nörolojik muayeneleri postoperatif nörolojik muayeneleri karşılaştırıldı. Nörolojik muayeneyi belirlemede ASIA skalası kullanıldı. Preoperatif ASIA A olan hastanın postoperatif nörolojik muayenesinin değişmediği görüldü. Preoperatif ASIA B olan 1 hastanın postoperatif ASIA C olduğu, Preoperatif ASIA C olan 12 hastanın postoperatif 9 hastanın ASIA D'ye ve 1 hastanın ASIA E'ye yükseldiği görüldü. Preoperatif ASIA D olan 10 hastanın ASIA E'ye yükseldiği görülmüştür.

Tablo 6. AO Spine Tipine Göre Taburculuk ASIA Farklılıklarının İncelenmesi

		TAB ASIA				
		A	B	C	D	E
PREOP	A	5(100)	0	0	0	0
	B	0	1 (100)	1 (33,3)	0	0
	C	0	0	2(66,7)	9(69,2)	1(2,6)
	D	0	0	0	4(30,8)	10(26,3)
	E	0	0	0	0	27(71,1)

Hastaların nörolojik muayeneleri ASIA skalasına ve omurganın anatomik yaranlanması için AO Spine skalası kullanılmıştır. Hastaların taburculuk esnasındaki nörolojik muayeneler şu şekilde olmuştur. AO Spine Tip A kırıklarında en sık ASIA E (%86,4), tip B ASIA E (%64,3) ve tip C ise ASIA A (%50) oranında görülmüştür

Tartışma

Torakolomber omurga kırıkları genellikle yüksek enerjili travmalar sonrası görülür. Başka sistemleri etkileyen patolojilerle birlikteliği olabilir. Kuzey Amerika'da yılda 160 binden fazla omurga kırığı vakası bildirilmiştir. Katsura ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada; künt travma sonrası torakolomber kırıklarının görülme oranını %6.9 olarak göstermişlerdir. En sık sebep %36,7 ile trafik kazası, ardından %31,7 ile düşmedir (8). Doksanlı yıllardan itibaren emniyet kemeri kullanımında artış nedeniyle spinal travmalarda ciddi azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak Doud ve ark. yaptığı çalışmada paradoksal artış gösterilmiştir. Bu paradoksal artışı ise görüntüleme tetkiklerin geliştirilmesi ve araçlardaki yüksek güvenlik sistemlerinin ölümleri azaltmasına bağlı olarak arttığını açıklamışlardır (9). Bizim çalışmamızda ise en sık neden %68,3 ile düşme olup onu %16,5 ile trafik kazası takip etmektedir. Bizim serimizde düşme oranı daha fazla olduğu görülmektedir.

Torakolomber kırıklar ne yazık ki gençlerde daha fazla görülmekte olup erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır.Önemli morbidite ve mortaliteye sahip olduğundan hem hastaların tedavisi için gereken yüksek maliyet hem de bu hastaların iş gücü kaybından dolayı oluşan maliyeti göz önünde bulundurulduğunda ciddi ekonomik külfete yol açmaktadır. Bir çalışmada cerrahi girişim uygulanan hastaların ortalama maliyetinin 49 bin dolar olduğunu belirtmiştir (10).

Ertürer ve ark yapmış olduğu çalışmada olguların %71'i erkek, %29'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 30.4 idi (11). Bizim çalışmamızda hastaların %63,3' ü erkek, %36,7'si kadın ve hastaların yaş ortalaması 33,5 idi. Sonuçlarımızın literatür ile paralel olduğunu gördük.

TL kırıklarının cerrahi tedavisinde, sinir dekompresyonu, omurganın stabilizasyonu ve doğal sagittal balansın korunması amaçlanmaktadır. Literatürde anterior, posterior ve karma girişimin uygulandığı görülmüştür. Posterior dekompresyon ve stabilizasyon yöntemi ise iyi standardize edilmiş evrensel yöntem olarak kabul edilmektedir (7). TL kırıklar sıklıkla torakolomber bileşkede (T11-L2) görülür. Bu durumdan, biyomekanik olarak rijit torasik omurgadan esnek lomber omurgaya olan geçiş sorumludur. Bizim serimizde, tüm hastalara posterior yaklaşım uygulandı. Kırık omurgalara total laminektomi yapılarak sinir dekompresyonu yapıldı. Omurga, vida ve rod sistemi uygulanarak stabilize edildi. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup vakaların %33,3'ünde L1 fraktürü, %82,9'unda ise TL bileşkede fraktür olduğunu gözlemledik. Muratore ve ark. yapmış olduğu 101 serilik vakada total komplikasyon oranları %14 olup reoperasyon oranı ise %15 idi (1).Bizim çalışmamızda ise komplikasyon oranı % 11,7, reoperasyon oranı ise %8,3 olup, mevcut seriden daha düşük olduğunu gözlemledik.

Literatüre göre fraktürler en sık TL bileşkede olup ve tip A kırıkları görülmektedir (12). TL kırıklardaki en önemli sorun-

larından biri ise nörolojik defisit varlığıdır. Omuriliğin yaranma derecesi ise nörolojik defisit varlığı ile doğrudan ilişkilidir. TL kırıklarda, omurilik hasarlanma oranı, Tip A fraktüründen Tip C fraktürüne doğru gidildikçe orantılı olarak artmaktadır. ASIA A gibi komplet nörolojik defisit daha çok tip C kırıklarda görülmektedir (13). Cerrahi müdahalenin zamanlaması ile ilgili literatürde her ne kadar tartışma olsa bile genel kanı hızlı dekompresyonun ve stabilizasyonun nörolojik defisitlerin gerilemesinde önemini hala koruduğunu göstermektedir (14). Komplet nörolojik defisiti olan hastaların iyileşme oranları, maalesef çok sınırlı olmakta ya da iyileşme sağlanamamaktadır. İnkomplet defisiti olan hastalarda nörolojik iyileşme oranı daha fazladır. Literatürde Tip A kırıkların daha sık görüldüğü öne sürülmektedir. Morutan ve ark. yapmış olduğu çalışmalarında ASIA A olan hastaların hiçbirinde nörolojik iyileşme olmaz iken diğer hastaların 1/3'ünde bir dereceye kadar iyileşmenin olduğunu göstermiştir (1). Çalışmamızda literatürden farklı olarak en sık Tip B kırıkları (% 46,7) olduğunu gördük. 5 hastamızın ASIA skalası A olup postop değişiklik gözlenmedi. Hastalarımızın % 35'inde postoperatif nörolojik defisit bir derece daha iyi olduğunu gördük. Sonuçlarımızın literatürle paralellik gösterdiğini gözlemledik.

TL kırıklar bileşkede ve daha sıklıkla gençlerde görülmektedir. Düşme ve trafik kazası en sık nedenlerdendir. Yüksek enerjili travma sonrası geliştiği için başka organları içeren patolojiler eşlik etmekle birlikte ciddi nörolojik defisitlere yol açmaktadır. Etkilenen yaş grubunun sıklıkla aktif çalışan yaş grubu olduğu göz önüne alındığında, hastalığın tedavisinde ciddi bir maliyet söz konusudur. Çalışmamızdaki sonuçlar ışığında özellikle inkomplet nörolojik defisiti olan hastalar ivedilikle cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Bu hastalar, yoğun rehabilitasyon süreci ile travma öncesi hayatlarına dönüşleri sağlanmaya çalışılmalıdır.

Çalışmamız sınırlı sayıda vaka ile yapıldı, Geniş çaplı vaka sonuçlarını içeren ve hasta sayısının daha fazla olduğu vakalar ile yapılacak çalışmalar konuyu açıklığa kavuşturmada yardımcı olacaktır.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (18/04/2022 tarih ve HRU/22.08.27 sayılı karar).

Yazar Katkıları:

Konsept: B.E., D. C.

Literatür Tarama: B.E., D. C.

Tasarım: B.E., D. C.

Veri toplama: B.E., D. C.

Analiz ve yorum: B.E., D. C.

Makale yazımı: B.E., D. C.

Eleştirel incelenmesi: B.E., D. C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale için herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Muratore M, Allasia S, Viglierchio P, Abbate M, Aleotti S, Masse A, et al. Surgical treatment of traumatic thoracolumbar fractures: a retrospective review of 101 cases. *Musculoskelet Surg*. 2021;105(1):49-59.

2. Zileli M, Sharif S, Fornari M. Incidence and Epidemiology of Thoracolumbar Spine Fractures: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2021;18(4):704-12.
3. Bajamal AH, Permana KR, Faris M, Zileli M, Peev NA. Classification and Radiological Diagnosis of Thoracolumbar Spine Fractures: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2021;18(4):656-66.
4. Rosenthal BD, Boody BS, Jenkins TJ, Hsu WK, Patel AA, Savage JW. Thoracolumbar Burst Fractures. *Clin Spine Surg*. 2018;31(4):143-51.
5. Koban O, Dalbayrak S. Treatment of Posttraumatic Deformities of Thoracolumbar Region: Definition - Indications for Surgical Treatment - Methods and Selection. *Türk Nöroşir Derg* 2020;30(3):438-46.
6. Ituarte F, Wieggers NW, Ruppar T, Goldstein C, Nourbakhsh A. Posterior Thoracolumbar Instrumented Fusion for Burst Fractures. *Clinical spine surgery*. 2019;32(2):57-63.
7. Todeschi J, Ganau M, Zaed I, Bozzi MT, Mallereau CH, Gallinaro P, et al. Managing Incomplete and Complete Thoracolumbar Burst Fractures (AO Spine A3 and A4). Results from a Prospective Single-Center Study Comparing Posterior Percutaneous Instrumentation plus Mini-Open Anterolateral Fusion versus Single-Stage Posterior Instrumented Fusion. *World Neurosurg*. 2021;150:e657-e67.
8. Katsuura Y, Osborn JM, Cason GW. The epidemiology of thoracolumbar trauma: A meta-analysis. *J Orthop*. 2016;13(4):383-8.
9. Doud AN, Weaver AA, Talton JW, Barnard RT, Meredith JW, Stitzel JD, et al. Has the incidence of thoracolumbar spine injuries increased in the United States from 1998 to 2011? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(1):297-304.
10. Aras EL, Bunge C, Hansen ES, Sogaard R. Cost-Effectiveness of Surgical Versus Conservative Treatment for Thoracolumbar Burst Fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(4):337-43.
11. Ertürer E, Tezer M, Oztürk I, Kuzgun U. Evaluation of vertebral fractures and associated injuries in adults. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005;39:387-90.
12. Reinhold M, Audige L, Schnake KJ, Bellabarba C, Dai LY, Oner FC. AO spine injury classification system: a revision proposal for the thoracic and lumbar spine. *Eur Spine J*. 2013;22(10):2184-201.
13. La Rosa G, Conti A, Cardali S, Cacciola F, Tomasello F. Does early decompression improve neurological outcome of spinal cord injured patients? Appraisal of the literature using a meta-analytical approach. *Spinal Cord*. 2004;42(9):503-12.
14. Cengiz SL, Kalkan E, Bayir A, Ilik K, Basefer A. Timing of thoracolumbar spine stabilization in trauma patients; impact on neurological outcome and clinical course. A real prospective (rct) randomized controlled study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128(9):959-66.

Santral Puberte Prekoks Tanısı Konulan Kız Çocuklarında GnRH Analogları Kilo Artışı Yapar mı?

Do GnRH Analogues Cause Weight Gain in Girls Diagnosed with Central Precocious Puberty?

Ruken YILDIRIM¹ , Edip ÜNAL² 

¹Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır, TÜRKİYE

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogları, uzun yıllardır santral puberte prekoks (SPP) hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Önceki çalışmalarda GnRH analog tedavisinin vücut kitle indeksi (VKİ) üzerindeki etkileri ile ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada SPP tanısı konulan kız çocuklarında GnRH analog tedavisinin VKİ üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Eylül 2016 – Haziran 2021 tarihleri arasında SPP nedeniyle izlenen ve tedavi edilen toplam 145 kız hasta alındı. Olguların geriye dönük dosya kayıtlarında; başvuru anındaki yaşı, başlangıç ve tedavinin birinci yılındaki boy, kilo, VKİ ve standart deviasyon skorları (SDS), kemik yaşı, Tanner evresi, serum folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) seviyeleri ve GnRH stimülasyon testi sırasındaki pik LH seviyesi değerlendirildi.

Bulgular: SPP saptanan 145 hastanın tedavi başlangıcındaki yaş ortalaması 7.27±0.97 yıl, ortalama kemik yaşı 9.12±1.10 yıl idi. Tedavi başlangıcında 118 (% 81.38) hasta normal veya düşük kilolu, 27 (% 18.62) hasta ise kilolu ya da obezdi. 109 (%75.17) olgu tanner evre 2, 30 olgu (% 20.69) tanner evre 3 ve 6 olgu (% 4.14) ise tanner evre 4'te idi. Tüm hastaların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS'si 0.11±0.99 iken, tedavinin birinci yılında 0.35 ± 0.95 olarak bulundu ve anlamlı ölçüde artış saptandı (p<0.001). Normal veya düşük kilolu hastaların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS'si -0.21± 0.78 iken, tedavi sonrası 0.09±0.84 saptandı (p < 0.001). Kilolu veya obez hastaların başlangıç VKİ-SDS'si 1.53±0.40 iken, tedavi sonrası 1.48±0.49 saptandı (p=0.412).

Sonuç: Çalışmamızda santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan GnRH analog tedavisinin zayıf ve normal kilolu olguların VKİ-SDS'sini artırdığı, fazla kilolu veya obez olgularda ise değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Santral puberte prekoks, Vücut kitle indeksi, Gonadotropin salgılatıcı hormon

Abstract

Background: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues have been widely used in the treatment of patients with central precocious puberty (CPP) for many years. In previous studies regarding the effects of GnRH analogues therapy on body mass index (BMI), conflicting results have been obtained. In this study, it was aimed to evaluate the effects of GnRH analogues therapy on BMI in girls diagnosed with CPP.

Materials and Methods: In the study, a total of 145 female patients, who were treated and followed up due to CPP between September 2016 and June 2021, were included. In the retrospective review of medical records of the patients, age at admission, height, weight, BMI and standard deviation scores (SDS), bone age, Tanner stage, serum follicle-stimulating hormone (FSH) levels, luteinizing hormone (LH) levels, estradiol (E2) levels and the peak LH level in the GnRH stimulation test in the beginning and after the first year of treatment were evaluated.

Results: The mean age of 145 patients with central precocious puberty in the beginning of treatment was 7.27±0.97 years, and the mean bone age was 9.12±1.10 years. At the beginning of treatment, 118 (81.38%) of the patients were at a normal weight or underweight, and 27 (18.62%) patients were overweight or obese. In terms of stages of puberty, 109 (75.17%) of the patients were Tanner stage 2, 30 (20.69%) patients were Tanner stage 3, and 6 (4.14%) patients were Tanner stage 4. While the mean BMI-SDS of all patients was 0.11±0.99 before the treatment, it increased significantly (p<0.001) by the end of the first year of treatment and was found as 0.35 ± 0.95. While the mean BMI-SDS of patients who were at a normal weight or underweight was -0.21± 0.78 before the treatment, it was found as 0.09±0.84 after the treatment (p < 0.001). The initial BMI-SDS of overweight or obese patients was 1.53±0.40, and it was found as 1.48±0.49 after the treatment (p=0.412).

Conclusions: cious puberty increased the BMI-SDS in patients who were at a normal weight or underweight, but it did not cause any change in patients who were overweight or obese.

Key Words: Central Precocious Puberty, Body Mass Index, Gonadotropin-Releasing Hormone

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Ruken YILDIRIM

Diyarbakır Çocuk Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji Bölümü,
Diyarbakır, TÜRKİYE

E-mail: rukmay21@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.10.2022

Kabul tarihi / Accepted: 27.02.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1190733

Giriş

Puberte prekoks kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin görülmesidir (1). Santral ve periferik olarak ikiye ayrılmaktadır. Hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksının organik bir nedene bağlı ya da fonksiyonel olarak (idiopatik) erken olgunlaşması sonucu santral puberte prekoks (SPP) gelişmektedir. SPP daha çok kızlarda görülür ve genellikle idiopatik kökenlidir. SPP’da tedavinin esas amacı seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanmasını önlemek ve erişkin final boyun kısa kalmasını engellemektir. Ayrıca erken puberte nedeniyle oluşabilecek psikososyal problemlerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları SPP tedavisinde uzun süreden beri kullanılmaktadır (2). Tedavide kullanılan GnRH analoglarının vücut kitle indeksini (VKİ) artırdığına dair endişeler mevcuttur. Çocukluk ve adölesan dönemdeki VKİ artışının erişkinlerde kardiyometabolik hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (3,4). Literatürde daha önce yapılan bazı çalışmalarda GnRH analoglarının VKİ’ni artırmadığı (5-7), bazı çalışmalarda ise VKİ’yi artırdığı rapor edilmiştir (8,9). Bizim bu çalışmadaki amacımız en az 1 yıldır SPP nedeniyle GnRH analog tedavisi alan hastalarda VKİ’de değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya hastanemiz Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği’ne 2016 ve 2021 tarihleri arasında başvuran, 8 yaşından önce SPP tanısı konulan 145 kız olgu alındı. Başvuruda periferik puberte prekoks tanısı konulan veya altta yatan başka hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma grupları, tedavi öncesi kilo durumuna göre normal veya düşük kiloya sahip olgular ile kilolu veya obez olgular olarak sınıflandırıldı. VKİ <5% zayıf olarak kabul edildi. VKİ %85-95 persentil arası fazla kilolu, >95 persentil olması obez olarak tanımlandı (10). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılındaki VKİ-SDS değerleri açısından kıyaslama yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların verileri geriye dönük dosya kayıtlarından elde edildi. Başvuru yaşı, antropometrik ölçümleri, kemik yaşı, Tanner evreleri, serum folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) seviyeleri ve yapılmış ise Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) stimülasyon testi sırasındaki pik LH seviyesi kaydedildi. Olguların boyları seca 274 Stadiometresi (Hammer steindamm 3-25 22089 Hamburg/Germany) ile, vücut ağırlığı ölçümleri ise hassasiyeti ± 0.1 kg olan elektronik tartı ile yapıldı. Vücut kitle indeksi; $\text{kilo(kg)} / [\text{boy (m)}]^2$ formülü ile hesaplandı. Boy, kilo, VKİ standart deviasyon skorları (SDS), Türk çocuklarının normal verileriyle kıyaslandı (11) ve Child metric programı kullanılarak hesaplandı (12). Tüm olguların puberte muayeneleri tanner evreleme sistemine göre yapıldı (13). Hastaların kemik yaşları için sol el bilek grafisi çekildi ve Greulich-Pyle atlasına göre değerlendirildi (14). Sabah alınan venöz kan örnekleri ile FSH, LH ve E2 düzeyleri bakıldı. FSH, LH ve E2 (ARCHITECT System, Abbott Laboratory Diagnostics, ABD) seviyelerini ölçmek için ticari Elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) kitleri kullanıldı.

GnRH uyarı testi için 2,5 $\mu\text{g/kg}$ (max 0,1 mg) GnRH (Gonadorelin acetate, Ferring®) intravenöz yolla verildikten sonra 0, 30, 45 ve 60. dakikalarda kan örnekleri alınarak LH ve FSH düzeyi ölçüldü. SPP tanısı GnRH uyarı testinde LH piki ≥ 5 mIU/mL veya LH / FSH oranının > 0.66 olmasına göre konuldu. Ayrıca memede büyüme şikayeti ile başvuran ve bazal LH değeri $>1,1$ IU/L olan olgulara GnRH uyarı testi yapılmadan SPP tanısı konuldu (15,16).

Çalışma için Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (onay numarası: 9/9/2022 sayı:120)

İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Her iki grup arasında normal dağılım gösteren veriler karşılaştırılırken independent sample t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise non-parametrik test (Mann Whitney U test) kullanıldı. Normallik test sonuçlarına göre sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) veya medyan (25-75 persentil), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Olguların tedavi başlangıcı ve tedaviden bir yıl sonraki oksolojik verileri eşleştirilmiş t-test (paired t-testi) ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde p değeri < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya ortalama tanı yaşı $7,2 \pm 0,97$ (range: min-max 1,75-8 yıl) olan 145 kız olgu dahil edildi. SPP saptanan olguların 118’i (% 81.38) normal veya düşük kiloya sahip iken, 27’si (% 18.62) kilolu veya obez idi. Tedavinin 1.yılında mevcut olguların 107’si (% 73.79) normal veya düşük kiloya sahip, 38’i (% 26.21) kilolu veya obez idi. Başlangıçta normal veya düşük kiloya sahip olan 118 olgudan 110’u (% 9,3) GnRH analog tedavisinin 1. yılında kilolu veya obez grubuna girdiği saptandı. Başvuru esnasında hastaların puberte evreleri değerlendirildiğinde; 109’u (% 75,17) Tanner evre 2, 30’u (% 20,69) Tanner evre 3 ve 6’sı (% 4.14) Tanner evre 4 idi. Hastaların hiçbirinde menarş yoktu (Tablo 1). Tüm hastaların GnRH analog tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS’si 0.11 ± 0.99 iken, tedavinin sonunda $0,34 \pm 0,95$ olarak saptandı. Tüm hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası VKİ-SDS değerleri açısından aradaki fark anlamlı idi ($p < 0.001$). Normal veya düşük kilodaki olguların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS değeri $-0,21 \pm 0,77$ iken, tedavi sonunda $0,09 \pm 0,84$ olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Öte yandan, kilolu veya obez hastaların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS değeri $1,53 \pm 0,40$ iken, tedavi sonundaki değer $1,47 \pm 0,49$ olarak hesaplandı. Bu gruptaki hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası VKİ-SDS değerleri açısından aradaki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,071$).

Çalışmamızda, normal veya düşük kilolu hastaların tedavi

öncesi ile tedavi sonrası ortalama boy SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken, kilolu veya obez hasta-

ların tedavi öncesine göre ortalama boy SDS değerinin anlamlı ölçüde arttığı tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. GnRH agonist tedavisi öncesi hastaların oksolojik ve hormonal verileri

	Total (n:145)	Normal veya zayıf (n:118)	Fazla kilolu veya obez (n:27)	P değeri *
Yaş	7,66 (7,08-7,83)	7,62 (7,02-7,83)	7,66 (7,08-7,75)	0,677
Boy (SDS)	0,48 (-0,34-1,34)	0,29 (-0,35-1,20)	1,19 (0,45-1,54)	0,013
Kilo (SDS)	0,35 (-0,50-1,01)	0,14 (-0,64-0,61)	1,48 (1,17-2,10)	0,001
VKİ (SDS)	0,15 (-0,53-0,71)	-0,03 (-0,65-0,38)	1,50 (1,20-1,85)	0,001
KY/TY	1,24 (1,19-1,29)	1,23 (1,18-1,28)	1,26 (1,21-1,32)	0,059
Bazal LH	0,49 (0,16-1,20)	0,38 (0,16-1)	0,80 (0,34-1,84)	0,038
Bazal FSH	3,15 (2,1-4,5)	3,14 (2,1-4,5)	3,17 (2,35-4,25)	0,988
Pik LH	10,4 (6,36-17,02)	9,5 (6,16-15,6)	13,0 (7,59-22,86)	0,151

*Mann-Whitney U testi, Parametreler medyan (25-75. persantil) olarak verilmiştir. SDS: standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, KY: kemik yaşı, TY: takvim yaşı, LH: lüteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon.

Tablo 2. GnRH agonist tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılındaki oksolojik verileri

	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. yılı	p *
Tüm hastalar (n:145)			
VKİ-SDS	0,11±0,99	0,35±0,95	<0,001
VA-SDS	0,28±1,04	0,62±1,14	<0,001
Boy-SDS	0,40±1,18	0,54±1,04	<0,001
Zayıf veya normal (n:118)			
VKİ-SDS	-0,21±0,78	0,09±0,84	<0,001
VA-SDS	-0,01±0,87	0,50±1,07	<0,001
Boy-SDS	0,32±1,12	0,28±0,92	0,601
Fazla kilolu veya obez (n:27)			
VKİ-SDS	1,54±0,4	1,48±0,49	0,412
VA-SDS	1,57±0,67	1,11±1,3	0,071
Boy-SDS	0,77±1,37	1,65±0,75	<0,001

*Paired t-testi, Parametreler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart sapma skoru; VA:vücut ağırlığı

Tartışma

SPP tedavisinde uzun yıllardır GnRH analog tedavisi kullanılmaktadır. Özellikle 6 yaşından önce SPP tanısı konulan hastalarda GnRH analog tedavisi ile final boyda artış olduğu gösterilmiştir. SPP'de kullanılan GnRH analoglarının uzun dönem yan etkileri ile ilgili yakın zamanda yayınlanmış bir meta analizde over fonksiyonları ve fertilité açısından zararlı etkileri olmadığı, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hiperandrojenizm veya polikistik over sendromu sıklığında artışa yol açmadığı rapor edilmiştir. Ancak GnRH analog tedavisinin VKİ-SDS'sinde artışa yol açıp açmadığı net değildir (17). Bu nedenle çalışmamızda SPP'li kız olgulara başlanan GnRH analog tedavisinin birinci yılındaki VKİ-SDS değerleri incelenmiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda SPP'li kız olgularda GnRH analog tedavisi altında iken obezite riskinin arttığı gösterilmiştir (18-21). Lee ve arkadaşlarının 383 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada normal kiloya sahip hastaların VKİ-SDS'leri tedavinin 2. yılında ve tedavi bitiminde arttığı, kilolu veya obez grupta yer alan hastalarda ise anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı rapor edilmiştir (22). Benzer şekilde Wolters ve arkadaşlarının 92 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada da, kilolu veya obez grupta GnRH analog tedavisi kullanan olgularda tedavinin 1. yılında VKİ-SDS'leri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, normal kilolu hastalarda VKİ-SDS'lerinin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca GnRH analog tedavisi bittikten iki yıl sonra

VKİ-SDS'lerinin tamamen başlangıçta ki değerlere döndüğü de gösterilmiştir (23). Öte yandan, GnRH analog tedavisi esnasında, sonunda veya sonrasında VKİ-SDS skorunda anlamlı bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (5,6,9,24). Hatta GnRH analog tedavisi altında VKİ'de azalma olduğunu bildiren çalışma bile mevcuttur (25). GnRH analog tedavisi bittikten sonra SPP'li hastalarda VKİ'yi değerlendiren çalışmaların birinde tedavi sonrası VKİ değişikliklerinin başlangıç değerlerine geri döndüğü (26) veya tedavi edilmeyen kontrol grubu ile kıyaslandığında VKİ'de hiçbir fark gözlenmediği rapor edilmiştir (27,28). Lazar ve arkadaşları SPP tanısı konulup GnRH analogları ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen (kontrol grubu) hasta gruplarının VKİ-SDS değerlerini hayatın üçüncü ve beşinci dekadında tekrar değerlendirmişler. Bu çalışma, literatürde SPP'li kızlarda GnRH analog tedavisinin kesilmesinden sonra VKİ değişikliklerinin değerlendirildiği en uzun süreli çalışmadır. Bu çalışmada hayatın üçüncü ve beşinci dekadında GnRH analog tedavisi alanlar ile almayanların VKİ değerlerinin normal popülasyonla benzer olduğu tespit edilmiştir (29). Magiakou ve ark. GnRH analogları ile tedavi edilen SPP'li kızların VKİ-SDS'lerinin tedavi edilmeyen kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir (30). Aynı şekilde Klein ve ark. tarafından yapılan çalışmada da tedavinin başlangıcı ile tedavi

sonrası VKİ-SDS değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (31). Bizim çalışmamızda normal veya zayıf olan SPP'li kız olgularda, GnRH analog tedavisinden 1 yıl sonra VKİ-SDS'lerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Ancak kilolu veya obez olan SPP'li olgularda tedavinin birinci yılının sonunda VKİ-SDS'de belirgin farklılık saptanmamıştır. Bu durumun SPP'li olgulara ilaç başlanırken ailelere GnRH analog tedavisinin kilo artışına yol açabileceğinin anlatılması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bir başka deyişle GnRH analog tedavisi başlanan kilolu veya obez çocukların, zayıf veya normal kilolu çocuklara göre diyetlerine daha çok dikkat ettikleri düşünülmüştür. Nitekim Pich ve ark. da obez veya kilolu ergen kızların vücut şekli ve kilo alımı konusunda normal kilolu kızlardan daha fazla endişe duyduklarını bildirmiştir. Bu nedenle, obez veya kilolu kızların kilolarını kontrol altında tutmak için normal kilolu akranlarına göre daha fazla fiziksel aktivite yaptıkları belirtilmiştir. Aynı çalışmada bazı alışkanlıkların değiştirilmesi ve zaman içinde fiziksel aktivitenin sürdürülebilir olmasının zorluğundan da bahsedilmiştir. Bu nedenle, mevcut çalışmada obez veya kilolu kızların, GnRH analog tedavisinin ilk yılında VKİ-SDS'sinde bir azalma olduğu, ancak tedavinin ikinci yılında ise bir artış olduğu görülmüştür (32). Bizim çalışmamızda obez veya kilolu olguların tedavinin birinci yılında VKİ-SDS'lerinde belirgin farklılık saptanmadı. Ancak çalışmamızda tedavinin birinci yılından sonraki dönemde VKİ-SDS'lerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Ülkemizde daha önce Vurallı ve ark. tarafından 2020 yılında 138 kız hastada yapılan çalışmada; tedavi öncesi normal kiloda olan olguların tedavi sonrası VKİ-SDS'lerinde anlamlı bir artış saptanırken, boy SDS'lerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavi öncesi kilolu veya obez olan olguların ise tedavi sonrası VKİ-SDS'sinde bir değişiklik saptanmadığı, ancak boy SDS'lerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada GnRH analog tedavisi kesildikten 2 yıl sonra VKİ-SDS değerlerine bakıldığında her iki grubun da başlangıç değerlerine geri döndüğü gösterilmiştir. Bu nedenle yazarlar GnRH analoglarının VKİ-SDS üzerindeki etkisinin geçici olduğunu vurgulamışlardır (33). Bizim çalışmamızda ayrıca Vurallı ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi normal veya düşük kilolu olgularda GnRH analog tedavisi altında iken ortalama boy SDS'lerinin anlamlı ölçüde azaldığı, obez veya kilolu olgularda ise ortalama boy SDS skorunun anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (33). Normal koşullarda puberte prekokslu olgularda tedavi öncesi dönemde pubertedeki seks steroidlerin artmasına bağlı olarak büyüme hızının artması, GnRH analog tedavisi altında iken büyümede yavaşlama olması (prepubertal dönemdeki gibi) ve tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme hızında artış beklenmektedir. Ancak hem bizim çalışmamızda hem de Vurallı ve arkadaşlarının çalışmasında obez veya kilolu hastalarda ortalama boy SDS'lerinin tedavi öncesine göre arttığı görülmüştür. Obezite ile ilişkili büyümede hızlanmanın altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılabilmiştir. Ancak bu durumun adipositler tarafından salgılanan çe-

şitli faktörlerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (34). Obezitede artan insülinin IGF-1 düzeyini artırdığı, bu şekilde kondrositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını artırarak lineer büyümeye yol açtığı gösterilmiştir (34-37). Ayrıca obez çocuklarda artan leptin düzeyinin de büyüme hormon sekresyonunu artırarak kemik matürasyonuna yol açtığı rapor edilmiştir (38). İnsülin ve leptin dışında obez çocuklarda aromatisasyonun arttığı ve bu nedenle androjenlerin östrojene dönüşerek epifiz proliferasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir. Bu da lineer büyümede hızlanmaya yol açmaktadır (34) Çalışmamızda insülin, leptin ve IGF-1 düzeylerinin ölçümü yapılmamıştır. Ancak obez veya kilolu olgularımızda GnRH analog tedavisine rağmen boy SDS artışının insülin, IGF-1 ve leptin ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlardan bazıları çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmesi ve kontrol grubundan yoksun olmasıydı. Ek olarak, hastaların fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzlarını araştırmadık. İnsülin ve IGF-1 düzeyleri gibi obezite ile ilgili hormonal parametreler bakılmadı. Bu nedenle, obez veya kilolu grupta GnRH analog tedavisi altında iken artan boy SDS'nin nedeni net değildir.

Sonuç olarak, SPP'li kız çocuklarında bir yıllık GnRH analog tedavisinin, başlangıçta zayıf veya normal kilolu olanlarda kilo artışı riski ile ilişkili olduğunu, başlangıçta kilolu veya obez olan hastalarda ise kilo üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini bulduk. Tedavi başlangıcında kilolu veya obez olanlarda kilonun korunmuş olması, bu hastalara önerilen diyet ve egzersiz programları ve bu programlara uyum ile ilişkili olabilir. GnRH analoglarının kullanıldığı tedavi süreçlerinde, meydana gelebilecek olası kilo artışları açısından aileler bilgilendirilmeli ve gereklilik halinde diyet ve egzersiz programlarının yapılması sağlanmalıdır.

Etik onam: Çalışma için Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (onay numarası: 9/9/2022 sayı:120)

Yazar Katkıları:

Konsept: R.Y., E.Ü.

Literatür Tarama: R.Y., E.Ü.

Tasarım: R.Y.

Veri toplama: R.Y., E.Ü.

Analiz ve yorum: R.Y., E.Ü.

Makale yazımı: R.Y., E.Ü.

Eleştirel incelenmesi: R.Y., E.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan kaynak alınmamıştır.

Kaynaklar






1. Carel JC, Leger J, Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med 2008; 358(22):2366-77.
2. Carel JC, Eugster EA, A. Rogol, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009; 123(4):e752-62.

3. De Kroon MLA, Reders CM, van Wouwe JP, van Buuren V, Hirasig RA. The Terneuzen Birth Cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. *PLoS One* 2010; 5 (11); e13966.
4. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353(17):1802-9.
5. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):190-5.
6. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4583-90.
7. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch. Dis. Child* 1996; 75(4):292-7.
8. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MDC. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin. Endocrinol* 2004; 61(5):626-34.
9. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley Jr WF, Crigler Jr JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4480-8.
10. Nazlı EG. Obezitede beslenme. Özen H (Eds.) Soru ve cevaplarla çocuk beslenmesi. 1. Baskı. Akademi Yayınevi. 2015;374-85.
11. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7:280-293.
12. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9:182-184.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
14. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clin Radiol* 1986; 37: 119-21.
15. Resende EAMR, Lara BHH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1424-9.
16. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* 2012; 44: 851-4.
17. Xiaoping L, Yan L, Ling H, Wei W, Yanqin Y, Feng Y. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2021; 94(5): 786-796.
18. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler Jr GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1):44-9.
19. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgarbella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2000;13 Suppl 1:791-4.
20. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol* 2004; 61(5):626-34.
21. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):1973-8.
22. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J* 2012; 48:27-31.
23. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues: Different Impact on Body Weight in Normal-Weight and Overweight Children. *Horm Res Paediatr* 2012; 78:304-311
24. Messaoui A, Massa G, Tenoutasse S, Heinrichs C. [Treatment of central precocious puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment]. *Rev Med Brux* 2005; 26(1):27-32.
25. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(4):533-7.
26. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MDC. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol* 2004; 61(5):626-34.
27. Alessandri SB, Pereira Fde A, Villela RA, Antonini SR, Elias PC, Martinelli Jr CE, et al. Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(6):591-6.
28. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006; 149:532-6.
29. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1445-51.
30. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakisi D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2010; 95(1):109-17.
31. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler Jr GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health

- experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86, 4711–4716.
32. Pich J, Bibiloni MDM, Pons A, Tur JA. Weight self-regulation process in adolescence: the relationship between control weight attitudes, behaviors, and body weight status. *Front. Nutr* 2015; 2:14.
 33. Vuralli D, Ozon A, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endokrinol Metab* 2020 Ocak 28;33(1):99-105.
 34. Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr* 2022;95(2):120-136.
 35. Wu S, Aguilar AL, Ostrow V, De Luca F. Insulin resistance secondary to a high-fat diet stimulates longitudinal bone growth and growth plate chondrogenesis in mice. *Endocrinology*. 2011;152(2):468–75.
 36. Maor G, Silbermann M, von der Mark K, Heingard D, Laron Z. Insulin enhances the growth of cartilage in organ and tissue cultures of mouse neonatal mandibular condyle. *Calcif Tissue Int.* 1993;52(4):291–9
 37. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci.* 1998;18(1): 559–72.
 38. Phornphutkul C, Wu KY, Gruppuso PA. The role of insulin in chondrogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;249(1–2):107–15.

The Effect of Computer Usage Time on Radial and Ulnar Deviation in University Students

Üniversite Öğrencilerinde Bilgisayar Kullanım Süresinin Radial ve Ulnar Deviasyona Etkisi

Emre DEMİREL¹ , Feyza İNCEOĞLU² , Gökçe BAĞCI UZUN¹ , Anıl KAYA¹ , Hıdır PEKMEZ¹ 

¹Department of Anatomy, Malatya Turgut Özal University, Faculty of Medicine, Malatya, TÜRKİYE

²Department of Biostatistics, Malatya Turgut Özal University, Faculty of Medicine, Malatya, TÜRKİYE

Abstract

Background: The use of technological devices for more than a certain number of hours in daily life causes some anatomical changes in the human body. The aim of this study was to determine the changes that may occur in the range of motion in the wrist depending on the duration of computer use and to perform examinations on the wrist.

Materials and Methods: In the study conducted on university students, a questionnaire was used to obtain demographic information, a tape measure, a manual muscle test, and a universal goniometer with a sensitivity of 1 degree, and measurements were made with 198 volunteer participants. The data and analysis of the study were performed and evaluated with SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 program.

Results: In this study conducted on university students, an increase in radial and ulnar deviation degrees due to computer use was found ($p<0.05$). A statistically significant difference was found between the groups (those who used computers for less than 3 hours and more than 3 hours) according to the E-sports (E: Electronic) status of the participants ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups (those who used computers for less than 3 hours and more than 3 hours) in wrist circumference measurement ($p>0.05$).

Conclusions: We believe that knowing the radial and ulnar goniometric angles of the wrist will guide clinicians in wrist fractures and wrist analysis.

Key Words: Wrist, Radial deviation, Ulnar deviation, Goniometer

Öz

Amaç: Günlük hayatta belirli bir saatten fazla teknolojik cihaz kullanımı insan vücudunda bazı anatomik değişikliklere neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı bilgisayar kullanım süresine bağlı olarak el bileğindeki hareket açıklığında oluşabilecek değişiklikleri belirlemek ve el bileğinde incelemeler yapmaktır. Humerus'un distalinde bazen görülen foramen supratrochleare ve processus supracondylaris nadir görülen varyasyonlardır. Foramen supratrochleare; fossa coronoid ve fossa olecranon arasında görülebilir. Bazen de foramen yarı saydam olarak görüldüğü için osteolitik bir lezyon olarak tanımlanır ve yanlış teşhise neden olabilir. Bu çalışmanın amacı humerus'taki foramen supratrochleare ve processus supracondylaris'in Türk popülasyonuna ait prevalansını ve morfolojisini tanımlamaktır.

Materyal ve Metod: Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan çalışmada 198 gönüllü katılımcı ile yapılan çalışmada demografik bilgilerin alındığı anket, mezura, manuel kas testi ve 1 derece hassasiyette universal gonyometre kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Araştırmanın verileri ve analizleri SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 programı ile gerçekleştirilmiş ve değerlendirilmiştir.

Bulgular: Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bu çalışmada bilgisayar kullanımına bağlı radial ve ulnar deviasyon derecelerinde artış saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmaya alınan katılımcıların E-spor (E: Elektronik) durumuna göre gruplar (3 saatten az ve daha uzun süre bilgisayar kullananlar) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Bilek çevresi ölçümünde gruplar (3 saatten az ve daha uzun süre bilgisayar kullananlar) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç: El bileğinin radial ve ulnar gonyometrik açılarının bilinmesinin bilek kırıklarında ve el bileği analizinde klinisyenlere yol gösterici olacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: El bileği, Radial deviasyon, Ulnar deviasyon, Gonyometre

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Gökçe BAĞCI UZUN

Alacakapı Mahallesi Kırkgöz Caddesi No:70
P.K. 44210 Battalgazi / MALATYA, TÜRKİYE

E-mail: gokce.bagciuzun@ozal.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 12.10.2022

Accepted / Kabul tarihi: 20.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1188057

Introduction

Nowadays, technology is developing rapidly, and these developments offer us many products that make our daily lives easier, and computers are at the forefront of these products (1). The computers that have entered our lives enable us to do our jobs easily and quickly. As a result, people work long hours in front of the computer. While doing this work, they perform operations such as pointing with the mouse and typing with the keyboard with the help of the upper extremity and hand with continuous and repetitive movements, and they continue their work by standing in a static position while performing these operations (1,2).

These movements performed with the upper extremity are performed with the help of the hand, which is one of the important parts affecting the functionality of the upper extremity. The hand is one of the most used organs in daily life. With the combination of motor and sensory parameters in hand, it provides more meaningful and more effective movements in our daily life activities. In addition, the hand, which is defined as an organ of knowledge and skill, fulfills many functions in our daily life activities (3,4).

The main functions of the hand are reaching, holding/grasping and carrying/lifting. In computer use, it plays a very important role in function and skill. The shoulder, elbow, and wrist joints are important structures in fulfilling the functional function of the hand by ensuring proper positioning of the hand in space. Compared to other body parts, the hand is a complicated region in terms of muscle attachments, bone structures, and neurovascular organization. The wrist, which has a complex anatomical structure, is very important in upper extremity functionality. Bunnell defines the wrist as a key joint and states that the wrist is important in the function of the hand both because it forms a fixed structure and because it provides mobility. Depending on continuous and repetitive use, many physiological and anatomical changes occur in hand and wrist in this process (5).

People use some body parts more frequently and place more strain on them through repetitive motions in both sports and daily life. Overuse also affects bone tissues. Degenerative changes in the bone structure in the continuously used area can cause more severe changes in the muscle and nerve tissue, which we describe as soft tissue. It also causes morphological changes in the used bone, muscle, nerve, and joints. These changes may be positive such as hypertrophy and increased strength in muscles, or negative such as decreased nerve conduction velocity and joint degeneration (6).

It is also known that the continuous and repetitive use of technological products over a certain time in daily life causes some changes in the human body and causes some problems. In this respect, many changes and problems can be seen in body structures due to computer use, which is quite common, especially among young people in the educational age (1). Before using the computer, an ordinary student used to contract different muscle groups by doing many different activities, such as reading and writing. Accordingly,

the person's body posture would constantly change. Today, however, the opposite is happening in this process. (2).

The mouse and touchpads we use on computers enable us to use computers more effectively, but they cause repetitive movements in the upper extremities. Depending on the use of these devices, repetitive radial and ulnar deviation (abduction) movements occur in the wrist. (Radial and ulnar deviation: It means moving away from the midline of the hand attached to the wrist towards the radial or ulnar bone) (6,7,8,9).

These movements occur between certain normal openings with the help of joints and muscles in our body. These ranges are called a range of motion (ROM). ROM measurement is widely used in the diagnosis of musculoskeletal diseases and evaluation of the course of treatment. The most frequently referred source for mean ROM values is the American Academy of Orthopedic Surgeons' handbook (10). Most of the studies on range of motion have been conducted in western societies, and we will conduct our study in Anatolian society (8,9).

The aim of this study is to compare radial and ulnar deviation (abduction) values with wrist range of motion in university students with the values of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.

Materials and Methods

Our study was carried out on 198 university student volunteers, 84 males and 114 females aged 18-24, who filled out the informed consent form. The consent of the participants for our study was obtained from Malatya Turgut Özal University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee numbered 2022/74. Healthy individuals without any complaints were included in the study. However, the study did not include individuals with any deformity in the wrist or hand using a computer for six consecutive hours or more.

Our study consists of two groups.

1st group; 99 people who use computers for 3 hours or more a day, 48.51% male, 51.49% female (11)

2nd group; 99 people who use computers less than 3 hours a day, 36.63% are male, 63.37 female (12)

In the demographic inquiry, the individuals' age, height, weight, gender, Covid19 history, regular sports habits, daily smoking, and e-sports status (e-sports is a sport based on online games) were questioned.

Measurements

Measurements were made on the participants' dominant hand using a Mouse or Touchpad. In addition, wrist radial and ulnar deviation degree measurements, circumference measurements, and manual muscle test values were recorded.

Measuring the radial deviation of the wrist: Radial deviation is narrowing the wrist angle from the midline to the radial side when the wrist is in the neutral position. According to the American Society of Orthopedic Surgeons, the wrist

radial deviation joint range of motion is 20 degrees. Goniometric measurements were measured using a standard universal goniometer with 1-degree sensitivity. The pivot point of the goniometer was placed at the midpoint of the carpometacarpal joint, proximal to the 3rd metacarpal, while the participant was sitting with the forearm pronated and the volar side of the hand supported on the table. The fixed arm of the goniometer is held parallel to the middle of the radius and ulna. The movable arm of the goniometer was kept parallel to the third metacarpal bone, and the participant was asked to move the wrist towards the radial side. The participants' value corresponding to the endpoint of the movement was recorded (Fig. 1) (13).

Measurement of wrist ulnar deviation: Ulnar deviation is narrowing the wrist angle from the midline to the ulnar side when the wrist is in the neutral position. According to the American Society of Orthopedic Surgeons, the wrist ulnar deviation joint range of motion is 30 degrees. Goniometric measurements were measured using a standard universal goniometer with 1-degree sensitivity. The pivot point of the goniometer was placed at the midpoint of the carpometacarpal joint, proximal to the 3rd metacarpal, while the participant was sitting with the forearm pronated and the volar side of the hand supported on the table. The fixed arm of the goniometer is held parallel to the middle of the radius and ulna. The movable arm of the goniometer was kept parallel to the third metacarpal bone, and the participant was asked to move the wrist towards the ulnar side. The participant's value corresponding to the endpoint of the movement is recorded (Fig. 2) (13).

Measurement of wrist circumference: The distance between the lower parts of the styloid process of radius and the styloid process of ulna was measured using a tape measure with 1 mm measurement sensitivity without pressing on the soft tissue. In circumference measurements, the "0" end of the tape measure was wrapped around the left hand and the other side on the right hand, and the number over the "0" point was recorded on the test form (Fig. 3).

Manual muscle test: It is a test that evaluates muscle strength without using any device. It is based on the evaluation of motion in the context of gravity. Each muscle is tested with this principle (14,15).

- **5/5 (Full) muscle strength:** After the tested muscle completes its movement against gravity, it responds with total resistance to the counterforce applied to it.
- **4/5 muscle strength:** After the tested muscle completes its movement against gravity, it regenerates even though it can resist the counterforce applied to it.
- **3/5 muscle strength:** After the tested muscle completes its movement against gravity, it regenerates without be-

pendent groups. Since the p-value will increase depending on the increase in the number of comparisons in the variables with a difference, the Bonferroni corrected p-value was used and calculated with "(0.05/binary compa-

ing able to show any resistance to the counter force applied to it.

- **2/5 muscle strength:** The tested muscle only completes its movement when the effect of gravity is removed.
- **1/5 muscle strength:** The tested muscle can not complete its movement even when the effect of gravity is removed. It can only contracts.
- **0 muscle strength:** The tested muscle can not show any movement or contraction. Scoring was done in the value ranges defined in figures (14,15).

In the wrist flexion muscle test, the participant is asked to bring the wrist in the flexion direction, while a value of 4 is given to the submaximal response to the resistance given from the opposite side in the flexion direction and 5 to the maximal response (Fig. 4) (14,15).

In the wrist extension muscle test, the participant is asked to bring the wrist in the extension direction, while a value of 4 is given to the submaximal response to the resistance given from the opposite side in the flexion direction and 5 to the maximal response (Fig. 5) (14,15).

In the wrist ulnar deviation muscle test, the participant is asked to bring the wrist in the direction of ulnar deviation, while a value of 4 is given to the submaximal response to the resistance given from the opposite side in the direction of radial deviation, and 5 to the maximal response (Fig. 6) (14,15).

In the wrist radial deviation muscle test, the participant is asked to bring the wrist in the direction of radial deviation, while a value of 4 is given to the submaximal response to the resistance given from the opposite side in the direction of ulnar deviation, and 5 to the maximal response (Fig. 7) (14,15).

It was applied to the muscles performing the extension, flexion, radial and ulnar deviation movements by giving defined values in the 0-5 range (14,15).

All measurements were repeated three times to reduce the margin of error in the measurements.

Statistical Analysis

The analysis of the data included in the research was carried out with the SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 program. The Kolmogorov Smirnow Test (14) was used whether the study's data fit the normal distribution. The significance level (p) for comparison tests was taken as 0.05. Since the variables did not have a normal distribution ($p > 0.05$), the analysis was continued with non-parametric test methods.

Since the assumption of normality was not provided in independent paired groups, comparisons were made with the Mann-Whitney U test. In addition, Kruskal Wallis test analysis was performed for comparisons in multiple inde-

pendent groups. Since the p-value will increase depending on the increase in the number of comparisons in the variables with a difference, the Bonferroni corrected p-value was used and calculated with "(0.05/binary compa-

risation)" (16). After the Kruskal-Wallis test, the p values obtained by the Mann-Whitney test are compared with the calculated p values, and the result is decided.

In the analysis of categorical data, chi-square (χ^2) analysis was applied by creating cross tables.

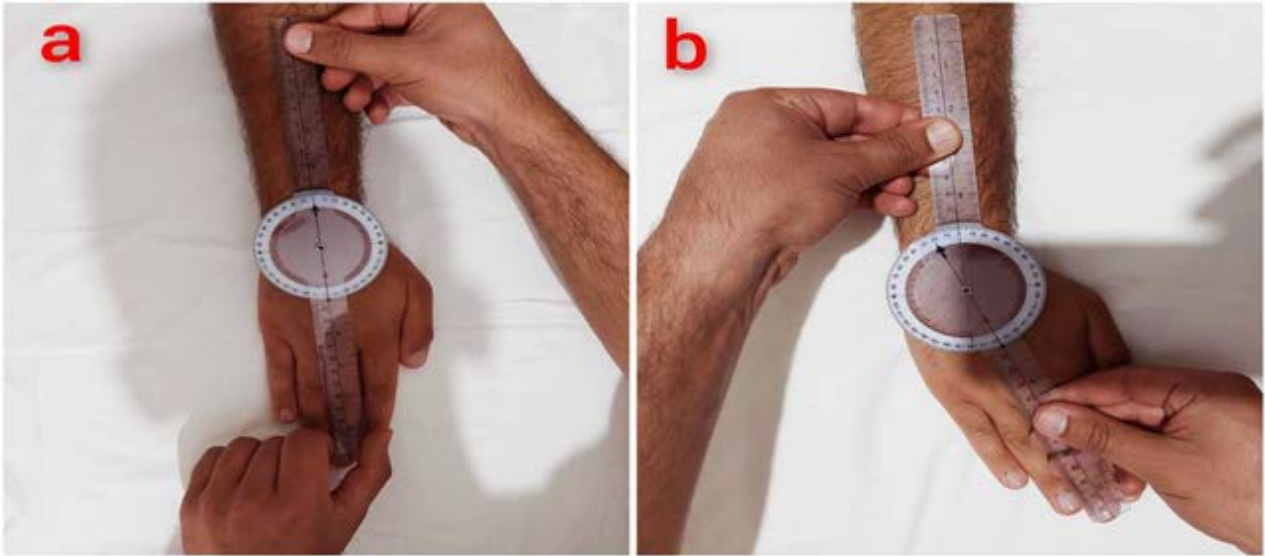


Figure 1 . Measurement of radial deviation of the wrist a: the wrist in the neutral position, b: measurement of the wrist at the end point of the movement in radial deviation

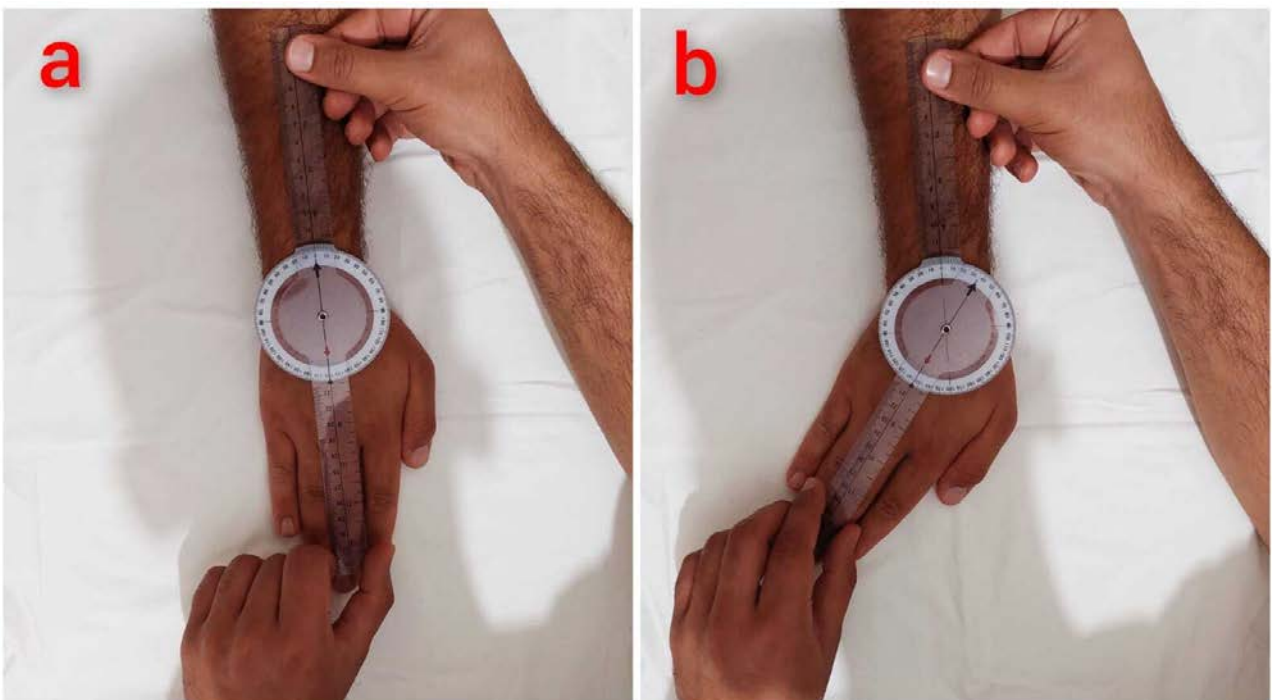


Figure 2. Measurement of wrist ulnar deviation a: wrist in the neutral position, b: measurement of the wrist at the end point of movement in ulnar deviation.

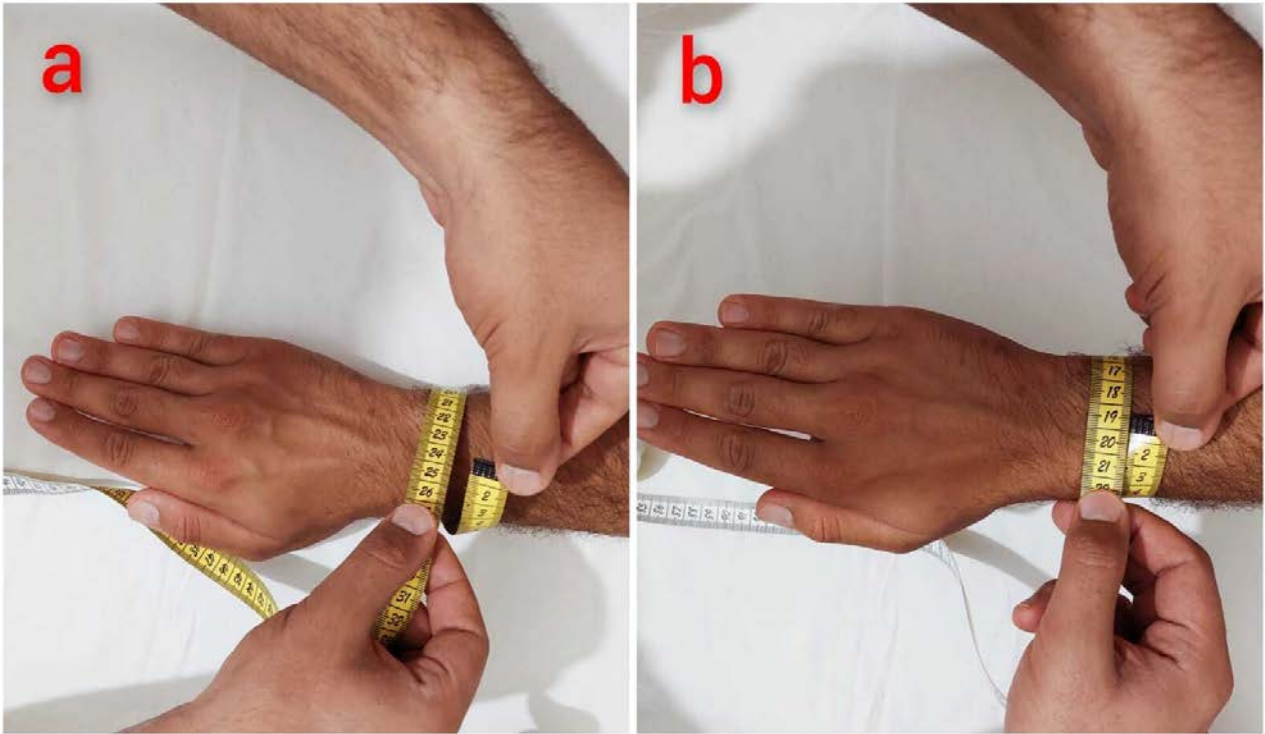


Figure 3. Wrist circumference measurement a: determining the lower part of the processus styloideus radii and processus styloideus ulna, b: recording the number above the “0” point in wrist circumference measurement.

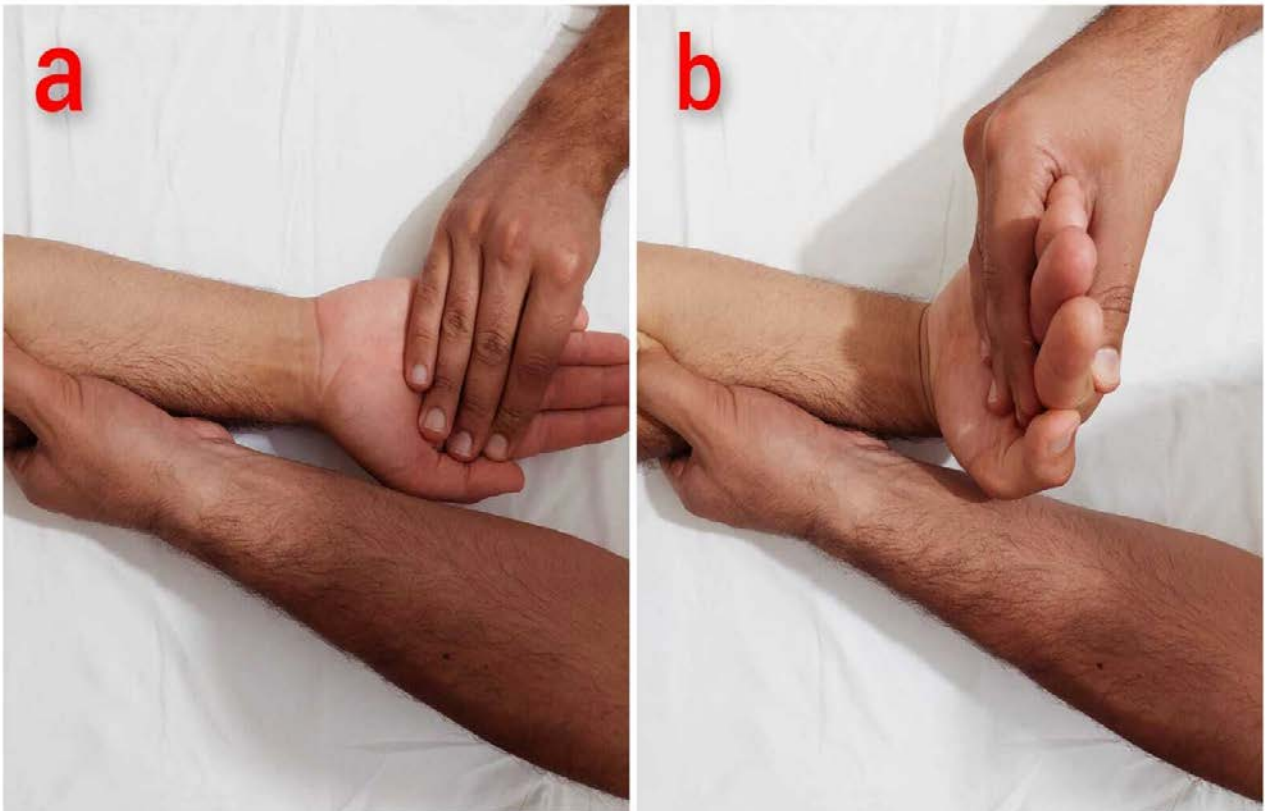


Figure 4. In the wrist flexion muscle test, a: the participant is positioned against gravity in the direction that the wrist will be resisted, b: resistance is given in the direction of submaximal and maximal in the direction of extension while the participant flexes the wrist

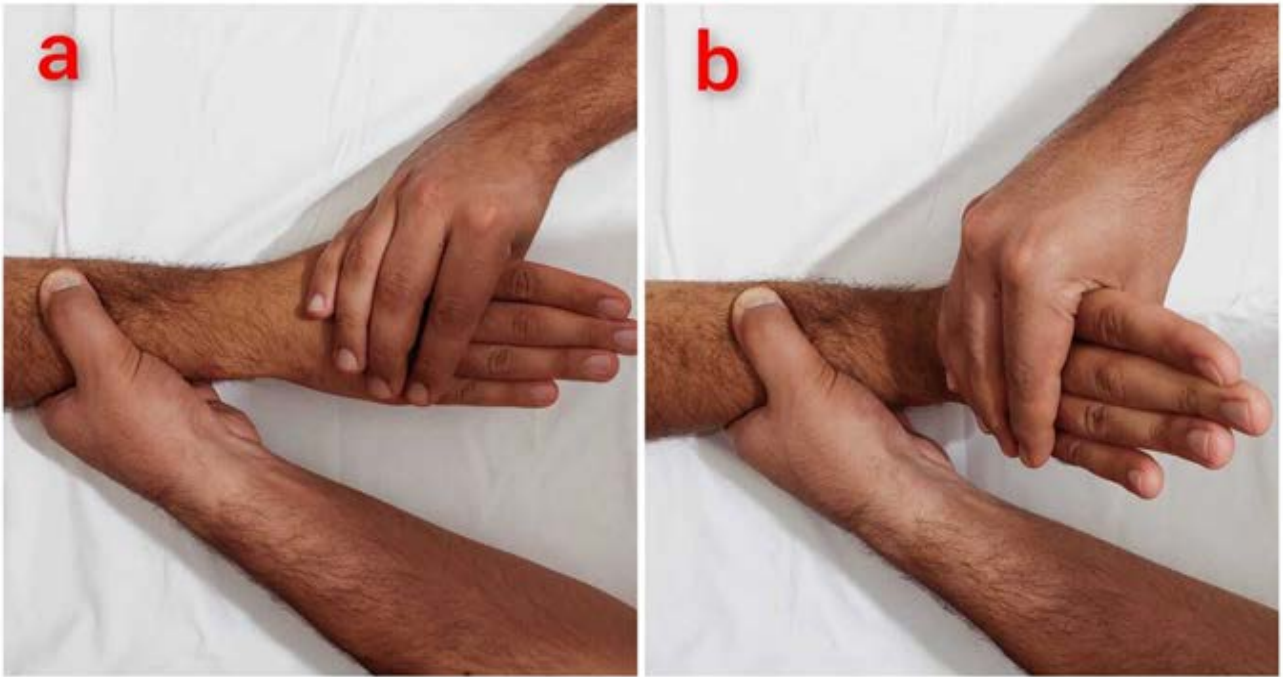


Figure 5. In the wrist extension muscle test, a: the participant is positioned against gravity in the direction that the wrist will be resisted, b: resistance is given in the direction of submaximal and maximal flexion while the participant brings the wrist to extension.

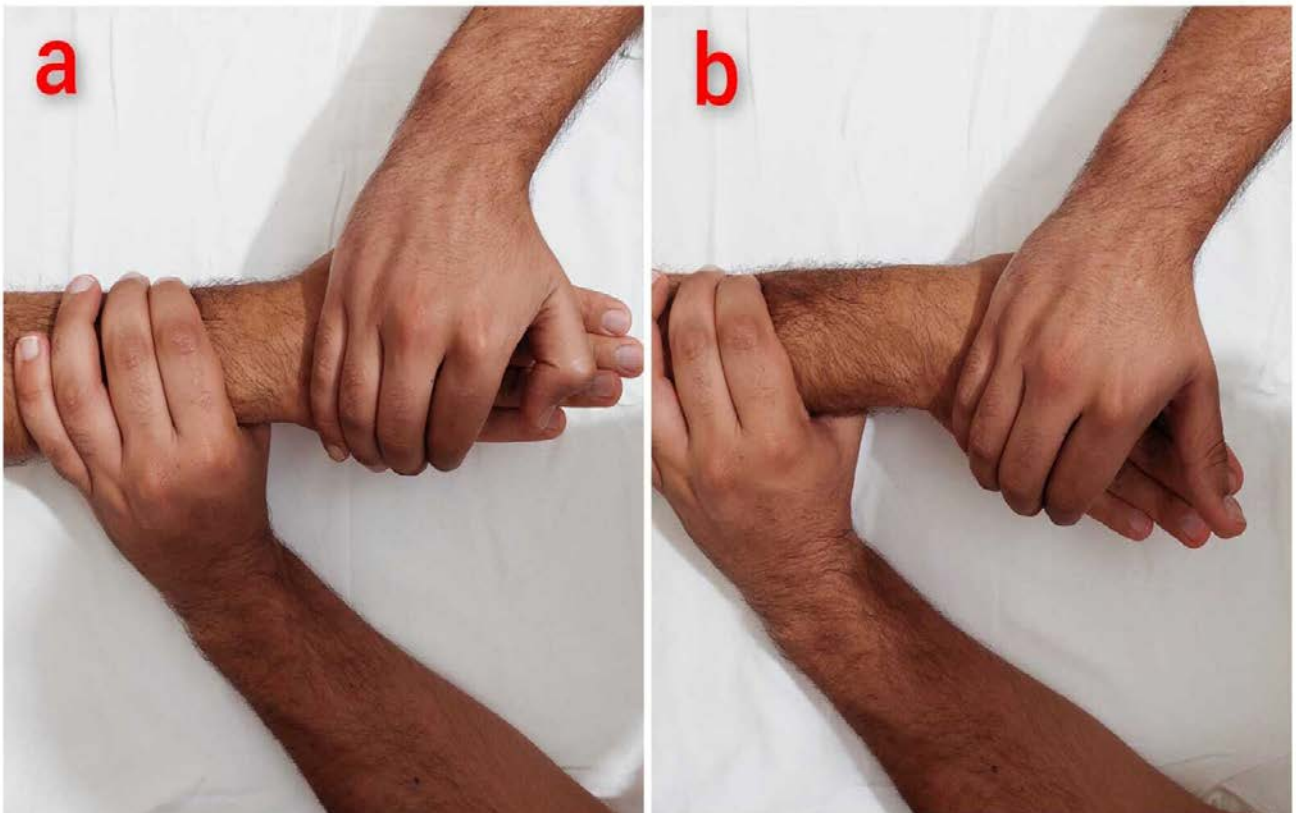


Figure 6. In the wrist ulnar deviation muscle test, a: the participant is positioned to give resistance to the wrist, b: while the participant brings the wrist to the ulnar deviation, resistance is given in the direction of radial deviation, submaximally and maximally.

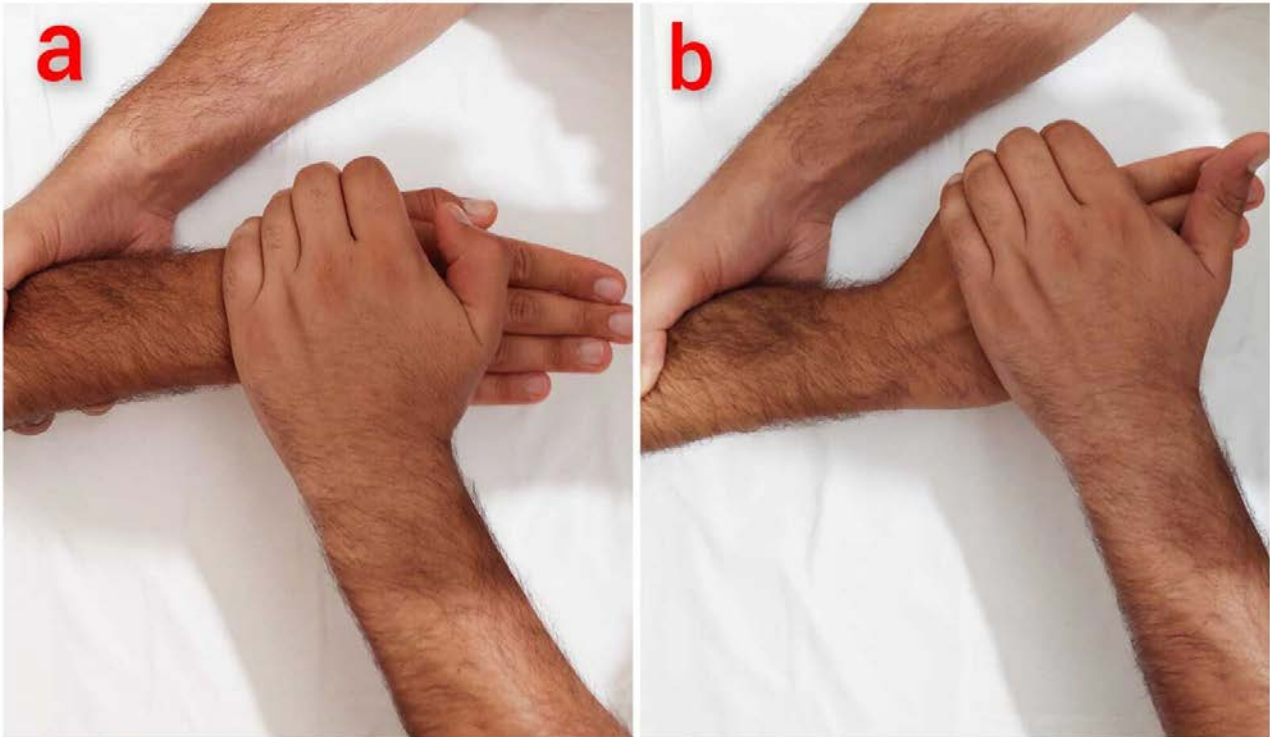


Figure 7. In the wrist radial deviation muscle test, the participant is asked to bring the wrist in the direction of radial deviation, while a value of 4 is given to the submaximal response to the resistance given from the opposite side in the direction of ulnar deviation, and 5 to the maximal response

Results

Evaluation demographic information

Demographic information of the participants included in the study was calculated as numbers and percentages in qualitative data and as mean and standard deviation in quantitative data. The results are given in the table below (Table 1).

There was no statistically significant difference between those who used a computer for less than 3 hours and more than 3 hours according to the variables of gender, chronic disease, smoking, age, and BMI in the participants included in the study ($p>0.05$).

Participants were homogeneously distributed in groups according to gender, chronic disease, smoking, age, and BMI variables.

Comparison of variables according to groups

It was tested whether the participants included in the study did regular sports or not, the hand using mouse, discomfort in the wrist and e-sports history. The results are given in the table below (Table 2).

Among the groups included in the study, there was no statistically significant difference in whether they did sports regularly, the hand using mouse, and the discomfort in the wrist, among the groups included in the study ($p>0.05$).

Comparison of wrist tests according to groups

It was tested whether there was a difference between the groups (those who used a computer for less than 3 hours

and more than 3 hours) according to the radial deviation degree, ulnar deviation degree, and wrist circumference measurements of the participants included in the study. The results are given in the table below (Table 4).

There was a statistically significant difference between the groups (those who used a computer for less than 3 hours and more than 3 hours) in the measurements of the degree of radial deviation ($p<0.05$).

A statistically significant difference was found between the groups (those who use a computer for less than 3 hours and more than 3 hours) according to the e-sports status of the participants included in the study ($p<0.05$).

Comparison of wrist tests according to groups

It was tested whether there was a difference between the groups (those who used a computer for less than 3 hours and more than three hours) according to the wrist flexion manual muscle test, wrist extension manual muscle test, wrist radial deviation manual muscle test and wrist ulnar deviation manual muscle test status of the participants included in the study. The results are given in the table below (Table 3).

No statistically significant difference was found between the groups according to the wrist flexion manual muscle test, wrist extension manual muscle test, wrist radial deviation manual muscle test and wrist ulnar deviation muscle test status of the participants (those who use a computer

for less than 3 hours and more than 3 hours) ($p>0.05$). There was a statistically significant difference between the groups (those who used a computer for less than 3 hours and more than 3 hours) in the measurements of the degree of ulnar deviation ($p<0.05$).

No statistically significant difference was found between the groups (those who use a computer for less than 3 hours and more than 3 hours) in the measurement of wrist circumference ($p>0.05$).

Table 1. Demographic information of the participants

Variable	Group	Less Than Three Hours	More Than Three Hours	Total	Test Value ^a	p Value	
Sex	Female	n	63,000	51,000	114,000	0,123	0,084
		%	0,636	0,515	0,576		
	Male	n	36,000	48,000	84,000		
		%	0,364	0,485	0,424		
Chronic Disease	Yes	n	4,000	10,000	14,000	-0,118	0,096
		%	0,040	0,101	0,071		
	No	n	95,000	89,000	184,000		
		%	0,960	0,899	0,929		
Smoking	Yes	n	37,000	37,000	74,000	0,000	1,000
		%	0,374	0,374	0,374		
	No	n	62,000	62,000	124,000		
		%	0,626	0,626	0,626		
Variable		Avg \pm sd	M (Min - Max)	Mean \pm sd	M (Min - Max)	Test Value ^b	p Value
Age		20,71 \pm 1,69	21(18-24)	22,11 \pm 3,44	21,91(15,99-33,46)	4259,500	0,111
BMI		20,35 \pm 1,65	20(18-26)	47,19 \pm 245,09	22,83(15,63-2460,94)	4358,500	0,175

n; number, %; percent, Avg; average, Test value^a; Chi-square Test Value (χ^2) sd; standart deviation, Min; minimum point, max; maximum point, test value^b; Kruskal Wallis Test Value ,p value; statistical significance

Table 2. Comparison of Variables According to Groups

Variable	Group	Less Than Three Hours	Three Hours or More	Total	Test Value	p Value	
Doing sports regularly	Yes	n	26	36	62	-0,109	0,125
		%	26,30%	36,40%	31,30%		
	No	n	73	63	136		
		%	73,70%	63,60%	68,70%		
Hand using Mouse or touchpad	Right	n	91	92	183	-0,019	0,788
		%	91,90%	92,90%	92,40%		
	Left	n	8	7	15		
		%	8,10%	7,10%	7,60%		
Discomfort in the hand or wrist	Yes	n	0	1	1	-0,071	0,316
		%	0,00%	1,00%	0,50%		
	No	n	99	98	197		
		%	100,00%	99,00%	99,50%		
E sport history	Yes	n	10	38	48	-0,330	0,001*
		%	10,10%	38,40%	24,20%		
	No	n	89	61	150		
		%	89,90%	61,60%	75,80%		

n; number, %; percent, Test value; Chi square test value (χ^2), ,p value; statistical significance, * $p<0,05$; There is statistical significance between the variables.

Table 3. Comparison of Wrist Tests According to Groups

Variable	Group	Less Than Three Hours	Three Hours or More	Total	Test Value	p Value	
wrist flexion manual muscle testing	Good	n	4	1	5	0,097	0,174
		%	4,00%	1,00%	2,50%		
	Normal	n	95	98	193		
		%	96,00%	99,00%	97,50%		
wrist extension manual muscle testing	Good	n	2	6	8	-0,103	0,149
		%	2,00%	6,10%	4,00%		
	Normal	n	97	93	190		
		%	98,00%	93,90%	96,00%		
wrist radial deviation manual muscle testing	Medium	n	1	1	2	0,105	0,332
		%	1,00%	1,00%	1,00%		
	Good	n	6	12	18		
		%	6,10%	12,10%	9,10%		
	Normal	n	92	86	178		
		%	92,90%	86,90%	89,90%		
wrist ulnar deviation manual muscle testing	Good	n	4	2	6	0,059	0,407
		%	4,00%	2,00%	3,00%		
	Normal	n	95	97	192		
		%	96,00%	98,00%	97,00%		

n; number, %; percent, Test value; Chi square test value (χ^2), ,p value; statistical significance

Table 4. Comparison of Wrist Tests by Groups

Measurements**	Groups	Avg± sd	M (Min - Max)	Test	p Value
Radial Deviation Degree	Less Than Three Hours	22,09 ± 5,3	21(11-41)	2726,500	0,001*
	Three Hours or More	25,91 ± 5,06	26(12-42)		
Ulnar Deviation Degree	Less Than Three Hours	33,11 ± 5,65	33(20-48)	2269,000	0,001*
	Three Hours or More	39,27 ± 6,09	40(23-52)		
Wrist Circumference Measurement	Less Than Three Hours	161,54 ± 15,52	158(135-207)	4530,000	0,361
	Three Hours or More	162,6 ± 13,23	161(136-191)		

sd; standart deviation, Avg; average, Min; minimum point, max; maximum point, test value; Mann Whitney Test Value, p value; statistical significance, *p<0,05; There is statistical significance between the variables.

Discussion

The American Academy of Orthopaedic Surgeons' hand-book is one of the oldest and most widely used sources for normal range of motion. There are very few studies in the literature investigating normal range of motion in healthy individuals (7,17,18). These studies were mostly conducted with a sample group close to our participants. Kouyoumdjian et al. studied 120 volunteer participants for the clinical evaluation of hip rotation in adults. Roaas and Andersson reported that they measured range of motion at the hip in 105 subjects, range of motion at the knee in 90 subjects, and range of motion at the ankle in 96 subjects (19,20). We performed our study in 198 volunteer participants.

When the studies in the literature were examined, we did not find enough information about the age, gender, race,

etc. of the population in which the measurements were performed (7,21). Most of the existing studies are based on measurement data in carpal tunnel syndrome, wrist fractures, lymphedema and various neurologic disease states. Different results have been reported in the literature regarding the relationship between gender and normal range of motion. Svenningsen et al. and Beighton et al. reported that hip movements were more in women (22,23). However, Fairbank et al. and Allander et al. found no difference between men and women in terms of hip movements (24,25). In our study, we found that gender had no effect on normal range of motion.

When the BMI results of our study were compared with other examples in the literature, Ake et al. reported that a high BMI significantly decreased the flexion range in the hip and knee (26). In our study, we did not find any statistical difference in the range of motion of BMI results.

Şahin, E. et al. reported that exercises were important and that muscle strength, endurance and range of motion increased with the help of exercises. In our study, we did not find any statistically significant difference in the normal range of motion of exercising (27).

In Bornemark's study titled Success Factors for E-Sports Games, when slow-playing games were compared with fast-playing games, fast-playing games usually require a high coordination and reaction time capacity. Meanwhile, while the reaction time of video game players decreased, their hand-eye coordination was found to increase and it was stated that the players gained more dexterity (28). Griffith et al. In the study named hand-eye motor coordination differences between e-sports players and non-players, when 31 video game users and 31 individuals who never played video games were compared, it was reported that the users had significantly better eye-hand motor coordination (29). In these studies, there were no data on range of motion, but studies on manual dexterity and eye coordination were conducted. In our study, we found a statistically significant difference in the range of motion of the participants depending on the sport status.

Kibler et al. In a study of 39 elite tennis players, shoulder joint internal rotation and external rotation range of motion were compared according to age. The included volunteer participants were divided into 14-16 years, 16-18 years and 18-21 years. As a result of this study, it was observed that internal rotation and total rotation range of motion decreased significantly with increasing age. In our study, we did not find a statistically significant difference in range of motion depending on age (30).

In a study by Anakwe et al, it was found that hand grip strength increased in parallel with forearm circumference measurements (31). Again, Stegink et al. compared hand grip strength and finger grip strength with anthropometric measurements and found that these forces were positively correlated with arm and forearm circumference measurements (32). In our study, a statistically significant difference was found between wrist circumference measurement and manual muscle test.

Conclusions

As a result of our study, the normal range of motion due to computer use in healthy individuals is comparable to the duration of computer use. The range of motion observed in the wrist during daily activities increases with computer use. This angle value contributes positively to the better evaluation of activity limitations caused by various reasons in individuals who need wrist rehabilitation. We believe that our study will contribute to clinicians, researchers and the literature on the treatment of wrist fractures, analysis of the wrist and appropriate treatment of an unnatural range of motion.

Acknowledgements

We acknowledge all the participants enrolled in the current study. We would also like to thank all authors.

Ethical Approval: Ethical approval for this study was obtained from the ethics committee of Malatya Turgut Ozal University non-interventional clinical research. (Date:04/04/2022 issue:2022/74)

Author Contributions:

Concept: E.D., H.P.

Literature Review: G.B.U.

Design : H.P.

Data acquisition: E.D., G.B.U.

Analysis and interpretation: F.İ.

Writing manuscript: A.K., E.D.

Critical revision of manuscript: H.P, G.B.U.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Chou C, Hsiao MC. Internet addiction, usage, gratification, and pleasure experience: the Taiwan college students' case. *Computers & Education*. 2000;35(1):65-80.
2. Hagberg M, Vilhemsson R, Tornqvist EW, Toomingas A. Incidence of self-reported reduced productivity owing to musculoskeletal symptoms: association with workplace and individual factors among computer users. *Ergonomics*. 2007;50(11):1820-34
3. Kaliniene G, Ustinaviciene R, Skemiene L, Vaiciulis V, Vasilavicius P. Associations between musculoskeletal pain and work-related factors among public service sector computer workers in Kaunas County, Lithuania. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016;17(1):1-12.
4. Nicolay CW, Walker AL. Surface EMG and anatomical measurements as predictors of grip strength. *Int J Ind Ergon*. 2005;35:605-18.
5. Tubiana R, Thomine JM, Mackin E. Examination of the hand and wrist. CRC Press; 1998.
6. Kendall HO, Kendall FP, Wadsworth GE. *Muscles, testing and function*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1971.
7. American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Joint motion: methods of measuring and recording*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1972.
8. Macedo LG, Magee DJ. Differences in range of motion between dominant and nondominant sides of upper and lower extremities. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2008;31(8):577-82.
9. Boone DC, Azen SP. Normal range of motion of joints in male subjects. *JBJS*. 1979;61(5):756-9.
10. *Joint motion: methods of measuring and recording*. 6. bs. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1972.
11. GÖKALP, S., & AYDIN, T. (2013). Teknik program öğrencilerinin bilgisayar ve internet kullanımına yönelik tutumlarının analizi. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2(2), 127-134.
12. Cengizhan, C. (2005). Öğrencilerin bilgisayar ve internet kullanımında yeni bir boyut: "İnternet bağımlılığı". *Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi*, 22(22), 83-98.

13. Otman SA, Köse N. Antropometrik Ölçümler: Tedavi Hareketlerinde Temel Değerlendirme Prensipleri. Yücel Ofset Yayınları, Ankara. 2008; 122.
14. Callaway, Cw, Chumlea, Cw, Bouchard, C., Himes J.H., Lohman, T.G., Martin, A.D., Mueller H. W., Roche, A. F. & Seefeldt, V.D. Circumferences. In Lohman, Tg, Roche, Af & Marorell, R. (Eds). Anthropometric Standardization Reference Manual. Illinois: Human Kinetics Books. 1988.39–54.
15. MacDermis, J.C., Michlovitz, S.L., Examination of the elbow: linking diagnosis, prognosis and outcomes as a framework for maximizing therapy interventions, *Journal of Hand Therapy*, 2006;19(2):82-97.
16. Alpar, R, Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinde Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlilik, 6. Baskı, Detay Yayıncılık, Ankara 2020.
17. Pirnay.F., Bodeux.M., Crieleard.J.M., Franchimont.P., Bone Mineral Content and Physical Actiuty. *Int.J.Sport.Med.Oct*: 1987;8(5).P: 331-5.
18. Boone DC, Azen SP. Normal range of motion of joints in male subjects. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61:756-9.
19. Roaas A, Andersson GB. Normal range of motion of the hip, knee and ankle joints in male subjects, 30-40 years of age. *Acta Orthop Scand* 1982;53:205-8.
20. Kouyoumdjian P, Coulomb R, Sanchez T, Asencio G. Clinical evaluation of hip joint rotation range of motion in adults. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2012;98(1):17-23.
21. Kendall HO, Kendall FP, Wadsworth GE. *Muscles, testing and function*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1971.
22. Svenningsen S, Terjesen T, Auflem M, Berg V. Hip motion related to age and sex. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1989;60(1):97-100.
23. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32:413-8.
24. Allander E, Björnsson OJ, Olafsson O, Sigfússon N, Thorsteinsson J. Normal range of joint movements in shoulder, hip, wrist and thumb with special reference to side: a comparison between two populations. *Int J Epidemiol* 1974;3:253-61.
25. Firbank JC, Pynsent PB, Phillips H. Quantitative measurements of joint mobility in adolescents. *Ann Rheum Dis* 1984;43:288-94.
26. Ake, A. Moussa, M. Alnahdi, M. On geographical variations in the normal range of joint motion. *Clin Orthop Relat Res* 3: 1987,229-31.
27. Şahin E. Gülbahar S. Romatizmal hastalıklarda egzersiz uygulamaları. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(45):9-14.
28. Bornemark, O. (2013). Success Factors for E-Sport Games. Umea's 16th Student Conference in Computing Science. USCCS, 1-12.
29. Griffith, J.L., Voloschin, P., Gibb, G.D., & James, R. (1983). Bailey Differences In Eye-Hand Motor Coordination Of Video-Game Users And Non-Users. *Perceptual and Motor Skills*, 57, 155-158.
30. Kibler WB, Chandler TJ, Livingston BP, Roetert EP. Shoulder range of motion in elite tennis players: effect of age and years of tournament play. *The American journal of sports medicine*. 1996;24(3):279-85.
31. Anakwe RE, Huntley JS, McEachan JE. Grip strength and forearm circumference in a healthy population. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. 2007;32(2):203-9.
32. Stegink Jansen CW, Simper VK, Stuart HG Jr, Pinkerton HM. Measurement of maximum voluntary parmak kavrama strength: effects of forearm position and outcome score, *J Hand Ther* 2003;16: 326-336.

Kardiyopulmoner Bypass' ta Magnezyumun Önemi

Importance of Magnesium During Cardiopulmonary Bypass Operation

Yasemin HACANLI¹ , Mehmet Halit ANDAÇ² , Ezhar ERSÖZ¹ ,
Mehmet Salih AYDIN¹ , Reşat DİKME³ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Özel Çekirge Kalp ve Aritmi Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE

³Perfüzyon Teknikleri Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye.

Öz

Amaç: Magnezyum sülfat majör aritmilerin engellenmesinde kullanılan önemli bir elektrolittir. Potasyum desteğine cevabı artırmak ve atriyal fibrilasyonun oluşumunu engelleyebilmek için magnezyum desteği kalp cerrahisinde genellikle tercih edilen bir uygulamadır. Bu çalışmamızda, kardiyopulmoner bypass ameliyatı geçiren hastalarda postoperatif aritmiler üzerine magnezyumun etkisi araştırıldı.

Materyal ve metod: Kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan otuz hasta çalışmaya dahil edildi ve rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki hastaların (n=15) prime solüsyonu içerisine 10 cc magnezyum sülfat eklendi. Kontrol grubundaki hastaların (n=15) prime solüsyonu içerisine ise 5 cc magnezyum sülfat ilave edildi. Magnezyum sülfat uygulanmadan önce preoperatif dönemde, prime solüsyonuna magnezyum sülfat eklendikten sonra intraoperatif dönemde ve postoperatif ilk 4 saat içerisinde kan örnekleri alındı.

Bulgular: Hastaların demografik verilerinde çalışma ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p>0,05). Gruplar postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon açısından karşılaştırıldığında, çalışma grubunda atriyal fibrilasyon dahil majör aritmi izlenmedi (P>0,05). Kontrol grubundaki hastaların %33,3'ünde atriyal fibrilasyon görüldü (P<0,05) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Benzer demografik verileri olan ve kardiyopulmoner bypass ameliyatı olacak hastalarda, kardiyopulmoner bypass uygulamalarında uygulanan ve prime solüsyonuna eklenen magnezyum sülfat değerlerinin artırılması ve hastaya daha yüksek doz verilmesinin postoperatif atriyal fibrilasyon ve aritmiler üzerine etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Magnezyum, Atriyal Fibrilasyon, Prime Solüsyon, Kalp-Akciğer Makinesi, Kardiyopulmoner Bypass

Abstract

Background: Magnesium sulfate is an important electrolyte used in the prevention of major arrhythmias. Magnesium supplementation is generally preferred in cardiac surgery in order to increase the response to potassium supplementation and to prevent the formation of atrial fibrillation. In this study, the effect of magnesium on postoperative arrhythmias in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery was investigated.

Materials and Methods: Thirty patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery were included in the study and randomly divided into two groups. 10 cc magnesium sulfate was added to the prime solution of the patients in the study group (n=15). 5 cc magnesium sulfate was added to the prime solution of the patients in the control group (n=15). Blood samples were taken preoperatively before the application of magnesium sulfate, intraoperatively after adding magnesium sulfate to the prime solution, and within the first 4 hours postoperatively.

Results: The difference between the study and control groups in the demographic data of the patients was not found to be statistically significant. (p>0.05). When the groups were compared in terms of atrial fibrillation in the postoperative period, no major arrhythmias including atrial fibrillation were observed in the study group (p>0.05). Atrial fibrillation was seen in 33.3% of the patients in the control group (p<0.05) and was found to be statistically significant.

Conclusions: In patients with similar demographic data and who will undergo cardiopulmonary bypass surgery, it is thought that increasing the magnesium sulfate values applied in cardiopulmonary bypass applications and added to the prime solution and giving a higher dose to the patient are effective on postoperative atrial fibrillation and arrhythmias.

Key Words: Magnesium, Atrial Fibrillation, Prime Solution, Heart-Lung Pump, Cardiopulmonary Bypass

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Yasemin HACANLI

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: yhacanli@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 20.01.2023

Kabul tarihi / Accepted: 22.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1253109

"Bu makale Yükseköğretim Kurulu - Tez Merkezi'nin 195870 sayılı tez yayınından üretilmiştir".

Bu çalışma; 22.09.2017 tarihinde Harran Üniversitesi/Şanlıurfa'da düzenlenen "1ST INTERNATIONAL CONGRESS ON CANCER AND ION CHANNELS" kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Kalbin pompalama, akciğerlerin gaz değişimi fonksiyonunun belirli bir süre kalp-akciğer makinesi ile vücut dışında sağlanmasına Kardiyopulmoner Bypass (KPB) denir (1). Yapılan çalışmaların çoğunda, açık kalp cerrahisinde kullanılan kalp-akciğer makinesinin organlarda fonksiyon bozukluğuna ve ölüm oranlarında artışa neden olan enfeksiyonu etkinleştirdiği açıklandı (2). Ayrıca kan nonendotelial yüzey ile temas ettiği için postoperatif hastalık ve ölüm oranlarıyla bağlantılı olarak sistemik inflamatuvar yanıtı aktive etmektedir (3). KPB teknikleri ve hazırlığı aşamasında birbirinden farklı yaklaşımlar ortaya konulmuştur. Bu farklılıkların sebepleri ve klinik sonuçlar üzerinde meydana getirdiği etkiler halen tam olarak aydınlatılamamıştır. KPB için ya da hastanın durumu ve şartları için prime solüsyon içeriğinin oluşturulması hakkında net bir bilgi yoktur (4). Ancak prime solüsyon KPB için elzemdir. Çünkü tubing setlerdeki havanın çıkarılması ve hemodilüsyonun sağlanması prime solüsyon ile gerçekleştirilmektedir.

Çoğu araştırmada, KPB' le ile gerçekleştirilen kalp ameliyatlarının ardından inflamatuvar markırların yükseldiği ortaya konulmuştur ve bu markırların yükselmesi organ yetmezliğini tetiklemektedir (5). Vücut dışı dolaşımdan dolayı düşük debi, sıvı ve elektrolit [potasyum (K⁺), magnezyum (Mg⁺⁺) gibi] oransızlığı, solunum yetmezliği, kanama, aritmiler, hemoliz gibi komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlara hastanın ikinci kez ameliyata girmesi, yaş faktörü vb. eşlik eden diğer faktörlerdir (6).

Mg, canlı organizma da en fazla bulunan dördüncü elektrolittir (7). Canlı hücrelerinde gerçekleşen metabolik tepkimelerin nispeten %80' i Mg ile bağlantılıdır (8). 200 enzim için aktivatör, 600' den fazla enzimsel tepkimeler için kofaktör olarak rol oynar (9). Mg %5-15 fosfat, bikarbonat vb. anyonlarla birleşim halinde, %20-30 proteine bağlı halde, %55-70 iyonize şeklinde bulunur (10). Uluslararası kabul gören serum magnezyumun referans aralığı 0.75-0.95 mmol/L dir (1.82-2.31 mg/dL) (11). Yüksek Mg (hipermagnezemi) seviyeleri her zaman görülmemektedir. Hipermagnezemde görülen semptomlar arasında nöromusküler belirtiler, bulantı, kusma, kan basıncında düşüş ve kardiyotoksik etki yer alır. Kardiyotoksik etki kalp durmasına bile neden olabilir. Bu sorunların geçici ama acil çözümü için Ca²⁺ tuzlarının infüzyon desteği sağlanır (12).

Atriyal fibrilasyonun (AF) engellenmesinde ve iyileştirilmesinde Mg desteği genellikle tercih edilen bir uygulamadır. Potasyum desteğine cevabı artırmak (13) ve AF' nin oluşma ihtimalini azıflatmak için Mg takviyesi gerçekleştirilir (14). Fakat, AF' nin engellenmesinin elektrolit desteğiyle gerçekleştirebileceğini kanıtlayan kuvvetli ispatlar mevcut değildir (15).

Çalışmamızda, KPB cerrahisi geçiren hastalarda prime solüsyonuna farklı dozlarda magnezyum sülfat (MgSO₄) ilave ederek erken postoperatif AF ve aritmiler üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod

Üniversitemizin Tıp Fakültesi Etik Kurul izni (16.05.2007 tarihli, 04 nolu oturum, HRÜ.0.01.00.00.101.5/56 sayılı karar) ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra KPB cerrahisi gerektiren 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonunda belirtilen ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Günümüzde dünya genelinde KPB' da standart prime solüsyon içeriğini mannitol ve heparinin ilk sırada yer aldığı dengeli kristalloid solüsyonlar oluşturmaktadır (16). Kliniğimizde KPB için yetişkin standart prime solüsyon içeriği; 1000 cc İzolayt, 200-400 cc Laktatlı Ringer, 100+100 (giriş-çıkış) cc Mannitol, 20 cc Sodyum bikarbonat, 5 cc MgSO₄, 1gr sefazolin® antibiyotik ve 1 cc heparinden oluşmaktadır. Yaptığımız çalışmada, KPB' ye alınacak hastaların boy ve kilosuna uygun olarak oksijenatör, tubing set ve kanül çapları belirlendi. KPB' ye başlayabilmek için aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 480 saniye ve üzerinde olması heparin ile sağlandı.

Çalışmaya alınan hastalar, çalışma ve kontrol grubu olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Sonuçlara olumsuz etkisinin olmaması için majör sistemik hastalığı (Troid, KOAH, Atelektazi hastalığı gibi) bulunan hastalar araştırmaya alınmadı.

Çalışma grubu (n=15): Prime solüsyonu içerisine 10 cc MgSO₄ (1.5 g MgSO₄ / 10 ml enjeksiyonluk su) eklendi.

Kontrol grubu (n=15): Prime solüsyonu içerisine 5 cc MgSO₄ (1.5 g MgSO₄ / 10 ml enjeksiyonluk su) ilave edildi. Öncelikle MgSO₄ takviyesi yapılmadan preoperatif dönemde bütün hastalardan kan örneği alındı. Prime solüsyonuna MgSO₄ eklendikten sonra intraoperatif dönemde kros klemp uygulaması sonrasında ve postoperatif ilk 4 saat içerisinde kan örnekleri alındı.

Çalışma Kanlarının Hazırlanması

Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif zamanlarda hastalardan alınan kan örnekleri, heparinlenmiş jelsiz tüplere aktarıldı. Alınan bu kanlar hastanemizin biyokimya laboratuvarında 4000 rpm' de 5 dk. santrifüj edildi ve ayrılan plazma kısmı endorf tüplere aktarılarak -80°C' de çalışma gününe kadar bekletildi. Çalışma günü endorfpların oda ısısına gelmesinden sonra Roche' nin Cobas Integra 800 biyokimya cihazında Roche' ye ait Mg kiti ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz

SPSS 11.5 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistik programında istatistiksel analizler yapıldı. Normal dağılım Kolmogorov Smirnov testi ve histogram ile belirlendi. Non-parametrik testler hesaplamalarda kullanıldı. Kategorik değişkenler n (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin grupları arasındaki farkı belirlemek için Ki-Kare testi kullanıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin farkları, çalışma ve kontrol grubu için Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Bulgular

Tablo 1' de kontrol ve çalışma gruplarındaki toplam 30 hastanın demografik verileri incelendiğinde cinsiyet ve yaş oranlarının grup içindeki yüzdelik dağılımları benzerlik göstermektedir. Bu yüzden demografik veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 2' de kontrol ve çalışma gruplarından farklı zamanlarda alınan kan örneklerinde ortalama Mg değerlerinin dağılımı incelendi (Şekil 1).

Ayrıca Tablo 3' de kontrol ve çalışma gruplarının yaş, vücut

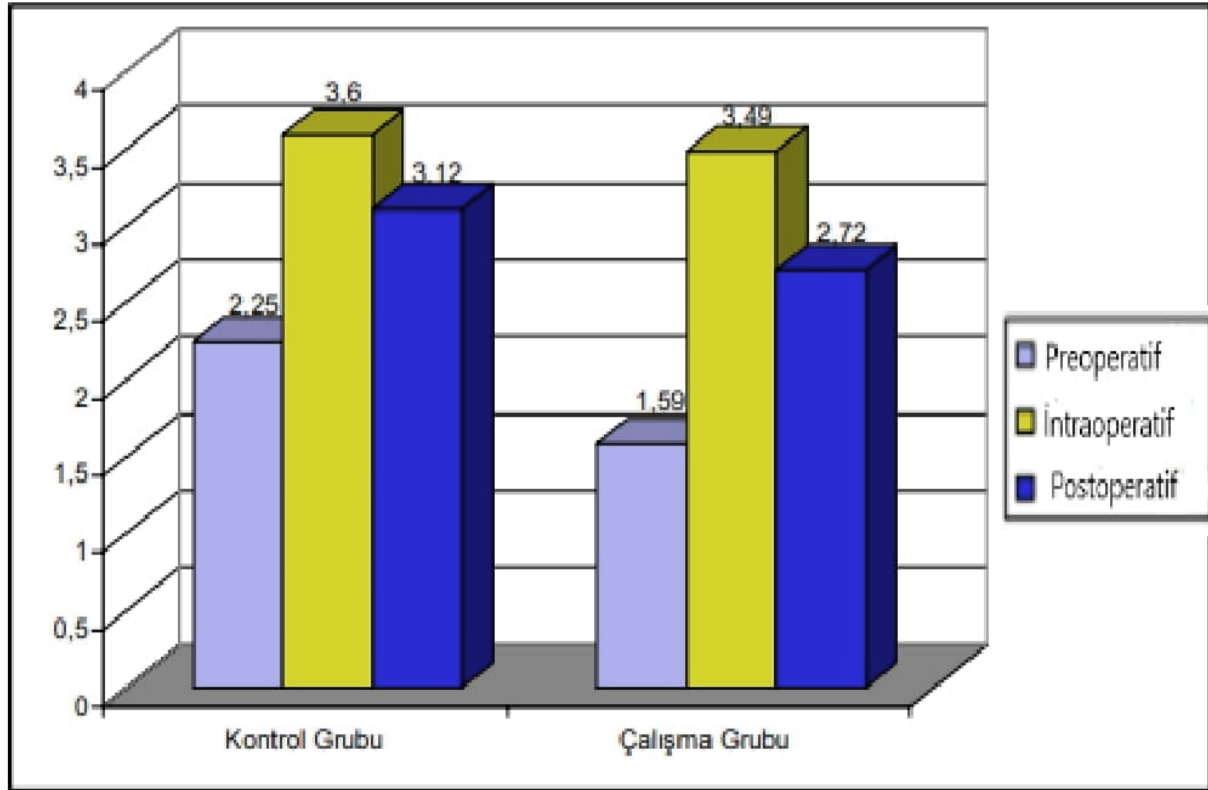
ısı, kros klemp ve toplam bypass sürelerinin ortalamaları hesaplandı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4' de AF' nin gruplara göre dağılımı incelendiğinde, çalışma grubundaki 15 hastada AF görülmez iken; kontrol grubundaki 15 hastanın 5'inde AF gözlemlendi. Toplam hasta sayısına (30) göre AF insidansı %16,7 olarak bulundu. Kontrol grubundaki (n=15) hasta sayısına göre ise AF insidansı %33,3 olarak hesaplandı. AF ile Mg arasındaki ilişki $p<0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 1. Hastaların Demografik Bulguları

	Cinsiyet (K/E)	Yaş	P-değeri
Kontrol Grubu (n=15)	10/5	55.4 ± 13.9	p>0.05
Çalışma Grubu (n=15)	5/10	43.5 ± 13.5	p>0.05
Total (n=30)	15/15	49.45±13.7	p>0.05

E: erkek, K: kadın, n: örnek sayısı



Şekil 1. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Preoperatif-İntraoperatif-Postoperatif Mg Değerleri

Tablo 2. Gruplarda Preoperatif, İntraoperatif ve Postoperatif Ortalama Mg Değerleri

MAGNEZYUM	Kontrol Grubu (n=15)	Çalışma Grubu (n=15)
Preoperatif	2.25 ± 1.0	1.59 ± 0.43
İntraoperatif	3.6 ± 1.5	3.49 ± 1.32
Postoperatif	3.12 ± 0.87	2.72 ± 0.59

Tablo 3. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı İstatistikleri

	Kontrol Grubu				Çalışma Grubu				P-değeri
	Min.	Max.	Mean	Sd.	Min.	Max.	Mean	Sd.	
Yaş	47.00	73.00	64.0667	7.01495	46.00	75.00	59.5714	8.30861	p>0.05
Isı	28.00	30.00	29.0000	0.75593	25.00	32.00	29.3333	1.54303	p>0.05
Kros klemp	20.00	40.00	31.2857	5.45551	8.00	49.00	27.7333	10.41610	p>0.05
Total	45.00	82.00	62.2857	10.90115	20.00	84.00	55.5333	15.93678	p>0.05

Tablo 4. Atriyal Fibrilasyonun Kontrol ve Çalışma Gruplarındaki Dağılımı

	Kontrol Grubu (n=15)	Çalışma Grubu (n=15)	P-değeri
AF görülen hasta sayısı	5	0	p<0.05
AF %	%33,3	%0,0	p<0.05
Total % (n=30)	%16,7	%0,0	p<0.05

Sd: standart sapma AF: atriyal fibrilasyon, %: yüzdelik

Tartışma

Mg eksikliği olarak tanımlanan hipomagnezemi, doku ve lipoprotein peroksidasyonu ve eritrositlerde artışın da yer aldığı, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) oluşumunda ve gelişiminde etken olan oksidatif stres yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır (17). Öte yandan, tam tersi bir durum olan hipermagnezeminin KVH'li hastalarda Mg düzeyi 2,3 mg/dL'ye ulaştığı veya bunun üzerine çıktığında ağır hastane ölümleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin torsades de pointes'in engellenmesi ve iyileştirilmesi amacıyla son bilgilendirmelerinde, taşikardi için Mg ve K desteği önerilmiştir (19). Chrysant ve ark.'ları yaptıkları çalışmanın sonucunda, Mg düzeyi olması gereken aralıklarda tutulursa birtakım hastalıkların oluşumunu engelleyeceği belirtilmiştir. Hipomagnezeminin hipertansiyon, kalp yetmezliği (KY), KVH ve ciddi kardiyak aritmilerin meydana gelmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Salamina ve ark.'ları, ventriküler ve supraventriküler aritmilerin engellenmesinde MgSO₄'ün güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (21). Fairley ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, kardiyak cerrahi sonrası Mg desteği ile ilgili olarak AF'nin oluşumunu azalttığı, fakat diğer aritmileri engelleyebildiğini söylemek için sınırlı çalışma sonuçları olduğu açıklanmıştır (22). Khan ve ark.'ları ise, hipomagnezeminin, KVH olmayan bireylerde AF'nin oluşum süreciyle bağlantılı olduğunu, fakat hem altta yatan mekanizmaları açıklayabilmek hem de bulgularının desteklenebilmesi için daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini söylemişlerdir (23). Chaudhary ve ark.'ları özellikle postoperatif dönemde Mg desteğinin koroner arter bypass

graft'ı sonrası postoperatif AF'yi azaltmada etkili bir yöntem olduğunu açıklamışlardır (24). Shah ve ark.'ları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmanın sonuçlarına göre, hipomagnezeminin vasküler, endotel ve kalp dokusu hücrelerinde mutasyonlara neden olabileceği öne sürülmüştür (25). Montezano ve ark.'ları Mg'nin, vasküler kalıfiksasyon üzerinde koruyucu rolü olduğunu ortaya koymuşlardır (26). Hipomagnezemi ile kardiyak aritmilerin birbiriyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Fakat hipokalemi ve diğer elektrolit bozukluklarının eşlik etmesi sebebiyle hipomagnezeminin patogeneze etkisi tamamen açıklanabilmiş değildir (19).

Negrea ve ark.'ları kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda düşük Mg düzeyinin, AF olayıyla bağlantılı fakat bileşik KVH (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı vb.) olaylarıyla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (27). Kardiyak aritmileri engellemede Mg'nin; hücre enerji seviyesinin artması, kalp kası hücresi ve zarlarının elektrolit yoğunluklarının dengeli tutulması, Oksijeni rahatlıkla kullanabilme düzeyine çıkabilme, kalsiyum antagonizması ve nörotansmitter salınımının azalması olabilecek etkileri arasındadır (19).

Kesin sonuçların bulunmaması, Kardiyovasküler Anestezi Uzmanları Derneği/Avrupa Kardiyotorasik Anesteziyoloji Derneği tarafından kalp cerrahisinden sonra gelişebilecek olan AF'nin kontrol altında tutulmasına yönelik son dönemlerde açıklanan ispatlara dayalı rehberlerden K ve Mg desteğinin çıkarılmasına yol açmıştır (28). Larsson ve ark.'ları genetik olarak yüksek serum Mg düzeylerinin, AF'nin azalmasıyla ilişkilendirilebileceğini, fakat elde edilen bu sonuçların, bazı sınırlamalardan dolayı sadece hipotez olarak kabul görmesi

gerektiği belirtilmiştir (29). Bagheri ve ark.' ları tarafından yapılan prospektif çalışmaların analizine dayanarak, Mg takviyesini KVH riski ve tüm nedenlere bağlı ölümler ile ilişkilendirememişlerdir (30). Howitt ve ark.' ları, postoperatif dönemde Mg takviyesinin AF oluşumu olasılığını artırabileceğini ortaya koymuşlardır. Postoperatif dönemde elektrolit yoğunluklarının yönetimi ve özellikle Mg eksikliğinde desteğine yönelik uygulamalar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (31).

Çalışmamızda prime solüsyona eklenen MgSO₄' ün postoperatif aritmiyi önlediği görüldü. Ancak çalışmamızla ilgili bazı sınırlamalar bulunmaktadır; 1. sınırlama: Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, 2. sınırlama: Çalışma tarihi itibarıyla hazırlama solüsyonu ve kardiyopleji tekniklerinin farklılaşması, 3. sınırlama: Aritmiyi etkileyebilecek diğer faktörlerin çalışmada dikkate alınmaması. 4. sınırlama: Rastgele seçilen kontrol grubu hastalarındaki Mg değerinin çalışma grubuna göre ameliyat öncesi yüksek bulunmasıdır. Sonuç olarak; benzer demografik verilere sahip olan ve KPB ameliyatı olacak hastalarda KPB uygulamalarında uygulanan ve prime solüsyona eklenen MgSO₄ değerlerinin artırılması ve hastaya daha yüksek doz verilmesinin postoperatif AF ve aritmiler üzerine etkili olduğu görüldü. Prime solüsyon içeriklerinin gelişen ilaçlarla sulandırılması bu tür ciddi ritim bozukluklarının önlenmesinde faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Bu konunun tam olarak aydınlatılabilmesi için gelecekte daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik onam: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni (16.05.2007 tarihli, 04 nolu oturum, HRÜ.0.01.00.00.101.5/56 sayılı karar) ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra KPB cerrahisi gerektiren 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonunda belirtilen ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.H.A., M.S.A., Y.H.

Literatür Tarama: Y.H., E.E., R.D.

Tasarım: M.S.A., Y.H., R.D.

Veri toplama: Y.H., E.E., R.D.

Analiz ve yorum: M.S.A., Y.H.,

Makale yazımı: Y.H., E.E.

Eleştirel incelenmesi: M.H.A., M.S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (HUBAP) 784 numaralı projesi kapsamında yürütülmüş ve desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Aftabuddin M, Rajbhandhari N, Rahman MZ, Islam N, Khan OS. Cardiopulmonary bypass induced hematological changes in patients undergoing cardiac surgery. *Bangladesh Heart Journal*. 2015;30(2):53-57.
- Merkle J, Daka A, Deppe AC, Wahlers T, Paunel-Gorgulu A. High levels of cell-free DNA accurately predict late acute kidney injury in patients after cardiac surgery. *PLoS One*. 2019;14(6).
- Li Z, Fan G, Zheng X, Gong X, Chen T, Liu X, et al. Risk factors and clinical significance of acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: a propensity score-matched study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(6):893-9.
- Miles LF, Coulson TG, Galhardo C, Falter F. Pump priming practices and anticoagulation in cardiac surgery: results from the global cardiopulmonary bypass survey. *Anesth Analg*. 2017;125:1871-1877.
- Sander M, von Heymann C, von Dossow V, Spaethe C, Konertz WF, Jain U, et al. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1623-9.
- Passaron AC, Silva MAM, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(2):235-45.
- Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;8:199-8226.
- Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*. 2018;10:1202.
- Reddy ST, Soman SS, Yee J. Magnesium balance and measurement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:224-9.
- Jahnen-Dechent J, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J*. 2012;5:i3-i14.
- Nielsen FH, Johnson LAK. Data from controlled metabolic ward studies provide guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium. *Biol Trace Elem Res*. 2017;177:43-52.
- Rude RK. Magnesium depletion and hypermagnesemia. *Primer Metab Bone Dis Disorders Miner Metab* 1: 2008;Chapter 70:p.328.
- Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med*. 1992;152:40-5.
- Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29:806-16.
- Campbell NG, Allen E, Sanders J, Swinson R, Birch S, Sturgess J, et al. The impact of maintaining serum potassium ≥ 3.6 mEq/L vs ≥ 4.5 mEq/L on the incidence of new-onset atrial fibrillation in the first 120 hours after isolated elective coronary artery bypass grafting—Study protocol for a randomised feasibility trial for the proposed Tight K randomized non-inferiority trial. *Trials*. 2017;18:618.
- Protsyk V, Rasmussen BS, Guarracino F, Erb J, Turton E, Ender J. Fluid management in cardiac surgery: results of a survey in European cardiac anesthesia departments. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31:1624-1629.
- Mazur A, Maier JAM, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys*. 2007;458:48-56.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Qian Q. Dymagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1001-10.
- Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:528-536.

20. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens*. 2019;1:100005.
21. Salamina S, Sayehmiri F, Angha P, Sayehmiri K, Motedayen M. Evaluating the Effect of Magnesium Supplementation and Cardiac Arrhythmias after Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2018;18:129.
22. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care*. 2017;42:69-77.
23. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasan RS, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2013;127(1):33-8.
24. Chaudhary R, Garg J, Turagam M, Chaudhary R, Gupta R, Nazir T, et al. Role of Prophylactic Magnesium Supplementation in Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J Atr Fibrillation*. 2019;12(1):2154.
25. Shah NC, Shah GJ, Li Z, Jiang XC, Altura BT, Altura BM. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(3):497-514.
26. Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H, Burger D, Chignalia AZ, Wadhwa V, et al. Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation to an Osteogenic Phenotype Involves TRPM7 Modulation by Magnesium. *Hypertension*. 2010;56:453-462.
27. Negrea L, DeLozier SJ, Janes JL, Rahman M, Dobre M. Serum Magnesium and Cardiovascular Outcomes and Mortality in CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Kidney Med*. 2021;3(2):183-192.
28. O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, Prutkin JM, Huang CC, Xu X, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists practice advisory for the management of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:12-26.
29. Larsson SC, Drca N, Michaëlsson K. Serum Magnesium and Calcium Levels and Risk of Atrial Fibrillation. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(1):e002349.
30. Bagheri A, Naghshi S, Sadeghi O, Larijani B, Esmailzadeh A. Total, Dietary, and Supplemental Magnesium Intakes and Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv. Nutr*. 2021;12:1196-1210.
31. Howitt SH, Grant SW, Campbell NG, Malagon I, McColm C. Are Serum Potassium and Magnesium Levels Associated with Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery?. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(5):1152-1159.

Comparison of 3 Different Techniques in the Treatment of Pilonidal Sinus

Pilonidal Sinüs Tedavisinde 3 Farklı Tekniğin Karşılaştırılması

Ali İhsan ANADOLULU^{1,2} , Gonca GERÇEL³ 

¹Department of Pediatric Surgery, Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital Istanbul, TÜRKİYE

³Department of Pediatric Surgery, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Pilonidal sinus (Ps) is an infectious disease characterized by pain, swelling, redness and discharge. Minimally invasive interventions that allow the patient to return to daily life more easily. In this study, it was aimed to compare the surgical excision and primary suturing, liquid phenol application and laser application in Ps treatment.

Materials and Methods: The files of 358 patients diagnosed with Ps and operated in the years 2019-2022 were retrospectively evaluated. The patients were divided into 3 groups. Group 1 consisted of 125 patients who underwent surgical excision and primary suturing in 2019, group 2 of 194 patients who underwent liquid phenol in 2020-2021, and group 3 of 39 patients who underwent laser in 2022. The patients were evaluated at the postoperative 7th day, 1st month and 3rd month outpatient polyclinic control.

Results: A significant correlation was found between the groups and the development of infection ($p<0.05$). Infection was detected in 30.4% of those in group 1, 15.5% of those in group 2 and 10.3% of those in group 3. Recurrence was detected in 25 (20%) in group 1, 24 (12.2%) in group 2, and 3 (7.7%) in group 3. However, no significant relationship was found between the groups and recurrence ($p>0.05$). Recurrence was observed in 14 (36.8%) of 38 patients with infection in group 1, 18 (60%) of 30 patients with infection in group 2, and 2 (50%) of 4 patients with infection in group 3. A significant relationship was found between infection and recurrence ($p<0.05$). Recurrence is positive in 6.3% of infection-negative patients and 47.2% of infection-positive patients. The mean hospital stay was 1.7 ± 1.16 days for surgical excision and 1 ± 0 days for those who received liquid phenol, while it was 1 ± 0 day for patients who had laser treatment. The length of stay rate of group 1 was found to be significantly higher than groups 2 and 3 ($p<0.05$).

Conclusions: Rapid recovery, short operative time, low complication and recurrence rates have increased the tendency for minimally invasive methods. Liquid phenol application and laser application may be preferred over surgical excision and primary suturing in terms of shorter hospital stay and rapid recovery. The presence of infection may cause recurrence regardless of the surgical method used in the treatment. Postoperative infection follow-up of patients is important to reduce recurrence rates.

Key Words: Pilonidal sinus, child, Laser, Phenol

Öz

Amaç: Pilonidal sinüs (Ps) ağrı, şişlik, kızarıklık ve akıntı ile karakterize enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavide hastanın günlük yaşamına daha kolay geri dönmesini sağlayan minimal invaziv girişimler popülerdir. Bu çalışmada bir cerrahin pediatrik hastalarda dönemsel tercih ettiği cerrahi eksizyon ve primer sütürasyon, sıvı fenol uygulaması ve lazer uygulamasının postoperatif takipleri, enfeksiyon ve nüks oranları açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: 2019-2022 yıllarında Ps tanısı alıp opere edilen toplam 358 hastanın dosyaları geriye dönük tarandı. Hastalar uygulanan cerrahi müdahaleye göre 3 gruba ayrıldı. 2019 yılında cerrahi eksizyon ve primer sütürasyon yapılan 125 hasta grup 1, 2020-2021 yılında sıvı fenol uygulanan 194 hasta grup 2, 2022 yılında lazer uygulanan 39 hasta ise grup 3'ü oluşturdu. Hastalar postoperatif 7. gün, 1. ay ve 3. ay poliklinik kontrolünde değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Grup 1' de olanların %30,4'ünde, grup 2' de olanların %15,5'inde ve grup 3' te olanların %10,3'ünde enfeksiyon saptandı. Ek olarak, grup 1' deki hastaların 25 (%20)'inde, grup 2' deki hastaların 24 (%12,2)'ünde, grup 3' deki hastaların ise 3 (%7,7)'ünde nüks saptandı. Ancak, gruplar ile nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Grup 1' de enfeksiyon saptanan 38 hastanın 14 (%36,8)'ünde, grup 2' de 30 hastanın 18 (%60)'ünde, grup 3' de ise 4 hastanın 2 (%50)'ünde nüks görüldü. Enfeksiyon ile nüks arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Enfeksiyon negatif olanların %6,3'ünde, enfeksiyon pozitif olanların %47,2'inde nüks pozitifdir. Ortalama hastanede kalış süresi cerrahi eksizyon grubunda $1,7 \pm 1,16$ gün, sıvı fenol uygulanan hastalarda 1 ± 0 gün, lazer tedavisi uygulananlar da ise 1 ± 0 gün idi. Grup 1'in yatış süresi grup 2 ve 3'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Hızlı iyileşme, ameliyat süresinin kısalığı, komplikasyon ve nüks oranlarının az olması minimal invaziv yöntemlere eğilimi arttırmıştır. Sıvı fenol uygulaması ve lazer uygulaması daha az hastanede yatış süresi ve hızlı iyileşme sağlanması açısından cerrahi eksizyon ve primer sütürasyona göre daha tercih edilebilir. Enfeksiyon varlığı nüks açısından tedavide kullanılan cerrahi yöntemden bağımsız olarak nüks oluşumuna neden olabilir. Nüks oranlarını düşürmek için hastaların postoperatif enfeksiyon takipleri önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs, Çocuk, Lazer, Fenol

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Gonca GERÇEL

Department of Pediatric Surgery,
Şanlıurfa Training and Research Hospital,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: goncagercel@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 23.02.2023

Accepted / Kabul tarihi: 27.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1255295

Introduction

Pilonidal sinus (Ps) is an infectious and inflammatory disease which occurs in the sacrococcygeal area, known to cause pain, swelling, rash, and defluxion. Furthermore, it affects men 3 times more than women (1). Among the factors blamed in its etiology are obesity, poor hygiene, excessive hairiness, sitting for a long time and genetic predisposition (2).

Many forms of treatment have been described for Ps. These include surgical excision, flap techniques, chemical injections, endoscopic approaches and laser application (3,4). Today, there is a trend towards minimally invasive interventions such as chemical injections, endoscopic interventions and laser applications that allow the patient to return to his daily life more easily, rather than surgical excision and flap methods, which require a long recovery period and require postoperative care (5,6). Gold standard treatment has not been defined. There is no clear consensus on which treatment option will be determined according to which criteria for which patient (6). In this study, it was aimed to compare the surgical excision and primary suture, liquid phenol application and laser application that a surgeon prefers periodically in pediatric patients in terms of postoperative follow-up, infection and recurrence rates.

Materials and Methods

The files of a total of 358 adolescent patients who were diagnosed with Ps and operated between January 2019 and April 2022 were reviewed retrospectively. A total of 399 surgical interventions were performed on 358 patients. The patients were divided into 3 groups according to the surgical intervention method applied according to the years. Group 1 consisted of 125 patients who underwent surgical excision and primary suturing in 2019, group 2 of 194 patients who underwent liquid phenol in 2020-2021, and group 3 of 39 patients who underwent laser in 2022. The groups were evaluated in terms of demographic data, length of hospital stay, postoperative follow-up, infection and recurrence rates. Diagnosis, surgical intervention and follow-up of all patients were performed by the same surgeon. Recurrence was defined as abscess, infection or pain lasting for 3 months, while infection was defined as a foul-smelling discharge, redness and pain at the incision site. Postoperative wound closure, absence of infection and pain findings were considered complete success. Oral antibiotics were started in all patients with preoperative signs of infection. The patients underwent surgery after the signs of infection completely regressed. Patients who had been operated by different surgeons for Ps before the study dates were not included in the study. All patients were advised to remove hair from the Ps area on the morning of surgery. Patients who underwent surgical excision and primary suturing were given intravenous antibiotics preoperatively and during the hospitalization, while a single preoperative dose of intravenous antibiotic was administered to the phenol and laser group. The patients who underwent surgical excision were

discharged with oral antibiotics and paracetamol, and the patients who were treated with phenol and laser were discharged with only oral paracetamol.

The patients were evaluated at the postoperative 7th day, 1st month and 3rd month outpatient polyclinic control. Patients who did not come to the outpatient polyclinic control were not included in the study group. The wound sites of the patients were evaluated in terms of infection and recurrence.

In 2019, surgical excision and primary suture were applied to all patients, regardless of patient or disease. In 2020 and 2021, only liquid phenol was administered to all patients, regardless of the number of sinus openings of Ps, the size of the cavity and the patient. In the first three months of 2022, only laser application was applied to all patients. Since all the applications were performed by the same surgeon, the interventions were made to the same standard for the patients in the same group. Secondary or tertiary surgeries performed on patients with recurrence were performed with the surgical technique adopted by the surgeon at that time.

All of the interventional procedure was standardized for each patient. While the patients were lying in the prone position, after local anesthesia, the hairs and foreign bodies in the cavity were removed by entering the region with a clamp one by one from each sinus mouth. If there were sinus mouths close to each other, the mouths were joined with the help of clamps (Figure 1). Before the laser application, the sinus walls were brushed by entering with a brush specially produced for the procedure, and bleeding of the cavity floor and walls was ensured. Then, the radial optical fiber laser was inserted into the cavity or cavities one by one and applied with 6 W energy, starting from the cavity floor. As it was felt that the cavity walls were sticking together at the base, the skin surface was reached (Figure 2). A total of 90 J energy was applied for each centimeter of sinus tract. The failure of the optical fiber laser to re-enter the sinus opening, and the adhesion of the tissues to each other was accepted as an indication that the procedure was adequate. After the operation area was wiped with povidone iodine, it was covered with gauze. The patients were discharged 2 hours after the procedure.

All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964 and later versions. This study was approved by the Harran University, Clinical Research Ethics Committee (approval number 2022/11-07) and written informed consent for surgery was obtained from all patients.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (Armonk, NY: IBM Corp.) The demographic and clinical characteristics of the patients were analyzed descriptively. The values of kurtosis and

skewness obtained for age were found to be between +3 and -3 for normal distribution. Accordingly, the difference in age according to the group was analyzed with the ANOVA

test. The relationship between categorical variables was analyzed with the chi-square test. A p-value of less than 0.05 was considered as significant.



Figure 1. Preparation of the sinus openings with clamps before laser application



Figure 2. Demonstration of laser application

Results

Of the 358 patients who were operated for Ps in 2019-2022, 235 (65.6%) were male and 123 (34.4%) were female. The number of patients who underwent surgical excision and primary suturing in 2019 was 125 (34.9%). The number of patients who received liquid phenol in 2020 and 2021 was 194 (54.1%). The number of patients who underwent laser treatment in the first 3 months of 2022 was 39 (10.8%). Age showed a significant difference among the groups ($p<0.05$). The mean age of those in group 1 was 15.10 ± 1.43 , those in group 2 were 16.27 ± 1.47 and those in group 3 was 16.51 ± 1.57 . Accordingly, while the average age of those in group 3 is the highest, the average of those in group 1 is the lowest.

The mean hospital stay was 1.7 ± 1.16 days for surgical excision while it was 1 ± 0 days for those who received liquid phenol, and it was 1 ± 0 day for patients who had laser treatment. Length of stay was significantly different among the groups ($p<0.05$). Also, while 60.0% of those in group 1 had two day hospital stay, 96.4% of those in group 2 and all of those in group 3 had one day hospital stay. The length of stay rate of group 1 was found to be significantly higher than groups 2 and 3 in the subgroup analysis ($p<0.05$).

There was a significant relationship between the groups and infection ($p<0.05$). Infection was found in 30.4% of those in group 1, 15.5% of those in group 2, and 10.3% of those in group 3. The infection rate of group 1 was found to be significantly higher than groups 2 and 3 in the subgroup analysis ($p<0.05$). Oral antibiotics of the patients in the surgical excision group

were extended for 1 more week after surgery, while a single preoperative dose of intravenous antibiotic was administered to the phenol and laser group and were discharged with only oral paracetamol. There was no patient whose infection findings did not regress in the postoperative 2nd week polyclinic controls.

Recurrence was detected in 25 (20%) patients in group 1. Patients with recurrence at least 3 months after the first operation were operated again. A second surgical excision and primary suturing was performed in 13 of 25 patients, while liquid phenol was applied in 12 of them in their secondary surgery. Liquid phenol was applied in the secondary operations of the 12 patients who underwent liquid phenol application, as the surgeon preferred only liquid phenol application during the period of recurrence. Liquid phenol was applied to 2 patients who underwent surgical excision 2 times and still recurred, since the surgeon applied liquid phenol at that time. No recurrence was detected in the follow-ups. Secondary surgery rate of group 1 was found to be significantly higher than groups 2 and 3 in the subgroup analysis ($p<0.05$). Recurrence was observed in 24 (12.2%) patients in group 2. Liquid phenol was applied to all of them in the second operation. No recurrence was observed in the follow-ups. In group 3, recurrence was detected in 3 (7.7%) patients. Since the follow-up of the patients was not completed, the secondary surgeries of the patients were not performed. There was no statistically important relationship between the groups and recurrence ($p>0.05$) (Table 1).

Table 1. Relationship between the group and the gender, infection, recurrence rate, length of stay and secondary surgical intervention

		Group								Chi-square	p
		Group 1		Group 2		Group 3		Total			
		n	%	N	%	n	%	n	%		
Gender	Male	87	69,6	125	64,4	23	59,0	235	65,6	1,763	0,414
	Female	38	30,4	69	35,6	16	41,0	123	34,4		
Infection	Negative	87	69,6	164	84,5	35	89,7	286	79,9	13,201	0,001*
	Positive	38	30,4	30	15,5	4	10,3	72	20,1		
Recurrence	Negative	100	80,0	170	87,6	36	92,3	306	85,5	5,209	0,074
	Positive	25	20,0	24	12,4	3	7,7	52	14,5		
Length of Stay (day)	1,00	44	35,2	187	96,4	39	100,0	270	75,4	167,999	<0,001*
	2,00	75	60,0	7	3,6	0	0,0	82	22,9		
	3,00	4	3,2	0	0,0	0	0,0	4	1,1		
	4,00	2	1,6	0	0,0	0	0,0	2	,6		
2nd Surgery	Phenol	12	48,0	24	100,0	0	0,0	36	73,5	14,424	<0,001*
	Surgical	13	52,0	0	0,0	0	0,0	13	26,5		

* $p<0,05$

Recurrence was seen in 14 (36.8%) of 38 patients with infection in group 1, 18 (60%) of 30 patients with infection in group 2, and 2 (50%) of 4 patients with infection in group 3 (Table 1). There was a significant relationship between infection and recurrence ($p<0.05$). Infection was present in 47.2% of the patients with recurrence and 6.3% had no infection (Table 2). The relationships between infection and recurrence according to groups are summarized in Table 3. 63.2% of the patients who had infection but did not recurrence were in group 1, and

61.1% of the patients who had recurred without infection were in group 1. 52.9% of the patients who had infection and recurrence during their follow-up were in group 2, 59.0% of the patients with no infection and no recurrence are in group 2. 5.9% of the group 3 patients also had infection and recurrence. According to the results of the analysis, there was a statistically important relationship between infection and recurrence and the groups ($p<0.05$).

Table 2. Examining the relationship between infection and recurrence

		Infection				Chi-square	p
		Negative		Positive			
		N	%	n	%		
Recurrence	Negative	268	93,7	38	52,8	74,347	<0,001*
	Positive	18	6,3	34	47,2		

*p<0,05

Table 3. Relationship between infection and recurrence according to groups

Groups		Infection - Recurrence								Chi- square	p
		Infection (+) Re- currence (+)		Infection (+) Recurrence (-)		Infection (-) Recurrence (+)		Infection (-) Recur- rence (-)			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Groups	Group 1	14	41,2	24	63,2	11	61,1	76	28,4	25,215	<0,001*
	Group 2	18	52,9	12	31,6	6	33,3	158	59,0		
	Group 3	2	5,9	2	5,3	1	5,6	34	12,7		

*p<0,05

Discussion

Ps is a disease that can lead to loss of workforce, absenteeism from school and alienation from social life (7). The fact that the patient group evaluated in this study is the adolescent age group emphasizes the importance of the choice of the treatment method.

Many treatment modalities such as; open surgical primary suturing, flap shifting, phenol application, endoscopic excision or laser have been described to date (8-10). Among the reasons for the spread of minimally invasive methods that started in the late 1900s are; easy applicability, adequacy of success rates, good cosmetic results, short hospital stay, less postoperative pain, and the fast return to social life (11,12). In the study, the type of surgical intervention has evolved towards minimally invasive over the years. As the surgeon gained experience, one preferred less invasive treatment method. Among the most effective factors in this orientation are; the rapid return of patients to social life, shorter operation time, no difference between less invasive methods in terms of complications and recurrences. There are publications in the literature comparing surgical excision and phenol, surgical excision and laser methods (13,14). What distinguishes the study from other studies in the literature is the comparison of 3 methods performed by the same surgeon.

In the literature, the rate of infection in children after surgical excision and primary suturing is 30%, and 15% in phenol application. In laser application, although there is no study conducted in the pediatric age group, there are publications detecting the infection rate of 9.5% in adult patients (15-17). In this study, infection rates were found similar to the literature. Although the decrease in invasiveness in the treatment is effective in decreasing the infection rate, intravenous antibiotic administration to all patients regardless of the treatment method may have decreased the incidence of infection in minimally invasive methods compared to surgical excision. The necessity of postoperative dressing in surgical excision, the need for suture removal and the longer

recovery period, and the delay of the patient's wound care due to this may be effective in the high rate of infection.

Recurrence is quite common after Ps surgery. In the literature, recurrence has been reported in approximately 25% after surgical excision and approximately 10% after phenol and laser application (3,13). In the study of Ufuk and colleagues (18) in which they compared the recurrence rates in surgical excision and phenol application, although the recurrence rate was significantly lower in phenol application, in our study, no significant difference was found between surgical excision and phenol application, and also between phenol application and laser application in terms of recurrence rates. The fact that the number of patients in the study is higher than the publications in the literature, the applications are performed by the same surgeon, the number of sinus openings, the application of the same surgical procedure to each patient periodically, regardless of the width of the cavity, are the positive aspects of this study. The application of the same operation to every patient diagnosed with Ps periodically contributes to the literature in terms of allowing the comparison of the 3 techniques regardless of the patient, disease and surgeon variables.

Body mass index, hygienic conditions, hair removal of the area and treatment modalities were mostly evaluated in cases of recurrence after ps surgery (19,20). The effect of postoperative infection on recurrence is unknown. Since the body mass index of the patients, which is also a limitation of the study, is not known, it is difficult to say the effect of infection on recurrence (21). However, as it was determined in the study, the higher rate of recurrence, independent of the treatment method applied in patients with infection, suggests that the infection alone is significant in terms of susceptibility to recurrence. When we examine the treatment methods one by one, The use of antibiotics on postoperative patients after infection and/or surgical excision lowered chances of recurrence. On the other hand, the fact that the surgical excision group had the highest recurrence rate in the absence of infection among the 3 groups suggests that

the difficulty in postoperative care and prolonged treatment period increase the susceptibility to recurrence. Again, as seen in the study, the fact that the group in which phenol was administered was the group with the highest rate of recurrence when there was an infection and the group with the least recurrence when there was no infection indicates the necessity of discharging the patients with oral antibiotics after minimally invasive methods. In our study, similar to the literature, it was observed that infection formation after minimally invasive applications increased the recurrence susceptibility more than infection after surgical excision (22,23).

The preferred secondary or tertiary surgeries in recurrent cases are surgical excision, and in our study, the success of phenol application in patients with recurrence after surgical excision showed that surgical excision is not necessary in recurrent cases.

Conclusion

In current times, there are many invasive treatment methods used for pilonidal sinus. Laser application can be used safely in the childhood age group. Minimally invasive methods are very promising in terms of surgical success and can be preferred in both primary and recurrent cases. Liquid phenol application and laser application may be preferred over surgical excision and primary suturing in terms of shorter hospital stay and rapid recovery. The presence of infection may cause recurrence regardless of the surgical method used in the treatment. Close follow-up and early treatment of patients is important in terms of presence of postoperative infection in order to reduce recurrence rates.

Ethical Approval: This study was approved by the Harran University, Clinical Research Ethics Committee (approval number 2022/11-07). All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964 and later versions. and written informed consent for surgery was obtained from all patients.

Author Contributions:

Concept: A.İ.A.

Literature Review: A.İ.A., G.G.

Design : A.İ.A., G.G.

Data acquisition: A.İ.A.

Analysis and interpretation: G.G., A.İ.A.

Writing manuscript: A.İ.A.

Critical revision of manuscript: G.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

1. Kallis MP, Caroline M, Aaron ML. Management of pilonidal disease. *Current opinion in pediatrics*. 2018; 30(3), 411-416.
2. Gurbanov A, Ergün E, Göllü G, Ateş, U. Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease in children: A survey study in Turkey. *Turkish Journal of Surgery*. 2021;37(3), 260.
3. Golet MR, Hinojosa AS, Ruiz YG, Villacampa RE, Broto IG, Rodríguez PB. Pilonidal sinus in adolescence: is there an ideal surgical approach? *Cirugia pediátrica: organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediátrica*. 2021; 34(3), 119-124.
4. Grabowski J, Oyetunji TA, Goldin AB, Baird R, Gosain A, Lal DR, Jancelewicz T. The management of pilonidal disease: a systematic review. *Journal of pediatric surgery*. 2019; 54(11), 2210-2221.
5. Pérez-Bertólez S, Martín-Solé O, Moraleda I, Cuesta M, Massaguer C, Palazón P, Tarrado X. Advantages of endoscopic pilonidal sinus treatment. *Cir Pediatr*. 2021; 34, 191-9.
6. Abdelnaby M, Fathy M, Emile SH, Arnous M, Balata M, Abdelmawla A, Abdallah E. Sinus laser therapy versus sinus lay open in the management of sacrococcygeal pilonidal disease. *Colorectal Disease*. 2021; 23(9), 2456-2465.
7. Roman R, Vasyk K, Liviy V, Oleksandr S, Dmytro P, Andriy B. Surgical treatment of pilonidal sinus in children: opportunities and perspectives. *Current Pediatric Research*. 2021.
8. Lamdark T, Vuille-dit-Bille RN, Bielicki IN, Guglielmetti LC, Choudhury RA, Peters N, Adamina M. Treatment strategies for pilonidal sinus disease in Switzerland and Austria. *Medicina*. 2020; 56(7), 341.
9. Dotlacil V, Michal R, Barbora F. Initial experience with minimally invasive treatment of pilonidal sinus in children. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2021; 16(2), 417-422.
10. Pfammatter M, Tobias EE, Johannes M. Primary transverse closure compared to open wound treatment for primary pilonidal sinus disease in children. *Children*. 2020; 7(10), 187.
11. Sequeira JB, Coelho A, Marinho AS, Bonet B, Carvalho F, Moreira-Pinto J. Endoscopic pilonidal sinus treatment versus total excision with primary closure for sacrococcygeal pilonidal sinus disease in the pediatric population. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018; 53(10), 2003-2007.
12. Pini Prato AI, Mazzola C, Mattioli G, Escolino M, Esposito C, D'Alessio A, Meinero PC. Preliminary report on endoscopic pilonidal sinus treatment in children: results of a multicentric series. *Pediatric Surgery International*. 2018; 34(6), 687-692.
13. Arslan S, Okur MH, Basuguy E, Aydogdu B, Zeytun H, Cal S, Azizoglu M. Crystallized phenol for treatment of pilonidal sinus disease in children: a comparative clinical study. *Pediatric Surgery International*. 2021; 37(6), 807-813.
14. Sian TS, Herrod PJJ, Blackwell JEM, Hardy EJO, Lund JN. Fibrin glue is a quick and effective treatment for primary and recurrent pilonidal sinus disease. *Techniques in coloproctology*. 2018; 22(10), 779-784.
15. Hardy EJO, Herrod PJ, Doleman B, Phillips HG, Ranat R, Lund JN. Surgical interventions for the treatment of sacrococcygeal pilonidal sinus disease in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric surgery*. 2019; 54(11), 2222-2233.
16. Dessily M, Dziubeck M, Chahidi E, Simonelli V. The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: long-term outcomes of a single institution prospective study. *Techniques in Coloproctology*. 2019; 23(12), 1133-1140.
17. Esposito C, Mendoza-Sagaon M, Del Conte F, Cerulo M, Coppola V, Esposito G, Escolino M. Pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment (PEPSiT) in children with pilonidal sinus

- disease: tips and tricks and new structured protocol. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 8, 345.
18. Ates U, Ergun E, Gollu G, Sozduyar S, Kologlu M, Cakmak M, Yagmurlu A. Pilonidal sinus disease surgery in children: the first study to compare crystallized phenol application to primary excision and closure. *Journal of pediatric surgery*. 2018; 53(3), 4.
 19. Halleran DR, Lopez JJ, Lawrence AE, Sebastião YV, Fischer BA, Cooper JN, Minneci PC. Recurrence of pilonidal disease: our best is not good enough. *Journal of Surgical Research*. 2018; 232, 430-436.
 20. Esposito C, Turrà F, Cerulo M, Del Conte F, Esposito G, Prato AP, Escolino M. Technical standardization of MIS management of children with pilonidal sinus disease using pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment (PEPSiT) and laser epilation. *Journal of pediatric surgery*. 2020; 55(4), 761-766.
 21. Yildiz T, Elmas B, Yucak A, Turgut HT, Ilce Z. Risk factors for pilonidal sinus disease in teenagers. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017; 84(2), 134-138.
 22. Esposito C, Gargiulo F, Izzo S, Cerulo M, Del Conte F, Severino G, Escolino M. Pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment: an effective procedure for children with recurrent pilonidal sinus disease after failed open surgery. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2019; 29(7), 981-986.
 23. Braungart S, Powis M, Sutcliffe JR, Sugarman ID. Improving outcomes in pilonidal sinus disease. *Journal of pediatric surgery*. 2016; 51(2), 282-284.

Ebelik Bölümü Öğrencilerinin “Ebe” ve “Ebelik Mesleği” Kavramlarına Yönelik Metaforları

Metaphors of Midwifery Students about the Concepts of “Midwife” And “Midwifery Profession”

Yeşim YEŞİL¹ , Hıdır APAK² 

¹Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Mardin, TÜRKİYE

²Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü, Mardin, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Ebelik, hayatın en kritik anlarında bilim, sanat ve etik değerleri bütünleştiren bir meslektir. Ebe ve ebelik mesleği kavramının geleceğin sağlık profesyonelleri tarafından nasıl anlaşıldığı önemlidir. Bu bağlamda, araştırmanın amacı ebelik bölümü öğrencilerinin “ebe” ve “ebelik mesleği” kavramına ilişkin sahip oldukları algıları ve anlam dünyasında nerede durduğunun metaforlar aracılığıyla ortaya çıkarmaktır.

Materyal ve metod: Araştırma nitel araştırma yöntemi ve olgu bilim deseninde yürütülmüştür. Araştırmanın çalışma grubunu 2021-2022 öğretim yılının bahar döneminde öğrenim gören Mardin Artuklu Üniversitesi Ebelik bölümü öğrencileri oluşturmuştur. *Araştırmanın verileri her öğrencinin, “Ebe, Ebelik mesleği/ ... gibidir/ben-zemektedir. Çünkü...” cümlesini tamamlamasıyla elde edilmiştir.* Araştırmaya 89 gönüllü öğrenci katılmıştır. Veriler içerik analizi ile çözümlenmiştir.

Bulgular: Araştırmanın sonuçlarına göre öğrenciler ebe kavramına yönelik 39, ebe mesleğine yönelik 53 farklı metafor üretmişlerdir. Ebe metaforları “kutsal”, “ailenin bir üyesi”, “rehber”, “güçlü”, “yardımcı”, “çok yönlü” şeklinde altı kavramsal tema altında toplanmıştır. Ebelik mesleği ise “yol gösteren”, “spiritüel”, “ihtiyaç duyulan”, “kadim”, “çok yönlü” yönetici ve koruyucu ve “gelecek vadeden” şeklinde yedi tema altında açıklanmıştır.

Sonuç: Ebelik mesleği anne ve bebek sağlığını geliştirmede temel bir disiplin olduğu için öğrencilerin ebe ve ebelik mesleği algıları oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Metafor, Ebe, Ebelik, Ebelik öğrencileri

Abstract

Background: Midwifery is a profession that integrates scientific, artistic, and ethical values at the most critical moments of a life. It is of importance how the concepts of “midwife” and “midwifery” are perceived by future health professionals. In this context, the study aims to uncover through metaphors the midwifery students’ perceptions of the concepts “midwife” and “midwifery” and the standing of these concepts in their semantic world.

Materials and Methods: The study was carried out in the pattern of qualitative research and phenomenology. Study group consisted of the students at the Department of Midwifery, Mardin Artuklu University in the spring term of the academic year 2021-2022. The data was obtained through each student completing the sentence “Midwife/midwifery is like/looks like ... Because ...”. 89 students volunteered to participate in the study. The data was analysed through content analysis.

Results: According to the study results, students generated 39 different metaphors for midwife and 53 for midwifery. Metaphors for midwife are grouped under six conceptual themes, namely “blessed”, “a member of the family”, “guide”, “strong”, “helpful”, and “versatile”. Metaphors for midwifery are explained under seven themes, namely “guiding”, “spiritual”, “needed”, “ancient”, “versatile”, manager and protector” and “promising”.

Conclusions: Since midwifery is a fundamental discipline in improving maternal and infant health, students’ perceptions of midwife and midwifery are crucial.

Key Words: Metaphor, midwife, midwifery, midwifery students

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Yeşim YEŞİL

Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
Artuklu Yerleşkesi,
Diyarbakır Yolu Artuklu / Mardin,
47000

E-mail: yesim.yesil89@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 18.02.2023

Kabul tarihi / Accepted: 27.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1252800

Giriş

Sosyal gelişmenin ve eşitsizliğin hassas göstergesi anne ölümleridir ve bu durum sağlık sisteminin işleyişini yansıtan kilit bir göstergedir (1). Anne ölümleri, haklı olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan dünya arasındaki eşitsizliklerin en keskin örneği olarak tanımlanmıştır (2,3). Anne ve yenidoğan sağlığının iyileştirilmesi Binyıl Kalkınma Hedeflerinin tamamlanmamış gündemlerinden biridir. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 raporunda özellikle anne ve yenidoğan sağlığının gelişimine vurgu yapmıştır (4). Ebelik mesleği anne ve bebeğin sağlığını geliştirmek için en iyi bakımı sağlama şansına sahip meslek grupları arasındadır (5). Lancet Ebelik Serisi, ebelik bakımı olarak sağlanan müdahalelerin, müdahale kapsamı düzeyine bağlı olarak, düşük ve orta gelirli ülkelerde anne ve yenidoğan ölümlerini ve ölü doğumları %30-80 oranında azaltabileceğini göstermiştir (6).

Ebelik, hayatın en kritik anlarında bilim, sanat ve etik değerleri bütünleştiren bir meslektir (7,8). Ebelik mesleği ve ebe nin rolü ile ilgili yazılı kayıtlar MÖ 1446'ya kadar uzanmaktadır (9). Dünyanın ilk bütüncül mesleği olan ebelik, doğurganlık çağı boyunca kadınlara destekleyici bakım sağlamıştır (10,11,12). Meslekte zaman içinde meydana gelen değişikliklere rağmen, ebeliğin değişmeyen özelliklerinden biri de “kadınla birlikte olma” kavramıdır (13,14,15).

Uluslararası Ebeler Konfederasyonu (International Confederation of Midwives - ICM)'na göre ise “Ebelik mesleği ebele rin mesleğidir ve sadece ebeler ebelik yapar. Ebelik diğer sağlık meslekleri içerisinde benzersiz bir bilgi, beceri ve profesyonel tutumlar bütünlüğüne sahip, kendi otonomisi içerisinde etik ve hesap verilebilirlik düzeyinde uygulanan bir meslektir. Ebelik, doğa bilimleri ve sosyoloji gibi disiplinlerden temel alan, ortak alanlar içeren ve sağlık meslekleri ile multidisipliner çalışmayı gerektiren özerk bir meslektir” (16). Ebelik tanımı göz önüne alındığında ebelik eğitiminin önemi de ortaya konulabilir. Bir mesleğin temel unsurlarını tanımlayan meslek teorisine göre, ebelik mesleğinin bilimsel bir bilgi birikimine, yetiştirilmiş becerilere ve etik kodlara dayandırılmasının sağlanması büyük önem taşımaktadır. Uygulamalı bir disiplin olan ebelik alanında uygulama yapmak lisans eğitimi gerektirir. Ebelik lisans öğrencilerinin, mesleği tanıma açısından lisans eğitim sürecinde aldıkları dersler ve eğitim önemlidir. Bu eğitim bağlamında öğrencilerin mesleğe ve meslek elemanlarına yönelik tutumları da gelişmektedir. Çalışmada öğrencilerin ebe ve ebelik mesleği kavramlarına karşı tutum, algı ve görüşleri metaforlar yoluyla elde edilmiştir.

Akademik literatürde ebelik bölümü öğrencileri ile ilgili birkaç metafor çalışması vardır. Bu çalışmalarda öğrencilerin; doğum eylemine (17), anatomi dersine (18) ve ebelik ve diğer üniversite öğrencilerinin ebe kavramına (19) yönelik metaforları değerlendirilmiştir. Bu araştırma ise farklı olarak ebelik öğrencilerinin ebe ve ebelik mesleği kavramlarına yönelik tutumları üzerine derinlemesine bir şekilde yoğunlaşmıştır. Metafor kısaca “anlam transferi” şeklinde tanımlanabilir (20). Ayrıca dilsel bir araç olan metaforlar olay, nesne ve olguları anlama ve açıklamada kullanılırlar. Böylelikle insanla

rın dünyaya ve kendilerine dönük algılarını anlamak için yardımcı olmaktadır (21). Metaforların birçok işlevi vardır. Bilginin ilerleme sürecine katkıda bulunma (22), bireylerde düşünme derinliği oluşturma (23), adlandırma, soyut kavramlar oluşturma, yönlendirme, yeni bilginin üretimi, psikolojik tesir, paradigmanın çeşitlendirilmesi, iletişimsel ve eğitsel etki bırakma (24) gibi işlevleri en önemlileri olarak sıralanabilir. Literatürde ebelik bölümü öğrencilerinin hem ebe hem de ebelik mesleğine yönelik algılarının metaforlarla ortaya konulduğu bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu araştırma ile literatüre katkı sağlanmaya çalışılmıştır. Öğrencilerin ebe ve ebelik mesleği metaforları ile hem mesleklerine hem de çalışacakları meslek elemanına ilişkin algılarını koymasından bu araştırma önemlidir. Ayrıca çalışma ebelik eğitimi açısından da katkı sağlayacaktır.

Bu bağlamda, aşağıda belirtilen sorular cevaplandırılmaya çalışılmıştır:

1. Ebelik bölümü öğrencileri “ebe” kavramına ilişkin sahip oldukları algılarını hangi metaforlar aracılığıyla açıklamaktadırlar?
2. Ebelik bölümü öğrencileri “ebelik mesleği” kavramına ilişkin sahip oldukları algılarını hangi metaforlar aracılığıyla açıklamaktadırlar?
3. Ebe ve ebelik mesleğine ilişkin olarak öğrenciler tarafından ileri sürülen metaforlar, ortak özellikleri bakımından, hangi temalar altında toplanmaktadır?

Materyal ve Metod

Araştırmanın Türü: Bu araştırma, nitel araştırma yöntemine göre tasarlanmış, olgu bilim deseninde yürütülmüştür. Bu desen ile olaylar, deneyimler, algılar, yönelimler, kavramlar, durumlar araştırılabilir (25).

Araştırmanın Yapıldığı Yer: Araştırma Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde 01.05.2022-30.05.2022 tarih aralığında yürütülmüştür.

Araştırmanın Çalışma Grubu: Çalışma grubunu 2021-2022 öğretim yılının bahar döneminde öğrenim gören Mardin Artuklu Üniversitesi Ebelik bölümü öğrencileri oluşturmuştur. Araştırmaya 89 gönüllü öğrenci katılmıştır. Katılımcıların tanıtıcı bilgileri Tablo 1'dedir.

Çalışmaya katılan öğrencilerinin 58'i (%65,2) ebelik bölümüne isteyerek geldiğini, 66'sı (% 74,2) ise bölümden memnun olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin sınıf düzeylerinin dağılımı birbirine yakındır. Katılımcıların yaşları 18 ile 26 arasında değişmektedir (M=21,01; SD=1,51).

Veri Toplama Araçları: Araştırmanın veri toplama aracı araştırmacılar tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış sorunun kullanıldığı metafor formu ve kişisel bilgi formudur. Kişisel bilgi formu katılımcıların yaş, sınıf düzeyleri, bölüme isteyerek gelme durumları ve bölüme ait düşüncelerine ilişkin bilgilerin alınması amacıyla yer alan formdur. Metafor for-

munda cümle tamamlama kullanılmıştır. Bu form bağlamında şu cümleler kullanılmıştır:

“Benim için ebe gibidir / benzemektedir. Çünkü.....”

“Benim için ebelik mesleği.....gibidir/benzemektedir. Çünkü.....”

Tablo 1. Katılımcıların tanıtıcı bilgileri

Tanıtıcı Bilgileri	n	%
Bölüme İsteyerek Gelme Durumu		
Evet	58	65.2
Hayır	31	34.8
Sınıf		
1. Sınıf	16	18
2. Sınıf	26	29.2
3. Sınıf	21	23.6
4. Sınıf	26	29.2
Bölüme ait Düşünce		
Memnun	66	74.2
Memnun değil	4	4.5
Kısmen memnun	12	13.5
Kararsız	7	7.8
Toplam	89	100

Verilerin Analizi: Bu araştırmada nitel araştırmaya özgü metafor analizi kullanılmıştır. Bu yöntemle bireylerin algılarının fenomenolojik olarak ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır (Yıldırım & Şimşek, 2013). Katılımcıların ürettikleri metaforlar Excel programında kodlanmıştır. Daha sonra metaforların frekansları ve yüzdeleri hesaplanmıştır. Üretilen metaforlar, içerik analizi tekniği ile incelenmiştir. Analizler, araştırmacılar tarafından akademik literatür perspektifinde yapılmıştır. Çalışmanın geçerliliği ve güvenilirliği için uzman görüşü ve doğrudan alıntılara yer verilmiştir. Uzman görüşü için 2 ebelik bölümü akademisyenine başvurulmuştur. Kod ve temalar uzman görüşünden sonra karşılaştırılmış ve temalara karar verilmiştir. Katılımcılardan doğrudan alıntılar da yapılmış ve katılımcılar Ö10, Ö37 şeklinde kodlanmıştır. Araştırma için gerekli etik kurul izni alınmıştır.

Bulgular

Bu bölümde, öğrencilerin ebe ve ebelik mesleği kavramları üzerine oluşturdukları metaforlar iki bölüm şeklinde sunulup yorumlanmıştır.

Ebe Kavramına İlişkin Metaforlar

89 öğrenci tarafından ebe kavramına ilişkin geliştirilen 39 değişik kavram üretilmiştir. Üretilen ebe metaforları Tablo 2’de gösterilmiştir. Tablo 2’de üretilen metaforların ifade sıklığının 1 ile 14 arasında değiştiği ve en çok üretilen dört metaforun Melek (14), Anne (13), Güneş (8) ve Anne yarısı (4) olduğu tespit edilmiştir. Bu metaforlar dışında Işık (3), Süper kahraman (3), Yıldız (3), Kraliçe (3), Gökkuşluğu (2), Sabır taşı (2), Ailenin bir üyesi (2), İkinci anne (2), Tanrıça (2), Koruyucu (2), Can yoldaşı (2) ve Tılsımlı el (2) metaforları birden fazla kişi tarafından üretilmiştir.

Tablo 2. Öğrencilerin ebe kavramına ilişkin ürettikleri metaforlar

Metafor	f	Metafor	f	Metafor	f
Melek	14	Koruyucu	2	Kutsal varlık	1
Anne	13	Can yoldaşı	2	Doğa ana	1
Güneş	8	Tılsımlı el	2	Nefes	1
Anne yarısı	4	Sihirbaz	1	Yardımcı	1
Işık	3	Cansuyu	1	Şefkatli el	1
Süper kahraman	3	Pusula	1	Rehber	1
Yıldız	3	Anne yardımcısı	1	Tarih	1
Kraliçe	2	Su	1	Karınca	1
Gökkuşluğu	2	Dost	1	Dağ	1
Sabır taşı	2	Kız kardeş	1	Bitki	1
Ailenin bir üyesi	2	Danışma	1	Evren	1
İkinci anne	2	Sihirli el	1	Tanrıçanın kolu	1
Tanrıça	2	Güçlü kadın	1	Yol gösterici	1

Ebelik bölümü öğrencilerinin ebe kavramına ilişkin metaforları çok kapsamlıdır. Bu nedenle metaforlar için altı ayrı tema oluşturulmuştur. Tablo 3’te ebe kavramına ilişkin metaforlar tematik olarak gösterilmiştir. Ebe kavramına ilişkin metaforların ortak özellikleri dikkate alınarak “kutsal”, “ailenin bir üyesi”, “rehber”, “güçlü”, “yardımcı” ve “çok yönlü” şeklinde altı farklı tema altında toplandığı görülmektedir. Ebelik bölümü öğrencilerinin ebe kavramına yönelik ürettikleri benzetmelerin en fazla yoğunlaştığı alan “kutsal” temasıdır. Katılımcıların %29,2’si ebe kavramına ilişkin daha çok üstüne titrenilen, tanrısal olan ve mukaddes vurgusunu ön plana çıkaran metaforlar kullanmıştır. Ebeyi kutsal olarak gören ebe adaylarının aşağıda bu kullanımlardan bazıları verilmiştir:

Ö37: “Benim için ebe melek gibidir. Çünkü dünyaya gelen ilk varlığı görür.”

Ö56: “Benim için ebe Tanrıça gibidir. Çünkü dünyaya gelecek olan canlının doğumuna yardım ediyor ve yönetiyor.”

Ö51: “Benim için ebe tılsımlı el gibidir. Çünkü her dokunduğu zaman yeni bir hayat canlanır.”

Ebe adaylarının benzetmelerinin en fazla yoğunlaştığı ikinci tema “ailenin bir üyesi” (%25,8) temasıdır. Katılımcılar burada ebeyi ailenin bir parçası olarak görmektedirler. Tarihsel olarak ebelerin ailenin bir üyesi görülmesi durumu ebelik bölümü öğrencilerinde de görülmektedir. Bu bağlamda kullanımlardan bazıları şu şekildedir:

Ö40: “Benim için ebe anne gibidir. Çünkü doğum anındaki duygularımı anlayan ve şefkat gösterir.”

Ö40: “Benim için ebe ikinci anne gibidir. Çünkü bebek bakımını annemle birlikte belli bir süre yapmaktadır.”

Ö51: “Benim için ebe ailenin bir üyesi gibidir. Çünkü en acı çektiğim ve mutlu günümde yanımdadır.”

Ebe adaylarının bir kısmının ise ebe kavramını tanımlarken aydınlatıcı ve yol gösteren “rehber” metaforları kullandıkları tespit edilmiştir. Rehber teması altında öne çıkan benzetme ise güneştir. Öğrenciler ebeyi aydınlatan ve ışık saçan olarak görmektedir. Örneğin Ö66 kodlu katılımcı bu durumu şöyle ifade etmektedir: “Benim için ebe güneş gibidir. Çünkü anne ve bebeğin hayatını aydınlatır.” Ayrıca katılımcılar ışık, yıldız,

yol gösterici, pusula, danışma ve rehber benzetmelerini de kullanmışlardır. Bu metaforların gerekçelerindeki ortak nokta ebeğin yol gösterici olması, doğum öncesi ve sonrasında bilgilendirici rol üstlenmesidir. Örneğin Ö7 kodlu katı-

lımcı “Benim için ebe yıldız gibidir. Çünkü anne ve bebeği aydınlatır.” şeklinde ifade ederken Ö53 ise “Benim için ebe yol gösterici gibidir. Çünkü hayata geldiği ilk andan itibaren bebeğin yaşamına yön verir” şeklinde ebeyi tanımlamıştır.

Tablo 3. Öğrencilerin ebe kavramına yönelik sahip oldukları metafor temaları

Temalar	Metaforlar	Metafor Frekansı (f)	Metafor Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kutsal	Melek (14), Tanrıça (2), Tılsımlı el (2), Sihirbaz (1), Sihirli el (1), Kutsal varlık (1), Doğa ana (1), Şefkatli el (1), Tanrıçanın kolu (1), Cansuyu (1), Tarih (1)	26	11	29.2
Ailenin bir üyesi	Anne (13), Anne yarısı (4), Ailenin bir üyesi (2), İkinci anne (2), Kız kardeş (1), Anne yardımcı (1)	23	6	25.8
Rehber	Güneş (8), Işık (3), Yıldız (3), Yol gösterici (1), Pusula (1), Danışma (1), Rehber (1)	18	7	20.3
Güçlü	Süper kahraman (3), Kraliçe (2), Koruyucu (2), Dağ (1), Güçlü kadın (1), Karınca (1),	10	6	11.2
Yardımcı	Yoldaş (2), Su (1), Dost (1), Nefes (1), Yardımcı (1), Bitki (1)	7	6	7.9
Çok yönlü	Gökkuşuğu (2), Sabır taşı (2), Evren (1)	5	3	5.6
TOPLAM		89	39	100

Öğrencilerin kullanmış oldukları metaforların en az yoğunlaştığı temalar “güçlü” (%11,2), “yardımcı” (%7,9) ve “çok yönlü” (%5,6) temalarıdır. Ebeyi güçlü olarak gören öğrenciler ebeyi süper kahraman, kraliçe, koruyucu, dağ, güçlü kadın ve karınca metaforları üzerinden açıklamışlardır. Bu bağlamda kullanımlardan bazıları şu şekildedir:

Ö44: “Benim için ebe süper kahraman gibidir. Çünkü dünyaya bir mucize getirecek insanlara umut verir.”

Ö64: “Benim için ebe kraliçe gibidir. Çünkü çok zor ve kutsal bir görev.”

Ö57: “Benim için ebe koruyucu gibidir. Çünkü bebeği korumak için elinden gelen her şeyi yapmakla yükümlüdür.”

Ebeyi yardımcı olarak gören katılımcılar can yoldaşı, su, dost, nefes, yardımcı ve bitkiye benzettikleri tespit edilmiştir. Burada katılımcılar daha çok ebeğin anne ve bebeğe yardım konusunu gündeme almışlardır. Nitekim Ö43 bu durumu “Benim için ebe yoldaş gibidir. Çünkü kadın olarak hayatı boyunca yaşadığı sağlık ve mental açıdan fikir danışabileceği ve durumlarına karşı öngöründe bulunabilecek yol arkadaşıdır” şeklinde ifade ederken Ö15 ise “Benim için ebe su gibidir. Çünkü yaşam olanağını artırır” şeklinde düşüncelerini dile getirmiştir. Ebe adaylarının “ebe” kavramına yönelik metaforlarına ilişkin kelime bulutu Resim 1’de gösterilmiştir.

Ebelik Mesleği Kavramına İlişkin Metaforlar

89 öğrenci tarafından ebelik mesleğine ilişkin geliştirilen 53 farklı metafor kullanılmıştır. Üretilen ebelik mesleği metaforları Tablo 4’te gösterilmiştir. Tablo 4’te üretilen metaforların ifade edilme sıklığı 1 ile 6 arasında değişmekte ve en çok üretilen beş metaforun Öğretmenlik (6), Güneş (6), Annelik (6), Ağaç (5) ve Melek (4) olduğu tespit edilmiştir. Bu metaforlar dışında Mum (3), Su (3), Meşale (3), Kurtarıcı (3),

Ay (2), Okyanus (2), Yönetici (2), İlyardımcı (2), ışık (2) ve Duvar (2) metaforları birden fazla kişi tarafından üretilmiştir.



Resim 1. Ebe adaylarının “ebe” kavramına yönelik metaforlarına ilişkin kelime bulutu

Ebelik bölümü öğrencilerinin ebelik mesleğine ilişkin metaforları çok kapsamlıdır. Bu nedenle metaforlar için yedi ayrı tema oluşturulmuştur. Tablo 5’te ebelik mesleğine ilişkin metaforlar tematik olarak gösterilmiştir.

Ebelik mesleğine ilişkin metaforlar “yol gösteren”, “spirüel”, “ihtiyaç duyulan”, “kadim”, “çok yönlü”, “yönetici ve koruyucu” ve “gelecek vadeden” şeklinde yedi kavramsal tema altında toplanmıştır. Ebe adaylarının en fazla yoğunlaştığı tema “yol gösteren” temasıdır. Öğrencilerin %28,1’i ebelik mesleğinin hastalara yol gösteren, eğiten ve aydınlatan yönünü ön plana çıkarmışlardır. Aşağıda ebelik mesleğini yol gösteren ve aydınlatan şekilde gören kullanımlardan bazıları verilmiştir.

Ö71: “Benim için ebelik mesleği öğretmenlik gibidir. Çünkü annelere yeni doğan hakkında bilgi verir.”

Ö16: “Benim için ebelik mesleği güneş gibidir. Çünkü hem ısıtır hem aydınlatır hem de iyileştirir.”

Ö27: “Benim için ebelik mesleği mum gibidir. Çünkü ona ihtiyaç duyduğum anda etrafına ışık saçar.”

Ebe adaylarının ebelik mesleğini tanımlarken kullandıkları benzetmelerin yoğunlaştığı ikinci tema ‘spiritüel’ (%19.1) temasıdır. Öğrenciler burada ebelik mesleğinin manevi ve kutsal yönü ön plana çıkarılmaktadır. Ebe adayları mesleğin spiritüel yönünü annelik, melek, ilk dokunuş, mucize, yağmur, çiftçilik, doğa ana, rahmet ve cami gibi metaforlar üzerinden açıklamışlardır. Aşağıda ebelik mesleğinin spiritüel

yönünü ön plana çıkararak kullanımlardan bazıları verilmiştir.

Ö5: “Benim için ebelik mesleği melek gibidir. Çünkü kutsal bir meslek.”

Ö9: “Benim için ebelik mesleği annelik gibidir. Çünkü şefkat, merhamet ve vicdan gerektirir.”

Ö73: “Benim için ebelik mesleği mucize gibidir. Çünkü bir doktor hayat kurtarıırken bir ebe yeni bir insanın başlangıcıdır.”

Tablo 4. Öğrencilerin ebelik mesleğine ilişkin ürettikleri metaforlar

Metafor	f	Metafor	f	Metafor	f
Öğretmenlik	6	Cerrahlık	1	Kitap	1
Güneş	6	Ufuk	1	Uzun yol	1
Annelik	6	Kelebek	1	Doğa	1
Ağaç	5	Mucize	1	Sanat	1
Melek	4	Baston	1	Danışman	1
Mum	3	Korkuluk	1	Ebeveyn	1
Su	3	Yağmur	1	Anne desteği	1
Meşale	3	Anne yardımcısı	1	Sınav	1
Kurtarıcı	3	Güvenlik	1	Altın bilezik	1
Ay	2	Çiftçilik	1	Rahmet	1
Okyanus	2	Papatya	1	Nar	1
Yönetici	2	Pusula	1	Matruşka	1
İlkyardım	2	İnşaat temeli	1	Bahçıvan	1
Işık	2	Doğa ana	1	Sonsuzluk	1
Duvar	2	Dört kollu çizgi film karakteri	1	Hemşirelik	1
Banka	1	Makine	1	Albüm	1
Aslan	1	Toprak	1	Cami	1
İlk dokunuş	1	Direk	1		

Tablo 5’e göz atıldığında öğrencilerin bir kısmının ebelik mesleğini tanımlarken “ihtiyaç duyulan” (%15,7) benzetmeleri kullandıkları görülmektedir. Burada öne çıkan en temel metaforlar “ilk yardım” ve “duvar” benzetmesidir. Öğrenciler burada ebelik mesleğini olmazsa olmaz meslekler arasında görüp insanların temel ihtiyaç duyduğu bir alan olarak görmektedirler. Ayrıca hastaları destekleyen ve onların yanında olan bir meslek olanak da görmektedirler. Örneğin Ö31 bu durumu şu şekilde ifade etmiştir: “Benim için ebelik mesleği ilkyardım gibidir. Çünkü her an ihtiyaç duyulan bir alandan ibarettir”. Ayrıca ebe adayları baston, anne yardımcısı, dört kollu çizgi film karakteri, makine, toprak, direk, doğa, ebeveyn, anne desteği ve bahçıvan metaforlarını da kullanmışlardır. Örneğin Ö2, “Benim için ebelik mesleği baston gibidir. Çünkü anneye ihtiyacı duyduğu her anda destek verebilendir” şeklinde ifade etmiştir.

Araştırmaya katılan bazı öğrenciler ise ebelik mesleğinin “kadim” (%13,5) olma yönüne işaret etmişlerdir. Burada öğrenciler ebelik mesleğinin eski ve ezeli oluşuna işarette bulunmaktadır. Bu tema altında en fazla “ağaç” metaforunu kullanmışlardır. Ö82 kodlu öğrenci de bu durum “Benim için ebelik mesleği ağaç gibidir. Çünkü yıllarca devam eden kutsal ve çok güçlü. Gölgesinde birçok canlı barınabilir ve fayda sağlar” şeklinde ifade bulmuştur. Ebe adayları kadim teması altında su, kelebek, inşaat temeli, sonsuzluk ve papatya benzetmelerini kullanmışlardır. Aşağıda bu kullanımlardan bazıları verilmiştir.

Ö55: “Benim için ebelik mesleği su gibidir. Çünkü insanların yaşamak için nasıl suya ihtiyaç duyuluyorsa su olmadan yaşamıyorsa bu meslekte olmadan insanlığın devamı olmaz.”

Ö76: “Benim için ebelik mesleği sonsuzluk gibidir. Çünkü insanlar var oldukça var olacaktır.”

Ebe adaylarının yoğunlaştığı temalardan biri “çok yönlü” (%12,4) temasıdır. Ebe adayları ebelik mesleğinin çok yönlülüğünü ve birden fazla yönüne dikkat çekmişlerdir. Ebelik mesleğinin çok yönlülüğüne dikkat çeken öğrencilerin kullanmış oldukları bazı metaforlar gerekçesi ile aşağıda ifade edilmiştir:

Ö85: “Benim için ebelik mesleği okyanus gibidir. Çünkü içinde sonsuz bilgi ve beceri barındırır.”

Ö61: “Benim için ebelik mesleği matruşka gibidir. Çünkü içini açtığımda daha küçük ve daha derinde daha çok güzellikler çıkmaktadır.”

Ebelik bölümü öğrencilerinin mesleğe ilişkin kullanmış oldukları benzetmelerin en az yoğunlaştığı temalar “yönetici ve koruyucu” (%9,0) ve “gelecek vadeden” (%2,2) temalarıdır. Ebelik mesleğini yönetici ve koruyucu olarak gören öğrenciler kurtarıcı, yönetici, aslan, güvenlik ve korkuluk metaforları kullanmışlardır. Bu tema kapsamında kullanılan bazı metaforlar gerekçesi ile aşağıda ifade edilmiştir:

Ö59: “Benim için ebelik mesleği kurtarıcı gibidir. Çünkü anne ve bebeğin hayatı %90 ona bağlıdır.”

Ö41: “Benim için ebelik mesleği yönetici gibidir. Çünkü tüm doğum eylemini yönetir.”

Ö77: “Benim için ebelik mesleği güvenlik gibidir. Çünkü doğum esnasında oluşabilecek herhangi bir durumda müdahale eder.”

Gelecek vadeden teması ise daha çok ebelik mesleğinin iş garantisine ve parlak geleceğine bağlanmaktadır. Bu tema

altında öğrenciler; altın bilezik ve banka metaforları kullanmışlardır:

Ö68: “Benim için ebelik mesleği altın bilezik gibidir. Çünkü mesleği kimseye beni muhtaç etmeyecektir.”

Ö36: “Benim için ebelik mesleği banka gibidir. Çünkü atası rahatır.”

Tablo 5. Öğrencilerin ebelik mesleğine yönelik sahip oldukları metafor temaları

Temalar	Metaforlar	Metafor Frekansı (f)	Metafor Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yol Gösteren	Öğretmenlik (6), Güneş (6), Mum (3), Meşale (3), Ay (2), Işık (2), Pusula (1), Danışman (1), Ufuk (1)	25	9	28.1
Spiritüel	Annelik (6), Melek (4), İlk dokunuş (1), Mucize (1), Yağmur (1), Çiftçilik (1), Doğa ana (1), Rahmet (1) Cami (1)	17	9	19.1
İhtiyaç Duyulan	İlkyardım (2), Duvar (2), Baston (1), Anne yardımcısı (1), Makine (1), Dört kollu çizgi film karakteri (1), Toprak (1), Direk (1), Doğa (1), Ebeveyn (1), Anne desteği (1), Bahçıvan (1)	14	12	15.7
Kadim	Ağaç (5), Su (3), Kelebek (1), İnşaat temeli (1), Sonsuzluk (1), Papatya (1)	12	6	13.5
Çok Yönlü	Okyanus (2), Cerrahlik (1), Kitap (1), Uzun yol (1), Sanat (1), Sınav (1), Nar (1), Matruşka (1), Hemşirelik (1), Albüm (1)	11	10	12.4
Yönetici ve Korucuyu	Kurtarıcı (3), Yönetici (2), Aslan (1), Güvenlik (1), Korkuluk (1)	8	5	9.0
Gelecek Vadeden	Banka (1), Altın bilezik (1)	2	2	2.2
TOPLAM		89	53	100

Ebe adaylarının “ebelik mesleğine” yönelik metaforlarına ilişkin kelime bulutu Resim 2’de gösterilmiştir.



Resim 2. Ebe adaylarının “ebelik mesleğine” yönelik metaforlarına ilişkin kelime bulutu

Tartışma

Metafor yoluyla bireyler nesne ve olguları anlamaya çalışırlar. Ebeliği anlamaya yönelik de çeşitli metaforlar üretilebilmektedir. Hatta ebelik başka olguları anlamlandırabilmek adına metafor nesnesine dönüşebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında ebelik ile ilgili ilk metafor “Sokrates’in bir ebe olduğunu düşünün” olarak Platon’un Theaetetus’unda kullanılmıştır. Annesi de ebe olan Sokrates, insanları etrafına toplayarak ebelik sanatını uyguladığını ve onların düşüncelerini serbest bırakarak bilgiyi ortaya çıkardığını söylemiştir (26).

Bu çalışmada da geleceğin sağlık profesyonelleri olacak ebelik bölümü öğrencilerinin “ebe” ve “ebelik mesleği” algılarının metaforlar ile incelenmesi amaçlanmıştır. Metaforlar, tasvir ettikleri anlamın anlaşılmasında bir köprü görevi göreyerek uygun müdahalelerin belirlenmesini kolaylaştırmaktadır (27).

Araştırmaya katılan öğrencilerin ebe kavramını açıklarken çok sayıda metafora ihtiyaç duydukları görülmüştür. Ebe metaforları “kutsal”, “ailenin bir üyesi”, “rehber”, “güçlü”, “yardımcı”, “çok yönlü” şeklinde altı kavramsal tema altında toplanmıştır. Uçan Yamaç ve Çetinkaya (2021)’nin ebelik öğrencileri üzerinde yaptığı çalışmada öğrencilerin %25.6’sı ebelik mesleğinin çok kutsal bir meslek olduğunu ifade etmişlerdir (28). Ulrich (2004) tarafından öğrenci ebelerin ilk doğum öykülerinin incelendiği çalışmada öğrenci ebeler ellerini yeni hayatların kutsal yuvaları olarak tanımlamışlardır. Ayrıca, öğrenciler rollerini, kendi gücüyle doğum yapan kadına hizmet olarak görmüşlerdir (29).

Yapılan bir çalışmada, kadınların yaklaşık yarısı ebelerini profesyonellerden çok ailelerine veya arkadaşlarına benzetmişlerdir. “..... orada daha önce hiç tanışmadığım bir arkadaşımın olması gibiydi” şeklinde ifade etmişlerdir. Bu durum ebelik öğrencilerinin ebe’yi ailenin bir üyesi olarak görmesi metaforunu desteklemektedir (30).

Hughes ve arkadaşları (2011) öğrenci ebelerin deneyimlediği iyi ve kötü uygulama için bir metafor olarak “*rehberlik eden eller ve kontrol eden eller vardır*” şeklindeki bir öğrenci alıntısında geçmektedir (31). Çalışmanın sonuçlarında araştırmamızda geçen rehber alt temasına vurgu yapılmaktadır. Saha çalışan ebelerin öğrenci ebelere rehberlik ettiğini göstermektedir.

Ebelik uygulamaları, gebe kadınların genel refahını sürdürmek için üstlenilen çok çeşitli bakım faaliyetlerini kapsar. Bu, kadınlara antenatal, intrapartum ve postpartum dönemlerde sürekli destek verilmesini, doğumların yürütülmesinden, yenidoğanların bakımından, gebelik ve doğum komplikasyonlarının önlenmesinden ve yönetilmesinden sorumlu olmayı içerir (32). Bu durum öğrencilerin ebe ve ebelik mesleği metaforunu çok yönlü olarak algılamalarının nedeni olarak açıklanabilir. Ebelik sadece doğumla, gebelikle sınırlı değildir. Kadını merkeze alır ve onunla ilgili olan bütün alanları kapsar.

Araştırmaya katılan öğrenciler “ebelik mesleği”ni ise “yol gösteren”, “spiritüel”, “ihtiyaç duyulan”, “kadim”, “çok yönlü”, “yönetici ve koruyucu”, “gelecek vadeden” şeklinde yedi tema altında açıklamışlardır. Kadınlıkla birlikte olmak, ebelik felsefesi ve pratiğinin temel ilkelerinden biridir. Dünyanın dört bir yanındaki önde gelen ebelik meslek kuruluşlarının açıklamaları, kadınlarla ortaklaşa çalışmanın ve kadın merkezli bakım sağlamanın önemine atıfta bulunmaktadır (33,34,35). Hunter (2002) çalışmasında kadınlıkla birlikte atfettiği ebelik mesleği ile ilgili bir dizi özellik geliştirmiştir. Bu özellikler bilgi ve profesyonel uzmanlık, duyarlılık, kişisel ilgi, bakım, destek ve rehberlik, tavsiye ve bilgi, güvenilir bir rehber’dir (14). Ebelik mesleği; gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde anne ve bebeğe destek sağlayan, bakım ve danışmanlık içeren bir meslektir. Bu süreçler içerisinde kadınlarla beraber olan yol gösteren kişiler ebelerdir. Mesleğin içinde barındırdığı yol göstericilik metaforu kadınlara, ailelerine danışmanlık, rehberlik yapmasından gelmektedir. Ebe adaylarının mesleği tanımlarken yoğunlaştıkları temalardan biri de “spiritüel” benzetmesidir. Crowther ve Hall (2015) maneviyatı doğumun özü olarak görmektedir (36). Doğum anının kadınlar, sağlık çalışanları ve aileler için son derece anlamlı bir zaman olduğuna şüphe yoktur. Bu bağlamda spiritüellik ile ebelik mesleği arasındaki bağlantı bariz görülmektedir. Doğum olağanüstü boyutlarda yaşanan bir hadisedir. Doğum esnasında annenin yanında olan ebe, rutinin dışında ve doğum anında açığa çıkan spiritüel enerjiye şahit olur (37). Gaskin (2010) yazdığı kitapta spiritüel ebelik “*her doğumun peygamberlerin doğumu kadar kutsal olduğunu kabul eder. Ebelerin işi hem anne hem de çocuğun doğum kanalından canlı ve iyi bir şekilde geçmesi için elinden gelenin en iyisini yapmak ve doğumun kutsallığının korunmasını görmektir*” şeklinde ifade edilir. Ayrıca çalışmada spiritüelite ebelik mesleğinin en önemli araçlarından biri olarak görülmüştür.

Ebelik mesleği yazılı tarihin en eski mesleklerinden biridir (9,13,38) ve bu durum başlangıcı geçmişin derinliklerinde

bulunan anlamı taşıyan kadim bir meslek olduğunu göstermektedir. Bu durum ebelik öğrencilerinin mesleği kadim olarak görmesi metaforunu desteklemektedir. Ebelik mesleğinin kadim olma durumunun kanıtları mitlerde, metinlerde ve sözlü geleneklerde anlatılmıştır. Dolayısıyla bir meslek olarak ebelik tarih boyunca tüm kültürlerde toplumsal bir rol üstlenmektedir (39).

Ebelik mesleği anne ve bebek sağlığını geliştirmede temel bir disiplin olduğu için öğrencilerin ebe ve ebelik mesleği algıları oldukça önemlidir. Bundan sonraki çalışmalarda ebelik mesleğini icra eden ebelerinde metaforlar yoluyla kendilerine ve mesleklerine dönük algı ve tutumları belirlenebilir. Ebelik sürecinde yer alan hastalar ve aileleri, hekimler ve diğer sağlık personelleri ile benzer çalışmalar yürütülerek ebe ve ebelik mesleğine yönelik geniş bir bakış açısının belirlenmesi sağlanabilir.

Etik onam: Araştırma için Mardin Artuklu Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu’ndan (08.09.2021 tarih ve 2021/8-7) etik onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: H.A, Y.Y.

Literatür Tarama: Y.Y., H.A.

Tasarım: H.A., Y.Y.

Veri toplama: Y.Y.

Analiz ve yorum: H.A.

Makale yazımı: Y.Y., H.A.

Eleştirel incelenmesi: Y.Y., H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. MacDonald ME. The biopolitics of maternal mortality: Anthropological observations from the Women Deliver Conference in Kuala Lumpur. Somatosphere. 2013 [cited 17 December 2022]. Available from: <http://somatosphere.net/2013/the-biopolitics-of-maternal-mortality-anthropological-observations-from-the-women-deliver-conference-in-kuala-lumpur.html/>.
2. Filippi V, Ronsmans C, Campbell OM, Graham WJ, Mills A, Borghi J, et al. Maternal health in poor countries: the broader context and a call for action. Lancet. 2006;368:1535-41.
3. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. Lancet. 2006;368:1189-200.
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Maternal, newborn, child and adolescent health [cited 21 Aug 2022]. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/mothers/en/.
5. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Recommendations to improve preconception health and health care—United States: A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. MMWR. 2006;55(RR-06):1-23.
6. Homer CS, Friberg IK, Dias MA, ten Hoop-Bender P, Sandall J, et al. The projected effect of scaling up midwifery. Lancet. 2014;384(9948):1146-1157.
7. Borrelli SE. What is a good midwife? Insights from the literature. Midwifery. 2014;30(1):3-10.

8. Fullerton JT, Thompson JB, Severino R; International Confederation of Midwives. The International Confederation of Midwives essential competencies for basic midwifery practice. an update study: 2009-2010. *Midwifery*. 2011;27(4):399-408.
9. Barrett Litoff J. The midwife throughout history. *J Nurse Midwifery*. 1982;27 (6):3–11.
10. Lay M. *The Rhetoric of Midwifery: Gender, Knowledge, & Power*. 1st press. Rutgers University Press. New Brunswick, USA; 2000.
11. Graf LA. The Midwife’s Tale: An Oral History from Handywoman to Professional Midwife. *Journal of Human Lactation*. 1995;11(3):238-239.
12. Marland H, Rafferty AM. *Midwives Society and Childbirth: Debates and Controversies in the Modern Period*. London: Routledge; 2014.
13. Fahy K. Being a midwife or doing midwifery? *Aust Coll Midwives Incorporated J*. 1998;11(2):11–16.
14. Hunter L: An interpretive exploration of the meaning of being with women during birth for midwives. Doctoral Thesis, San Diego: University of San Diego, 2003.
15. Jordan R, Farley CL. The confidence to practice midwifery: preceptor influence on student self-efficacy. *J Midwifery Women’s Health*. 2008;53(5):413–420.
16. International Confederation of Midwives [homepage on the Internet]. International definition of the midwife; 2017 [cited 28 Oct 2022]. Available from: https://www.international-midwives.org/assets/files/definitions-files/2018/06/engdefinition_of_the_midwife-2017.pdf
17. Kahraman A, Aytekin MŞ, Alparslan Ö. Ebelik Bölümü Öğrencilerinin Doğum Eylemine Yönelik Metaforik Algıları. *Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021; 4(3), 204-212.
18. Tasdemir R, Cihan OF. Anatomy in the Minds of Health Sciences Undergraduates: A Metaphor Analysis. *Research Square*. 2022. doi.org/10.21203/rs.3.rs-2116324/v1.
19. Durmaz A, Boylu İ. Ebelik ve Diğer Üniversite Öğrencilerinin “Ebe” Kavramına İlişkin İleri Sürdükleri Metaforlar. 1. Uluslararası Anadolu Ebeler Derneği Kongresi, Eskişehir, Türkiye. 20-22 Kasım 2020, ss.1.
20. Aristoteles. *Poetika* (Çev. İ Tunalı). İstanbul: Remzi Kitabevi, 2008.
21. Lakoff G, Johnson M. *Metaforlar hayat, anlam ve dil* (Çev. GY Demir). İstanbul: Paradigma Yayınları, 2005.
22. Goodman N. *Ay aydınlığı olarak eğretilme* (Çev. MH Doğan). *Kitaplık*, 2003: 65, 71-74.
23. Pawlowski DR, Badzinski DM, Mitchell N. Effects of metaphors on children’s comprehension and perception of print advertisements. *Journal of Advertising*. 1998; 27(2): 83-98.
24. Nesterova S: *Mevlana’nın mesnevi isimli eserinde metaforik anlatımın metafizik boyutu*. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2011.
25. Yıldırım A, Şimşek H. *Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri*. Ankara: Seçkin Yayınları, 2013.
26. Molander, B. *Socratic Dialogue: On Dialogue and Discussion in the Formation of Knowledge*. Göranson B, Florin M. (eds) *Artificial Intelligence, Culture and Language: On Education and Work*. The Springer Series on Artificial Intelligence and Society. Springer, London.1990
27. Carpenter J. Metaphors in qualitative research: shedding light or casting shadows? *Research in Nursing and Health*. 2008; 31(3): 274–282.
28. Ucan Yamac S, Cetinkaya E. Factors Affecting the Career Choice of Midwifery Students during the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Study. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*. 2021; 9(3): 2905-2913.
29. Ulrich S. First birth stories of student midwives: keys to professional affective socialization. *Journal of Midwifery and Women’s Health*. 2004;49(5):390-397.
30. Menage D, Bailey E, Lees S, Coad J. Women’s lived experience of compassionate midwifery: Human and professional. *Midwifery*. 2020; 85:102662.
31. Hughes AJ, Fraser DM. "There are guiding hands and there are controlling hands": student midwives experience of mentorship in the UK. *Midwifery*. 2011;27(4):477-483.
32. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD003766
33. CAM [homepage on the Internet]. Canadian Association of Midwives Mission and Vision [cited 21 Aug 2022]. Available from: <https://canadianmidwives.org/wp-content/uploads/2019/05/Strategic-Objectives-2019-2021-v5.pdf>
34. ACNM [homepage on the Internet]. Philosophy of the American College of Nurse-Midwives [cited 21 Aug 2022]. Available from: <https://www.midwife.org/ACNM-Library?bid=59&rec=49&cat=2&button=Search>
35. RCM [homepage on the Internet]. High quality midwifery care. London: Royal College of Midwives [cited 21 Aug 2022]. Available from: <https://www.rcm.org.uk/media/2354/high-quality-midwifery-care.pdf>
36. Crowther S, Hall J. Spirituality and spiritual care in and around childbirth. *Women and Birth*. 2015; 28(2):173-178.
37. Gaskin IM. *Spiritüel ebelik* (Çev. Ed. SD Yılmaz, ŞG Sürücü). Ankara: Akademisyen Kitapevi, 2020.
38. Grant JM. The oldest profession. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109(11):xv– xvi.
39. Doherty ME. Midwifery care: reflections of midwifery clients. *The Journal of Perinatal Education*. 2010;19(4): 41-51.

Evaluation of the Clinical and Demographic Characteristics of Patients aged 65 and Over Who Applied to the Physiotherapy and Rehabilitation Outpatient Clinic

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Başvuran 65 Yaş ve Üzeri Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Veysel DELEN¹ , Server İLTER² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study is to evaluate the clinical and demographic characteristics of geriatric patients aged 65 and over who presented at the physical medicine and rehabilitation polyclinic of university hospital.

Materials and Methods: The study was conducted in the physical medicine and rehabilitation (PMR) department of Harran University Hospital. In the study, the records of geriatric patients aged 65 and over who presented at the PMR polyclinic in the first 10 months of 2022 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics and diagnoses of patients in the geriatric age group were examined.

Results: A total of 759 people were included in the study, 546 of whom were women (71.9%) and 213 of them (28.1%) were men aged 65 and over. The mean age of the patients was 72.3±6 (65-98) years. The mean age of men was 71.6±5 (65-89) and the mean age of women was 72.6±6 (65-98), and there was no significant difference between the mean ages of both groups ($p>0.05$). When the diagnosis groups of the patients were examined according to gender, degenerative diseases were determined most (23.9%) followed by joint pain diseases (22.5%) in males. In female patients, the highest rate was observed to be degenerative diseases at 25.5% followed by osteoporosis at 24.2%. In the patient group as a whole, degenerative diseases were seen most often at 25.0% followed by osteoporosis at 19.9%.

Conclusions: We observed that the most common diagnoses of the older adult patients who presented at our PMR polyclinic, the most frequent were degenerative diseases and osteoporosis, followed by other diagnoses. To reduce pain and disability in patients, it is important that protective measures are taken against the risk factors that can worsen the clinical condition of the disease in older adults. Nevertheless, we think that there is a need for multicenter clinical studies with wider patient participation related to the prevalence of musculoskeletal diseases in elderly individuals.

Key Words: Aging, Geriatrics, Gonarthrosis, Osteoporosis, Pain

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı bir üniversitesi hastanesindeki fiziksel tıp ve rehabilitasyon kliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri geriyatrik hastaların klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışma Harran Üniversitesi Hastanesi fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR) bölümünde yapıldı. Çalışmada 2022 yılının ilk 10 ayında FTR polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri geriyatrik hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Geriyatri yaş grubundaki hastaların aldıkları tanılar ve demografik özellikleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 65 yaş ve üstü hastaların 546'sı kadın (% 71,9) ve 213'ü erkek (% 28,1) olmak üzere toplamda 759 kişiydi. Cinsiyet dağılımına göre bakıldığında gruplar arasında kadın hastaların erkek hastalara göre belirgin bir oranda daha fazla gözükmekteydi. Hastaların yaş ortalaması 72,3±6 (65-98) yıl olarak tespit edildi. Erkeklerin yaş ortalaması 71,6±5 (65-89) kadınların yaş ortalaması 72,6±6 (65-98) olup her iki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların cinsiyete göre hastalık tanı grubu incelendiğinde, erkeklerde en sık dejeneratif hastalıklar %23,9, ikinci sıklıkta eklem ağrıları hastalıkları %22,5 olduğu görüldü. Kadınlarda ise dejeneratif hastalıklar %25,5 yine en sık olup ikinci sıklıkta ise osteoporoz % 24,2 olarak gözlemlendi. Bütün cinsiyet gruplarının toplamında en sık görülen dejeneratif hastalıklar %25,0 olup ikinci sıklıkta da osteoporoz %19,9 olarak saptandı.

Sonuç: FTR polikliniğimize başvuran geriyatrik hastalara konulan tanılar arasında en sık dejeneratif hastalıklar ve osteoporoz tanılarının olduğu, diğer tanılarında bu hastalık gruplarını takip ettiğini gözlemledik. Yaşlı bireylerde hastalığın kliniğini artırabilecek risk faktörleri için koruyucu önlemlerin alınması, hastalarda ağrı ve sakatlığı azaltmada önemlidir. Bununla birlikte yaşlı bireylerle ilgili kas-iskelet sistemi hastalıklarının prevalansı ile alakalı hasta katılımın daha geniş olduğu ve multi merkezli yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yaşlılık, Geriyatri, Gonartroz, Osteoporoz, Ağrı

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Veysel DELEN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: veyseldelen@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 02.03.2023

Accepted / Kabul tarihi: 30.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1258991

Bu çalışma 17 Aralık - 18 Aralık 2022 tarihlerinde on-line olarak yapılan 7.Uluslararası Sağlıklı Yaşam kongresinde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Introduction

The increasing age of the global population represents the most important medical and social problem throughout the world in a demographic respect. The World Health Organization (WHO) defined the definition of healthy aging as the process of developing and maintaining the functional ability that provides well-being in older ages. Although ageing is defined as the process which starts at birth and continues until death, old age is defined as the chronological period of 65 years and over. The concept of old age is the advanced age stage of the life cycle and is seen as the period when the effects of ageing become more evident. In addition to functional deficiencies and health problems in this period, there is an increase in accompanying chronic diseases (1,2).

Throughout the world people have been increasingly living for longer in recent years. It is currently expected that most people will have life expectancy of more than 60 years. Every country in the world is experiencing growth based on both the size and proportion of older people in the population. According to WHO, by 2030, 1 in 6 people in the world will be 60 years or older. Currently, the share of the population aged 60 and over will increase from 1 billion to 1.4 billion in 2020. By 2050, the world's population of people aged 60 and over will double (2.1 billion). Between 2020 and 2050, the number of people aged 80 and over is expected to triple to reach 426 million (3).

Together with ageing, an increase is seen in some chronic diseases. Among the frequently seen conditions in the musculoskeletal system, diseases such as osteoporosis and osteoarthritis with low back, back, and neck pain increase with ageing and pains are reported in joint regions associated with these diseases. The probability of experiencing several disease conditions at the same time also increases as people age.

The aim of this study was to determine what proportion of all presentations at the Physical Medicine and Rehabilitation (PMR) polyclinic of a university hospital comprised patients aged ≥ 65 years, and which diseases were more common in this age group.

Materials and Methods

The study was carried out in the PMR department of Harran University Hospital. A retrospective examination was made of the records of geriatric patients aged ≥ 65 years who presented at the PMR polyclinic of a university hospital between 1 January and 1 November 2022. The diagnoses and demographic characteristics of the patients in this age group were examined. During the defined study period, a total of 8302 patients presented and were examined in the PMR polyclinic, comprising 916 aged < 18 years, 6358 aged 18-64 years, and 1032 aged ≥ 65 years. The older adults aged ≥ 65 years constituted 12.4% of the total number of patients examined in the polyclinic. As there were patients who had presented at more than once at

the polyclinic, repeated presentations were discounted and thus for the evaluations of this study, the data in the files of 759 older adult patients were retrospectively examined. The patients were separated into two groups according to gender and within those groups into four age groups of first group 65-69 years, second group 70-74 years, third group 75-79 years, and fourth group ≥ 80 years.

Approval was obtained from the Harran University Clinical Research Ethics Committee before the study. (Date: 28.11.2022, Decision no: HRU/22-23-07). The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

All parameters obtained from the study were recorded in the SPSS (Statistical Package for Social Science for Windows version 22.0 SPSS, Chicago, IL, USA) program and analyzed. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Conformity of continuous variables to normal distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. Demographic characteristics such as diagnosis, age and gender were evaluated and reported as median (min-max) values. In statistical analyses, $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results

A total of 759 patients aged ≥ 65 years, 213 (28.1%) male and 546 (71.9%) female, were evaluated in the study. The mean age of whole patient group was determined to be 72.3 ± 6 years (65-98) for females 72.6 ± 5 years (65-98) and for males 71.6 ± 5 (65-89). No significant was determined between the two groups in respect of mean age ($p > 0.05$). When the patients were examined according to age groups, of the male patients, 42.3% were in the 65-69 years age group, followed by 31.0% in the 70-74 years group. Of the female patients, 37.4% were in the 65-69 years age group, followed by 32.1% in the 70-74 years group. From the total patient group, 38.7% were in the 65-69 years age group, followed by 31.8% in the 70-74 years group. The distribution of the patients by gender and age groups is given in Table 1.

When the diagnosis groups of the patients were examined according to gender, degenerative diseases were determined most (23.9%) followed by joint pain diseases (22.5%) in males. In female patients, the highest rate was observed to be degenerative diseases at 25.5% followed by osteoporosis at 24.2%. In the patient group as a whole, degenerative diseases were seen most often at 25.0% followed by osteoporosis at 19.9%. When the disease diagnoses were examined according to age groups, osteoporosis was determined most often in the 80-100 years age group, followed by degenerative diseases. In all the other age groups, degenerative diseases were most frequent, followed by osteoporosis. The distribution of the diagnosis groups of the patients according to gender and age groups is shown in Table 2.

According to the diagnoses of the patients, in males, joint pains were determined most often at the rate of 24.4%, accompanying low back pain at 13.6% and gonarthrosis at 10.3%. In female patients, osteoporosis was seen most often at 24.0% as gonarthrosis at 19.0% and joint pains at

17.6%. In the whole patient group, osteoporosis was determined most often at 19.8% followed by joint pain at 19.5% and gonarthrosis at 16.6%. The distribution of the diagnoses of the patients is shown in Table 3.

Table 1. Distribution of Patients by Age Groups and Gender

		Age (Year)				Total	
		65-69	70-74	75-79	80-100		
Gender	Male	Number (n)	90	66	35	22	213
		Percentage (%)	11,9	8,7	4,6	2,9	28,1
	Female	Number (n)	204	175	97	70	546
		Percentage (%)	26,9	23,1	12,8	9,2	71,9
Total		Number (n)	294	241	132	92	759
		Percentage (%)	38,7	31,8	17,4	2,1	100,0

Table 2. Distribution of Disease Groups by Gender Groups of the Patients

Disease Group	Gender				Total	
	Male		Female		Number (n)	Percentage (%)
	Number (n)	Percentage (%)	Number (n)	Percentage (%)		
Degenerative Diseases	51	23,9	139	25,5	190	25,0
Osteoporosis	19	8,9	132	24,2	151	19,9
Rheumatic Diseases	1	0,5	15	2,7	16	2,1
Orthopedic Diseases	3	1,4	8	1,5	11	1,4
Neurological Diseases	33	15,5	66	12,1	99	13,0
Spinal Diseases*	39	18,3	66	12,1	105	13,8
Soft Tissue Diseases	19	8,9	38	7,0	57	7,5
Joint Pains	48	22,5	82	15,0	130	17,1
Total	213	100,0	546	100,0	759	100,0

*Diseases other than degenerative and inflammatory diseases involving the spine

Table 3. Distribution of Patients by Diagnosis

Disease	Gender				Total	
	Male		Female		Number (n)	Percentage (%)
	Number (n)	Percentage (%)	Number (n)	Percentage (%)		
Gonarthrosis	22	10,3	104	19,0	126	16,6
Osteoporosis	19	8,9	131	24,0	150	19,8
Lumbar Disc Herniation	25	11,7	25	4,6	50	6,6
Cervical Disc Herniation	4	1,9	0	0,0	4	0,5
Polyneuropathy	12	5,6	44	8,1	56	7,4
Fibromyalgia	0	0,0	1	0,2	1	0,1
Rheumatoid Arthritis	1	0,5	15	2,7	16	2,1
Myalgia	2	0,9	5	0,9	7	0,9
Neck Pain	6	2,8	13	2,4	19	2,5
Backache	29	13,6	54	9,9	83	10,9
Spinal Stenosis	3	1,4	4	0,7	7	0,9
Joint Pain	52	24,4	96	17,6	148	19,5
Shoulder Pain	15	7,0	22	4,0	37	4,9
Hip Pain	0	0,0	5	0,9	5	0,7
Meniscus Tear	1	0,5	4	0,7	5	0,7
Carpal Tunnel Syndrome	1	0,5	3	0,5	4	0,5
Nerve Injury	2	0,9	3	0,5	5	0,7
Hemiplegia	18	8,5	14	2,6	32	4,2
Paraplegia	1	0,5	2	0,4	3	0,4
Parkinson's Disease	0	0,0	1	0,2	1	0,1
Total	213	100,0	546	100,0	759	100,0

Discussion

In our study, we observed that the most common diagnosis of joint pain in male patients and osteoporosis in female patients. In the whole patient group, osteoporosis was determined most often followed by joint pain and gonarthrosis. The study sample of the total 759 patients aged ≥ 65 years comprised 71.9% females and 28.1% males. The average age of the whole group was 72.3 ± 6 years (65-98), as mean 71.6 ± 5 (65-89) in males and 72.6 ± 5 years (65-98) in female.

In a multicentre study by Doğan et al., 820 patients aged ≥ 65 years were investigate and the average age was seen to be 71.7 ± 6 years (65-91). Although the gender distribution was seen to be 69.6% females and 30.4% males, no significant difference was between genders according to age distribution (4). Similarly, in our study, no significant difference was determined between males and females in terms of age distribution.

As throughout the world in general, there is an increasing ageing population in Turkey. According to the data of the Turkish Statistics Institute, the population aged ≥ 65 years was 7.1% of the total population in 2007 and this rate had increased to 9.5% by 31 December 2020. The number of older adults has increased with increased life expectancy. Together with increased life expectancy, there has also been an increase in the risk of significant health problems affecting the health and well-being of older adults (5, 6).

In this study, patients were separated into 4 age groups. The largest age group was 65-69 years, which included 38.7% of the total patients, followed by 31.8% in the 70-74 years age group. Thus it was observed that the majority of the patients were aged 65-74 years, with 70.5% of the total patients in these two age ranges. In a previous study in Turkey of patients aged ≥ 65 years, the high rate of 76.4% of the patients were in the age range of 65-70 years (7). In another study that evaluated patients aged ≥ 60 years, 33.5% were determined in the 60-64 years age group, followed by 31.0% in the 65-69 years group (8). If the patients in that study had been evaluated as >65 years, the age range in which the patients appeared most often would have been the 65-69 age group and the majority of the patients would have been seen to be aged 65-74 years. In respect of the age groups, the current study was consistent with that study.

The global increase in the ageing population is indisputably one of the most important current economic, health, and social challenges. In addition, one of the most important current epidemiological trends is the increase in chronic and degenerative diseases. Major degenerative diseases, which diminish quality of life, are generally associated with ageing, and are usually closely related to each other. The most important degenerative diseases of the musculoskeletal system can be defined as sarcopenia, osteoporosis, and osteoarthritis. These disorders have been associated with negative health outcomes such as changes in body

composition and loss of functional capacity, frailty, fractures, falls, pain, and even the risk of death (9, 10). In the current study, the degenerative disease group was the most frequently seen finding in both males and females. When examined in respect of age groups, with the exception of the 80-100 years age group, degenerative diseases were again the most frequently seen disease group in all the other age groups.

The conceptual definition of osteoporosis was made by the WHO in 1994 as "a progressive systemic skeletal disease, characterised by low bone mass and deterioration in the micro-architecture of bone tissue, resulting in bone fragility and an increased predisposition to fracture". Osteoporosis is the most common chronic metabolic bone disease characterised by increasing bone fragility due to various factors such as menopause and ageing. Although it is seen in every age group, race, and both genders, it is seen more often in females, the elderly, and Caucasians. Primary osteoporosis is associated with the ageing process together with a decrease in sex hormones. The bones show deterioration in micro-architecture and this causes loss of bone mineral density and an increased risk of fracture. Other diseases or treatments can cause secondary osteoporosis (11-13).

Osteoporosis is present in more than 200 million people worldwide and the incidence increases with age. More than 70% of those aged >80 years are affected. It is more common in females than males. In the developed world, males are affected at the rate of 2-8%, and females at the rate of 9-38%. As a consequence of osteoporosis, approximately 9 million fractures per year occur worldwide (14, 15). In the total patient group of the current study, degenerative diseases were seen most often at the rate of 25.0%, followed by osteoporosis at 19.9%. The rates of osteoporosis of 8.9% in males and 24.2% in females were consistent with data in literature. When the disease diagnosis groups were examined according to the age groups, osteoporosis was seen most often followed by degenerative diseases in the 80-100 years age group. In all the other age groups, degenerative diseases were the most common, followed by osteoporosis. The osteoporosis rate of 25% in the 80-100 years age group was low, which could be attributed to the low number of patients in that group.

Osteoarthritis (OA) is the most commonly seen progressive musculoskeletal condition which can affect the joints. The hips and knees, as weight-bearing joints, are more affected by OA. It is now known that OA is not just a disease characterised by cartilage loss due to mechanical loading, but is also a condition that affects all the tissues in the joint. Moreover, OA causes changes that can be determined in the tissue structure, metabolism and function. Knee OA (gonarthrosis) is a clinical disease characterised by structural changes primarily in the joint cartilage and subchondral bone, but also in the Hoffa fat pad, synovia, ligaments, and muscles. This leads to the concept that OA appears as a disease of the whole joint.

Gonarthrosis is one of the most common degenerative diseases causing disability in the elderly. There is significant knee or hip OA in 8.9% of the adult population and the most common type is gonarthrosis. The prevalence of gonarthrosis in adults aged ≥ 60 years is estimated to be approximately 10% in males and 13% in females (16-20). In the current study, gonarthrosis was found to be the third most common disease diagnosis in males and the second in females. Moreover, as the degenerative disease group was the most frequently seen in both males and females, this could have been due to the high rate of gonarthrosis.

Limitations

The main limitations of our study were the lack of knowledge of additional comorbid diseases due to its retrospective nature, the evaluation and diagnosis of patients by different clinicians, and the evaluation of a relatively small number of patients.

Conclusion

In conclusion, the results of this study demonstrated that of the diagnoses made of the older adult patients who presented at our polyclinic, the most frequent were degenerative diseases and osteoporosis, followed by other diagnoses. To reduce pain and disability in patients, it is important that protective measures are taken against the risk factors that can worsen the clinical condition of the disease in older adults. Therefore, degenerative diseases and osteoporosis are important chronic diseases affecting the health of the elderly, and this must be taken into consideration when planning healthcare services. Nevertheless, there is a need for further multicentre studies with larger patient populations to clarify the prevalence of musculoskeletal system diseases.

Ethical Approval: The study was approved by Harran University Clinical Research Ethics Committee (Date: 28.11.2022, Decision no: HRU/22-23-07).

Author Contributions:

Concept: V.D.

Literature Review: V.D., S.İ.

Design : V.D.

Data acquisition: V.D., S.İ.

Analysis and interpretation: V.D., S.İ.

Writing manuscript: V.D., S.İ.

Critical revision of manuscript: V.D., S.İ.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

References

- Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020 Sep;139:6-11. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.018. Epub 2020 May 26.
- Demircan C, Aging and Its Problems. Ersoy A, Ed. Bursa Uludag University Faculty of Medicine Publications, Uludag Book of Internal Diseases Volume 3. Bursa – October 2022, pp. 641-647.
- WHO. Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. 01.10.2022.
- Dogan A, Ceceli E, Okumus M, Ordu Gökkaya N.K, Gökce Kutsal Y, Borman P. Identifying the Characteristics of Geriatric Patients who Referred to Outpatient Clinics of Physical Medicine and Rehabilitation: A Multicenter Descriptive Study. *Turk J Phys Med Rehab* 2011;57:143-9.
- Levinger P, Hill KD. Are the Recommended Physical Activity Guidelines Practical and Realistic for Older People With Complex Medical Issues? *J Geriatr Phys Ther* 2021;44:2–8. 6.
- Erdem HR, Sayan M, Gökgöz Z, Refiker Ege M. Physical activity in older people: A Review. *Journal of Health Science Yuksek İhtisas University*. 2021;2:16–22.
- Seckin U, Borman P, Bodur H. The Prevalence of the Diagnosis of Elderly People Attending to the Physical Medicine and Rehabilitation Clinics. *Turkish Journal of Geriatrics* 1999;2:57-60.
- Bakar C, Ozkan S, Maral I, Kaymak Karatas G, Sepici V. Diagnosis of Elderly Patients Attending to the Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic of A University Hospital. *Turkish Journal of Geriatrics* 2002;2:59-63.
- Maresova P, Javanmardi E, Barakovic S, Barakovic Husic J, Tomson S, Krejcar O, Kuca K. Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age - a scoping review. *BMC Public Health*. 2019 Nov 1;19(1):1431. doi: 10.1186/s12889-019-7762-5.
- Perez-Lasierra JL, Casajus JA, González-Agüero A, Moreno-Franco B. Association of physical activity levels and prevalence of major degenerative diseases: Evidence from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2018. *Exp Gerontol*. 2022 Feb;158:111656. doi: 10.1016/j.exger.2021.111656. Epub 2021 Dec 14.
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL and et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5. Erratum in: *Arch Osteoporos*. 2022 May 19;17(1):80.
- Sozen T, Ozişik L, Başaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30.
- Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. 2022 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Prince RL, Lewis JR, Lim WH, Wong G, Wilson KE, Khoo BC and et al. Adding Lateral Spine Imaging for Vertebral Fractures to Densitometric Screening: Improving Ascertainment of Patients at High Risk of Incident Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2019 Feb;34(2):282-289.
- Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J Mol Endocrinol*. 2019 Feb 01;62(2):R145-R154.
- Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, Vrdoljak T, Hudetz D, Hajsok H, Borić I. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 26;11(8):854. doi: 10.3390/genes11080854.
- Zhang Y, Jordan, J.M. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clin. Geriatr. Med*. 2010, 26, 355–369.
- Swingler T.E, Niu, L, Smith, P, Paddy P, Le L, Barter M.J, Young

- D.A, Clark I.M. The function of microRNAs in cartilage and osteoarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019, 37, 40–47.
19. Ilas D.C, Churchman S.M, McGonagle D, Jones, E. Targeting subchondral bone mesenchymal stem cell activities for intrinsic joint repair in osteoarthritis. *Futur. Sci. OA* 2017, 3, FSO228.
20. Kan HS, Chan PK, Chiu KY, Yan CH, Yeung SS, Ng YL, Shiu KW, Ho T. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J.* 2019 Apr;25(2):127-133. doi: 10.12809/hkmj187600. Epub 2019 Mar 28.

The Frequency of Vitamin B12 and Folic Acid Deficiency in Mothers and Their Newborn Infants in Şanlıurfa Province

Şanlıurfa'da Anne ve Yenidoğan Bebeklerinde B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı

Nurgul ATAS¹ , Alpay ÇAKMAK² 

¹Department of Pediatrics, Harran University Faculty of Medicine, Sanliurfa, TÜRKİYE

²Department of Pediatrics, Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul, TÜRKİYE

Abstract

Background: Vitamin B12 and folic acid deficiency in pregnant women is an important health issue which not only affects mothers but also their infants. The aim of this study is to reveal the frequency of vitamin B12 and folic acid deficiency in pregnant women and their newborn babies, to evaluate the relationship between maternal and neonatal vitamin B12 and folic acid levels, and to determine the risk factors for their deficiencies.

Materials and Methods: This prospective study included 600 pregnant women (gestational age: 38-42 weeks) who presented to obstetrics departments in Şanlıurfa Province and their newborn infants without perinatal complication (birth weight \geq 2500 g). The lower limit for vitamin B12 was defined as 200 pg/mL. Also, the lower limit for folic acid was defined as 5 ng/ml. Data regarding age, number of child, medication, comorbid disease or being vegetarian or not were recorded in all mothers.

Results: Vitamin B12 level was found below 200 pg/ml in 73.8% (443) of the pregnant women included in the study, and between 200-300 pg/ml in 22.7% (136). Vitamin B12 levels were found to be below 200 pg/ml in 70.5% (423) of newborns, and between 200-300 pg/ml in 23.2% (139). On the other hands, the folic acid level was below 5 ng/ml in 10.3% (62) of the pregnant women, it was observed that the folic acid level was below 5 ng/ml in 3.7% (22) of the newborns. There was a significant positive correlation between the vitamin B12 level of the mothers and the vitamin B12 level of the newborns ($r=0.913$, $p<0.0001$). Also, there was a significant positive correlation between the mothers' folic acid level and the newborns' folic acid level ($r=0.026$, $p<0.0001$).

Conclusions: As a result, it has been shown that a significant portion of newborns in Turkey have vitamin B12 deficiency. Vitamin B12 levels were quite low in mothers who gave birth recently. The deficiency of vitamin B12, which plays a major role in brain development upon intrauterine period, is a preventable cause of neurological deficit. Thus, it is highly important to screen and treat vitamin B12 deficiency before onset of clinical symptoms. We believe that our study is beneficial in this regard.

Key Words: Folic acid deficiency, Vitamin B12 deficiency, Newborns

Öz

Amaç: Gebelerde B12 ve folik asit vitamini eksikliği sadece anneleri değil bebeklerini de etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmanın amacı gebelerde ve yeni doğan bebeklerinde B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığını ortaya koymak, maternal ve neonatal vitamin B12 ile folik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve eksiklikleri için risk faktörlerini belirlemektir.

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışmaya Şanlıurfa ilinde kadın doğum polikliniğine başvuran 600 gebe (gebelik yaşı: 38-42 hafta) ve perinatal komplikasyonu olmayan (doğum ağırlığı \geq 2500 g) yeni doğan bebekleri dahil edildi. B12 vitamini için alt sınır 200 pg/mL olarak tanımlandı. Ek olarak, folik asit için alt sınır 5 ng/ml olarak kabul edildi. Tüm annelerde yaş, çocuk sayısı, ilaç kullanımı, yandaş hastalık veya vejeteryan olup olmama ile ilgili veriler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan gebelerin %73,8 (443)'inde vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml altında, %22,7 (136)'sinde 200-300 pg/ml arasında bulundu. Yenidoğan bebeklerin ise %70,5 (423)'inde vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml altında, %23,2 (139)'sinde 200-300 pg/ml arasında saptandı. Öte yandan, gebelerin %10,3 (62)'ünde folik asit düzeyi 5 ng/ml altında bulunurken, yenidoğanların ise %3,7 (22)'sinde folik asit düzeyi 5 ng/ml altında olduğu görüldü. Annelerin vitamin B12 düzeyi ile yenidoğanların vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0.913$, $p<0,0001$). Ek olarak, annelerin folik asit düzeyi ile yenidoğanların folik asit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0.026$, $p<0,0001$).

Sonuç: Sonuç olarak Türkiye'deki yenidoğanların önemli bir kısmında B12 vitamini eksikliği olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda doğum yapan annelerde B12 vitamini seviyeleri oldukça düşüktü. Rahim içi dönemde beyin gelişiminde önemli rol oynayan B12 vitamini eksikliği, önlenilebilir bir nörolojik defisit nedenidir. Bu nedenle, klinik semptomların ortaya çıkmasından önce B12 vitamini eksikliğinin taranması ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızın bu açıdan faydalı olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: 12 vitamini eksikliği, Folik asit eksikliği, Yenidoğanlar

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Nurgul ATAS

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Harran University, P.O. Box: 63000, Sanliurfa, TÜRKİYE

E-mail: nurguldag@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 24.02.2023

Accepted / Kabul tarihi: 29.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1254961

Introduction

Vitamin B12 is a red-colored vitamin that dissolves in water, is synthesized mainly by microorganisms, and has various derivatives. Humans cannot synthesize the vitamin B12 they need, it is obtained from cobalamin in foods, especially animal foods. Since vitamin B12 is found in sufficient amounts in most animal foods, dietary deficiency is rare in normal diets. However, if there is not enough dietary intake, vitamin B12 deficiency is seen (1). Folic acid, on the other hand, is a heat-labile, water-soluble vitamin, especially abundant in green leafy plants (2).

The most important function of vitamin B12 together with folic acid is to provide DNA synthesis, which is necessary for cell division and proliferation (1). In addition to its role in the DNA synthesis, the vitamin B12 is a cofactor that plays role in methylation, neurotransmitter synthesis, homocysteine/methionine cycle. It is an essential vitamin that exists as cobalamin in foods, particularly in those of animal origin. The vitamin B12 deficiency may be present in breastfed infants of mothers with vitamin B12 deficiency (2).

The children below 2 years of age with low socioeconomic level are at risk. The vitamin B12 deficiency can lead more severe consequences in neonatal period and infancy where growth is accelerated than symptoms seen in other periods (3). While vitamin B12 deficiency in children may present with non-specific clinical findings such as fatigue, weakness, stomatitis, diarrhea or irritability, severe anemia with developmental delay, mental-motor retardation, ataxia, paresthesia, hyporeflexia, clonus, muscle wasting, and acquired motor and mental functions (sitting), walking, talking, laughing, etc.), convulsions and coma in advanced stages (4-6). Neurological findings can occur without hematological sign in more than 25% of patients with vitamin B12 deficiency (7). The most common cause of vitamin B12 deficiency during infancy in Turkey is vitamin B12 deficiency during pregnancy. Although vitamin B12 deficiency may be present at neonatal period, it can be overlooked as anthropometric measures aren't affected (8). The vitamin B12 is actively transported from mother to fetus during pregnancy. In healthy newborns, vitamin B12 depots of 25-50 µg can be sufficient over 6-12 months (9). The Institute of Medicine reported that the "Recommended Daily Allowance" (RDA) ranges from 0.4 mcg for age < 6 months to 2.4 mcg for adults and they suggested that the "Estimated Average Requirement" (EAR) and RDA during pregnancy women be 2.2 µg/day and 2.6 µg/day, respectively (10).

A healthy individual's body contains 500-200,000 micrograms (µg) of folic acid. Folic acid intake of 50-100 µg/day is required to meet the daily breakdown, loss with urine and bile. Otherwise, deficiency symptoms will appear within 4 months (8). Nutritional habits, drug use (such as antibiotics, anticonvulsants) and gastroenterological symptoms (such as malabsorption, diarrhea) should be questioned in the history of the patient with folic acid deficiency (8).

In our study, we aimed to reveal the frequency of vitamin B12 and folic acid deficiency in pregnant women and newborns and to evaluate the relationship between mothers and newborns. In addition, we aimed to evaluate the relationship between vitamin B12 and folic acid levels and socioeconomic level (SEL), birth, vitamin and iron supplementation in pregnant women and to evaluate newborn vitamin B12 and folic acid deficiency according to maternal vitamin B12 and folic acid deficiency.

Materials and Methods

In this prospective study, 600 pregnant women (gestational age: 38-42 weeks) and newborn babies without perinatal complications (birth weight ≥2500 g) who applied to the gynecology and obstetrics services of Harran University Faculty of Medicine, Şanlıurfa Maternity Hospital and existing private hospitals in Şanlıurfa province. was included. Exclusion criteria were multiple pregnancy, preterm birth, placenta previa, ablatio placentae, preeclampsia, bleeding (gastrointestinal, urinary) and low birth weight (<2500 g).

All subjects gave written informed consent. For all pregnant women, a questionnaire was completed to collect data regarding age, weight, gravidity, parity, gestational age, educational level, occupation, vitamin and iron supplementation use during pregnancy and SEL. Again, Socioeconomic Level Scale (SLS) modified by Toukan et al. (11) was used to assess socioeconomic level. The birth weight, height and gender were recorded in all newborns.

In the SLS, the following items were assessed: living in a concrete building, 5 points; using tap water, 3 points; appropriate protein intake by diet, 2 points; having a refrigerator, 5 points; having a washing machine, 5 points; having a dishwasher, 7 points; having a radio, 1 point; having a TV, 1 point; having phone, 5 points; having a car, 2 points; toilet in the house, 1 point; central heating, 1 point; living in own house, 1 point. The SEL was defined as follows according to total SLS score: 0-20 points, low; 21-25 points, low-to-moderate; 26-30 points, moderate-to-high; and 31-40 points, high (11).

Blood samples were taken from all pregnant 1-3 hours before delivery. In newborns, blood samples were taken from the umbilical cord at birth. All samples were drawn into vacuum tubes without EDTA (potassium-2 ethylenediaminetetraacetic acid) and centrifuged at 4000 rpm over 10 minutes. Sera obtained were stored at -80°C until assays. In the samples, folic acid and vitamin B12 levels were studied by automated analyzer (E-170 Roche®, Germany) using ECLIA (electrochemiluminescence) method at the Laboratory of Biochemistry Department of Harran University, Medicine School.

The vitamin B12 level <200 pg/mL (<148 pmol/L) was defined as deficiency in both groups while vitamin B12 levels of 200-300 pg/mL (148-221 pmol/L) were considered was low-normal and those ≥300 pg/mL (>221 pmol/L) as normal.

The folic acid levels <5 ng/mL were defined as deficiency while those >5 ng/mL were considered as normal (12-14).

The study was approved by Institutional Ethics Committee of Harran University, Medicine School (approval#: 20.03.2015, 15/03/18). The study was conducted in accordance to tenets of Helsinki Declaration.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows 20.0. The comparisons were performed using Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Fisher's exact test, Independent sample's t test, Paired sample's t test, one-way ANOVA and Chi-square tests. Correlation analyses were performed using Pearson's correlation test. A p value<0.05 was considered as statistically significant.

Results

Mean age of pregnant women was 30.02±6.24 years (min-max: 15-44 years; median age: 30 years). In newborns, mean height was 50.15±1.35 while mean weight was 3235.62±314.61 g. Of the newborns included, 55.7% (n=334) were girls and 44.3% (n=266) were boys. No congenital anomaly was detected in newborns.

Average vitamin B12 and folic acid levels in pregnant women 160.50±103.27 pg/mL and 11.37±6.23 ng/mL while mean hemoglobin and mean corpuscular volume (MCV) were 10.95±1.54 g/dL and 82.30±6.81 fL, respectively (Table 1).

Table 1. Maternal Hematological Values, Vitamin B12 and Folic Acid Values

Hematology	Mean±SD
Hemoglobin	10.95 ± 1.54
Hematocrit	34.67±3.98
MCV	82.30±6.81
RDW	14.24±3.02
RBC	4146.30±677.80
Vitamin B12	160.50±103.27
Folic Acid	11.37±6.23

SD: Standard deviation; RBC: Red blood cell; MCV: mean corpuscular volume; RDW: Red cell distribution width

In the pregnant women included, vitamin B12 level was <200 pg/mL in 73.8% (n=443) while it was 200-300 pg/mL in 22.7% (n=136) and >300 pg/mL in 3.5% (n=21). In the newborns, vitamin B12 level was <200 pg/mL in 70.5% (n=423) while it was 200-300 pg/mL in 23.2% (n=139) and >300 pg/mL in 6.3% (n=38). On the other hands, in the pregnant women included, folic acid was <5 ng/mL in 10.3% (n=62) while >5 ng/mL in 89.7% (n=538). In the newborns included, folic acid was <5 ng/mL in 3.7% (n=22) while >5 ng/mL in 96.3% (n=578) (Table 2).

There was a significant, positive correlation between maternal and neonatal vitamin B12 levels (r=0.913; p<0.0001). Again, there was a significant positive correlation between maternal and newborn folic acid levels (r=0.026; p<0.0001).

The parity was one in 74 (12.3%), 2 in 101 (16.8%), 3 in 111 (18.5%), 4 in 115 (19.2%) and ≥5 in 198 (32.9%) of the pregnant women. The vitamin B12 level was 164.63±109.86 in women with parity of 0-5 while 142.51±64.78 in those with

parity ≥6, indicating a significant difference (p<0.005).

Table 2. Vitamin B12 and Folic Acid Levels of Pregnant and Newborns

	Deficiency n (%)	Low-normal n (%)	Normal n (%)
Pregnant (vitamin B12)	443 (73.8%)	136 (22.7%)	21 (3.5%)
Newborn (vitamin B12)	423 (70.5%)	139 (23.2%)	38 (6.3%)
Pregnant (folic acid)	62 (10.3%)	-	538 (89.7%)
Newborn (folic acid)	22 (3.7%)	-	578 (96.3%)

When supplemental vitamin and iron preparation use were assessed, it was seen that 198 pregnant women (32.8%) used one or two of these preparations regularly while 245 (40.8%) used in an irregular manner and 157 (26.4%) used no vitamin or iron preparation. When vitamin B12 levels were assessed according to duration of vitamin and iron supplementation, it was found that the vitamin B12 level was significantly higher in pregnant women regularly taking vitamin and iron supplementation compared to those not taking any supplementation (184.76±109.43 vs. 152.26±133.67; p=0.008). It was also seen that vitamin B12 level was significantly higher in pregnant women regularly taking vitamin and iron supplementation than those taking irregular manner (184.76±109.43 vs. 146.18±66.03; p=0.000). No significant difference was observed in folic acid levels according to duration of vitamin or iron supplementation (p=0.148 for regular vs. no drug use; p=0.538 for regular vs. irregular drug use; p=0.601 for irregular vs. no drug use).

When pregnant women were stratified according to SEL, it was found that the SEL was low in 164 (27.4%), low-moderate in 256 (42.7%), moderate-to-high in 122 (20.3%) and high in 58 (9.7%). When vitamin B12 level was compared according to SEL, it was seen that vitamin B12 level was significantly lower in low SLS score than those with high SLS score (144.01±59.77 vs.. 196.48±84.49; p<0.004) (Table 3). No significant difference was found in folic acid levels according to SEL (Table 4).

Table 3. Distribution of mothers Vitamin B12 values by socioeconomic level

SLS	Deficiency n (%)	Low-normal n (%)	Normal n (%)
Low	139 (84.8%)	21 (12.8%)	4 (2.4%)
Low-moderate	212 (82.8%)	40 (15.6%)	4 (1.6%)
Moderate-to-high	66 (54.1%)	47 (38.5%)	9 (7.4%)
High	26 (44.8%)	28 (48.3%)	4 (6.9%)

SLS:Socioeconomic Level Scale

Table 4. Distribution of mothers' folic acid levels by socioeconomic level

SLS	Deficiency n (%)	Normal n (%)
Low	18 (11%)	146 (89%)
Low-moderate	24 (9.4%)	232 (90.6%)
Moderate-to-high	10 (8.2%)	112 (91.8%)
High	10 (17.2%)	48 (82.8%)

Discussion

Vitamin B12 deficiency was first reported by Jadhav et al. (15) it was described by in 1962. Although primary deficiency is rare in children, it usually develops due to maternal deficiency or juvenile pernicious anemia. Vitamin B12 deficiency present during pregnancy and lactation reduces the vitamin B12 content of breast milk and leads to vitamin deficiency in fetus and newborn. Although vitamin B12 deficiency is seen in all age groups, it is more common in societies with low socioeconomic status (16, 17).

Previous studies have reported that the main cause of vitamin B12 deficiency in infants is maternal vitamin B12 deficiency. In a study at Southeast region of Turkey, Koç et al. (18) found that vitamin B12 frequency was 72.3% in pregnant women and 41.2% in newborns; however, authors observed no folic acid deficiency in newborns. In a study conducted on 250 pregnant women and their newborn babies, vitamin B12 deficiency was found in 81.6% of mothers and 42% of newborns (3). Ertaş et al. (19) in a study screening vitamin B12 deficiency in primary healthcare facilities in Şanlıurfa province, found vitamin B12 deficiency frequency as 40% in 211 healthy infants

aged 6-11 months. Authors observed maternal vitamin B12 deficiency in 75% of infants with deficiency and in 51% of infants with normal vitamin B12 level ($p < 0.05$) (19). In previous studies, markedly low maternal and neonatal vitamin B12 levels were reported in agreement with our study.

In our study, a positive correlation was detected between vitamin B12 levels of pregnant women and newborns. Similarly, a correlation was detected between maternal and neonatal vitamin B12 levels in studies by Koç et al. (18), Guerra-Shinohara et al. (20), Monsen et al. (21), Guigliani et al. (22) and Sayar et al. (23) ($r=0.395$, $r=0.68$, $r=0.51$, $r=0.730$ and $r=0.675$; $p < 0.01$ for all). In our study, a relationship was found between folic acid levels of mothers and newborn babies. In the study of Koç et al. (18), Guerra-Shinohara et al. (20), Guigliani et al. (22) and Sayar et al. (23) a positive correlation was found between pregnant and newborn folic acid levels, similar to our study ($r=0.227$, $r=0.55$, $r=0.361$ and $r=0.499$, respectively; $p=0.017$ and $p < 0.01$, respectively).

In our study, we found that mean vitamin B12 level was significantly higher in newborns (174.62 ± 114.36) than pregnant women (160.50 ± 103.27). Similarly, in 1993 in Greece Schulpis et al. (24) in their study on pregnant women, the

average vitamin B12 level in newborns was found to be higher than in pregnant women, from Norway on 173 pregnant women and newborns Monsen et al. (21), from Brazil on 69 pregnant women and newborn Guerra-Shinohara et al. (20), from Şanlıurfa, Turkey on 180 pregnant women and newborn Koç et al. (18), from Edirne, Turkey on 250 pregnant women and newborns Sayar et al. (23) and Giugliani et al. (22) from Brazil on 51 pregnant women and newborns.

In pregnant women, the mean hemoglobin level was reported as 11.7 ± 1.47 g/dL and 11.6 ± 1.47 g/dL in studies from İstanbul Büyükyazı et al. (25), in a study from Edirne Sayar et al. (23), 11.89 ± 1.16 g/dL in a study from İzmir Akça et al. (26), 12.3 ± 1.49 g/dL in a study from Erzurum Eryılmaz et al. (27), 11.2 ± 0.15 in a study from Ankara Erdoğan et al. (28) and 13.8 ± 1.5 g/dL in a study from Norway Bratlid and Moe (29). In our study, it was found that mean hemoglobin level was 10.95 ± 1.54 g/dL in agreement with those reported in the studies from different regions of Turkey.

In a study from Greece, Schulpis et al. (24) found that vitamin B12 levels were significantly low in both mothers and their newborns in an immigrant population with low socioeconomic level. In a study from Ankara province, no significant correlation was detected between vitamin B12 level and socioeconomic level in pregnant women at second and third trimester (28). In our study, the finding of significant correlation between B12 and socioeconomic level was attributed to better prenatal follow-up, regular use of vitamin supplementation and higher awareness about nutrition.

Although there was no vegetarian patient in our study, high rate of patients with low vitamin B12 level in mothers and their infants might be caused by sufficient vitamin B12 intake due to low socioeconomic level. In a study conducted on 250 pregnant women and their newborns in Edirne, unlike our study, no significant relationship was found between parity and vitamin B12 levels (23). However, there are studies supporting a correlation between parity and maternal vitamin B12 levels in the literature. This may be due to regional cultural variation, insufficiency in family planning and high parity (mean parity: 3.75 ± 1.9) in our study.

Vitamin B12 levels were found to be significantly higher in mothers and their babies who took regular vitamin or iron supplements ($p=0.008$ and $p=0.002$). Based on this finding, multivitamin preparations used regularly during pregnancy have a positive effect on newborn vitamin B12 levels because they increase the mother's vitamin B12 stores. In the literature, oral and intramuscular vitamin B12 therapy was compared in patients with megaloblastic anemia. In a study by Bolaman et al. (30) 60 adults patients received oral and intramuscular therapy were followed over 90 days and it was reported that treatment responses were comparable in both groups. In an adult study, Kuzminski et al. (31) reported similar efficacy for both preparations. These studies showed that oral vitamin B12 intake was not inferior than intramuscular treatment and supported the finding that vitamin B12 level was significantly higher in patients received vitamin preparations in regular manner.

In our study, the frequency of folic acid deficiency in the Şanlıurfa region was found to be 10.3% in pregnant women, while the frequency of folic acid deficiency in newborns was 3.7%. In a study conducted in the Edirne region of 250 pregnant women and their newborn babies, the frequency of folic acid deficiency was found to be 22.4% in pregnant women, while folic acid deficiency was not observed in newborns (23). In a study conducted by Açıkturk et al. (32) in the Izmit region, the frequency of folic acid deficiency was found to be 59.7% in early pregnancy and 76.4% in late pregnancy. This supports the view that the levels of folic acid, which has been shown in previous studies, decrease even if the intake is sufficient during pregnancy (33, 34). In our study, a statistically significant relationship was found between maternal folic acid levels and infant folic acid levels ($r=0.026$, $p<0.0001$). Koc et al. (18), Sayar (23), Guerro-Shinohara et al. (20), Giugliani et al. (22) found a positive correlation between serum folic acid levels in pregnant women and newborns, similar to our study.

A limitation of this study was that maternal folate and vitamin B12 status were only looked at prenatally once, not longitudinally throughout pregnancy. In addition, the diagnosis of vitamin B12 deficiency had to be reinforced with serum or urine MMA level.

Conclusion

Our study showed that vitamin B12 deficiency is high in mothers and newborn babies in Şanlıurfa province and newborn vitamin B12 levels are closely related to maternal levels. Our study is valuable in that it correlates newborn vitamin B12 and folic acid levels with maternal levels and demonstrates by sampling a large number of newborns. Vitamin B12 and folic acid deficiency, which have an important place in brain development from the intrauterine period, is a preventable cause of neurological deficit. For this reason, the importance of screening and treatment before clinical symptoms occur is very important. We think that our study is useful in this regard.

Ethical Approval: The study was approved by Institutional Ethics Committee of Harran University, Medicine School (approval#: 08.05.2015/15066). The study was conducted in accordance to tenets of Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept: N.A., A.C.

Literature Review: N.A., A.C.

Design : N.A.

Data acquisition: N.A.

Analysis and interpretation: N.A., A.C.

Writing manuscript: N.A.

Critical revision of manuscript: N.A., A.C.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Doğan M, Demirci S. Vitamin B12 ve nörolojik hastalıklardaki





2. etkisi. SD Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2010;1(1):23-9.
2. Halise A, Polat E, Malbora B, Tuysun N, Karacan CD. Süt Çocukluğu Döneminde Bir Pansitopeni Nedeni: B12 Vitamini Eksikliği. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2016;10(1):67-9.
3. Önal H, Adal E, Öner T, Önal Z, Aydın A. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun: annede ve yenidoğanda B12 vitamini eksikliği Özgün Araştırma. Türk Pediatri Arşivi. 2010;45(3):42-5.
4. Alter B, Young N, Nathan D, Oski F. Hematology of infancy and childhood. 1998.
5. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. American journal of hematology. 1990;34(2):121-7.
6. Adkins Y, Lönnerdal B. Mechanisms of vitamin B12 absorption in breast-fed infants. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2002;35(2):192-8.
7. Healton EB, Savage DG, Brust J, Garrett T, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine (Baltimore). 1991;70(4):229-45.
8. Halicioğlu O, Sutcuoğlu S, Koc F, Ozturk C, Albudak E, Colak A, et al. Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(9):1618-21.
9. İncecik F, Hergüner MÖ, Altunbaşak Ş, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B 12 deficiency in children. Turkish Journal of Pediatrics. 2010;52(1).
10. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I, its Panel on Folate OBV, Choline. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B(6), Folate, Vitamin B(12), Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 1998, National Academy of Sciences.; 1998.
11. Toukan Au, Sharaiha Zk, Abu-El-Rub Oa, Hmoud Mk, Dahbour Ss, Abu-Hassan H, et al. The epidemiology of hepatitis B virus among family members in the Middle East. American journal of epidemiology. 1990;132(2):220-32.
12. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Børmer OP. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clinical chemistry. 2002;48(4):613-21.
13. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. The American journal of the medical sciences. 1994;308(5):276-83.
14. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. American journal of hematology. 1990;34(2):99-107.
15. Jadhav M, Webb J, Vaishnav S, Baker S. Vitamin-B12 Deficiency in Indian Infants. A Clinical Syndrome. Lancet. 1962;903-7.
16. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? The American journal of clinical nutrition. 2009;89(2):693S-6S.
17. Smith J, Coman D. Vitamin B12 deficiency: an update for the general paediatrician. Pediat Therapeut. 2014;4(188):2161-0665.1000188.
18. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Şanlıurfa province of Turkey. European journal of nutrition.

- 2006;45(5):291-7.
19. Ertaş T. Şanlıurfa'da bebeklik dönemin b12 vitamin eksikliğinin sıklığı, nedenleri ve b12 vitamini eksikliğinin fiziksel, mental ve psikomotor gelişim üzerine etkileri. Tıpta Uzmanlık tezi. Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Urfa; 2004.
 20. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondó Pch, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2002;109(7):784-91.
 21. Monsen A-LB, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Markstad T, Solheim E, et al. Determinants of cobalamin status in newborns. Pediatrics. 2001;108(3):624-30.
 22. Giugliani E, Jorge S, Goncalves A. Serum vitamin B12 levels in parturients, in the intervillous space of the placenta and in full-term newborns and their interrelationships with folate levels. The American journal of clinical nutrition. 1985;41(2):330-5.
 23. Sayar EH, Orhaner BB, Sayar E, NesrinTuran F, Küçük M. The frequency of vitamin B12, iron, and folic acid deficiency in the neonatal period and infancy, and the relationship with maternal levels. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2020;55(2):139.
 24. Schulpis K, Spiropoulos A, Gavrili S, Karikas G, Grigori C, Vlachos G, et al. Maternal–neonatal folate and vitamin B12 serum concentrations in Greeks and in Albanian immigrants. Journal of human nutrition and dietetics. 2004;17(5):443-8.
 25. Büyükyazı C, Özkan A, Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Mete Z. Annelerdeki demir eksikliğinin yenidoğanlara etkisi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi. 1999;9(4):218-21.
 26. Akça E, Acar S, Karaali Z. Gebelerdeki aneminin Türkiye'de yöresel dağılımı. Haseki Tıp Bülteni. 2009;47(1):31-5.
 27. Eryılmaz G. Erzurum bölgesinde miadındaki gebelerin hemoglobin, serum ferritin değerlerinin bebek hemoglobinin, serum ferritin değerleri ile bebek ve plesanta ağırlıklarına etkisi. Editör: Y Öztürk, Hemşirelik-Ebelik Eğitim ve Uygulamalarında Kalite Sempozyumu, Kayseri. 1998:235-47.
 28. Erdoğan M. Erken gebelik döneminde folik asit, B 12 vitamini, ferritin, hemoglobin, magnezyum, çinko değerleri ve obstetrik sonuçları (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi. 2003.
 29. Bratlid D, Moe P. Hemoglobin and serum ferritin levels in mothers and infants at birth. European journal of Pediatrics. 1980;134(2):125-7.
 30. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clinical therapeutics. 2003;25(12):3124-34.
 31. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1998;92(4):1191-8.
 32. Ackurt, F., Wetherilt, H., Löker, M., & Hacibekiroğlu, M. (1995). Biochemical assessment of nutritional status in pre- and post-natal Turkish women and outcome of pregnancy. European journal of clinical nutrition, 49(8), 613-622.
 33. Green, R., Colman, N., & Metz, J. (1975). Comparison of results of microbiologic and radioisotopic assays for serum vitamin B12 during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 122(1), 21-24.
 34. Cikota, R. J., Steegers-Theunissen, R. P., Thomas, C. M., de

Boo, T. M., Merkus, H. M., & Steegers, E. A. (2001). Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. British Journal of Nutrition, 85(1), 49-58.

Immigrant Child Health Through the Eyes of Orthopedics: Is There a Difference Between Local Children

Ortopedi Gözüyle Göçmen Çocuk Sağlığı: Yerel Çocuklardan Farkı Var mı?

Özlem ORHAN¹ , Ahmet Yiğit KAPTAN¹ , Baki Volkan ÇETİN¹ , Mehmet Akif ALTAY¹ 

¹Department of Orthopedics and Traumatology, Harran University, Faculty of Medicine, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: The number of immigrant children admitted to public sector healthcare facilities is increasing. However, comparatively few studies investigated its effects on health systems, especially in the orthopedics discipline. This research investigates if there is a significant difference in admission to orthopedics and traumatology outpatient clinics (O&T) between immigrants and local children.

Materials and Methods: Immigrant (IP) and local patients (LP) under 18 admitted to the O&T of a tertiary hospital between 2019-2021 were included in this retrospective study. Demographic data of patients, number of admission in a year, place of admission, the reason for admission, treatment method, radiological imaging, and diagnoses (soft tissue trauma (STT), developmental hip dysplasia (DDH), etc.) were evaluated for both groups.

Results: 1009 patients were included (n=481 LP, n=528 IP). The number of admissions was higher in IP between 1 and 2 years (p=0.02). The consultations of IP from the emergency department and other departments were statistically higher than those of LP (p<0.001). Fractures/complications and STT are the most common diagnoses in local and immigrant groups. The third most common diagnosis was DDH in LP and general examination in IP. Examinations with MRI and no radiological imaging were more frequent in IP than in LP.

Conclusions: It is noteworthy that the number of admissions to O&T and consultations from other services is higher in IP than the LP. Increasing physicians' awareness of cultural differences and expectations and providing health education to immigrant families through professional translators in their preferred language can diminish the load on healthcare.

Key Words: Children, Health, Immigrant, Orthopedic and traumatology, Refugees

Öz

Amaç: Kamu sektörü sağlık kuruluşlarına başvuran göçmen çocukların sayısı artmaktadır. Bununla birlikte, özellikle ortopedi disiplini nispeten az sayıda çalışma sağlık sistemleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Bu araştırma, göçmenler ve yerel çocuklar arasında ortopedi ve travmatoloji polikliniklerine (O&T) kabulde anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmaktadır.

Materyal ve Metod: Retrospektif bu çalışmaya, 2019-2021 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanenin O&T'sine başvuran 18 yaşın altındaki göçmen ve yerel hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, bir yıl içindeki başvuru sayısı, başvuru yeri, başvuru nedeni, tedavi yöntemi, radyolojik görüntüleme ve tanıları (yumuşak doku travması (YDT), gelişimsel kalça displazisi (GKD) vb.) her iki grup için değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 481 göçmen ve 528 yerel çocuk olmak üzere 1009 hasta dahil edildi. Başvuru sayısı göçmen çocuklarda 1-2 yaş arasında daha yüksekti (p=0,02). Göçmen çocukların acil servis ve diğer bölümlerden konsültasyonları yerel çocuklardan istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,001). Kırık/komplikasyonlar ve YDT yerel ve göçmen gruplarda en sık görülen tanılarıdır. Üçüncü en sık tanı yerel çocuklarda GKD ve göçmen çocuklarda genel muayene idi. MRG ve radyolojik görüntüleme istenmeyen incelemeler göçmen çocuklarda daha sıkı.

Sonuç: O&T'ye kabul ve diğer hizmetlerden konsültasyon sayısının göçmen çocuklarda daha yüksek olması dikkat çekicidir. Hekimlerin kültürel farklılıklar ve beklentiler konusundaki farkındalığını artırmak ve göçmen ailelere tercih ettikleri dilde profesyonel tercümanlar aracılığıyla sağlık eğitimi vermek sağlık üzerindeki yükü azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Sağlık, Göçmen, Ortopedi ve travmatoloji, Mülteci

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Özlem ORHAN

Department of Orthopedics and Traumatology, Harran University, Faculty of Medicine, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: droorhan@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 01.03.2023

Accepted / Kabul tarihi: 29.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1258265

Introduction

Immigration is a global issue all over the world today. International immigrants have increased faster than expected over time, both quantitatively and proportionally. Many people become international migrants as asylum seekers or refugees due to global conflicts, education, and employment opportunities (1). It was reported that there were approximately 281 million international migrants and 26.4 million refugees in the world in 2020 (2). The same study presented that 14.6% of the immigrants and 38% of the refugees were under 18 years. Another study reported that there were 2.2 million refugees at the end of 2015 in Turkey, which hosts the largest Syrian refugee population globally, and 7.6 billion USD were spent on expenditures. It was reported that health expenditures had the highest margin of all expenditures for refugees (3).

For the first time, in 1741, the term orthopedics was used by French surgeon Nicholas Andry. It originated from the Greek words "orthos" meaning correct, corrected, and "paydeia" meaning child (4). It should not be forgotten that the basis of orthopedics is the child. Several studies showed that the orthopedics and traumatology department (O&T) is one of the most frequently consulted by pediatric emergency departments (5,6). In addition, 40% of surgical treatment patients in the pediatric emergency department were associated with O&T (7). In China, researchers reported that international immigrants admission to most frequently with orthopedic diseases, otolaryngological diseases in the second, and pediatric diseases related in the thirdly (8). In Turkey, it was reported that 38.2% of the immigrants admitted to orthopedic health services were patients under the age of 18 (9).

To the best of our knowledge, only a few studies analyze the health services in the orthopedics and traumatology department for immigrant and local children (10). This study aimed to examine the differences between immigrant and local children admitted to the orthopedics and traumatology department.

Materials and Methods

This study is retrospective archive research. Patients who were admitted to a single physician (Ö.O.) to the O&T outpatient clinic and consulted between December 2019 and January 2021 in a tertiary hospital on the east side of the country were included. Although the pediatric age limit is 21 years or younger, patients under the age of 18 are considered children in the current health system of the country (11). Thus, only patients under 18 years were included in the study. In this study, immigrant, asylum-seeking, or refugee children were defined as "immigrant children".

In one year at O&T, the total number of admitted immigrants and local children was 714 and 4115, respectively. Excluding missing data, 528 immigrant children were included in the study. Missing data from 700 local children selected by Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) randomization were excluded, and 481 local children were

included in the study. As a result, 1009 patients were included in this study. All of the immigrant patients spoke their mother tongue. Therefore, the examination and treatment of immigrant patients were carried out with the help of a hospital translator who spoke the immigrants' mother tongue.

Demographic data of patients (age, gender), number of admissions in a year, place of admission (outpatient clinic, emergency department, other departments), the reason for admission (traumatic, atraumatic), treatment method (conservative, surgical), radiological imaging (X-ray, USG, MRI, CT) and their diagnoses were evaluated for both groups.

According to the pediatric developmental age classification, the ages of the patients were classified into infant (0-12 months), toddler (1-2 years), preschool (3-6 years), school (7-12 years), and adolescent (13-17 years).

Diagnoses were classified as soft tissue trauma (STT), club foot (PEV), developmental dysplasia of the hip (DDH), fracture and its complications, tumor, deformity, general examination, paravertebral spasm, infection, rheumatological pathologies, foreign body, and meniscopathy.

This retrospective chart review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Human Investigation Committee (IRB) of the Harran University approved this study (06/09/2021-HRU/21.15.10).

Statistics

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) v. 21.0 software program was used to construct the databases and perform the statistical analysis. Age distribution data were analyzed using the Shapiro-Wilk test of normality. Age distribution data were given as a median (IQR) and standard deviation (SD) because they did not fit the normal distribution. The Mann-Whitney U test was used to compare the place of admission (outpatient clinic, emergency department, other departments), the reason for admission (traumatic, atraumatic), and the treatment method (conservative, surgical) of the two groups. The number of admissions, radiological imaging, and diagnosis frequencies of both groups in one year were given as a percentage value. In this study, the statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ with a 95% confidence interval. There were no missing data.

Results

Of the 1009 patients included in the study, 47.67% ($n=481$) were local children, and 52.33% ($n=528$) were immigrant children. The mean age of the local children was 6 ± 5.56 (IQR \pm SD), while the mean age of the immigrant children was 5 ± 5.45 (IQR \pm SD). There was no statistically significant difference in both groups' age, gender, reason for admission, and

treatment method ($p=0.29$; 0.22 ; 0.71 and 0.10 , respectively).

Demographic data of the patients are presented in Table 1. According to the pediatric development age classification, immigrant children were admitted more frequently in the toddler period (1-2 years old), while local children were admitted more frequently in the school-age period (7-12 years) ($p<0.02$) as presented in Figure 1. As seen from the same figure, local children did not have any admissions from an emergency or other services in all age categories. In contrast, consultations from these services were statistically higher in immigrant children ($n=10$ and 40 , respectively) ($p<0.001$).

The frequency of admission in a year, the examinations, and the diagnoses are presented in Table 2. The most frequent admission to the O&T was between one and three times a year (94.45%), as presented in Figure 2. The frequency of children admitted one to three times a year in local children was 93.55% (450/481), while it was 95.63% (503/528) in immigrant children.

Figure 2 also demonstrates utilized the radiological imaging techniques for both groups. X-ray was the most frequently requested examination in local children (35.38%) and immigrant children (38.45%). While the frequency of no radiological imaging (93/528, 9.22%) and utilization of MRI

(4/528, 0.40%) was higher in immigrant children. At the same time, the frequency of USG (46/421, 4.56%) was higher in local children than in immigrant children (15/528, 1.49%).

Diagnosis for both groups is illustrated in Figure 3. Fracture and its complications (16.25%), STT (11.50%), and DDH (8.03%) were the most common diagnoses in local children, respectively. In immigrant children, the most common diagnoses were fractures and complications (16.95%), STT (12.49%), and general examination (5.55%), respectively. PEV was higher in immigrant children than in local children (4.16%; 0.59%, respectively), while the DDH was higher in local children than in immigrant children (8.03%; 4.76%, respectively).

According to the health practice communique announced by the country's social security institution, the cost per patient for diagnosis and treatment was calculated. According to this, the One-year conservative treatment of a DDH patient is between 310.56-403.65₺ (min-max). The yearly cost of a PEV patient treated conservatively is between 1034.39-1140.27 ₺ (min-max). The cost of a single examination to the health system is 26.47₺. The cost of diagnosing and treating patients presenting with a foreign body to the healthcare system is 518.01-1826.55₺ (min-max).

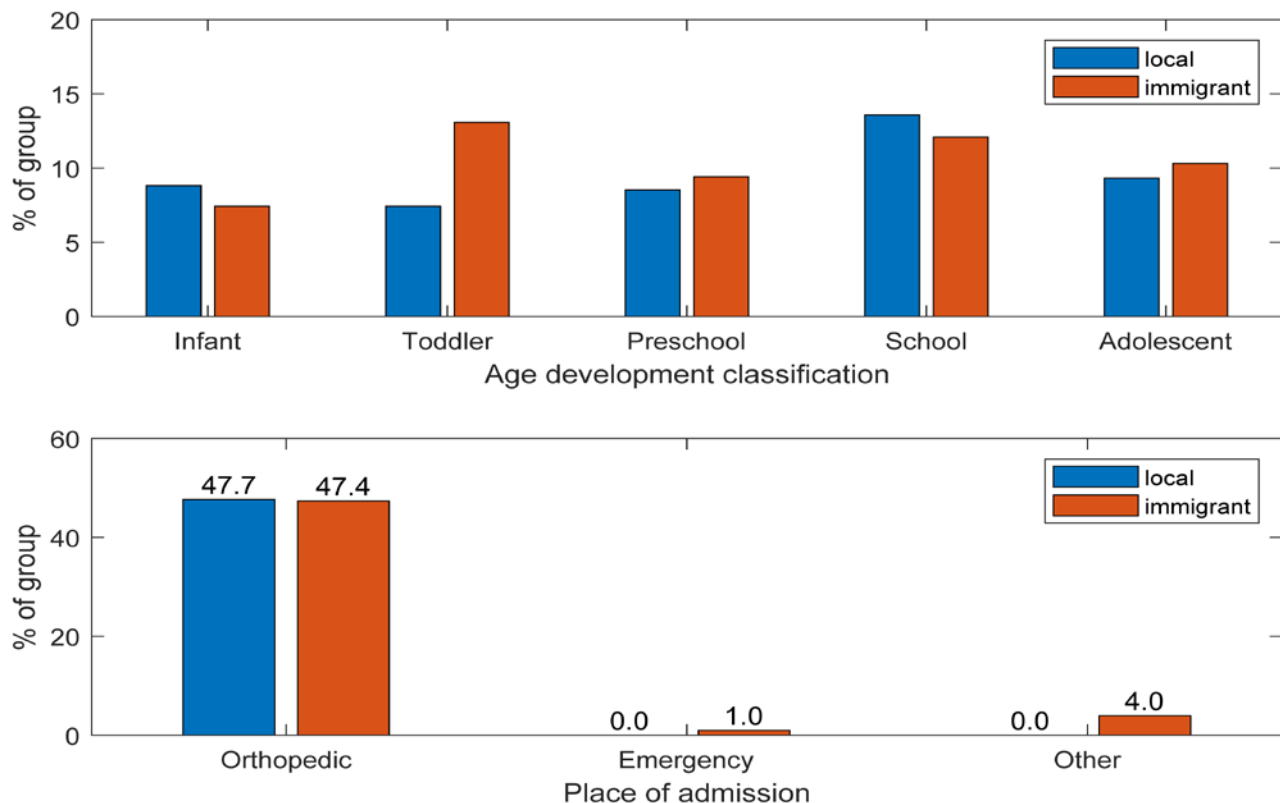


Figure 1. Presentation of the ratio of patients in terms of age development classification and place of admission

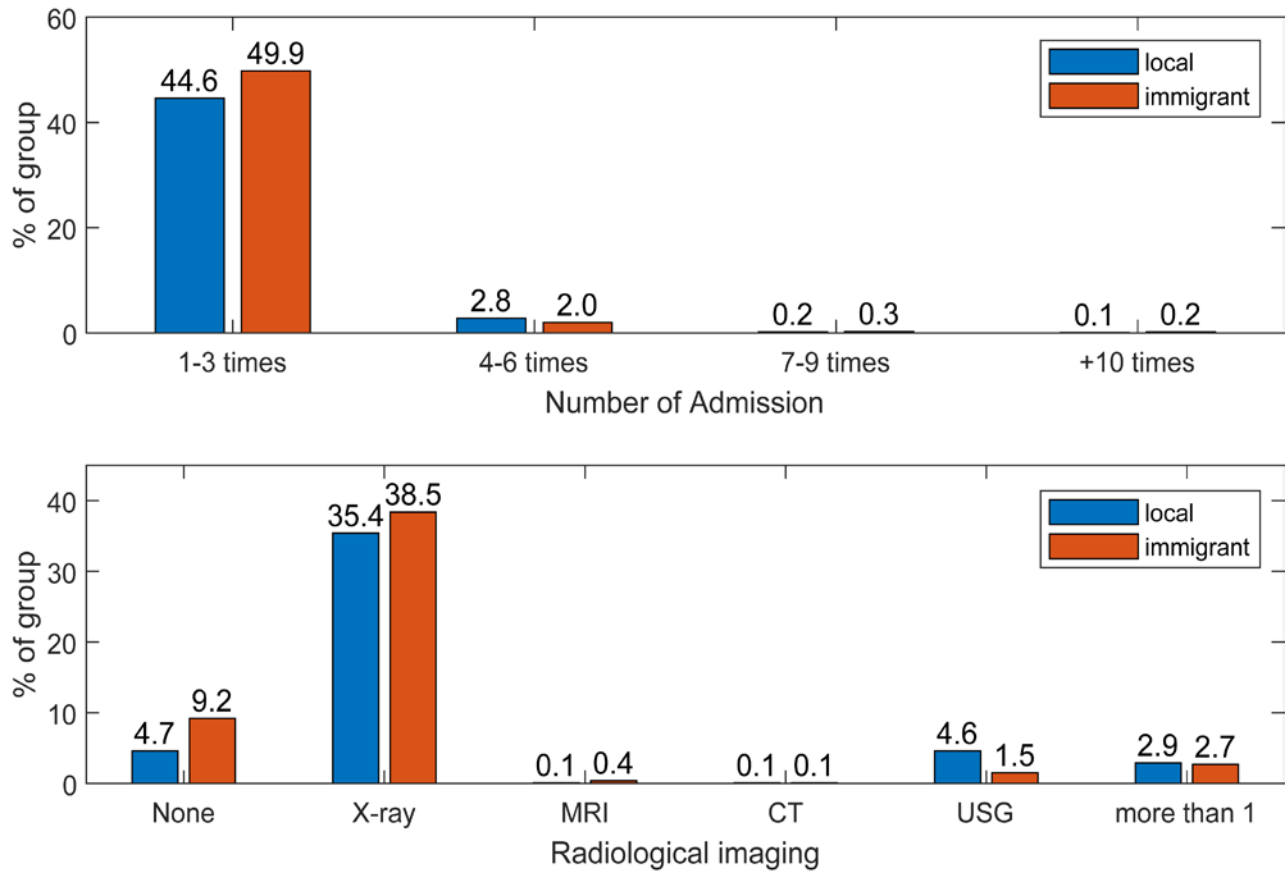


Figure 2. Presentation of the ratio of the patients in terms of number of admission to O&T and utilized radiological imaging

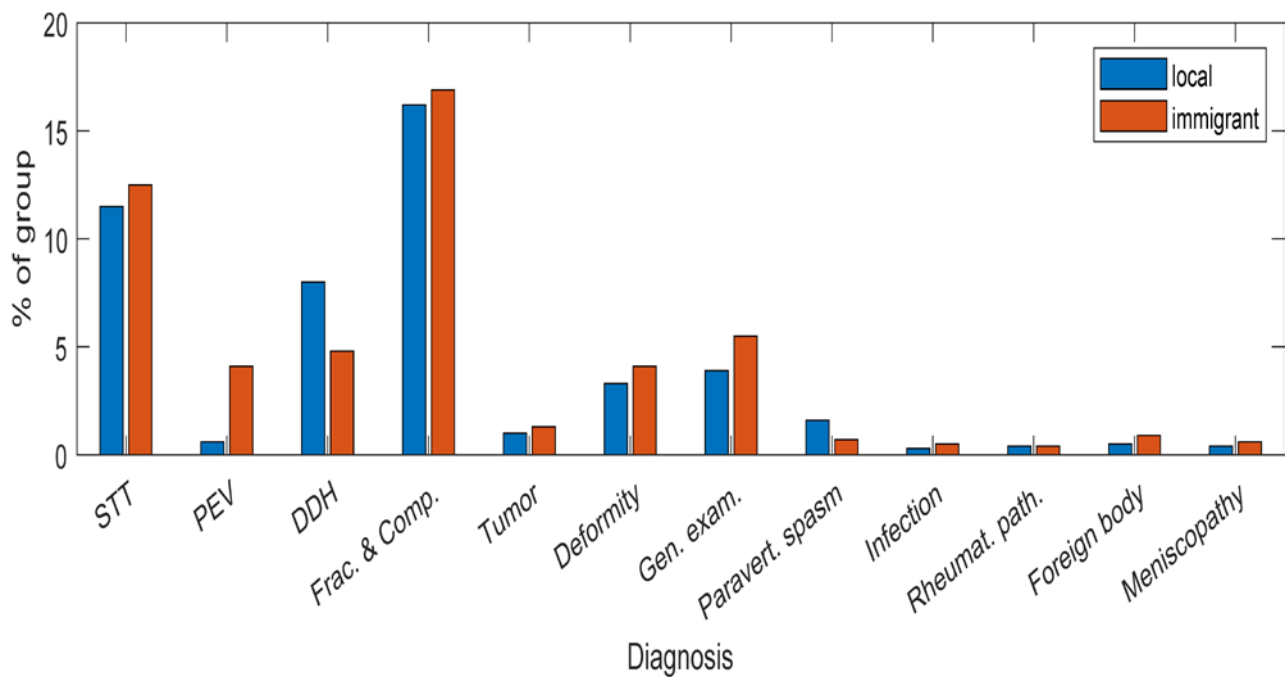


Figure 3. Presentation of the ratio of patients in terms of diagnosis

Table 1. Demographic of data. Bolded values are those with $p < 0.05$

	Local children		Immigrant children		Total		p- value
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Female	203	20.12	243	24.08	446	44.20	0.22
Male	278	27.55	285	28.25	563	55.80	
Age							
Infant (0-12 month)	89	8.82	75	7.43	164	16.25	0.02
Toddler (1-2 age)	75	7.43	132	13.08	207	20.52	
Preschool (3-6 age)	86	8.52	95	9.42	181	17.94	
School (7-12 age)	137	13.58	122	12.09	259	25.67	
Adolescent (13-17 age)	94	9.32	104	10.31	198	19.62	
Place of admission							
Orthopedic	481	47.67	478	47.37	959	95.04	<0.001
Emergency	0	0	10	0.99	10	0.99	
Other	0	0	40	3.96	40	3.96	
Reason for admission							
Atraumatic	204	20.22	218	21.61	422	41.82	0.71
Traumatic	277	27.45	310	30.72	587	58.18	
Treatment method							
Conservative	458	45.39	490	48.56	948	93.95	0.10
Surgical	23	2.28	38	3.77	61	6.05	
	481	47.67	528	52.33	1009	100	

Table 2. The number of applications, the frequency distribution of examinations, and diagnoses

	Local children		Immigrant children		Total	
	n	%	n	%	n	%
Number of admission						
1-3 times	450	44.60	503	49.85	953	94.45
4-6 times	28	2.78	20	1.98	48	4.76
7-9 times	2	0.20	3	0.30	5	0.50
+10 times	1	0.10	2	0.20	3	0.30
Radiological imaging						
None	47	4.66	93	9.22	140	13.88
X-ray	357	35.38	388	38.45	745	73.84
MRI	1	0.10	4	0.40	5	0.50
CT	1	0.10	1	0.10	2	0.20
USG	46	4.56	15	1.49	61	6.05
More than one	29	2.87	27	2.68	56	5.55
Diagnosis						
STT	116	11.50	126	12.49	242	23.98
PEV	6	0.59	42	4.16	48	4.76
DDH	81	8.03	48	4.76	129	12.78
Fracture and complication	164	16.25	171	16.95	335	33.20
Tumor	10	0.99	13	1.29	23	2.28
Deformity	33	3.27	41	4.06	74	7.33
General examination	39	3.87	56	5.55	95	9.42
Paravertebral spasm	16	1.59	7	0.69	23	2.28
Infection	3	0.30	5	0.50	8	0.79
Rheumatological pathologies	4	0.40	4	0.40	8	0.79
Foreign body	5	0.50	9	0.89	14	1.39
Meniscopathy	4	0.40	6	0.59	10	0.99

Discussion

Immigration is a global issue and can cause changes in the health system of countries. To the best of our knowledge, this is the first study in the literature to determine the differences between immigrant and local children in the department of orthopedics and traumatology (O&T). The main finding of this study provides new evidence about the

differences in musculoskeletal health of immigrant children from local children.

In the present study, there was no difference between the first two most commonly diagnosed pathologies (fracture and its complications and soft tissue traumas) in immigrant and local children. The other most common diagnosis was

the general examination for immigrant children, while the DDH was for local children. Immigrant children's admitted for general examinations were relatively more than local children. We think that this is due to differences in education, culture, and expectations of families. Kronenig et al. and Pottie et al. reported that the healthcare team should be aware of cultural differences and expectations during healthcare (1,12). Ethnic differences, geographic location and having a family history, and swaddling were risk factors for DDH (13-15). DDH was included in the national screening program country. We think that the frequent occurrence of DDH in local children may be related to racial differences and swaddling. In addition, immigrant families could be unfamiliar with routine preventive health services. Immigrant children were more likely to be consulted from different departments ($p < 0.001$). This difference thinks that the immigrant children consulted from other departments had additional medical diseases requiring hospitalization. Şahin et al. showed that immigrants' comorbidities were more common (9). In addition, immigrant children were more admitted to the emergency department. Similar to the present study, it has been shown that the immigrant population's admission to the emergency department is higher in Spain (16). Xu et al. pointed out the relation between the utilization of healthcare services by immigrants and immigration reasons (8). As admission to the emergency department is generally associated with acute traumas, we think immigrant children were more exposed to acute trauma, similar to the findings of different studies (17,18). Another reason may be that immigrants do not know which department to apply to due to their lack of social integration (language, education, etc.). Several researchers have recommendations such as directing new immigrant families to the right health services by professional translators in the language they prefer, informing them about urgent and emergent care (19,20), and preparing a health education program by professionals (21). Oral and dental health studies show that immigrants have inequality in accessing oral health services and experience more frequent oral health problems in Spain (22,23). Newbold et al., contrary to expectations regarding oral health, both native Canadians and foreign nationals reported similar practices (24). Xu et al. reported that outpatient visits were more frequent among international immigrants; however, the number of visits and outpatient treatment costs were lower than those of local people. They stated that this difference was related to health insurance (8). In this study, no significant difference was found between the number of admission to O&T in one year in either group. Since the country's general health insurance finances the health services for the immigrants, this could be the reason for the similar number of admission to the O&T. This number could also be affected by the fact that immigrants can be directly admitted to an emergency department, a primary, secondary, and tertiary health center due to the country's health policy.

MRI and no radiological imaging frequency were higher in immigrant children than in local children. The relatively higher number of children whom admission for general examination in immigrant children increased patients' frequency with no radiological imaging in this group. The increased rate of MRI in immigrant children could be related to the suspected pathologies (STT, tumor, foreign body, and meniscopathy) diagnosed by MRI. The higher frequency of USG in local children may be due to the national screening program for DDH for local children being known to parents. In this study, similar to the literature (25,26), local children were frequently admitted to trauma centers and emergency departments during the school-age period. Sharma et al. prospectively evaluated 791 pediatric patients and reported that admissions were most common during the school-age period, second most frequently during the preschool period, and third most frequently during the toddler period (27). In the present study, immigrant children were admitted more frequently during the toddler period between the ages of one and two to the O&T. This difference suggests that immigrant children during the toddler period are more frequently exposed to trauma. In addition, this difference can be caused by environmental, educational, and socio-cultural differences.

PEV, foreign body, and general examination were the most common diagnoses in immigrant children, while DDH and paravertebral spasms were the most common diagnoses in local children. Apart from the most common diagnoses (fracture and its complications and STT) between the two groups, the costs to the healthcare system were calculated for diagnosis and treatment per patient. The cost of patients admitted with PEV was the highest, followed by those admitted due to a foreign body. One-year conservative treatment of a DDH patient was lower than the cost of a patient with a foreign body. The cost of a patient presenting with paravertebral spasm was the lowest on average. Besides the financial cost to the healthcare system, admission to a tertiary hospital for a general examination without any pathology causes a loss of workforce for the health system and costs to insurance companies. Duramaz et al. stated that meeting the basic needs of immigrants with the right strategies and timely interventions can reduce health expenditures (10).

There are several limitations of this study. First, although this study provides insights into healthcare changes on the east side of the country between local and immigrant children, it is conducted in a single tertiary hospital where it would not be appropriate to universalize the results due to the relatively small sample size. Second, it is a retrospective study. Another limitation is that the immigrant category (economic immigrant, family-class immigrant, or refugee), familial and socio-cultural characteristics, linguistic and religious differences, and residence time of the patients were not included in the study. However, we believe that this study will form the basis for planning multicenter prospective studies in the future.

In conclusion, determining the health status of immigrant children in orthopedics and traumatology will enable countries to take the necessary measures in health policies and improve health services. Education of immigrant and refugee families, using professional translators, and the determination of traditional differences and risk factors in the department of preventive medicine can be provided. As a result of this study, awareness among clinicians and families will increase and provide patients to receive a more efficient health service. We think that this study will also form the basis for future studies focusing on the musculoskeletal health of immigrant children.

Ethical Approval: This retrospective chart review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Human Investigation Committee (IRB) of the Harran University approved this study (06/09/2021-HRU/21.15.10).

Author Contributions:

Concept: Ö.O.

Literature Review: Ö.O.

Design : Ö.O.

Data acquisition: Ö.O.

Analysis and interpretation: Ö.O., B.V.Ç.

Writing manuscript: Ö.O.

Critical revision of manuscript: A.Y.K., M.A.A.

Conflict of Interest: The authors, their immediate families, and any research foundation with which they are affiliated have not received any financial payments or other benefits from any commercial entity related to the subject of this article.

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

- Kroening ALH, Dawson-Hahn E. Health Considerations for Immigrant and Refugee Children. *Adv Pediatr.* 2019; 66:87-110. (doi: 10.1016/j.yapd.2019.04.003).
- Mcauliffe M, Triandafyllidou A (EDS.). World migration report 2022. International organization for migration, 2021; Geneva. www.worldmigrationreport.iom.int/wmr-2022-interactive/.
- Reuters: "Turkey Spent \$7.6 billion hosting 2.2 million Syrian Refugees.", 2015. www.reuters.com/article/us-mideast-migrants-turkeyidUSKCNORION720150918.
- Kohler R. Nicolas Andry de Bois-Regard (Lyon 1658-Paris 1742): the inventor of the word "orthopaedics" and the father of parasitology. *J Child Orthop.* 2010; 4(4):349-55. (doi: 10.1007/s11832-010-0255-9).
- Palleiko BA, Lynn JV, Achkar AH, Hart-Johnson T, Perry MA, Blackwood RA. Sociodemographic Factors Associated With Adherence to Referrals From the Pediatric Emergency Department. *J Emerg Med.* 2020; 58(4):594-602. (doi: 10.1016/j.jemermed.2019.11.023).
- Jalalvandi F, Arasteh P, Safari Faramani R, Esmaeilvand M. Epidemiology of Pediatric Trauma and Its Patterns in Western Iran: A Hospital Based Experience. *Glob J Health Sci.* 2015; 8(6):139-46. (doi: 10.5539/gjhs.v8n6p139).
- Anantha RV, Zamiara P, Merritt NH. Surgical intervention in pediatric trauma at a level 1 trauma hospital: a retrospective cohort study and report of cost data. *Can J Surg.* 2018; 61(2):9817. (doi: 10.1503/cjs.009817).
- Xu J, Chen X, Liu K, Guo G, Li Y. Health Service Utilization of International Immigrants in Yiwu, China: Implication for Health Policy. *J Immigr Minor Health.* 2021; 23(2):207-14. (doi: 10.1007/s10903-020-01066-7).
- Sahin A, Agar A, Hancerli CO, Kilic B, Gulabi D, Erturk C. Epidemiologic Study of Syrian Refugees Underwent Surgery Due to Fracture in a Tertiary Reference Hospital in Turkey. *Cureus.* 2021; 13(2):e13323. (doi: 10.7759/cureus.13323).
- Duramaz A, Bilgili MG, Bayram B, Ziroğlu N, Bayrak A, Avkan MC. Orthopedic trauma surgery and hospital cost analysis in refugees; the effect of the Syrian civil War. *Int Orthop.* 2017; 41(5): 877-84. (doi: 10.1007/s00264-016-3378-x).
- <https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures>.
- Pottie K, Greenaway C, Hassan G, Hui C, Kirmayer LJ. Caring for a newly arrived Syrian refugee family. *CMAJ.* 2016; 188(3):207-11. (doi: 10.1503/cmaj.151422).
- Ayanoglu T, Ataoglu MB, Tokgöz N, Ersöz E, Atalar H, Turanlı S. Assessing the risk of asymptomatic dysplasia in parents of children with developmental hip dysplasia. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;53(5):346-50. (doi: 10.1016/j.aott.2019.07.002).
- Loder RT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of hip dysplasia. *ISRN Orthop.* 2011; 10:238607. (doi: 10.5402/2011/238607).
- Dogruel H, Atalar H, Yavuz OY, Sayli U. Clinical examination versus ultrasonography in detecting developmental dysplasia of the hip. *Int Orthop.* 2008; 32(3):415-19. (doi: 10.1007/s00264-007-0333-x).
- Regidor E, Sanz B, Pascual C, Lostao L, Sánchez E, Díaz Olalla JM. La utilización de los servicios sanitarios por la población inmigrante en España [Health services utilization by the immigrant population in Spain]. *Gac Sanit.* 2009; 23 Suppl 1:4-11. Spanish. (doi: 10.1016/j.gaceta.2009.01.010).
- Friedl NK, Muensterer OJ. Special Aspects in Pediatric Surgical Inpatient Care of Refugee Children: A Comparative Cohort Study. *Children (Basel).* 2019; 30;6(5):62. (doi: 10.3390/children6050062).
- Bayrak A, Öztürk V, Koluman A, Ziroğlu N, Duramaz A. Injury characteristics and management of orthopaedic trauma in refugee children. *Int Orthop.* 2021; 45(3):649-56. (doi: 10.1007/s00264-021-04950-5).
- Chen AH, Youdelman MK, Brooks J. The legal framework for language access in healthcare settings: Title VI and beyond. *J Gen Intern Med.* 2007; 22 Suppl 2(Suppl 2):362-67. (doi: 10.1007/s11606-007-0366-2).
- Mendoza FS, Festa NK. New American children: supporting the health and well-being of immigrant populations. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(1):12-3. (doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.877).
- Hagan JF Jr, Shaw JS, Duncan PM. Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics 2017.
- Muñoz-Pino N, Vives-Cases C, Agudelo-Suárez AA, Ronda-Pérez E. Comparing Oral Health Services Use in the Spanish and Immigrant Working Population. *J Immigr Minor Health.* 2018; 20(4):809-15. (doi: 10.1007/s10903-017-0630-4).
- Agudelo-Suárez AA, Muñoz-Pino N, Vivares-Builes AM, Ronda-Pérez E. Oral Health and Oral Health Service Utilization in Native and Immigrant Population: A Cross-Sectional

- Analysis from the PELFI Cohort in Spain. *J Immigr Minor Health*. 2020; 22(3):484-93. (doi: 10.1007/s10903-020-00972-0).
24. Newbold KB, Patel A. Use of dental services by immigrant Canadians. *J Can Dent Assoc*. 2006;72(2):143.
 25. Svantner J, Dolci M, Heim C, Schoettker P. Pediatric Trauma: Six Years of Experience in a Swiss Trauma Center. *Pediatr Emerg Care*. 2021; 37(12):e1133-8. (doi: 10.1097/PEC.0000000000001925).
 26. Singh O, Gupta S, Din Darokhan MAU, Ahmad S, Charak SS, Sen A. Epidemiology of Pediatric Musculoskeletal Injuries and Their Pattern in a Tertiary Care Center of North India. *Indian J Orthop*. 2018; 52(5):449-53. (doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_516_17).
 27. Sharma M, Lahoti BK, Khandelwal G, Mathur RK, Sharma SS, Laddha A. Epidemiological trends of pediatric trauma: A single-center study of 791 patients. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2011; 16(3):88-92. (doi: 10.4103/0971-9261.83484).

Hastaneye İlk Başvurudaki Biyobelirteçlerle COVID-19 Kliniği Tahmin Edilebilir mi?

Can COVID-19 Clinic be Predicted by Biomarkers at First Admission to Hospital?

Nuray ARI¹ , Rabia GÜNEY KAVUŞAK² , Nazlı YANIK³ , Mehmet ERTEN⁴ 

¹Tuzla Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, TÜRKİYE

²Sultanbeyli Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, İstanbul, TÜRKİYE

³Sultanbeyli Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya, İstanbul TÜRKİYE

⁴Tıbbi Biyokimya, Malatya Halk Sağlığı Laboratuvarı, Malatya, TÜRKİYE

Öz

Amaç: COVID-19 hastalarında çeşitli enflamatuvar biyobelirteçlerin artmış seviyeleri bulunmuştur ve “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan şiddetli hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada iyileşen ve ölen hastalar arasında lenfosit sayısı, CRP, sedimentasyon, ferritin gibi inflamatuvar belirteçler ile cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamızda 03.04.2020-31.12.2020 tarihleri arasında hastalardan teşhis ve tedavi amaçlı istenen rutin laboratuvar sonuçlarını kullandık. Bunlardan CRP, sedimentasyon, fibrinojen, ferritin, troponin-I, D-dimer ve hemogram parametreleri geriye dönük olarak baktık. Başvuru sırasında ilk istenen kandaki parametreler temel alınarak istatistiksel anlamlılık araştırdık.

Bulgular: COVID-19 PCR testi pozitif 213 hastanın olduğu retrospektif çalışmamızda; 83’ü COVID-19’a bağlı nedenlerden hayatını kaybederken, diğerleri iyileşerek taburcu oldu. Trombosit sayısı hariç diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Bu testler ölen hastalarda ilk başvuru anında daha yüksekti. ROC eğrisi sağkalımı tahminlemede; Troponin-I, CRP, Ferritin, Nötrofil ve D-dimer en iyi biyobelirteçlerdi. Cinsiyete göre ölüm oranlarında erkekler lehine anlamlı fark bulduk. Hastaların yaşları incelendiğinde yaşla birlikte mortalitenin arttığı tespit ettik.

Sonuç: COVID-19 pandemisi, yüksek komplikasyon, ölüm oranı ve ekonomik etki ile küresel bir felaket oldu. Bu süreçte teşhisi hızlandırmak ve hastalık şiddetini değerlendirmek için düşük maliyetli, uygun göstergelere ihtiyaç duyuldu. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, biyobelirteçlerin COVID-19 hastalık ciddiyetine göre nasıl değişebileceğine dair kanıtlar bulunduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, klinik uygulamada tedaviyi belirlemek, uygun bakım ünitesine kabulü yönlendirmek ve kliniği tahmin edebilmek için yardımcı olarak kullanılabilir. Troponin-I, CRP, D-dimer, LDH ve COVID-19 ile kabul edilen hastaların kısa vadeli risk sınıflandırması için kullanılacak biyobelirteçlerdir. Güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artırmak için bunların prognoza etkileri üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Biyobelirteç, Troponin-I, CRP, D-dimer

Abstract

Background: Various inflammatory biomarkers have been associated with increased risk of severe disease, termed “cytokine storm,” in COVID-19 patients. In this study, it was aimed to investigate whether there is significant difference in terms of inflammatory markers such as lymphocyte count, CRP, sedimentation, ferritin, gender and age between the patients who recovered and died.

Materials and Methods: In our study, we used routine laboratory test results from patients in diagnosis and treatment process between 03.04.2020-31.12.2020. We investigated CRP, sedimentation, fibrinogen, ferritin, troponin-I, D-dimer and hemogram parameters retrospectively. We searched for statistical significance based on the parameters in the first admission blood.

Results: Which included 213 patients with positive PCR test, 83 died from COVID-19-related causes, while the others were discharged. Except for the platelet counts, we found a statistically significant difference in the others. These tests were higher in patients who died at the time of first presentation. The biomarkers with the best performance in predicting ROC curve survival were Troponin-I, CRP, Ferritin, Neutrophil, and D-dimer. There was a significant difference in favor of males in mortality rates by gender. When the patients are examined, it can be said that mortality increases with age.

Conclusions: The COVID-19 pandemic has been a global disaster with high complication, mortality and more economic impact. In this process, cost-effective and appropriate indicators were needed to simplify the diagnostic process and assess disease severity. Recent studies showed how biomarkers could change with COVID-19 severity. These results can be used as an aid in clinical practice to determine treatment, guide ICU admission, and predict clinical course. Troponin-I, CRP, D-dimer, LDH and are interesting biomarkers that can be used for short-term risk stratification of patients admitted with COVID-19. More research on the prognostic value of biomarkers is needed to increase reliability and reproducibility.

Key Words: Covid-19, Biomarkers, Troponin I, CRP, D-dimer

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Nuray ARI
Mimar Sinan, Emiroğlu Cd. No: 110, 34950
Tuzla/İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: dr.nurayari@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.11.2022

Kabul tarihi / Accepted: 30.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1202883

Giriş

İlk olarak 2019 yılı aralık ayında, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei Eyaleti Wuhan şehrinde nedeni belirlenemeyen pnömoni olguları bildirildi. Yapılan incelemeler sonucunda etkenin yeni bir koronavirüs olduğu anlaşıldı. Etken SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), hastalık ise COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) olarak adlandırıldı (1).

Koronavirüsler, Nidovirales sınıfındaki Coronaviridae ailesinin Coronavirinae alt ailesinde yer alan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Yüzeylerinde bulunan taç (corona) benzeri uzantılar nedeniyle "coronavirus" olarak isimlendirilmiştir. Alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olarak dört alt gruba ayrılmaktadır (2). Yapılan dizi analizleri SARS-CoV-2'nin beta koronavirüsler arasında yer aldığını, yarasa SARS-benzeri koronavirüsleri olarak tanımlanan bat-SL-CoV ZC45 ve bat-SL-CoV ZXC21 ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bununla birlikte viral genom dizi analizinin yapılması tanınan testlerin geliştirilmesine, tedavi ve aşı geliştirme alanındaki çalışmaların başlamasını sağladı (3,4).

Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u küresel bir pandemi olarak ilan ederken, ülkemizde ilk olgu 10 Mart 2020 tarihinde, hastalığa bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020 tarihinde rapor edildi (5). SARS-CoV-2'nin biyolojisi, epidemiyolojisi ve oluşturduğu klinik tablonun özellikleri ile ilgili bilgiler her geçen gün arttı. Yüksek morbidite-mortalitesi ve ekonomik etkileri nedeniyle insanlığın en büyük sorunlarından biri haline aldı. Ağırlıklı olarak bir solunum hastalığı olan COVID-19, asemptomatik veya çok az semptomatik hastalıktan şiddetli solunum yetmezliğine kadar değişebilen klinikle seyrederek (6). SARS-CoV-2'nin aynı zamanda kardiyovasküler sistem gibi diğer organlara da genelde eksprese edilen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) yoluyla girdiği ve böylece geniş bir semptom yelpazesine yol açtığı bilinmektedir.

Koronavirüslerdeki yapısal S (Spike) proteini, E (Envelope) proteini, M (Membran) proteini ve N (Nucleocapsid) proteini olgun virüs partikülü (virion) oluşumunda ve enfeksiyonun ortaya çıkmasında görev almaktadır. Bunlardan S proteini, koronavirüsün yüzeyindeki çıkıntılarının (spike) oluşumundan, virüsün konak hücre reseptörlerine tutunmasından ve hücre içine girişinden sorumludur. Ayrıca, virüsün majör antijenik özelliğini sağlamaktadır. S proteini insanlarda ACE-2 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır (7).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, akut akciğer hasarına ve olumsuz prognoza katkıda bulunan pro-inflamatuvar sitokinlerin büyük ölçüde salınmasına işaret eden 'sitokin fırtınası' tetikleyebilir. Oluşan bağışıklık tepkisi karaciğerde, böbreklerde, kalpte ve akciğerlerde doku hasarına neden olabilir (8,9).

Bazı biyobelirteçler, COVID-19 prognozunu belirleme ve kısa vadeli mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Mesela miyokardiyal hasarın bir yansıması olarak kardiyak troponin yükselmesi olan hastalar, daha yüksek kardiyovasküler hastalık yükü ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (10,11). D-dimer'in yüksekliği de mortalite ile ilişkili olarak bildirilmiştir (12). Benzer şekilde, enflamatuvar bir belirteç olarak C-

reaktif protein (CRP) COVID-19'un şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (13). Tüm bunlarla birlikte, biyobelirteçlerin COVID-19 hastalarının prognostik sınıflandırması için etkili bir araç olabileceğine dair kanıtlar var. Bu nedenle, çalışmamızda farklı biyobelirteçlerin COVID-19 ile başvuran hastalarda sağ kalım üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod

03.04.2020-31.12.2020 tarihleri arasında İstanbul Sultanbeyli Devlet Hastanesi'ne başvuran olası COVID-19 şüpheli hastalardan nazal ve oral sürüntüler alınıp PZR çalışılması için merkez laboratuvara gönderildi. Test sonucu pozitif olan hastalardan alınan kan örneklerinden teşhis ve tedavi amaçlı istenen C-reaktif protein (BN ProSpec System Siemens, Almanya (mg/dL)), sedimentasyon (Linear THERMA NE, İspanya (mm/H)), D-dimer (STA Compact Stago, ABD (ug/mL)), fibrinojen (STA Compact Stago, Amerika (ug/mL)), ferritin Dxl-800 (Beckman Coulter, ABD (ng/mL)), troponin (Beckman Coulter, ABD (ng/L)) ve hemogram (LH 780 Beckman Coulter Hematology Analyzer, ABD (10³/uL)) parametreleri incelendi. Hastaneye başvuruda ilk istenen kandaki parametreler değerlendirmeye alınarak istatistiksel anlamlılık araştırıldı.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ve MedCalc Version 19.4 istatistik paket programlarında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), ortanca (M), birinci çeyreklik (Q₁) ve üçüncü çeyreklik (Q₃), değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Cinsiyete göre gruplar arası karşılaştırmada Pearson Ki kare analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde önemli bulunan değişkenler Cox regresyon analizine dahil edildi. Sağkalımı etkileyen nihai faktörlerin belirlenmesi için backward Wald yönteminden yararlanıldı. Sağkalımı öngörebilecek biyobelirteçlerin performansı ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisi analizlerinden elde edilen optimum kesim noktalarına (cut off values) göre riskler tek değişkenli olarak binary logistic regression analizi ile değerlendirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya COVID-19 PCR testi pozitif bulunan 213 hastayı dahil ettik. Bu hastalardan 83 tanesi COVID-19'a bağlı nedenlerden hayatını kaybederken kalanı iyileşerek taburcu oldu. Cinsiyete göre erkeklerin mortalitesi daha yüksek oranda olduğu bulundu. Hastaların yaşları incelendiğinde

yaşla birlikte mortalitenin arttığı söylenebilir. İki grubun yaş ortalamaları arasındaki 15 yıllık fark mortalite açısından önemli bilgiler vermektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz laboratuvar parametreleri incelendiğinde trombosit sayısı hariç kalan tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu testler ölen hastalarda ilk başvuru anında daha yüksek bulundu.

Tablo 1'e göre şifa grubunda 26 (%40,6), ölen grubunda 18 (%62,1) erkek bulunmaktadır. Gruplar cinsiyet yönünden istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. Ölen hastaların yaşları istatistiksel olarak şifa grubundan yüksekti. Hastane yatış süresi istatistiksel olarak ölenlerde daha yüksekti. Troponin I ve WBC değerleri istatistiksel olarak ölen grubunda yüksekti. Grupların Lenfosit değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi. Nötrofil sayıları istatistiksel olarak ölen grubunda yüksekti. Platelet değerleri gruplarda benzer dağılıma sahiptir. Ölümle sonuçlanan hasta grubunun Ferritin, Fibrinojen, D-Dimer, Protrombin zamanı değerleri istatistiksel olarak şifa grubundan yüksekti. INR değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi. Sedim ve CRP değerleri istatistiksel olarak şifa ile taburcu olan hastalardan yüksekti.

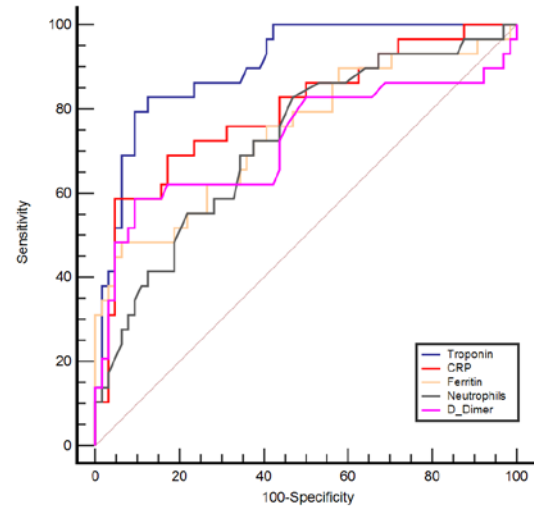
Tablo 1'de $p < 0,10$ değerine sahip değişkenler Çok Değişkenli Cox regresyon analizi ile yaşa ve cinsiyete göre düzeltme yapılmadan ve düzeltme yapılarak değerlendirilmiştir. Her iki durumda da troponin I, Nötrofil ve Ferritin değişkenleri sağkalım üzerine etkili bulunmuştur. Wald istatistiklerine göre sağkalım üzerinde en etkili değişken troponin olarak bulundu.

Cox Regresyon analizine göre yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında Troponin I ve ferritin değerlerinin artması ölüm riskini 1.001 kat arttırmaktadır. Nötrofil değerinin artması ise ölüm riskini 1.173 kat arttırmaktadır.

ROC analizi sonuçlarına göre sağkalımı öngörebilecek biyobelirteçler arasında en yüksek eğri altında kalan alana

troponin sahiptir. Troponin değeri $>9,9$ olduğunda ölümü tahminlemede sensitivity değeri %82,8; pozitif prediktif değer ise %75,0 olarak belirlenmiştir. En yüksek ikinci eğri altında kalan alana CRP sahiptir. CRP değeri >105 olduğunda ölümü tahminlemede sensitivity değeri %58,6; pozitif prediktif değer ise %85,0 olarak belirlenmiştir. CRP için sensitivity değeri düşük olmakla birlikte specificity değeri %95,3 olarak elde edilmiştir. CRP'nin ölenleri tahminlemesinden ziyade taburcu olacak hastaları belirleme başarısının daha iyi olduğu söylenebilir.

Şekil 1'de en yüksek eğri altında kalan alana sahip beş biyobelirteç için ROC eğrileri yer almaktadır. Şekilde troponine ait eğrinin en yüksek alana sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 1. Sağkalımı tahminlemede en iyi performansı gösteren biyobelirteçlerin ROC eğrileri

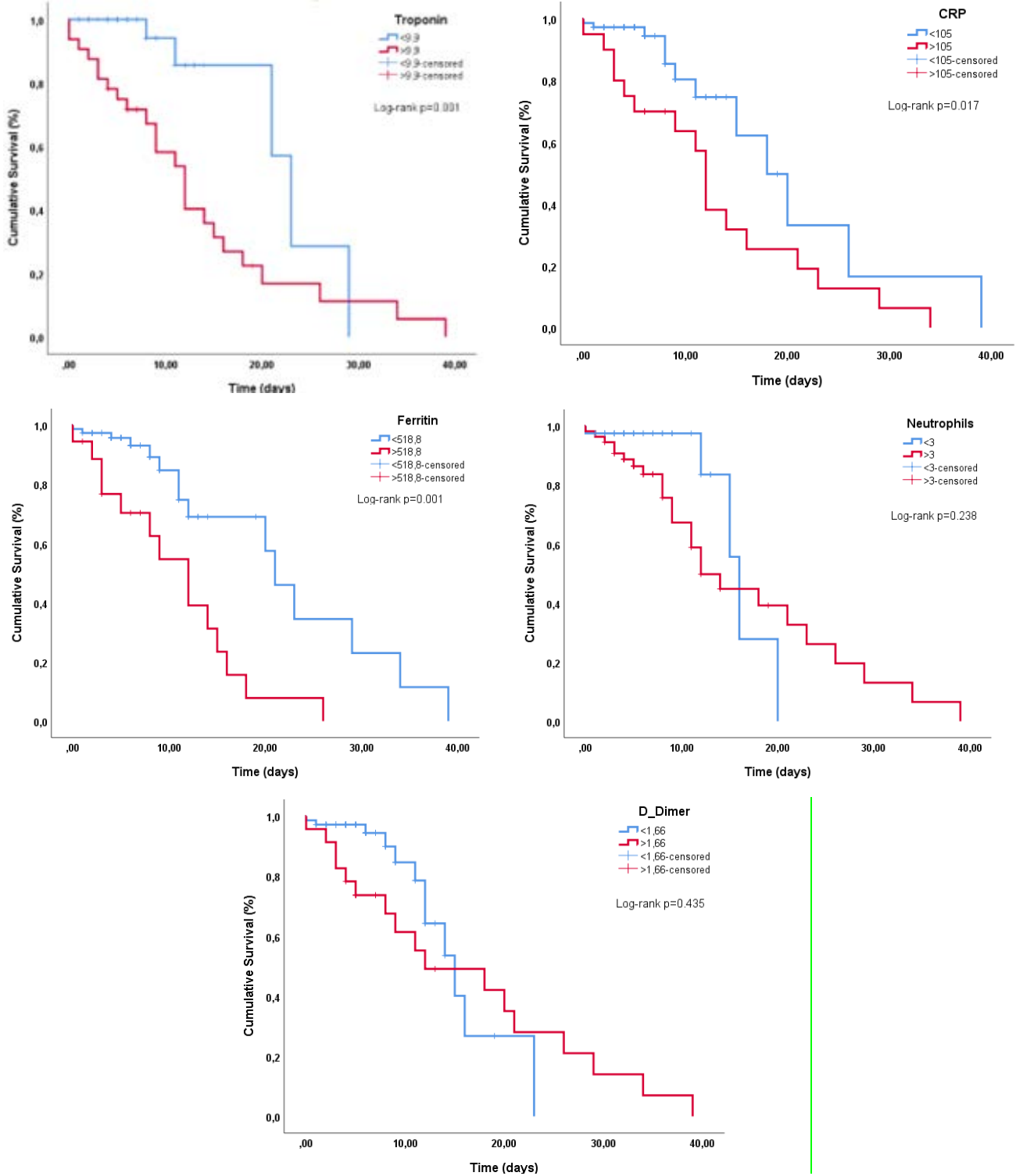
Tablo 1. Klinik Özelliklerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Gruplar		
	Şifa n=64	Ölüm n=29	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	26 (40,6)	18 (62,1)	0,073
Kadın	38 (59,4)	11 (37,9)	
Yaş	56,8±15,4	70,6±13,9	<0,001
Yatış süresi	5,0 (3,0-7,0)	11,0 (4,5-19,0)	0,001
Troponin I	3,10 (1,90-6,77)	21,40 (12,05-51,95)	<0,001
WBC	4,83 (4,00-6,75)	6,90 (4,85-9,77)	0,002
Lenfosit	1,20 (0,80-1,67)	0,90 (0,70-1,50)	0,169
Nötrofil	3,00 (2,20-4,47)	4,60 (3,24-7,75)	0,001
Trombosit	199,0 (155,5-237,7)	196,0 (146,0-291,0)	0,862
Ferritin	146,3 (64,3-325,4)	419,2 (170,2-832,4)	<0,001
Fibrinojen	434,5 (365,0-530,5)	578,0 (422,0-699,0)	0,002
D-Dimer	0,55 (0,36-0,91)	1,92 (0,57-3,46)	0,001
Protrombin Zamanı	13,85 (13,10-15,00)	14,50 (13,50-16,10)	0,033
INR	1,03 (0,98-1,11)	1,07 (0,99-1,17)	0,102
SEDİM	43,0 (24,2-62,7)	60,0 (38,0-83,0)	0,018
C-reaktif protein	24,80 (11,75-60,02)	110,00 (45,20-153,50)	<0,001

Veriler yüzde, ortalama ya da medyan olarak verilmiştir.

ROC analizinde yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında Troponin değerinin $>9,9$ olması mortalite riskini 29,988 kat arttırmaktadır. Mortalite riskini CRP >105 olması 33,118 kat, ferritin $>518,8$ olması 18,773 kat, Nötrofil >3 olması 3,308 kat, D-dimer $>1,66$ olması 13,852 kat, fibrinojen >538 olması 11,061 kat, WBC $>7,7$ olması 6,701 kat arttırmaktadır. Sedim ve PT değişkenlerinin güven aralıkları incelendiğinde bu değişkenlerin mortalite üzerine etkili olmadığı görülmektedir.

Şekil 2'de biyobelirteçlere ait Kaplan-Meier eğrileri ve Log-Rank değerleri incelendiğinde Troponin değerleri $<9,9$ olan grubun sağkalımlarının istatistiksel olarak $\geq 9,9$ grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. CRP <105 olan hastaların sağkalımları istatistiksel olarak ≥ 105 olan gruba göre yüksektir. Ferritin $<518,8$ olan hastaların sağkalımları istatistiksel olarak $\geq 518,8$ olanlardan yüksektir. Nötrofil ve D-Dimer gruplarının sağkalımları istatistiksel olarak benzerdir.



Şekil 2. Sağkalımı tahminlemede en iyi performansı gösteren sağkalım eğrileri

Tartışma

COVID-19 pandemisi, yüksek komplikasyon, ölüm oranı ve daha çok ekonomik etki ile küresel bir felaket oldu. Bu nedenle, teşhis sürecini basitleştirmek ve hastalık şiddetini değerlendirmek için düşük maliyetli ve uygun göstergelere ihtiyaç duyuldu. Çok sayıda çalışmada, COVID-19 hastalarında inflamatuvar parametreler de dahil olmak üzere çeşitli serum veya plazma biyokimyasal bileşenlerinin yükselmiş seviyelerini tanımlandı (14, 15). Geçmişteki SARS ve MERS hastalarında, hafif ve orta dereceli vakalara kıyasla şiddetli vakaların serumunda yüksek düzey proinflamatuvar sitokinleri bildirilmiştir (16, 17).

Çalışmamızda COVID-19 tanısı alan hastaların ilk başvuru anındaki biyobelirteçler ile yaş ve cinsiyetin sağkalım hakkında yol gösterici olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan hastalarda geriye dönük olarak CRP, sedimentasyon, fibrinojen, ferritin, troponin I, D-dimer ve hemogram parametrelerini değerlendirdik. İyileşen ve ölen hastalar arasında trombosit sayısı dışındaki parametrelerdeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. İtalya'da daha önce yapılan bir çalışma (18), COVID-19 pozitif olanlarda CRP ve LDH'nin önemli ölçüde arttığını ve bu testlerin COVID-19 pozitif hastaları belirlemek için RT-PCR'ye alternatif olarak kullanılabilirliği bildirildi. Başka bir çalışma, hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için CRP, LDH, ferritin ve D-dimer'in kullanıldığını ve yüksek seviyenin kötü sonuç ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirdi (19, 20). Yaptığımız çalışmada ortalama standart sapmaya göre ileri yaş ve erkek cinsiyetin de mortaliteyi arttırdığını gördük. Benzer şekilde Qiubai Live arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ileri yaşla ilgili benzer sonuç bildirildi (21).

CRP, interlökin-6 stimülasyonuna yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen ve salınan, rutin olarak kullanılan bir enflamatuvar biyobelirteçtir. Akut enflamatuvar bir durum söz konusu olduğunda CRP, serum konsantrasyonunu artırır ve çoğu durumda hastalığın şiddetine göre artar ve enflamasyon çözüldüğünde azalır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, bazı hastalarda sitokin fırtınası, septik şok, pıhtılaşma bozuklukları, metabolik düzensizlik ve çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize hiperenflamatuvar bir yanıt meydana gelir (22). CRP, enfeksiyonun başlangıcında aşamalı olarak artar ve hastalık şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (23). Ayrıca, CRP yüksekliği, bilgisayarlı tomografi bulguları ve solunum yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (24, 25).

ROC eğrisi sağkalımı tahminlemede en iyi performansı gösteren biyobelirteçler sırasıyla Troponin I, CRP, Ferritin, Nötrofil ve D-dimer idi. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz (26), yüksek CRP, ferritin ve D-dimer düzeylerinin COVID-19'da kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterdi. Troponin I, CRP, D-dimer, LDH ve COVID-19 ile kabul edilen hastaların kısa vadeli risk sınıflandırması için kullanılabilir ilginç biyobelirteçlerdir. COVID-19 enfeksiyonunun klinik sonuçlarından biri de miyokardiyal hasardır.

Kardiyak hasar belirteçleri COVID-19 enfeksiyonunda yüksel

mektedir. Kardiyak hasar patofizyolojisi henüz tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, troponin I gibi kardiyak hasar belirteçlerinin düzeyleri ile ölüm riski arasında ilişki gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek troponin I düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Çalışmamız, D-dimer, CRP ve Troponin en iyi prognostik biyobelirteçler olarak belirlemekte ve klinik kullanımlarını kolaylaştırmak için kesme değerleri sağlamaktadır. D-dimer ve Troponin üstünlüğünün, bu biyobelirteçlerin kardiyovasküler risk faktörleri ve önceki kardiyovasküler hastalıklarla güçlü ilişkisiyle açıklanabileceğini varsaydık. Benzer şekilde Brian W Allwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarının mortalitesi, yüksek D-dimer ve Troponin ile ilişkilendirildi (27). COVID-19 enfeksiyonu sonucu gelişen mortalite, proinflamatuvar hiperkoagülabilite ve venöz tromboembolik olay riski ile yakından ilişkilidir. D-dimer gibi koagülasyon biyobelirteçler hastalık şiddetinin belirlenmesi, seyrinin takibi ve etkin terapötik anti-koagülan tedavi seçimi açısından diyagnostik değere sahiptir. Yapılan çalışmalarda D-dimer düzeyleri COVID-19 ilişkili advers olay gelişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bir çalışmada D-dimer düzeyi >1000 ng/ml bulunan hastalarda mortalite riski D-dimer düzeyi düşük olanlardan 20 kat yüksek bulunmuştur (28). Başvuru sırasında biyobelirteçleri test ettiğimizde, bazı hastalar hastalığın erken bir aşamasında olabilir ve bu nedenle, prognostik değerlerini sınırlayabilecek daha düşük LDH ve CRP konsantrasyonlarına sahip olabilir.

Ferritin demir depolayan intasellüler bir protein olup inflamatuvar süreçlerde kritik role sahiptir. Ferritin diğer inflamatuvar sitokinler gibi makrofajlardan salınır ve hücrelerde nükleer faktör kappa aktivasyonu ve down stream inflamatuvar moleküllerin sentezi ile sonuçlanan proinflamatuvar yolları aktifler. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında ferritin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Serum ferritin düzeyleri ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, ileri seviye hastalarda ferritin düzeyleri 2,3-4,6 kat yüksek bulunmuştur. Sağ kalım analizlerinde ferritin düzeyleri mortalite açısından öngördürücü olarak bulunmuştur. Gruplar arası ölüm riski değerlendirildiğinde orta ve yüksek ferritin seviyeleri olan hasta gruplarındaki ölüm riski, düşük ferritin düzeylerine sahip hasta grubuna ait ölüm riskinden sırasıyla 3,55, 32,63 kat yüksek bulunmuştur (29). Bu veriler ışığında hiperferritineminin hastalık şiddeti ve mortaliteyi yansıtan bir parametre olduğu söylenebilir. Hastaneye ilk yatıştaki ferritin düzeyleri erken evre hastalarda yoğun bakıma yatış için prediktif bir parametre olabilir.

Çalışma Sınırlamalar

Nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip tek merkezli, geriye dönük bir gözlemsel çalışmadır. Biyobelirteçlerin sadece hastaneye ilk başvurudaki değerleri çalışmaya alındığında bazı hasta verilerinde eksiklik mevcuttur. Polimeraz zincir reaksiyonu testi ile doğrulanmasına rağmen, yanlış

pozitifler ve yanlış negatifler mevcut olabilir. Son olarak, çok değişkenli bir analiz yapılmasına rağmen, geriye dönük gözlemsel bir çalışmanın doğası nedeniyle verilerde kesinlik olmayabilir.

Sonuç

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, biyobelirteç düzeylerinin COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyetine göre nasıl değişebileceğine dair açık kanıtlar bulunduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, klinik uygulamada tedavi ve yoğun bakım ünitesine kabulü yönlendirmek, klinik seyri tahmin edebilmek için bir yardımcı olarak kullanılabilir. Bu şekilde prognozu iyileştirebilir ve mortalite oranlarını en aza indirebiliriz. Bununla birlikte, bu hastalığın patolojisini daha iyi anlamak için dünya çapında daha fazla araştırma yapılmasını gerekmektedir. Güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artırmak için biyobelirteçlerin prognostik değeri üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Etik onam: Sağlık Bakanlığına Bilimsel Araştırma Başvurusu (**-2020-07-10T_49_02) yapıldı ve Etik kurul izni Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Karar no: 514/194/48 tarih: 27.01.2021) alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Literatür Tarama: N.A., M.E.

Tasarım: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Veri toplama: N.A., R.G.K.

Analiz ve yorum: N.A., M.E., R.G.K.

Makale yazımı: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Eleştirel incelenmesi: N.A., M.E., R.G.K., N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.







Kaynaklar

- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401-2.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;102433.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23.
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess Cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med* 2020 May 18;27(3).
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020 Mar 27;12(4).
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 269-270.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 424-432.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Lui T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *JAMA cardiology*, 5 (7), 802–810.
- Huang, I, Pranata R, Lim MA, Qehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620937175.
- Ponti, G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory science*, 2020 Sep;57(6):389-399.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):791–796.
- Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016. Article number: 25359.
- Yousif NG. Fibronectin promotes migration and invasion of ovarian cancer cells through up-regulation of FAK–PI 3 K/A kt pathway. *Cell Biol Int*. 2014 Jan;38(1):85–91.
- Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1095–1099.
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020;17(9):1281–1292.
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* 2020 May 18;17(9):1281-1292
- Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* 2020 Aug;34(8):2163-2172.
- Potempa, L.A, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *American journal of tropical medicine and hygiene* 2020 Aug;103(2):561-563.
- Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open forum infectious diseases*, 2020 Apr 29;7(5):ofaa153.
- Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of medical virology*, 2020 Jul;92(7):856-862.
- Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinica chimica acta*, 2020 Oct;509:135-138.

26. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175.
27. Allwood BW, Koegelenberg CF, Ngah VD, SigwadhiLN, Irusen EM, Lalla U et al. Predicting COVID-19 outcomes from clinical and laboratory parameters in an intensive care facility during the second wave of the pandemic in South Africa. *IJID Region*, Available online 1 April 2022
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062.
29. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect*. 2020 Oct; 81(4): 647–679.

The Morphometry of the Cervical Vertebral Column in the Sagittal Plane: Comparing Methods for Determining Cervical Lordosis Angle

Sagittal Düzlemde Servikal Vertebral Kolonun Morfometrisi: Servikal Lordoz Açısını Belirleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Mehmet TUNCELI¹ , Huseyin ERDEM² , Nazire KILIC SAFAK² , Roger W. SOAMES³ 
Neslihan BOYAN² , Ozkan OGUZ² 

¹Osmaniye State Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Osmaniye, TÜRKİYE,

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, TÜRKİYE

³Centre for Anatomy and Human Identification, School of Science and Engineering, University of Dundee, UK

Abstract

Background: The aims of this study were to: (i) to analyze the morphometric characteristics of the cervical vertebral column in the sagittal plane; and (ii) compare morphometric methods used for determining cervical lordosis angle.

Materials and Methods: Direct cervical sagittal radiographs of 175 adults were analyzed and cervical lordosis angle was evaluated by Cobb (C2-C7), central cervical lordosis angle, posterior tangent, and Risser & Ferguson methods. In addition, occipitocervical angle (occiput-C2) and cervical vertical translation distance were determined to assess upper cervical lordosis and forward head posture, respectively.

Results: The measured cervical lordosis angles were differed ($p < 0.05$) depending on the measurement method. There was a strong negative correlation between cervical lordosis angle and occipitocervical angle ($r = -0.707$), a weak negative correlation between cervical lordosis angle and cervical vertical translation distance ($r = -0.253$) and a moderate positive correlation between occipitocervical angle and cervical vertical translation distance ($r = 0.552$). It was observed that an increase of 1 mm in the cervical vertical translation distance caused an increase in the occipitocervical angle about 0.6 degrees.

Conclusions: In planning cervical surgery, the balance and alignment of the cervical vertebral column in the sagittal plane should be evaluated in detail. The contour of the cervical vertebral column in the sagittal plane and the limits of cervical lordosis angle are important in the evaluation of cervical pathologies. The observations from this study will benefit the understanding of vertebral column morphometry will contribute to the literature in anatomy, physiotherapy, radiology, and cervical regional surgery.

Key Words: Cervical lordosis angle, cervical vertebrae, morphometry, radiography, sagittal plane

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amaçları şunlardır: (i) sagittal düzlemde servikal vertebral kolonun morfometrik özelliklerini analiz etmek; ve (ii) servikal lordoz açısını belirlemek için kullanılan morfometrik yöntemleri karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Yüz yetmiş beş (175) yetişkine ait direkt servikal sagittal radyografiler analiz edildi ve servikal lordoz açısı Cobb (C2-C7), santral servikal lordoz açısı, posterior tanjant ve Risser & Ferguson yöntemleri ile değerlendirildi. Ayrıca, üst servikal lordozu ve baş ileri postürünü değerlendirmek için sırasıyla oksipitoservikal açı (oksiput-C2) ve servikal vertikal translasyon mesafesi belirlendi.

Bulgular: Ölçülen servikal lordoz açıları ölçüm yöntemine bağlı olarak farklılık gösterdi ($p < 0,05$). Servikal lordoz açısı ile oksipitoservikal açı arasında güçlü negatif korelasyon ($r = -0,707$), servikal lordoz açısı ile servikal vertikal translasyon mesafesi arasında zayıf negatif korelasyon ($r = -0,253$) ve oksipitoservikal açı ile servikal vertikal translasyon mesafesi arasında orta derecede pozitif korelasyon ($r = 0,552$) vardı. Servikal vertikal translasyon mesafesindeki 1 mm'lik artışın oksipitoservikal açıda yaklaşık 0,6 derecelik bir artışa neden olduğu görüldü.

Sonuç: Servikal cerrahi planlanırken, servikal vertebral kolonun sagittal düzlemdeki dengesi ve hizalanması ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Servikal vertebral kolonun sagittal düzlemdeki konturu ve servikal lordoz açısının sınırları servikal patolojilerin değerlendirilmesinde önemlidir. Bu çalışmadan elde edilen gözlemler, vertebral kolon morfometrisinin anlaşılmasına fayda sağlayacak, anatomi, fizyoterapi, radyoloji ve servikal bölgesel cerrahi literatürüne katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Morfometri, radyografi, sagittal plan, servikal lordoz açısı, servikal vertebra

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Ozkan OGUZ

Cukurova University, Faculty of Medicine
Department of Anatomy, 01330 Adana,
TÜRKİYE

E-mail: ozoguz@cu.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 28.02.2023

Accepted / Kabul tarihi: 13.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1257758

Introduction

The vertebral column has three important roles: transferring body weight through the distal segments; providing mobility to the trunk; also protecting and supporting the vital organs (1). In the sagittal plane it has lordotic curvatures in the lumbar and cervical regions and kyphotic curvatures in the thoracic and sacral regions: these curvatures serve to distribute equally the load on the vertebral column (2). In addition, the balance and relationship between the curvatures is essential for a proper and functional posture (3).

The normal angle of cervical lordosis is between 20° and 35° (4): chronic spasms of the deep cervical muscles affects this angle (5). Although cervical hypolordosis is often asymptomatic, it is generally undesirable. Remaining in a flexion posture for long periods of time increases the load on cervical vertebral bodies and decreases the traction endurance on the vertebral arches. In the long term, this can result in degenerative changes in the vertebral bodies, and as a result may also lead to angular changes in cervical lordosis and instability (6).

Radiographic images are routinely used to evaluate cervical lordosis angles (7), with the angle most often determined from lateral cervical radiographic images being between C2 and C7. Alternatively it can be determined separately between adjacent pairs of cervical segments (C2-C3, C3-C4, C4-C5, C5-C6, C6-C7): upper cervical lordosis angle can be measured between the occiput and C2. The total and segmental cervical lordosis angles are usually determined using the Posterior Tangent and Cobb methods. However cervical lordosis angle, as measured on lateral cervical radiographs, does not always provide consistent values, being dependent

on the method used (8).

In the current study the aims were to (i) obtain acceptable standardized values of cervical lordosis angle, and (ii) determine the reliability of frequently used cervical lordosis measurement methods. For this purpose, morphometric measurements using different methodologies were determined on lateral radiographs of the cervical spine.

Materials and Methods

This was a retrospective study approved by the local non-interventional clinical research ethics committee (Protocol no: 5.7.2019/23). Radiographs of 175 adult patients (75 male, 100 female), who were screened between January 2019 and December 2019 in the Radiology Unit of Osmaniye State Hospital, were used. Digital radiographic images (HIGHLIGHT1000 DR, DRS, T.M) were taken from a distance of 120 cm with an exposure time of 16 ms and dose of 95 KvP. Morphometric measurements were analyzed using Akgün PACS VIEWER software, repeated three times and averaged. Patients (age range: 18 to 65 years) were categorized into three groups according to the age criteria of the World Health Organization (WHO) into young adults (18 to 30 years), middle aged adults (31 to 45 years) and older adults (46 to 65 years). Cervical lordosis angle was measured using the Cobb C2-C7 (Fig. 1A), central cervical lordosis angle (CCLA) (Fig. 1B), posterior tangent (Fig. 2A) and Risser & Ferguson (Fig. 2B) methods. In addition, occipitocervical angle (Fig. 3A) and cervical vertical translation distance (Fig. 3B) were determined to assess upper cervical lordosis and forward head posture, respectively.

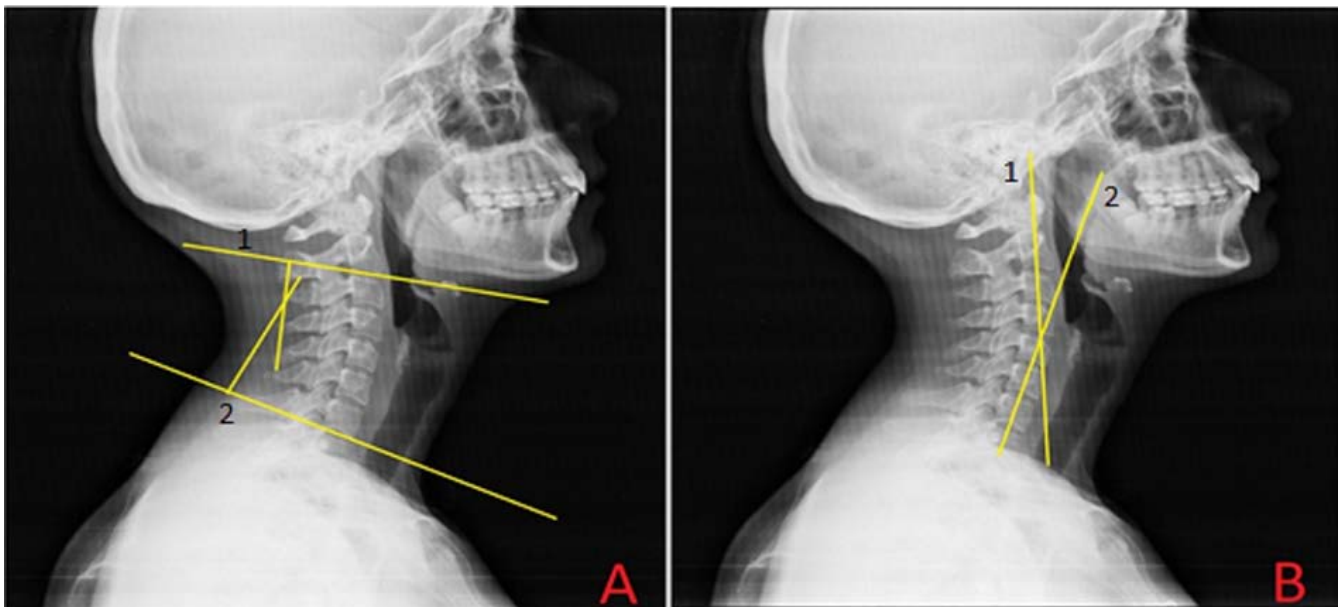


Figure 1. A. The Cobb C2-C7 method in which the Cobb angle is taken as the angle between lines drawn parallel to the inferior endplates of C2 (line 1) and C7 (line 2). B. The central cervical lordosis angle (CCLA) method in which the angle between a line (1) drawn through the midpoint of the C2 endplate and the midpoint of the C3 body, and a line (2) drawn through the midpoints of the C6 and C7 bodies.

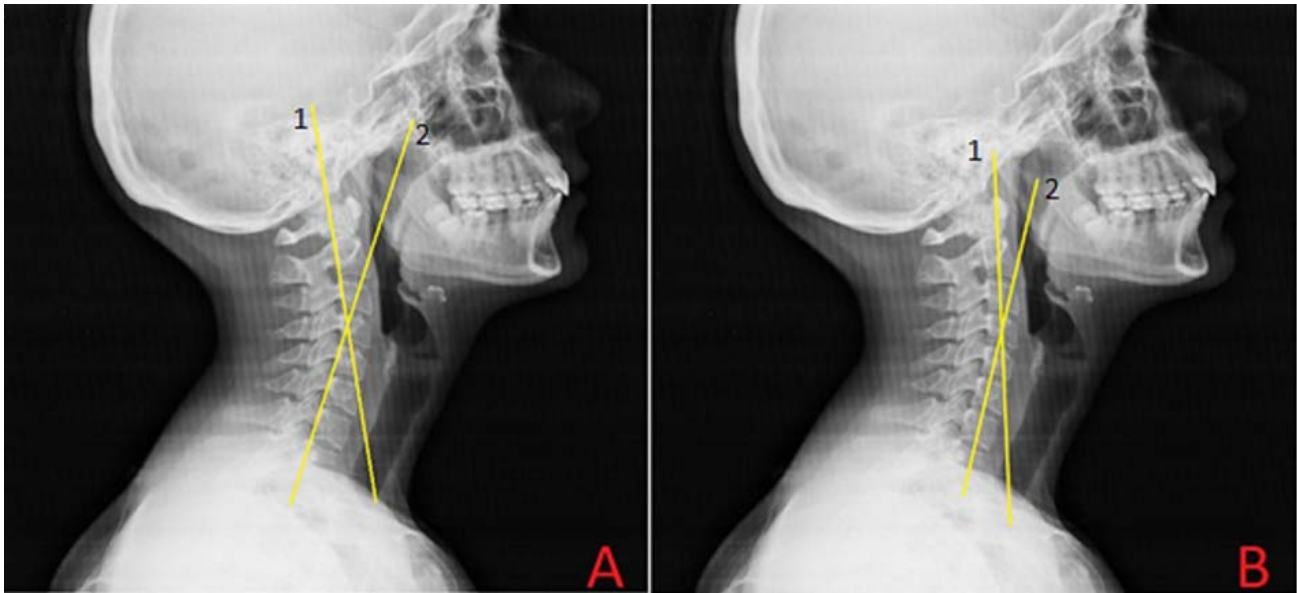


Figure 2. A. The posterior tangent method in which the angle is measured between lines drawn parallel to the posterior margins of C2 (line 1) and C7 (line 2). B. The Risser & Ferguson method in which is the angle between a line (1) drawn between the midpoints of the bodies of C2 and C4, and a line (2) drawn between the midpoints of the bodies of C4 and C7. This measurement method was developed to determine the degree of scoliosis (Rowe and Yochum, 1996). In the current study, this method was used to determine the degree of cervical lordosis by adapting it to the cervical region.

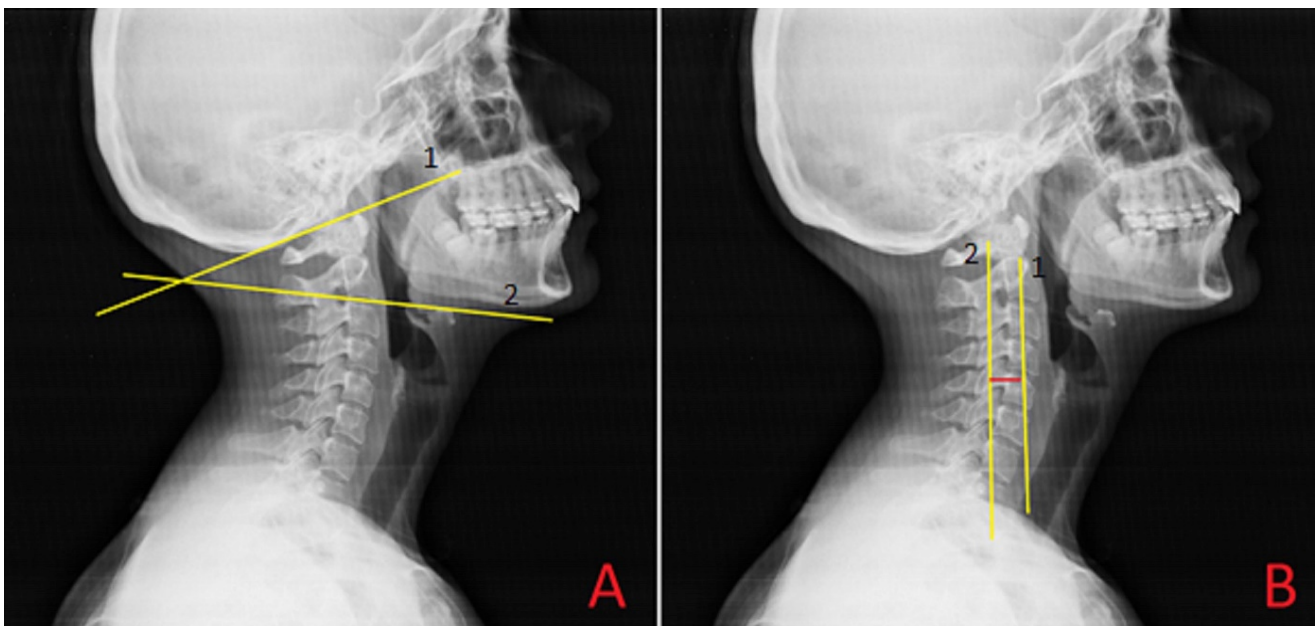


Figure 3. A. The occipitocervical angle is the angle between the the McGregor line (1) and a line (2) drawn parallel to the C2 inferior endplate: the McGregor line is the line from the posterosuperior aspect of the hard palate to the most caudal point on the midline occipital curve (Shoda, 2004). B. Cervical vertical translation distance is the distance between vertical lines passing through the middle of C2 (line 1) and the posterosuperior aspect of C7 (line 2): it represents the cervical vertical translation distance.

The Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 (SPSS 20 inc.) program was used for statistical analysis of the data obtained. Kolmogorov-Smirnov normality analysis was performed to check whether the data conformed to a normal distribution: nonparametric tests (Friedman test, Wilcoxon test) were used for data not showing a normal distribution. Results were evaluated at 95% confidence interval and significance level of $p < 0.05$.

Results

Radiographic images of 175 adult individuals (75 male, 100 female) were evaluated, of these 72 were young adults, 64 middle aged adults and 39 older adults. The cervical lordosis angle according to the method used are shown in Table 1. Normality test (Kolmogorov-Smirnov) was performed to determine whether the data obtained by four different methods for determining the lower cervical lordosis angle were

normaally distributed. It was observed that the data obtained from the four different methods were not normally distributed ($p < 0.05$): consequently, non-parametric tests were used to analyse the data. The Friedman test determined whether the extent of total cervical lordosis obtained from the four different methods in the same group differed according to the method used.

According to Friedman's test, the degree of cervical lordosis differed depending on the method used ($p < 0.05$). The Wilcoxon Test was used to determine which methods were different. There was no significant difference ($p = 0.629$) between the cervical lordosis angle using the Risser & Ferguson and Cobb methods (Table 2).

Table 1: Distribution of cervical lordosis angle (°) according to the methods used (n:175).

Methods	Cobb C ₂₋₇	CCLA	Posterior Tangent	Risser&Ferguson
Mean	11.19±9.64	11.70±9.64	12.0±10.02	11.06±8.94
(Range)	(-7.90–38.10)	(-6.30–41.60)	(-7.20–42.80)	(-7.30–34.20)

Table 2. Results of the Wilcoxon Test used to determine differences between the various measurement methods used to measure cervical lordosis angle.

	CCLA -Cobb	Posterior Tangent -Cobb	Risser and Ferguson -Cobb	Posterior Tangent - CCLA	Risser & Ferguson - CCLA	Risser & Ferguson -Posterior Tangent
z	-3.994	-7.732	-0.482	-2.607	-4.808	-5.788
p	0.000	0.000	0.629	0.009	0.000	0.000

The relationship between cervical lordosis angle, occipitocervical angle and cervical vertical translation distance was evaluated using correlation analysis. Since some of the variables did not meet the normality criteria, correlation analysis was performed using Spearman's Rho. A strong negative correlation was observed between cervical lordosis

angle and occipitocervical angle ($r = -0.707$); a weak negative correlation between cervical lordosis angle and cervical vertical translation distance ($r = -0.253$) and a moderate positive correlation between occipitocervical angle and cervical vertical translation distance ($r = 0.552$) (Table 3).

Table 3. Results of the Spearman's Rho correlation analysis to determine relationships between various measurement methods used.

	Occipitocervical angle	Cervical vertical translation distance
Cervical lordosis angle	-0.707**	-0.253**
Occipitocervical angle		0.552**

**Significant at the 0.01 level (2-tailed)

In addition, the relationship between the cervical vertical translation distance and occipitocervical angle was examined from which it was noted that an increase of 1 mm in the

cervical vertical translation distance was associated with an increase of approximately 0.6° in occipitocervical angle. This positive relationship is shown in Figure 4.

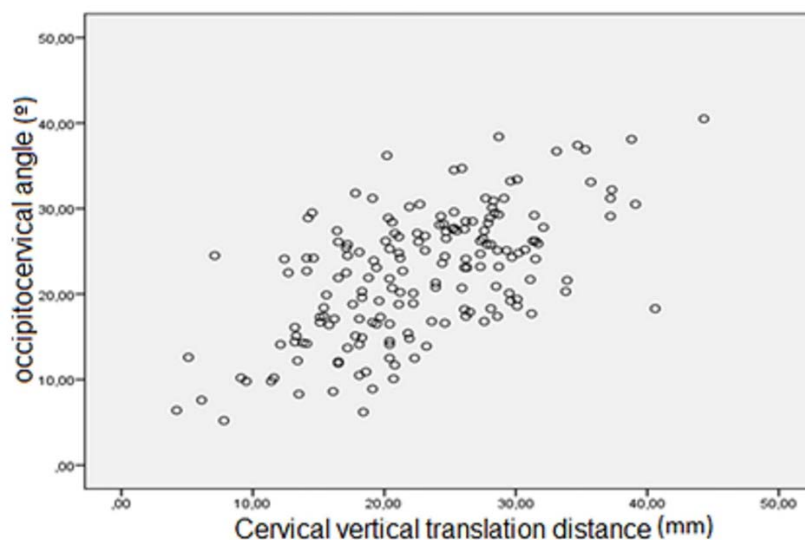


Figure 4. Scatterplot showing the relationship between occipitocervical angle (°) and cervical vertical translation distance (mm).

Discussion

The vertebral column has a unique structure endowed with curvatures to facilitate maintenance of the erect posture. It is considered that its anatomical structure allows an understanding of the conditions of the body during the evolutionary development of modern humans and could provide an holistic approach to spinal problem (9). The vertebral column, which is exposed to constantly changing dynamic forces (compression, stretching, gliding) in daily life, can also be affected by a variety of factors such as occupational exposure, a sedentary lifestyle and postural habits (10). The lordotic shape of the cervical region is important in terms of maintaining the biomechanical balance of the neck and head. Although cervical hypolordosis is often asymptomatic it is generally undesirable. The rate of loss of cervical lordosis, according to (4), can be as much as 30% in asymptomatic patients: earlier (11) reported the rate as being 42%. Remaining in a flexed posture for a long period of time increases the load on the vertebral body, while at the same time decreases the traction endurance of the vertebral arch. In the long term, this may cause degenerative changes in the bodies of the cervical vertebrae, angular changes in cervical lordosis and cervical instability (12). Over time and with increasing age, morphological changes may occur in the cervical region: changes in cervical lordosis angle can be considered normal to some extent (13). However, the relationship between degeneration of the cervical spine and aging is controversial (14). Studies have indicated a disparity in the effect of aging on cervical lordosis, with some demonstrating a decrease in lordosis, while others suggest an increase in degeneration and lordosis with advancing age (15, 16). In contrast, it has also been reported that there are no age-related changes in cervical lordosis. Park et al. (2014), who compared young and middle-aged individuals found no significant age-related difference in cervical lordosis angle (17). Similarly, Erkan et al. (2010) did not observe a significant relationship between age and cervical lordosis angle (4). However, Nojiri et al. (2003) observed an increase in lower cervical lordosis angle (C2-C7) and a decrease in upper cervical lordosis (occiput-C2) angle at age 40 (18). More recently, Tang et al. (2019) reported an increase in cervical lordosis and thoracic kyphosis in cervical sagittal alignment with increasing age (19). The current study showed that the mean cervical lordosis angle, determined by the Risser & Ferguson method, was highest in the older age group (46 to 65 years), being 17.8°, and lowest in the younger age group (18 to 30 years), being 6.9°.

Harrison et al. (2000) state that the Cobb and posterior tangent methods are safe to use with high correlation coefficients; however, the posterior tangent method had a lower standard error of measurement than the Cobb method. They noted that the posterior tangent method more accurately characterized the cervical spinal curvature (20). Gwinn et al. (2009) concluded that effective measurement of lordosis (straight line measurement between C2 and C7) is ea-

sier and more reliable than either the Cobb or posterior tangent methods (21). According to Boy et al. (2014) the posterior tangent method is more practical than the Cobb method, but, nevertheless, state that the Cobb and posterior tangent methods can be used with high confidence in determining the cervical lordosis angle (22). Similarly, Silber et al. (2004) reported that the tangent method was more useful than the Cobb method (23). A study by Ohara et al. (2006) comparing the Cobb, posterior tangent, and central cervical lordosis angle methods showed a strong correlation between the three methods when cervical lordosis was preserved; however, a weak and statistically insignificant relationship was observed when there was a presence of neck flattening or a kyphotic neck (24). In a prospective study of 138 patients, Donk et al. (2017) observed that absolute angle measurement from C2 to C7 cannot accurately define sagittal cervical alignment: they reported that the modified Toyoma method is a more practical method for evaluating sagittal cervical alignment (25).

In the current study, it was observed that cervical lordosis angle using the Risser & Ferguson method was in close proximity to those generated by the Cobb and posterior tangent methods, both of which are widely used in clinical practice. In addition, there was no significant difference ($p = 0.629$) between the values of cervical lordosis measurements using the Risser & Ferguson and Cobb methods.

As the lordotic curvature of the lower cervical spine (C2-C7) increases, the lordotic curvature of the upper cervical spine decreases (26): earlier studies also support this negative relationship (18, 27). It has been suggested that changes in cervical spine lordosis, such as a decrease in lordosis or the development of cervical kyphosis, can lead to changes in the vertical axis and may also be associated with a forward translation of the head in compensation (28). In the current study, a strong negative correlation between cervical lordosis and occipitocervical angle ($r = -0.707$), a weak negative correlation between cervical lordosis and cervical vertical translation distance ($r = -0.253$), and a moderate positive correlation between occipitocervical angle and cervical vertical translation distance ($r = 0.552$) was observed.

In adults with normal vertebral column morphology, cervical lordosis is typically observed with the apex of the curvature located between the C2 and T1, generally being between C4 and C5 (7). While the Cobb and tangent methods are widely used to reference the vertebrae at the ends of the cervical lordosis, an adaptation of the lumbar lordosis center measurement method, the CCLA method, references the C2, C3, C6 and C7 vertebrae. Furthermore, the Risser & Ferguson method, which is typically used to determine the degree of scoliosis, has been adapted to reference the C2 and C7 as well as the apex vertebra (C4). These two methods may facilitate a more comprehensive interpretation of cervical lordosis by defining the entire cervical curvature. However, the use of multiple reference points and marked regions can also increase the potential for errors.

It is recommended that the balance and alignment of the

vertebral column in the sagittal plane should be considered when planning cervical surgery. An understanding of the sagittal plane morphology of the cervical region and the extents of its lordotic curvature is essential in the evaluation of pathological conditions (29). Changes in cervical lordosis angle and vertical translation distance may cause an increase in the load on the joints and muscles, resulting in postural disorders and clinical complications. The current prevalence of complications associated with the cervical region is expected to grow in line with the rise in sedentary lifestyles and the ubiquity of technology. This can be attributed to a lack of physical activity and extended periods of exposure to digital devices (30).

One potential limitation of this study may be the lack of assessment of the entire vertebral column from lateral radiographs, that is cervical lordosis, thoracic kyphosis, lumbar lordosis and pelvic ratio. Furthermore, evaluation of cervical lordosis angle may be limited by the fact that the momentary posture of the patients may not accurately reflect their normal daily posture. In addition, patients with a normally aligned cervical spine may show abnormal positioning on radiographs due to the presence of current symptoms.

Conclusion

Evaluating cervical alignment will be beneficial in terms of resolving the complaints and complications associated with the cervical region and the eventual success of cervical surgery. In addition, evaluation of the change in cervical alignment is also important in terms of examining the causes of complaints and complications and the efficacy of treatment. The current study explored different measurement methods for determining cervical lordosis angle correctly in order to inform appropriate exercise programs, as well as evaluate the effectiveness of treatment. These findings have the potential to expand the existing knowledge in a number of fields and make a valuable contribution to the existing literature.

Ethical Approval: Ethical approval was waived by the local Ethics Committee in view of the retrospective nature of the study and all the procedures being performed were part of the routine care (Protocol no: 5.7.2019/23).

Author Contributions:

Concept: M.T., N.B., Ö.O.

Literature Review: M.T.

Design : M.T., H.E.

Data acquisition: M.T.

Analysis and interpretation: M.T., H.E., N.K.Ş.

Writing manuscript: M.T., H.E.

Critical revision of manuscript: H.E., R.W.S.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. DeSai C, Reddy V, Agarwal A. Anatomy, Back, Vertebral Column. In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [NBK525969] 2022 [cited 27 Feb 2023]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525969/.
2. Waxenbaum JA, Reddy V, Futterman B. Anatomy, Back, Intervertebral Discs. In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [NBK470583] 2022 [cited 27 Feb 2023]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470583/.
3. Miele VJ, Panjabi MM, Benzel EC. Anatomy and biomechanics of the spinal column and cord. *Handb Clin Neurol*. 2012;109:31-43.
4. Erkan S, Yercan HS, Okcu G, Ozalp RT. The influence of sagittal cervical profile, gender and age on the thoracic kyphosis. *Acta Orthop Belg*. 2010;76(5):675-680.
5. Xiaolong S, Xuhui Z, Jian C, Ye T, Wen Y. Weakness of the neck extensors, possible causes and relation to adolescent idiopathic cervical kyphosis. *Med Hypotheses*. 2011;77(3):456-459.
6. Schomacher J, Falla D. Function and structure of the deep cervical extensor muscles in patients with neck pain. *Man Ther*. 2013;18(5):360-366.
7. Oh C, Lee M, Hong B, Song BS, Yun S, Kwon S, et al. Association between Sagittal Cervical Spinal Alignment and Degenerative Cervical Spondylosis: A Retrospective Study Using a New Scoring System. *J Clin Med*. 2022;11(7):1772.
8. Hwang JH, Modi HN, Suh SW, Hong JY, Park YH, Park JH, et al. Reliability of lumbar lordosis measurement in patients with spondylolisthesis: a casecontrol study comparing the Cobb, centroid, and posterior tangent methods. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1691-1700.
9. Kim D, Davis DD, Menger RP. Spine Sagittal Balance. In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [NBK534858] 2022 [cited 27 Feb 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534858/>.
10. Anderson R. Human evolution, low back pain. *Evolutionary medicine*. 1999:333.
11. Helliwell PS, Evans PF, Wright V. The straight cervical spine: does it indicate muscle spasm? *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76(1):103-106.
12. Suvarnato T, Puntumetakul R, Uthairakul S, Boucaut R. Effect of specific deep cervical muscle exercises on functional disability, pain intensity, craniovertebral angle, and neck-muscle strength in chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial. *J Pain Res*. 2019;12:915-925.
13. Oakley PA, Ehsani NN, Moustafa IM, Harrison DE. Restoring cervical lordosis by cervical extension traction methods in the treatment of cervical spine disorders: a systematic review of controlled trials. *J Phys Ther Sci*. 2021;33(10):784-794.
14. Liu J, Liu P, Ma Z, Mou J, Wang Z, Sun D, et al. Age-related changes in cervical sagittal range of motion and alignment. *Global Spine J*. 2014;4(3):151-156.
15. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM. Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986;11(6):521-524.
16. Yukawa Y, Kato F, Suda M, Yamagata M, Ueta T. Age-related changes in osseous anatomy, alignment, and range of motion of the cervical spine. Part I: Radiographic data from over 1,200 asymptomatic subjects. *Eur Spine J*. 2012;21(8):1492-1498.
17. Park MS, Moon SH, Lee HM, Kim TH, Oh JK, Nam JH, et al.

- Age-related changes in cervical sagittal range of motion and alignment. *Global Spine J.* 2014;4(3):151-156.
18. Nojiri K, Matsumoto M, Chiba K, Maruiwa H, Nakamura M, Nishizawa T, et al. Relationship between alignment of upper and lower cervical spine in asymptomatic individuals. *J Neurosurg.* 2003;99(1 Suppl):80-83.
 19. Tang R, Ye IB, Cheung ZB, Kim JS, Cho SK. Age-related Changes in Cervical Sagittal Alignment: A Radiographic Analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(19):E1144-E1150.
 20. Harrison DD, Janik TJ, Troyanovich SJ, Holland B. Comparisons of lordotic cervical spine curvatures to a theoretical ideal model of the static sagittal cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996;21(6):667-675.
 21. Gwinn DE, Iannotti CA, Benzel EC, Steinmetz MP. Effective lordosis: analysis of sagittal spinal canal alignment in cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg Spine.* 2009;11(6):667-672.
 22. Boy FNS, Özkan FÜ, Erdem S, Özdemir G, Külcü DG, Akpınar P, Aktaş İ. Servikal lordoz açıları ve boyun ağrısı ilişkisinin değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal.* 2014;27(2):112-115.
 23. Silber JS, Lipetz JS, Hayes VM, Lonner BS. Measurement variability in the assessment of sagittal alignment of the cervical spine: a comparison of the gore and Cobb methods. *J Spinal Disord Tech.* 2004;17(4):301-305.
 24. Ohara A, Miyamoto K, Naganawa T, Matsumoto K, Shimizu K. Reliabilities of and correlations among five standard methods of assessing the sagittal alignment of the cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(22):2585-2591; discussion 2592.
 25. Donk RD, Fehlings MG, Verhagen WIM, Arnts H, Groenewoud H, Verbeek ALM, et al. An assessment of the most reliable method to estimate the sagittal alignment of the cervical spine: analysis of a prospective cohort of 138 cases. *J Neurosurg Spine.* 2017;26(5):572-576.
 26. Guo Q, Ni B, Yang J, Liu K., Sun Z, Zhou F, et al. Relation between alignments of upper and subaxial cervical spine: a radiological study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(6):857-862.
 27. Sherekar SK, Yadav YR, Basoor AS, Baghel A, Adam N. Clinical implications of alignment of upper and lower cervical spine. *Neurol India.* 2006;54(3):264-267.
 28. Roussouly P, Nnadi C. Sagittal plane deformity: an overview of interpretation and management. *Eur Spine J.* 2010;19(11):1824-1836.
 29. Patel PD, Arutyunyan G, Plusch K, Vaccaro A, Jr., Vaccaro AR. A review of cervical spine alignment in the normal and degenerative spine. *J Spine Surg.* 2020;6(1):106-123.
 30. McAviney J, Schulz D, Bock R, Harrison DE, Holland B. Determining the relationship between cervical lordosis and neck complaints. *J Manipulative Physiol Ther.* 2005;28(3):187-193.

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yakınlarının Duygu Dışa Vurumlarının Zihin Kuramı Becerileri ile İlişkisi

Relation of Emotion Expression of Relatives of Patients with Bipolar Disorder with Mental Theory Skills

Faruk PİRİNÇÇİOĞLU¹, Sıdıka BAZİKİ ÇETİN², Mehmet ASOĞLU²

¹ Kağızman Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kars, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bipolar bozukluğun gidişatını belirlediği düşünülen aile faktörlerinin çoğunluğu duygu dışa vurumu kavramı içinde incelenmektedir. Zihin kuramı kavramı, diğer kişilerin duygularını, niyetlerini, anlayıp tahmin etme ve zihinsel olarak bunları temsil edebilme becerisidir. Bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı hasta yakınlarının duygu dışa vurumlarının ve zihin kuramı işlevlerinin saptanması ve bunların hastaların işlevselliği ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve metod: Araştırmaya DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı konulan 95 hasta ve aynı sayıda hasta yakını dahil edildi. Bipolar bozukluk tanılı hastalarla hasta yakınlarını değerlendirmek için sosyodemografik ve klinik veri formu uygulandı. Hasta yakınlarına, zihin kuramı becerilerini değerlendirmek için gözlerden zihin okuma testi ve duygu dışa vurum ölçeği kullanıldı. Hastaların işlevselliğini değerlendirmek için ise kısa işlevsellik değerlendirme ölçeği uygulandı.

Bulgular: DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tip-1 tanısı konulan 95 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, katılımcıların 55'i (%57,9) kadın, 40'ı (%42,1) erkekti. 30 kişi (%31,6) bekâr, 63 kişi (%66,3) evli ve 2 kişi de (%2,1) boşanmış idi. Çalışmada hasta yakınlarının gözlerden zihin okuma test puanları ile duygu dışa vurum ölçek puanları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (r: -0,621, p<0,001). Hasta yakınlarının gözlerden zihin okuma test puanları ile hastaların kısa işlevsellik değerlendirme ölçeği puanları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (r: -0,618, p:<0,001). Hasta yakınlarının duygu dışa vurum ölçek puanları ile hastaların kısa işlevsellik değerlendirme ölçeği puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (r: 0,630, p:<0,001).

Sonuç: Bipolar bozukluk tanılı hastaların yakınlarındaki kişilerin zihin kuramındaki bozulmalar; kişilerin, hastaların ifadelerini, tepkilerini farklı şekillerde algılamalarına sebep olabilmektedir. Bu da hastalara karşı olan duygu dışa vurumlarını etkileyip ve bu vesileyle hastaların işlevselliklerinin düşmesine sebep olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Duygu dışa vurumu, Zihin kuramı

Abstract

Background: Most of the family factors that are thought to determine the course of the disease are examined with in the concept of Emotion Expression. The concept of theory of mind is the ability to understand and predict other people's emotions, intentions and mentally represent them. In this study, it is aimed to determine the emotion expressions and mind theory functions of first degree relatives of bipolar disorders patient relatives and to investigate their relations with each other.

Materials and Methods: The study included 95 patients diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) diagnostic criteria and the same number of relatives. Sociodemographic and clinical data form was used to evaluate patients with bipolar disorder and their relatives. To assess the theory of mind skills of the patients' relatives, mind reading test and emotional expression scale were used. Short Functioning Assessment Scale was used to evaluate the functionality of the patients.

Results: The study included 95 patients diagnosed with bipolar disorder type-1 according to DSM-5 diagnostic criteria. 55 (57.9%) of the participants were female and 40 (42.1%) were male. 30 (31.6%) were single, 63 (66.3%) were married and 2 (2.1%) were divorced. A negative correlation was found between the mental reading test scores of the patient's relatives and the emotional expression scale scores (r: -0,621, p<0,001). A negative correlation was found between the eyes test scores of the relatives of the patients and the short functionality assessment scale scores of the patients (r:-0,618, p:<0,001). A significant positive correlation was determined between the emotional expression scale scores of the relatives of the patients and the the short functionality assessment scale scores of the patients (r: 0,630, p:<0,001).

Conclusions: As a result of the study, it was determined that the better the theory of mind skills of the relatives of the patients, the lower the emotional expressions to the patient, the worse the patient's relatives theory of mind skills determined by eyes test, the higher the emotional expression to the patient.

Key Words: Bipolar disorder, Emotion expression, Mind theory

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Sıdıka BAZİKİ ÇETİN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, TÜRKİYE

E-mail: sdkabaziki@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 07.03.2023

Kabul tarihi / Accepted: 31.03.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1261331

Giriş

İnsanların kendi aralarındaki iletişimi sözel dil dışında, yüz ifadesi, ses tonu, vücut hareketleri gibi kompleks davranışları içerir (1, 2). Sosyal biliş (social cognition) kişinin kendisiyle diğerleri arasındaki ilişkinin tasarımlarını yapılandırabilme ve bu tasarımları sosyal davranışlarını esnek bir şekilde yönlendirebilmek için gereken bilişsel beceridir (3). Sosyal hayat içerisinde sosyal davranış yetileri ve sosyal bilişsel becerileri ile doğrudan ilişkili olan zihin kuramı, bu becerilerden en önemlisi olarak değerlendirilmektedir (1, 4). Zihin kuramı, kişinin kendisine ait olan ve diğer bireylerin zihinsel durumları hakkında sonuçlara varabilme, farklı bir zihne sahip olabileceklerini anlayabilme, diğer bireylerin duygularını, niyetlerini, inançlarını anlayıp tahminde bulunabilme ve zihinsel olarak kişinin bunları temsil edebilme becerisidir (5, 6). Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından 1985’de yapılan çalışma ile zihin kuramı ilk defa psikopatolojide değerlendirilmiştir, daha sonra yapılan çalışmalarla duygudurum bozukluklarında zihin kuramında bozulmalar olduğu gösterilmiştir (1). Sonraki yıllarda çalışmalar bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabaları üzerine yoğunlaşmış ve hastaların akrabalarında da zihin kuramı ve yüzde duygu tanıma gibi sosyal bilişsel yeteneklerde azalma olduğu ortaya konmuştur (7, 8).

Duygu dışa vurumu (DD) kavramı ise psikiyatrik bozukluğu olan hastaların aile içi ilişkilerinin kalitesini yansıtan bir kavram olup, aile üyelerinin hastaya karşı ifade ettikleri eleştirel yorumların, düşmanlığın ve duygusal aşırı katılımın miktarını gösterir (9). Her ne kadar DD genellikle hasta yakınlarıyla ilgili bir özellik olarak görülse de, DD en uygun şekilde hasta-yakın ilişkisinin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (10). Mevcut modeller DD’yi etkileşimsel bir çerçevede kavramsallaştırmakta, hastaların özelliklerinin (örn. işbirliği yapmama, olumsuzluk) başlangıçta daha az esnek ve hoşgörülü olan ve kontrol edici davranışlara daha meyilli olan hasta yakınlarında eleştirel tutumlara yol açtığını belirtmektedir (11). Bununla birlikte hasta-bakıcı etkileşim örüntülerinin bu tür hastalıkların seyrini değiştirdiği de gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının bakım verenlerini kapsayan çalışmalar, DD’nin şizofreninin seyri ve sonucu üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olduğunu ve nöksleri ve zayıf tedavi bağlılığını öngördüğünü göstermektedir (12). Ancak, bipolar bozukluğu olan hastalara bakım verenler arasında DD’ye ilişkin veriler daha az çalışılmıştır (13, 14). Veriler ayrıca DD’nin sonuç üzerindeki etkisinin hastanın ilaç uyumundan, tedavi rejiminden, başlangıç semptomlarından, demografik özelliklerinden ve hastalık geçmişinden bağımsız olduğunu göstermektedir (11). Bakım verenlerde DD’yi artırdığı gösterilen hasta faktörleri arasında ücretli bir işte çalışmama, sorunlu davranışlar, tekrarlanan hastaneye yatışlar, daha uzun süre tedavi edilmemiş psikoz ve daha yüksek bilişsel işlevsellik düzeyleri yer almaktadır (10, 15). Literatür incelemesi, bipolar bozuklukta DD ile ilgili sınırlı veri olduğunu göstermektedir. DD’nin bakım verenlerin yükü ve zihin kuramları, psikolojik morbidite gibi değişkenlerle ilişkisini değerlendiren literatür eksikliği vardır. Bipolar bozukluk hastalarında DD’nin değerlendirilmesi, bu değişkenin

bozukluğun klinik seyri üzerindeki rolünün anlaşılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, DD’nin, bakım veren yükü, bakım verenler arasında psikolojik morbidite ve zihin kuramı gibi diğer bakım veren değişkenleriyle ilişkisinin anlaşılması, bakım veren değişkenlerinin hastaların hastalığı üzerindeki olumsuz etkisini azaltabilecek müdahale programlarının tasarlanmasına yardımcı olabilir. Bu bağlamda, çalışmamız, bipolar bozukluk tanılı hastaların yakınlarının duygu dışa vurumlarının ve zihin kuramı işlevlerinin saptanması ve bunların hastaların genel işlevsellik ile olan ilişkisinin incelenmesini amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod

Araştırmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı polikliniklerine başvuran ve psikiyatri uzmanı tarafından DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı konulan, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 95 hasta ve aynı sayıda birinci derece yakınları dahil edildi. Klinik muayenesine göre mani veya depresyon dönemindeki hastalar ile ciddi fiziksel (işitme, konuşma zorluğu) ya da nörolojik hastalığı (zeka geriliği, bunama) olan, alkol ve madde kullanım bozukluğu olan kişiler çalışmaya alınmadı. Hastaların yakınları seçilirken ise çalışmaya alınan hasta yakınlarının geçmişte veya şu an psikiyatrik hastalık tanısı almamış olmasına dikkat edilmiş, bilişsel işlevlerini etkileyebilecek ciddi fiziksel (işitme, konuşma zorluğu) ya da nörolojik hastalığı (zeka geriliği, bunama) olan kişiler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurula protokol sunulmuş olup, 13.06.2019 tarih, 06 nolu oturum ve 18 sayılı kararlı yazı ile etik kurul tarafından uygun görüldüğü bildirilmiştir.

Veri toplama araçları

Çalışma popülasyonuna sosyodemografik ve klinik veri toplama formu, duygu dışavurum ölçeği (DDÖ), gözlerden zihin okuma testi (gözler testi-GZÖT), kısa işlevsellik değerlendirme ölçeği (KİDÖ) uygulandı.

Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu

Hastaların ve yakınlarının değerlendirildiği sosyodemografik ve klinik veri formu; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, hastalık açısından aile öyküsü, hasta ile olan yakınlık ilişkisi, suicid girişimi, alkol, sigara ve madde kullanıp kullanmadığı, geçmişte yaşamış olduğu ruhsal ve bedensel hastalık öyküsü gibi bilgileri içermektedir.

Duygu Dışa Vurum Ölçeği (DDÖ)

1992 yılında Berksun ve arkadaşları (16) tarafından geliştirilen DDÖ, 41 maddeden oluşmakta olup, hasta yakınının kendisini ve hastayı nasıl algıladığını ölçen bir ölçektir. DDÖ 2 kısımdan oluşmaktadır. İlk kısmı 29 maddeden oluşan Eleştirel/Düşmancıl Oluş (EDO) ve ikinci kısmı ise 12 maddeden oluşan Aşırı Duygusal Düşkünlüğü (ADD) göstermektedir. Ölçekçe belirlenen her madde 0 veya 1 puan ile derecelendirilmektedir. 3, 8, 14, 28, 30, 36, 39 ve 41 no’lu maddeler “yanlış” olarak cevaplandırıldığında 1 puan alırken diğer maddeler

“doğru” olarak cevaplandırıldığında 1 puan almaktadır. Ölçekte EDO puanı en düşük 0, en yüksek 29 puan ile derecelendirilirken ADD en düşük 0 en yüksek 12 puan ile derecelendirilmektedir. Ölçekten alınan toplam puan ise 0-41 puan arasında derecelendirilmektedir. Ölçekten alınan yüksek puanlar duygu dışa vurumu düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi-GZOT)

Baron Cohen ve arkadaşları (17) tarafından otizm spektrum bozukluğu tanımlı çocukların sosyal bilişsel yetilerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. 1997 senesinde erişkinlerde değerlendirilmesi maksadıyla ilk erişkin versiyonu yayınlanmıştır. Sonraki yıllarda (2001) test gözden geçirilmiş ve son versiyonu yayınlanmıştır. Testin, Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (18). Gözler testinin gözden geçirilmiş uyarlaması 36 madde ve her madde için 4 seçenek içermektedir. Bu test yüzden emasyon tanıma, zihinsel durum çözümlemesi ya da geniş anlamda zihin kuramını yansıtan bir ölçüm aracı olarak geliştirilmiştir. Uygulama sırasında katılımcıdan her bir çift göz resmine bakarak resimdeki kişinin düşündüğü ya da hissettiğini en iyi tarif eden seçeneği işaretlemesi istenir. Test uygulaması sırasında katılımcılara testteki sorularda geçen ifadeler ile bu ifadelerle yakın anlamdaki sözcüklerin olduğu toplam 93 sözcük içeren bir sözlük de verilir. Sözlükte ifadelerin anlam karşılıkları ve cümle içinde kullanılış biçimleri bulunmaktadır. Her sorunun sadece bir doğru yanıtı vardır. Değerlendirmede doğru yanıtlanan soru sayısı esas alınır. Alınan puanın yüksek olması sosyal biliş ve zihin kuramı yetilerinin iyi olduğu anlamına gelmektedir.

Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

Bipolar bozukluk hastalarında işlevselliğin hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla Rosa ve arkadaşları (19) tarafından Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) geliştirilmiştir. Bu ölçek 24 maddeden oluşmakta olup, görüşmecinin uyguladığı ve derecelendirme yaptığı bir ölçektir. Dörtlü likert tipi değerlendirme sunmaktadır (0=hiç zorlanma yok, 3=aşırı derecede zorlanma). Altı bölümden oluşmaktadır: kendi başına yaşayabilme, mesleki işlevsellik, bilişsel fonksiyonlar, parasal konular, kişiler arası ilişkiler ve etkinlikler. Testten alınan yüksek puan kişinin kötü işlevselliğini göstermektedir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından 2012 yılında yapılmıştır (20).

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Ölçeklerin birbirleriyle korelasyonu baz alınarak 0,05 hata payı ve 0,95 güç ile 0,60 etki büyüklüğünde minimum örneklem sayısı 76 olarak hesaplandı. Güç analizi G*Power 3.1 programı ile yapıldı. Verilerin; Shapiro-Wilk numerik değerlendirme ile normal dağılım gösterip göstermediği araştırıldı. Bipolar bozukluk tanımlı hastaların yakınlarının verileri normal dağılıma uymadığı için DDÖ puanlarının GZOT puanları ile korelasyonu ile hasta yakınlarının GZOT, DDÖ, EDO,

ADD puanlarının hastaların KİDÖ puanları üzerine etkisi spearman korelasyon analizi ile incelendi. $p < 0.05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tip-1 tanısı konulan 95 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, katılımcıların 55'i (%57,9) kadın, 40'ı (%42,1) erkekti. 30 kişi (%31,6) bekâr, 63 kişi (%66,3) evli ve 2 kişi de (%2,1) boşanmış idi. Katılımcıların diğer sosyodemografik ve klinik verileri tablo 1 ve tablo 2 'de sunulmuştur.

Tablo 1. Bipolar Bozukluk tanımlı hastaların sosyodemografik verileri ve klinik özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	55	57.9
Erkek	40	42.1
Medeni Durumu		
Bekâr	30	31.6
Evli	63	66.3
Boşanmış	2	2.1
Öğrenim Durumu		
Okuma-yazma bilmiyor	16	16.8
Okuma-yazma biliyor	8	8.4
İlkokul mezunu	25	26.3
Ortaokul mezunu	10	10.5
Lise mezunu	19	20
Yüksekokul mezunu	17	17.9
Meslek		
Çalışmıyor	17	17.9
Ev hanımı	45	47.4
Serbest meslek	9	9.5
İşçi	6	6.3
Çiftçi	2	2.1
Memur	9	9.5
Öğrenci	7	7.4
Diğerleri	0	0
İntihar girişim öyküsü		
Var	4	4.2
Yok	91	95.8
Hastaneye yatış		
Var	74	77.8
Yok	21	22.2
Hastalık süresi		
1-5 yıl	43	45.2
6-10 yıl	18	18.9
10 yıl üzeri	34	35.9
Mani atak sayısı		
1-5 atak	77	81.0
6-10 atak	14	14.8
10 atak üzeri	4	4.2
Depresif atak sayısı		
Hiç atak yok	18	18.9
1-5 atak	74	77.9
6-10 atak	3	3.2
Kullandığı ilaçlar		
Sadece lityum	46	48.4
Sadece valproik asit	37	38.9
Lityum+valproik asit	2	2.1
Diğer	7	7.3
Hiç kullanmayan	3	3.1
Toplam	95	100

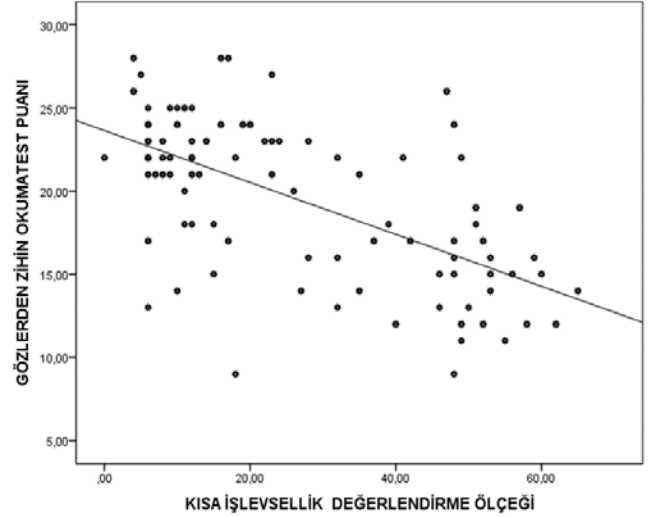
Çalışmada hasta yakınlarının gözlerden zihin okuma test puanları ile duygu dışavurum ölçek puanları arasında negatif yönde güçlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r: -0,621$, $p<0,001$). Ayrıca DDÖ alt ölçekleri olan EDO puanları ile GZOT puanları arasında negatif yönde, güçlü anlamlı korelasyon tespit edilmiş olup bu negatif korelasyon ADD puanları için orta güçlükte anlamlı tespit edilmiştir (EDO: $r: -0,648$ - $p<0,001$, ADD: $r:-0,427$ - $p<0,001$). Çalışma sonucunda hasta yakınlarının GZOT ile belirlenen zihin kuramı becerileri ne kadar iyiye hastaya olan duygu dışa vurumları anlamlı derecede düşük olduğu, hasta yakınlarının GZOT ile belirlenen zihin kuramı becerileri ne kadar kötü ise hastaya olan duygu dışa vurumları anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). Ayrıca GZOT ve DDÖ puanları arasındaki korelasyon Grafik 1’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bipolar Bozukluk tanılı hasta yakınlarının sosyodemografik verileri ve klinik özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	32	33.7
Erkek	65	66.3
Medeni Durumu		
Bekar	30	31.6
Evli	65	68.4
Öğrenim Durumu		
Okuma-yazma biliyor	9	9.5
İlkokul mezunu	27	28.4
Ortaokul mezunu	20	21.1
Lise mezunu	21	22.1
Yüksekokul mezunu	18	18.9
Meslek		
Çalışmıyor	14	14.7
Ev hanımı	19	20
Serbest meslek	17	17.9
İşçi	18	18.9
Çiftçi	9	9.5
Memur	11	11.6
Öğrenci	7	7.4
Diğerleri	0	0
Hasta ile olan yakınlık ilişkisi		
Anne	9	9.5
Baba	16	16.8
Kardeş	27	28.4
Çocuk	24	25.3
Eş	19	20
Geçmişte ruh hastalığı öyküsü		
Var	0	0
Yok	95	100
Bedensel hastalık öyküsü		
Var	0	0
Yok	95	100
Sigara		
Evet	21	22.1
Hayır	74	77.9
Alkol-madde kullanımı		
Evet	0	0
Hayır	95	100
Toplam	95	100

Çalışmada hasta yakınlarının GZOT puanları ile hastaların KİDÖ puanları arasında negatif yönde güçlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r:-0,618$, $p<0,001$). Hasta yakınlarının DDÖ puanları ile hastaların KİDÖ puanları arasında pozitif

yönde güçlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Hastaların KİDÖ ile belirlenmiş işlevsellik puanları ne kadar düşükse, hastaların o oranda işlevsel olduğu bilgisi ışığında, hasta yakınlarının GZOT ile belirlenmiş zihin kuramı becerileri ne kadar iyi ve DDÖ ile belirlenmiş duygu dışavurumları ne kadar düşük ise hastaların işlevselliklerinin o oranlarda iyi olması ile güçlü anlamlı korelasyon göstermiştir ($r: 0,630$, $p<0,001$) (Tablo 4).



Grafik 1. GZOT ile KİDÖ puanları arasındaki korelasyon
GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, KİDÖ: Kişisel İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

Tablo 3. Bipolar bozukluk hasta yakınlarının DDÖ puanlarının GZOT puanları ile korelasyonu

	GZOT
DDÖ	$r = 0,621$ $p < 0,001$
EDO	$r = 0,648$ $p < 0,001$
ADD	$r = 0,427$ $p < 0,001$

Spearman Korelasyon analizi uygulanmıştır.

ADD: Aşırı Duygusal Düşkünlük, DDÖ: Duygu Dışa vurum Ölçeği, EDO: Eleştirel/Düşmanlık Oluş GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

Tablo 4. Hasta yakınlarının GZOT, DDÖ, EDO, ADD puanlarının hasta KİDÖ puanları üzerine etkisi

	KİDÖ
GZOT	$r = 0,618$ $p < 0,001$
DDÖ	$r = 0,630$ $p < 0,001$
EDO	$r = 0,638$ $p < 0,001$
ADD	$r = 0,453$ $p < 0,001$

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.

ADD: Aşırı Duygusal Düşkünlük, DDÖ: Duygu Dışa vurum Ölçeği, EDO: Eleştirel/Düşmanlık Oluş GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, KİDÖ: Kişisel İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

Tartışma

Çalışmamız sonucunda bipolar bozukluk tanılı hastaların yakınlarının zihin kuramı becerilerinde bozulmalar olduğu ve bu bozulmaların hasta yakınlarının duygu dışavurumlarını etkilediği hasta yakınlarının duygu dışavurumlarının da bipolar bozukluk tanılı hastalarının işlevselliklerinin daha kötü olmasıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Literatürde de çalışmamızın sonucuyla benzer şekilde bipolar bozukluk hastaların akrabalarında zihin kuramı ve yüzde duygu tanıma üzerine yapılan 16 çalışmayı içeren bir metaanaliz çalışmasında hastaların birinci derece akrabalarında zihin kuramı ve yüzde duygu tanıma gibi sosyal bilişsel yeteneklerde azalma olduğu ortaya konmuştur (13), bipolar bozukluk tanılı hastalara bakım verenlerle yapılan bir başka çalışmada ise bakımverenlerin yüksek duygudışavurumları hastalarla ilgili daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (14).

Hastanın kendi iç dinamikleri ve çevresinde iletişim halinde olduğu kişilerden aldığı etkileşim işlevselliğini etkileyebilmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastaların büyük çoğunluğu aileleriyle birlikte yaşamaktadır. Daha önceki çalışmalarda da çalışmamızla benzer şekilde ailenin iletişim alanındaki işlev bozukluğu ile hastaların kişilerarası ilişkiler, sosyal etkinlikler, hobiler ve özerklik alanlarındaki işlev bozukluğunun ilişkili olduğu bulunmuştur (14). Yapılan çalışmalar psikoeğitimin, iletişim becerileri eğitiminin ve problem çözmenin şizofreni, yeme bozuklukları, bipolar bozukluk ve çocukluk dönemi duygudurum bozuklukları olan hastaların aile üyeleri arasında duygu dışa vurum düzeylerini azaltabileceğini göstermektedir (21, 15, 22). Bizim çalışmamızda da duygu dışavurumu fazla olan ailelerdeki hastaların işlevselliğinin daha kötü olduğu sonucuna varılmış olup, daha kötü işlevselliğin de daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde daha fazla nüks ve hospitalizasyonla ilişkili olduğu öngörüldüğünden (16, 17) hasta yakınlarına verilecek olan duygu düzenleme ve hastalıkla ilgili psikoeğitimin hastalara olan yaklaşımlarını olumlu biçimde etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Bireyin sağlığının bozulması aile içinde rollerin ve işlevlerin değişmesine neden olabilmektedir. İki uçlu duygu durum bozukluğunda aile işlevlerinin şizofreni, otizm spektrum bozukluğu gibi diğer hastalıklara kıyasla önemli derecede bozulduğuna dair yayınlar bulunmakla (18) birlikte çalışmamızda hasta yakınlarının duygu dışa vurumlarını hastaların durumundan etkilendiği, hasta yakınlarının duygu dışavurum ölçek puanları ile değerlendirilen duygu dışa vurumları ne kadar yüksekse hastaların da KİDÖ puanları ile belirlenen hasta işlevselliği o kadar kötü çıktığı görülmüştür. Hasta yakınlarının duygu dışa vurumları ne kadar düşükse hastaların işlevselliği de o oranda iyi çıkmıştır. Bipolar bozuklukta olumlu prognozla ilişkilendirilen faktörler arasında yüksek eğitim düzeyi, aile desteğinin varlığı, ailenin düşük duygu dışavurumunun olması, psikososyal girişimlerin ilaç tedavisi ile kombine edilmesi gibi faktörler bulunmaktadır (19, 20, 23). Bipolar bozukluğun akut hastalık döneminde başlanan aile odaklı terapilerin hastayı dengede tutma, hastalığın yineleme hızını azaltma ve hastaların işlevselliğinde artış sağlama açısından yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (24, 25).

Daha önce yapılan bir izlem çalışmasında aile bireylerince sergilenen yüksek düzey duygu dışa vurumunun hastalığın nüksünü izleyen 9-12 aylık süre içinde daha fazla hastalanmayla ve daha şiddetli belirtiler gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

Bu çalışmanın sonuçlarını değerlendirirken dikkate alınması gereken bazı sınırlılıklar olduğu belirtilmelidir. Katılımcılara psikiyatrik durumlarını değerlendirmek için bir klinik ölçek uygulanmamıştır ve katılımcılar psikiyatrik bozuklukları dışlamak için DSM-5 için yapılandırılmış klinik görüşme veya eşdeğer bir değerlendirme ile değerlendirilmemiştir. Ayrıca sonuçlarımızı kıyaslayabileceğimiz şizofreni, depresyon gibi diğer hastalıklara sahip kişilerin yakınlarının kontrol grubu olarak kullanılmaması bipolar bozukluk hastalarını ve yakınlarını diğer gruplarla kıyaslama şansımızı yok etmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda hasta yakınlarının zihin kuramı becerilerinin duygu dışa vurumlarını etkilediği ve hasta yakınlarının duygu dışa vurumlarının da hastanın işlevselliğini etkilediği sonucuna varılmıştır. Kademeli olarak gelişmekte olan zihin kuramı becerileri, yaşamın ilk aylarından itibaren başlayıp, yaklaşık 3 yaş dolaylarında netleşmektedir (27, 28). Bu bilgiler ışığında zihin kuramı becerilerine erken müdahaleler domino etkisiyle genetik yükü fazla olan bipolar bozukluk tanılı hasta ve yakınları için bu yükü hafifletmesi noktasında önemli olabilir. Bunun için de daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurula protokol sunulmuş olup, 13.06.2019 tarih, 06 nolu oturum ve 18 sayılı kararlı yazı ile etik kurul tarafından uygun görüldüğü bildirilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.P., M.A.

Literatür Tarama: S.B.Ç. F.P.

Tasarım: F.P. S.Ç.

Veri toplama: F.P.

Analiz ve yorum: F.P., S.B.Ç., M.A.

Makale yazımı: S.B., F.P.

Eleştirel incelenmesi: M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale için herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır





Kaynaklar

1. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind—evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006; 30(4):437-55.
2. Stone V.E, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*. 1998;10(5):640-56.
3. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin*. 2006;32(suppl_1):S44-63.
4. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*. 1985;21(1):37-46.

5. Baron-Cohen S. Theory of mind and autism: A review. International review of research in mental retardation. 2000;23:169-84.
6. Yıldırım EA, Kaşar M, Gündük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden zihin okuma testi'nin Türkçe güvenilirlik çalışması. Turk Psikiyatri Dergisi. 2011;22(3):177-86.
7. Flavell JH. Cognitive development: Children's knowledge about the mind. Annual review of psychology. 1999;50(1):21-45.
8. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. Journal of Child psychology and Psychiatry. 1997;38(7):813-22.
9. Brüne M. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. Schizophrenia bulletin. 2005;31(1):21-42.
10. Doody GA, Götz M, Johnstone EC, Frith CD, Owens DC. Theory of mind and psychoses. Psychological medicine. 1998;28(2):397-405.
11. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. The American journal of psychiatry. 1976.
12. Yazıcı O. Unipolar mania: a distinct entity?. Journal of affective disorders. 2014;152:52-6.
13. Bora E, Özerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. European Neuropsychopharmacology. 2017;27(4):293-300.
14. Unal S, Kaya B, Cekem B, Ozişik HI, Cakil G, Kaya M. Family functioning in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder and epilepsy. Turkish Journal of Psychiatry. 2004;15(4):291-9.
15. Fristad MA, Young AS, Vesco AT, Nader ES, Healy KZ, Gardner W, et al. A randomized controlled trial of individual family psychoeducational psychotherapy and omega-3 fatty acids in youth with subsyndromal bipolar disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2015;25(10):764-74.
16. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. Archives of general psychiatry. 1998;55(6):547-52.
17. Hooley JM, Gotlib IH. A diathesis-stress conceptualization of expressed emotion and clinical outcome. Applied and Preventive Psychology. 2000;9(3):135-51.
18. Fernandes FD, Gigante AD, Berutti M, Amaral JA, de Almeida KM, de Almeida Rocca CC et al. Facial emotion recognition in euthymic patients with bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. Comprehensive psychiatry. 2016;68:18-23..
19. Bauer M, Unützer J, Pincus HA, Lawson WB. Bipolar disorder. Mental health services research. 2002;4:225-9.
20. Miklowitz DJ, George EL, Axelson DA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2004;82:S113-28..
21. Hooley JM. Expressed emotion and relapse of psychopathology. Annu. Rev. Clin. Psychol. 2007;3:329-52.
22. McFarlane WR, Lukens E, Link B, Dushay R, Deakins SA, Newmark M, et al. Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 1995;52(8):679-87.
23. Huxley NA, Parikh SV, Baldessarini RJ. Effectiveness of psychosocial treatments in bipolar disorder: state of the evidence. Harvard review of psychiatry. 2000;8(3):126-40.
24. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. Archives of general psychiatry. 2003;60(9):904-12..
25. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. Archives of general psychiatry. 2007;64(4):419-26.
26. Cakir S, Özerdem A. Psychotherapeutic and psychosocial approaches in bipolar disorder: a systematic literature review. Turk Psikiyatri Dergisi. 2010;21(2):1.
27. Brüne M. Social cognition and psychopathology in an evolutionary perspective. Psychopathology. 2001;34(2):85-94.
28. Saxe R, Carey S, Kanwisher N. Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. Annu. Rev. Psychol. 2004;55:87-124.

Entelektüel Yetiyitimi Olan Çocuk ve Ergenlerin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Sociodemographic and Clinical Characteristics of Children and Adolescents with Intellectual Disability

Hurşit FERAHKAJA¹ , Necati UZUN² , Mehmet Akif AKINCI³ , Ömer Faruk ÖZDEN² 

¹Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bölümü, Konya, TÜRKİYE

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Entelektüel yetiyitimi (EY) gelişimsel süreçte ortaya çıkan, bireyin toplumsal, uygulamalı ve kavramsal alanlarda işlevselliğini bozan nörogelişimsel bir bozukluktur. EY tanısı olan çocuk ergenlerde yaşlarına kıyasla daha fazla psikiyatrik ve organik bozukluk görülmektedir. Bu komorbid tanılar bireyin işlevselliğini daha fazla bozmaktadır. Bu çalışmada EY tanısı alan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik ve klinik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: 15.04.2019-15.04.2021 tarihleri arasında başvurusu olan hastaların dosyaları retrospektif taranarak EY tanısı alan hastaların bilgileri kaydedilmiştir. Tanılar klinik değerlendirme ve bireyin yaşına uygun psikometrik testler uygulanarak konulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya EY tanısı alan 154 çocuk ve ergen dahil edildi. Vakaların ortalama yaşı 9,50±4,53 ve %59,7'si erkek kalan %40,3'ü kızdı. Katılımcıların %38,9'unda (n=60) organik komorbidite, %36,3'ünde (n=56) psikiyatrik komorbidite saptadık. En sık organik komorbiditenin %14,2 (n=22) oranı ile epilepsi, psikiyatrik komorbiditenin de %22,7 (n=35) oranı ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olduğunu ve vakaların %42,8'sinin (n=66) bir veya daha fazla medikal tedavi aldığını saptadık.

Sonuç: Çalışmamız, EY tanılı bireylerde görülen komorbid bozukluklara ve bu bozukluklar nedeni ile kullanılan tedavilere dair verilerin sunulması açısından önemlidir. Bu alanda daha geniş örnekleme yürütülecek çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Entelektüel yetiyitimi, Komorbidite, Ruh sağlığı

Abstract

Background: Intellectual disability (ID) is a neurodevelopmental disorder that occurs in the developmental process and impairs the functionality of the individual in social, applied and conceptual areas. Psychiatric and organic disorders are more common in children and adolescents diagnosed with ID compared to their peers. These comorbid diagnoses further impair the functionality of the individual. In this study, we aimed to investigate the sociodemographic and clinical characteristics of children and adolescents diagnosed with ID.

Materials and Methods: The files of the patients who applied between 15.04.2019 and 15.04.2021 were scanned retrospectively and the information of the patients diagnosed with EY was saved. Diagnoses were made by clinical evaluation and psychometric tests appropriate to the age of the individual.

Results: 154 children and adolescents diagnosed with ID were included in the study. The mean age of the cases was 9.50±4.53 years and 59.7% were male and 40.3% were female. We found organic comorbidity in 38.9% (n=60) and psychiatric comorbidity in 36.3% (n=56). We detected that the most common organic comorbidity was epilepsy with 14.2% (n=22) and ADHD with 22.7% (n=35) psychiatric comorbidity and that 42.8% (n=66) of the cases received one or more medical treatments.

Conclusions: Our study is important in terms of presenting data on comorbid disorders in individuals with EY and the treatments used for these disorders. There is a need for multicenter studies in this issue to be conducted with a larger sample.

Key Words: Intellectual disability, Comorbidity, Mental health

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Hurşit FERAHKAJA

Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bölümü, Fatih, Yeni İstanbul Cd. No:30, 42285 Horozluhan Osb, Selçuklu/Konya, TÜRKİYE

E-mail: drhursitferahkaja@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 26.10.2022

Kabul tarihi / Accepted: 21.12.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1194792

Giriş

Önceki yıllarda “mental retardasyon” (MR) olarak da adlandırılan “entelektüel yetiyitimi” (EY) soyut düşünme, planlama, muhakeme gibi bilişsel fonksiyonlarda eksiklik ve sosyokültürel seviye, cinsiyet ve yaş bakımından denk bireylere kıyasla sosyal ve akademik alanlarda zorluklarının olması durumu olarak tanımlanmıştır. Bu durum standart zeka testleri ile de desteklenebilmektedir. EY Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5'te (DSM-5) nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında ele alınmıştır ve belirtilerin gelişimsel dönemde başlaması gerektiği belirtilmiştir (1). DSM-IV'te 50-70 IQ aralığı hafif derece MR, 35-49 IQ aralığı orta MR, 20-34 IQ aralığı ağır MR ve 20 altındaki IQ değerleri çok ağır MR olmak üzere gruplar tanımlanmıştır (2). EY görülme sıklığını araştıran çalışmalar metodolojik farklılık nedeni ile farklı sonuçlar bildirirse de dünya genelinde prevalansın %1-3 oranında olduğu belirtilmektedir (3). Ülkemizde EY'ne dair epidemiyolojik çalışmalar oldukça az olup yapılan bir çalışmada toplum genelinde görülme sıklığı %5,49 olarak bildirilmiştir (4). Yapılan farklı çalışmalarda erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (5,6). Tüm EY tanılarının %85'ini hafif düzeyde olan bireyler oluşturmakta iken %10'unu orta düzeydeki EY tanılı bireyler oluşturmaktadır (7).

Vakaların çoğunda özellikle de hafif düzey EY'de etiyolojik bir faktör tespit edilemezken EY şiddeti arttıkça etiyolojik faktörler daha belirgin hale gelmektedir. EY şiddeti arttıkça hastanın uyum becerilerinin bozulduğu ve ailelerin yaşam kalitesinin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (8,9).

EY tanılı bireylerde görülen uyum sorunları ve zayıf başa çıkma kapasiteleri psikiyatrik bozuklukların görülme riskini arttırmaktadır (7). Bu bireylerde görülen komorbid durumları tanımda yaşanan güçlükler ve sağlık hizmetlerine ulaşmalarındaki zorluklar bu riske katkıda bulunmaktadır. Bir sistematik gözden geçirme yazısında EY tanılı çocuk ve ergenlerin %30-50 oranlarında psikiyatrik belirtiler gösterdiği saptanmıştır (10). Güncel bir metaanalizde de Buckley ve ark. EY tanılı çocuk ve ergenlerde %38-49 oranlarında psikiyatrik semptomların görüldüğünü bildirmiştir (11). Psikiyatrik belirti görülme oranlarının tipik gelişen akranlarında %14 civarlarında olduğu göz önüne alındığında EY olan çocuk ve ergenler psikiyatrik bozukluklar açısından ciddi risk altında olduğu aşıkardır (12). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada EY tanılı bireylerin %65.1'inin yaşam boyu en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı aldığı tespit edilmiştir (13). Türk toplumunda yapılan 209 çocuk ve ergen EY olgusunun incelendiği bir çalışmada EY'ne %34 oranında psikiyatrik tanılar eşlik ettiği saptanmıştır (14). Psikiyatrik bozuklukların yanı sıra Down Sendromu, Prader-Wili Sendromu gibi bazı genetik bozukluklar, epilepsi, serebral palsi gibi nörolojik bozukluklar genel popülasyona göre artmış sıklıkta gözlenmektedir (15,16). EY tanılı bireylerin işlevselliğinin yanı sıra ebeveynlerinin ruhsal iyilik hali çocuklarındaki komorbid psikiyatrik ve organik bozukluklar ile yakından ilişkilidir (17). Bu komorbiditelerin etkisi ve komorbid durumları tedavi etmek için sağlık hizmetlerin geliştirilmesi

ihtiyacı göz önüne alındığında, EY tanılı kişilerde ruhsal bozuklukların prevalansını ve bu komorbiditeleri etkileyen değişkenleri saptamak EY tanılı bireylerin ruh sağlığının korunabilmesi açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamızda EY tanısı alan bireylerin sosyodemografik özelliklerin, komorbid organik ve psikiyatrik tanılarının ve bu tanılar nedeni ile kullanılan ilaçların araştırılması ve bunlara ek olarak ebeveynlerin sosyodemografik bilgileri, eğitim ve akrabalık durumlarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 15.04.2019-15.04.2021 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak tespit edilen 154 EY tanısı konulan olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (07.05.2021-2021/3217) ve Helsinki Deklarasyonu ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür. Bölümümüzce hazırlanan ve kullanılan, vakanın cinsiyeti, yaşı, anne ve babaların yaşı, aralarında akrabalık olup olmadığı, doğum komplikasyonunun olup olmadığı, varsa komorbid organik tanı bilgilerini içeren muayene formlarından elde edilen bilgiler kaydedilmiştir. Hastalarda saptanan psikiyatrik tanılar çocuk psikiyatristleri tarafından DSM-5 tanı ölçütleri baz alınarak tanı konulmuştur (1). Hastaların EY tanısı çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları hekimleri tarafından klinik değerlendirme ile adaptif beceriler göz önüne alınarak konulmuş olup psikometrik testler ile desteklenmiştir. Herhangi bir psikometrik test uygulanmayan hastaların tanılarını klinik değerlendirme ile konulmuş olup kesin IQ düzeyleri belirlenememiştir. Test uygulanabilen hastaların IQ aralıkları DSM-IV'e göre belirlenmiştir (2). Çalışmamızda katılımcıların gelişim düzeylerini belirlemek için Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), zeka düzeyini belirlemek için Stanford-Binet zeka testi ve Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Revize (WISC-R) kullanılmıştır. AGTE 0-6 yaş arası çocukların dört gelişim alanını (dil bilişsel, ince motor, kaba motor ve sosyal beceri-özbakım) değerlendirmek için tasarlanmış 154 maddelik bir ölçektir (18). Bu test hastaların klinik tanısını desteklemek amacı ile uygulanmıştır ve genel gelişim sonucu baz alınmıştır. Stanford Binet Zekâ testi bireylerin zihinsel gelişimlerini belirlemek için 2-18 yaş aralığına uygulanan bir zekâ testidir (19). Wechsler tarafından geliştirilen ve Savaşır ve Şahin tarafından Türk çocuklarında standardize edilen WISC-R, 6-16 yaş arası çocuklar için uygun, zekanın iki boyutunu ölçen (sözel ve performans) bir zeka ölçeğidir (20).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences 25. Versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler, sayısal değişkenler için ortalama (standart sapma [SD]) ve kategorik değişkenler için yüzde

olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde Spearman testi kullanılmıştır. Analizlerde anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Vakaların %59,7'si erkek kalan %40,3'ü kızdı. Ortalama yaşları $9,50 \pm 4,53$ olup yaş aralığı 1-17 yaşdır. Dahil edilen vakaların %34,4'üne ($n=53$) AGTE, %17,5'ine ($n=27$) Stanford-Binet ve %41,6'sına ($n=65$) WISC-R testi uygulanmıştır. 9 vakaya ise testlere uyum sağlayamadığı için herhangi bir psikometrik test uygulanmamıştır. Vakaların %70,8'i ($n=109$) hafif, %20,1'i ($n=31$) orta ve %14'ü ($n=14$) ağır düzeyde EY tespit edilmiştir. %19,5'inde ($n=30$) doğum komplikasyonu

öyküsü olduğu görülmüştür. Vakalara ait sodyodemografik ve klinik özellikler tablo 1'de verilmiştir.

EY olan 154 çocuk ve ergenin %38,9'unda ($n=60$) organik eş tanı, %36,3'ünde ($n=56$) psikiyatrik eş tanı saptanmıştır. En sık görülen organik bozukluklar %14,2 ($n=22$) oranında görülen epilepsi ile %7,7 ($n=12$) oranında görülen serebral palsidir. Zeka geriliği ile ilişkili sendromlardan olan Down Sendromu %5,8 ($n=9$) oranında saptanmıştır. Diğer organik komorbiditeler arasında hidrosefali, West sendromu, Aicardi sendromu, Di George Sendromu, Sotos Sendromu, Evans Sendromu, Glutarik asidüri tip 1 yer almaktadır. En sık görülen psikiyatrik komorbidite %22,7 ($n=35$) oranında tespit edilen DEHB'dir. Bu tanıyı %5,1 ($n=8$) oranı ile davranım bozukluğu ve %3,8 ($n=6$) oranı ile anksiyete bozuklukları takip etmektedir. Tablo 2'de eşlik eden psikiyatrik tanıları verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların sodyodemografik ve klinik özellikleri

	Ort.	SS
Yaş	9,50	4,53
Anne yaşı	36,14	7,54
Baba yaşı	39,37	7,82
	n	%
Cinsiyet, Erkek/Kız	92/62	59,7/40,3
<u>EY düzeyi</u>		
Hafif EY	109	70,8
Orta EY	31	20,1
Ağır EY	14	14
<u>Eş tanıları</u>		
Organik eş tanı	60	38,9
Psikiyatrik eş tanı	56	36,3
<u>Anne eğitim durumu</u>		
Okur-yazar değil	16	10,4
İlköğretim	76	49,4
Ortaöğretim	18	11,6
Üniversite	6	3,9
<u>Baba eğitim durumu</u>		
Okur-yazar değil	13	8,4
İlköğretim	69	44,8
Ortaöğretim	19	12,3
Üniversite	9	5,8

EY= entelektüel yetiyitimi, Ort= ortalama, SS= standart sapma, n= vaka sayısı

Tablo 2. Entelektüel yetiyitimi tanıları vakalarda görülen psikiyatrik komorbiditeler

	n	%
Psikiyatrik tanı	56	36,3
Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu	35	22,7
Davranım bozukluğu	8	5,1
Anksiyete bozuklukları	6	3,8
Konuşma bozuklukları	5	3,2
Otizm spektrum bozukluğu	4	2,5
Major depresif bozukluk	1	0,6
Psikotik bozukluk	1	0,6
Obsesif kompulsif bozukluk	1	0,6

n = belirtilen tanıyı karşılayan vaka sayısı, % = belirtilen tanıyı karşılayan vakaların oranı

ilaç kullanım oranları incelendiğinde tüm vakaların %42,8'sinin (n=66) bir veya daha fazla medikal tedavi aldığı (psikotrop ilaçlar ve antiepileptikler), tedavi alan vakaların da %34,8'ünün (n=23) çoklu ilaç kullandığı, %57,1'inin (n=88) ise herhangi bir medikal tedavi almadığı

saptanmıştır. En sık kullanılan ilaçların, vakaların %19,4'ünün (n=30) kullandığı antipsikotik ilaçlar, %13,6'sının (n=21) kullandığı metilfenidat ve %12,9'unun (n=19) kullandığı antiepileptik ilaçlar olduğu saptanmıştır. Tablo 3'te kullanılan ilaçlara dair bilgi verilmiştir.

Tablo 3. Entelektüel yetiyitimi tanılı vakaların kullandığı ilaçlar

	n	%
İlaç kullanımı	66	42,8
<u>Kullanılan ilaç</u>		
Antipsikotik ilaçlar	30	19,4
DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlar		
Metilfenidat	21	13,6
Atomoksetin	6	3,8
Antiepileptik ilaçlar	19	12,9
Selektif serotonin gerilim inhibitörleri	4	2,5
Trisiklik antidepresan	1	0,6

n = belirtilen ilacı kullanan vaka sayısı, % = belirtilen ilacı kullanan vakaların oranı

Ebeveynlere dair veriler incelendiğinde ortalama anne yaşının 36,14±7,54, baba yaşının 39,37±7,82 olduğu saptanmıştır. 116 vakanın ebeveyn eğitim durumu bilgilerine ulaşılmıştır. Annelerin %10,4'ünün (n=16) okula hiç gitmediği, %49,4'ünün (n=76) ilkököl mezunu olduğu, üniversite bitirme oranının ise %3,9 (n=6) olduğu saptanmıştır. Babaların %8,4'ünün (n=13) okula hiç gitmediği, %44,8'inin (n=69) ilkököl mezunu olduğu ve %5,8'inin (n=9) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Anne-baba arasındaki akrabalık

oranı %19,5 (n=30) olarak saptanmıştır.

Ebeveynler arası akrabalık varlığı (p=0,023) ve doğum komplikasyonu öyküsü (p=0,002) EY düzeyi ile anlamlı ve pozitif bir ilişki göstermiştir. Ayrıca komorbid bozukluk sayısı ile EY düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (p=0,002). Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tablo-4'te korelasyon analizlerinin sonuçları verilmiştir.

Tablo 4. EY tanılı bireylerin sosyodemografik ve klinik özelliklerinin korelasyonu

Variables	EY Düzeyi	Komorbid bozukluk sayısı	Doğum komplikasyonu	Akrabalık durumu	Anne eğitim düzeyi	Baba eğitim düzeyi
EY düzeyi	r=1					
Komorbid bozukluk sayısı	r=0,250 p=0,002	r=1				
Doğum komplikasyonu	r=0,246 p=0,002	r=0,70 p=0,387	r=1			
Akrabalık durumu	r=0,183 p=0,023	r=0,027 p=0,737	r=0,131 p=0,106	r=1		
Anne eğitim düzeyi	r=0,102 p=0,275	r=0,131 p=,161	r=-0,152 p=0,104	r=-0,012 p=0,897	r=1	
Baba eğitim düzeyi	r=0,006 p=0,946	r=0,137 p=0,144	r=-0,150 p=0,108	r=0,102 p=0,278	r=0,743 p<0,001	r=1

*Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır; EY: Entelektüel yetiyitimi

Tartışma

Bu çalışmada 154 EY olgusu sosyodemografik ve klinik özellikler açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Ülkemizde benzer dizaynda yapılan çalışmalardan elde edilen sosyodemografik ve klinik özelliklere ek olarak çalışmamız hastaların ilaç kullanımını ve kullanılan ilaç türlerini ortaya koymaktadır.

Ülkemizde 2020 yılında EY olguları ile yapılan bir çalışmada katılımcıların %61,1 oranında erkek cinsiyette olduğu belirtilmiştir (21). EY'nin erkeklerde daha sık görülmesi X'e

bağlı kalıtsal hastalıkların erkek çocuklarda daha sık olması, santral sinir sisteminin daha duyarlı olması ve toplumda erkek cinsiyetten beklentilerin daha çok olması ve olası yetersizlik durumunda daha erken farkedilmesi gibi nedenlere bağlanmıştır (22). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek olguların oranı %59,7 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda katılımcıların %19,5'inde doğum komplikasyonu öyküsü mevcuttu. Doğum komplikasyonla-

rının varlığının EY düzeyi ile anlamlı düzeyde ($p=0,002$) ilişkili olduğunu saptadık. Benzer şekilde travay ve doğum komplikasyonlarının ağır EY riskini %40'a kadar artırdığını ve ağır EY'de bu komplikasyonların daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (21,23). Çalışmamızın sonuçları bu bakımdan literatür ile uyumlu olup, doğum komplikasyonlarının en aza indirilmesi ve erken müdahalenin EY başta olmak üzere bir çok bozukluğa karşı koruyucu hekimlik adına önemli olduğu fikrini destekler niteliktedir. Olguların %38,9'unda organik komorbidite saptanmıştır. Bunların arasında tüm vakaların %14'ünde görülen epilepsi ve %7,7'sinde görülen serebral palsinin en sık görülen organik bozukluklar olduğu saptanmıştır. Bir sistematik gözden geçirme yazısında EY tanılı bireylerde epilepsi görülme oranını %22,2 olarak saptamıştır (24). Toplum tabanlı yapılan bir çalışmada epilepsi oranının %0,6 olduğu göz önüne alındığında epilepsi açısından ciddi bir risk artışı olduğu söylenebilir (25). Serebral palsy EY tanılı bireylerde sık görülen bir diğer organik komorbid bozukluktur. Hafif düzeyde EY olan çocukların %6 ila %8'inde ve ağır EY olan çocukların %30 kadarında serebral palsy bildirilmiştir. Serebral palsy tanılı bireylerin de %30,3 kadarında EY görüldüğü bildirilmiştir (26). Olgularımızın büyük kısmının hafif düzeyde EY olduğu göz önüne alındığında serebral palsy oranının %7,7 olması literatür ile uyumlu bir bulgudur. EY tanılı bireylerde epilepsi varlığının psikiyatrik bozuklukların sıklığını artırdığı bildirilmiştir (24). Gerek epilepsi ve serebral palsy gibi organik bozukluklar gerek bu bozukluklara bağlı oluşan psikiyatrik bozukluklar bireylerin işlevselliğini, uyumunu ve bakımverenlerin ruh sağlığını derinden etkilemektedir (17). Bu nedenle organik komorbiditelerin erken dönemde tanınip tedavi edilmesinin komorbid bozukluğun kontrol altına alınmasının yanı sıra olası psikiyatrik bozukluklar açısından da koruyucu olacağını düşünüyoruz. Trizomi 21 olarak da adlandırılan Down sendromu yaklaşık %0,1 oranında görülmektedir ve EY'nin en sık genetik nedenidir. Çalışmamızda %5,8 oranında katılımcıda Down sendromu tanısı eşlik etmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada EY'de Down sendromu görülme oranı %7,7 olarak tespit edilmiştir (27). Bizim çalışmamızda da en sık tespit edilen genetik tanı Down sendromu olup literatür ile uyumlu sonuçlar ortaya koymuştur.

EY tanılı bireylerde psikiyatrik bozuklukların doğası EY olmayanlara benzemediği ve klinik belirtilerin özellikle ağır EY olgularında atipik olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle hastaların işlevselliğini bozan ve bakımverenlerine yük getiren psikiyatrik tanılar koymak akranlarına göre daha zor olabilmektedir (28). EY tanılı çocuk ve ergenlerde psikopatoloji prevalansı %10-60 arasında değişse de çalışmalar EY olmayan çocuk ve ergenlere göre üç ila dört kat daha fazla psikiyatrik bozukluk tanısı aldığını bildirmiştir (10,29). Güncel bir çalışmada EY tanılı çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozukluk yaygınlığı %61,2 olarak saptanmıştır (21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada EY tanılı çocuk ve ergenler psikiyatrik komorbidite oranı %34 olarak tespit edilmiş-

tir (14). Çalışmamızda önceki çalışma ile uyumlu olarak psikiyatrik eş tanı oranı %36,3 olarak saptanmıştır. En yaygın olarak saptadığımız psikiyatrik tanılar DEHB, davranım bozukluğu ve konuşma bozukluklarıdır. Yapılan farklı çalışmalarda EY tanılı bireylerde DEHB sıklığının %15-55 arasında değiştiği bildirilmektedir (30,31). Çalışmamızda DEHB komorbidite oranı literatür ile uyumlu olarak %22,7 olarak saptanmıştır. DEHB'nin uyum işlevini hafif düzeyde EY'ne kıyasla daha fazla bozduğu bildirilmiştir (32). DEHB'nin bireyin kognitif fonksiyonlarını ve davranışlarını olumsuz yönde etkilediği ve tedavisinin mümkün olduğu göz önüne bulundurulursa EY tanılı bireylerde DEHB'nin erken tanınması ve müdahale edilmesi bireyin işlevselliğini olumlu yönde etkileyecektir.

Yapılan çalışmalarda EY tanılı çocuklarda anksiyete bozukluklarının %3-22, depresif bozuklukların %15,4 oranlarında görüldüğü bildirilmektedir (33,34). Çalışmamızda anksiyete bozukluğu oranının %3,8 olduğu ve yalnızca 1 hastanın depresif bozukluk tanısı aldığı saptanmıştır. Nispeten saptanan bu düşük oranların daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi hastaların şikayetlerini klinisyene tam olarak bildirememesi, poliklinik muayene sürelerinin nispeten kısa olması, davranış bozuklukları gibi daha belirgin sorunlarda ailelerin daha fazla ve öncelikli tedavi beklentilerinin olması dolayısı ile tanı konulamaması ve olasılıkla atlanması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz (35).

EY varlığı bazen duygusal ve davranışsal sorunlar için yeterli bir açıklama olarak kabul edilmektedir; dolayısıyla DEHB, davranım bozukluğu, anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları gibi durumların muayenesini gölgede bırakmakta ve komorbid bozukluklar kolayca atlanabilmektedir. Bir diğer problem EY tanılı çocukların muhtemelen kısmen zayıf iletişim becerileri ve sosyal dezavantajları nedeniyle tıp alanında ihmal edilebilmesi ve klinik, etiyolojik ve tedavi çalışmalarının dışında tutulabilmeleridir. Komorbid bozuklukların saptanması ve tedavi edilmesi bu çocuklarda olumlu prognoz ile ilişkilidir (14). Bu yüzden komorbid bozuklukların tanınmasındaki tüm zorluklara rağmen ayrıntılı bir şekilde araştırılarak uygun tedavilerin verilmesi bu çocuklar için oldukça önemlidir.

Çalışmalarda EY tanılı çocuk ve ergenlerin %29,4-61 oranlarında psikotrop ilaç kullandığı bildirilmektedir (36,37). Çalışmamızda psikotrop ilaç kullanım oranı %33,7 olarak saptanmıştır. Antipsikotikler (%19,4) ve metilfenidat (%13,6) en yaygın kullanılan psikotrop ilaçlardı. Sık görülen tanılar DEHB ve davranım bozukluğu olduğu göz önüne alındığında antipsikotik ilaçlar ve metilfenidatın sık kullanılan ilaçlar olması doğal bir sonuçtur. İlaç kullanan hastaların %34,8'inin çoklu ilaç kullandığı görüldü. EY tanılı bireylerde hem artmış organik bozukluklar hem psikiyatrik bozukluklar nedeni ile çoklu ilaç kullanımının yaşlılarına göre daha fazla olabileceğini düşünüyoruz. Bu çocuklarda görülen özellikle zorlayıcı davranışların psikotrop ilaç kullanımını artırabileceği bildirilmiştir (38). Medikal tedavilerin artmış yan etki duyarlılığı ve bunları dile getirememesi ihtimali nedeni ile mümkün olan en az sayıda tutulması

önerilmektedir (39).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada EY tanılı bireylerin ebeveynlerinde akrabalık oranı %19,6 olarak saptanmıştır (14). Çalışmamızda bu oranın %19,5 (n=30) olduğu ve ebeveynler arası akrabalık varlığının EY şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Akraba evliliği, zihinsel ve gelişimsel gerilikler ile ortaya çıkan hastalıklar ve bazı sendromlar dahil olmak üzere genetik bozukluklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bunun nedeni otozomal resesif bozukluklar başta olmak üzere diğer kalıtsal bozukluklara neden olmasıdır (40). Akraba evliliklerin EY gibi olası sonuçlarının daha iyi anlaşılması, bu tür evliliklerin sayısını azaltabilir, danışmanlık hizmetlerinin önemini ortaya koyabilir ve böylece çocuklarda oluşacak olası bozuklukları önleyebilir.

Çalışmamız EY tanılı bireylere dair önemli bilgiler sunmakla birlikte yalnızca klinik kayıtlardan elde edilen retrospektif bir çalışma olması, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması, kontrol grubu olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Gelecekte daha geniş popülasyonlar ile yapılacak olan prospektif çalışmalar EY tanılı çocuk ve ergenlerin ve komorbid bozuklukların daha iyi anlaşılması ve bunların optimal tedavilerinin sağlanması açısından literatüre ışık tutacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda EY tanısı olan çocuk ve ergenlerde yüksek oranda psikiyatrik komorbidite ve tıbbi tanı tespit edilmiştir. Eşlik eden tanıların bireyin işlevselliğini bozduğu ve birçok olumsuz sonuca yol açtığı bildirildiği için bu tanıların erken dönemde tanınması önemlidir (17). Komorbid tanıların uzun dönem sonuçlarını daha iyi anlamak için prospektif dizaynda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca anne-baba arasındaki akraba evliliği ve doğum komplikasyonu oranlarının yüksek oranda tespit edilmesinden dolayı bu konuda yapılacak olan eğitim ve önleme politikalarının EY açısından olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Etik onam: Çalışma Necmetin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (07.05.2021-2021/3217) ve Helsinki Deklarasyonu ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

Yazar Katkıları:

Konsept: H.F., N.U.

Literatür Tarama: H.F., Ö.F.Ö.

Tasarım: N.U., M.A.A.

Veri toplama: Ö.F.Ö.

Analiz ve yorum: H.F., M.A.A.

Makale yazımı: H.F.

Eleştirel incelenmesi: N.U., M.A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir potansiyel çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.






Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. DSM-V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Ed. Washington DC.: American Psychiatric Association; 2013.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, D.C. 2000
3. Harris JC. Intellectual disability: Understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment. Oxford University Press.; 2006.
4. Türkiye Özürlüler Araştırması. Devlet İstatistik Enstitüsü Özürlüler İdaresi Başkanlığı. Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası; 2002.
5. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. Res Dev Disabil [Internet]. 2011 Mar;32(2):419–36.
6. Chapman DA, Scott KG, Stanton-Chapman TL. Public health approach to the study of mental retardation. Am J Ment Retard [Internet]. 2008 Mar;113(2):102–16.
7. Anlar B EH. Zeka Gerilikleri. 1. Basım. Çetin F , Coşkun A İE ve ark., editor. Ankara: HYB Basın Yayın,; 2008. 187–198 p.
8. Nemerimana M, Chege MN, Odhiambo EA. Risk Factors Associated with Severity of Nongenetic Intellectual Disability (Mental Retardation) among Children Aged 2–18 Years Attending Kenyatta National Hospital. Neurol Res Int [Internet]. 2018;2018:1–11.
9. Wang M, Turnbull AP, Summers JA, Little TD, Poston DJ, Mannan H, et al. Severity of Disability and Income as Predictors of Parents' Satisfaction with Their Family Quality of Life during Early Childhood Years. Res Pract Pers with Sev Disabil [Internet]. 2004 Jun 1;29(2):82–94.
10. Einfeld SL, Ellis LA, Emerson E. Comorbidity of intellectual disability and mental disorder in children and adolescents: A systematic review. J Intellect Dev Disabil [Internet]. 2011 Jun 25;36(2):137–43.
11. Buckley N, Glasson EJ, Chen W, Epstein A, Leonard H, Skoss R, et al. Prevalence estimates of mental health problems in children and adolescents with intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. Aust New Zeal J Psychiatry [Internet]. 2020 Oct 30;54(10):970–84.
12. Sawyer M., Arney FM, Baghurst PA, Clark JJ, Graetz BW, Kosky RJ, et al. The Mental Health of Young People in Australia: Key Findings from the Child and Adolescent Component of the National Survey of Mental Health and Well-Being. Aust New Zeal J Psychiatry [Internet]. 2001 Dec 17;35(6):806–14.
13. Platt JM, Keyes KM, McLaughlin KA, Kaufman AS. Intellectual disability and mental disorders in a US population representative sample of adolescents. Psychol Med [Internet]. 2019 Apr 12;49(6):952–61.
14. Aktepe E, Sönmez Y. Bir üniversite hastanesinde zekâ geriliği tanısı konulan çocuk ve ergenlerde psikiyatrik ve organik eş tanılar. New Symp Psikiyatr nöroloji ve davranış Bilim Derg. 2012;50(2):67.
15. Ward DI, Buckley BA, Leon E, Diaz J, Galegos MF, Hofherr S, et al. Intellectual disability and epilepsy due to the K/L-mediated Xq28 duplication: Further evidence of a distinct, dosage-dependent phenotype. Am J Med Genet Part A [Internet]. 2018 Mar;176(3):551–9.
16. Glasson EJ, Buckley N, Chen W, Leonard H, Epstein A, Skoss

- R, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Mental Health in Children With Neurogenetic Disorders Associated With Intellectual Disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2020;59(9):1036–48.
17. Tonge, B. J., & Einfeld SL. Psychopathology and intellectual disability. The Australian Child to Adult Longitudinal study. , International review of research in mental retardation. (Ed.) ILMG, editor. San Diego, CA: Academic Press.; 2003. Vol. 26, pp. 61–91.
 18. Savasir I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelisim Tarama El Kitabı. Ankara; 1994.
 19. Uğürel-Şermin R. Zekânın değerlendirilmesi: Stanford-Binet testlerinin İstanbul çocuklarına standartlanması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Yayınları.; 1972.
 20. Savasir, I, Sahin N. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children—Revised (WISC-R). Ankara: Turkish Psychology Association Publication; 1995.
 21. Uzun Cicek A, Sarı SA, Mercan Isık C. Sociodemographic Characteristics, Risk Factors, and Prevalence of Comorbidity among Children and Adolescents with Intellectual Disability: A Cross-sectional Study. *J Ment Health Res Intellect Disabil* [Internet]. 2020;13(2):66–85.
 22. Lai DC, Tseng YC, Hou YM, Guo HR. Gender and geographic differences in the prevalence of intellectual disability in children: Analysis of data from the national disability registry of Taiwan. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2012;33(6):2301–7.
 23. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, et al. Maternal Conditions and Perinatal Characteristics Associated with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. Baud O, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 7;8(1):e50963.
 24. Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure* [Internet]. 2015 Jul;29:46–62.
 25. Syvertsen M, Koht J, Nakken KO. Forekomst av epilepsi i de nordiske landene. *Tidsskr Den Nor Ilegeforening* [Internet]. 2015;135(18):1641–5. Available from: <https://tidsskriftet.no/2015/10/oversiktsartikkel/forekomst-av-epilepsi-i-de-nordiske-landene>
 26. Yim S-Y, Yang C-Y, Park JH, Kim MY, Shin Y-B, Kang E-Y, et al. Korean Database of Cerebral Palsy: A Report on Characteristics of Cerebral Palsy in South Korea. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2017;41(4):638. Available from: <http://e-arm.org/journal/view.php?doi=10.5535/arm.2017.41.4.638>
 27. Aktepe E, Demirci K, Çalışkan AM, Sönmez Y. Çocuk Ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Hastalarda Belirti Ve Tanı Dağılımları. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 2010;23(2):100–8.
 28. Buckles J, Luckasson R, Keefe E. A Systematic Review of the Prevalence of Psychiatric Disorders in Adults With Intellectual Disability, 2003–2010. *J Ment Health Res Intellect Disabil* [Internet]. 2013 Jul;6(3):181–207.
 29. Dekker MC, Koot HM, Ende J van der, Verhulst FC. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2002 Nov;43(8):1087–98.
 30. Neece CL, Baker BL, Crnic K, Blacher J. Examining the Validity of ADHD as a Diagnosis for Adolescents with Intellectual Disabilities: Clinical Presentation. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2013 May 9;41(4):597–612.
 31. Lindblad I, Gillberg C, Fernell E. ADHD and other associated developmental problems in children with mild mental retardation. The use of the “Five-To-Fifteen” questionnaire in a population-based sample. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2011 Nov;32(6):2805–9.
 32. Lindblad I, Svensson L, Landgren M, Nasic S, Tideman E, Gillberg C, et al. Mild intellectual disability and ADHD; a comparative study of school age children’s adaptive abilities. *Acta Paediatr* [Internet]. 2013 Oct;102(10):1027–31.
 33. Reardon TC, Gray KM, Melvin GA. Anxiety disorders in children and adolescents with intellectual disability: Prevalence and assessment. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2015 Jan;36:175–90.
 34. Whitney DG, Shapiro DN, Peterson MD, Warschausky SA. Factors associated with depression and anxiety in children with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2019 May 26;63(5):408–17.
 35. Reiss S, Rojahn J. Joint occurrence of depression and aggression in children and adults with mental retardation. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2008 Jun 28;37(3):287–94.
 36. Scheifes A, de Jong D, Stolker JJ, Nijman HLI, Egberts TCG, Heerdink ER. Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2013 Oct;34(10):3159–67.
 37. Bramble D. Psychotropic drug prescribing in child and adolescent learning disability psychiatry. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2007 Jul 4;21(5):486–91.
 38. Song M, Ware RS, Doan TN, McPherson L, Trollor JN, Harley D. Appropriateness of psychotropic medication use in a cohort of adolescents with intellectual disability in Queensland, Australia. *BJPsych Open* [Internet]. 2020 Nov 17;6(6):e142.
 39. Simonoff E. Intellectual disability. In: *Rutter’s Child and Adolescent Psychiatry* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 719–37.
 40. Saad HA, Elbedour S, Hallaq E, Merrick J, Tenenbaum A. Consanguineous Marriage and Intellectual and Developmental Disabilities among Arab Bedouins Children of the Negev Region in Southern Israel: A Pilot Study. *Front Public Heal* [Internet]. 2014;2.

Evaluation of Albumin and Ischemia Modified Albumin Levels in Children with Acute Malnutrition

Akut Malnütrisyonlu Çocuk Hastalarda Albumin ve İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Ahmet GÜZELÇİÇEK¹ , Mahmut DEMİR¹ , Hüseyin GÜMÜŞ¹ , Abdullah SOLMAZ¹ , Adnan KİRMİT² 

¹Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Children are significantly more likely to be malnourished due to their special nutritional needs for growth. Ischemia Modified Albumin (IMA) is a new marker of ischemia that occurs when serum albumin comes in contact with the heart's ischemic tissues. IMA has been used to measure several acute conditions but has never been used to measure acute malnutrition in children. This study aims to examine albumin and IMA in malnourished children to see if they can be used as markers of malnutrition in children.

Materials and Methods: 84 children were examined (41 boys and 43 girls, mean age (SD): 6.18 (3.89); range: 0.92-16.75 years) who were referred to the hospital from 20 October to May 20, 2020. A physician performed nutrition examinations on children. BMI of less than 18.5 was considered malnourished children. The hypothesis of the normality of variables was accepted with the Kolmogorov-Smirnov test. To study the difference in variables means at groups, the T-test and Phi-Correlation were used. The ANCOVA was used to study the relationship between variables and Albumin and IMA values at different levels.

Results: The amount of albumin in the study group ranged from 4.10 to 5.15 (mean \pm SD 4.82 \pm 0.17), and the IMA range in the study group was 0.56 to 1.25 (mean \pm SD 0.74 \pm 0.13). The amount of albumin in the control group ranged from 4.19 to 5.19 (mean \pm SD 4.83 \pm 0.18), and the IMA range in the control group was 0.44 to 1.11 (mean \pm SD 0.67 \pm 0.13). No significant difference was observed between the albumin values (p-value = 0.752) between malnourished and healthy children. However, the IMA level in malnourished children was significantly higher (p-value = 0.19) than in healthy children.

Conclusions: Although albumin was not significantly different between the two groups, the IMA of malnourished children was significantly higher than that of healthy children. This result means that IMA can be used as a marker for malnutrition in children. This study is a preliminary study showing that IMA can be used as a malnutrition marker in children with malnutrition and we believe that it will contribute to the literature.

Key Words: Albumin, Ischemia Modified Albumin, Malnutrition

Öz

Amaç: Çocukların büyümek için özel beslenme ihtiyaçları nedeniyle yetersiz beslenme olasılığı önemli ölçüde daha yüksektir. İskemi Değiştirilmiş Albümin (IMA), serum albümini kalbin iskemik dokularıyla temas ettiğinde ortaya çıkan yeni bir iskemik belirticidir. IMA birkaç akut durumu ölçmek için kullanılmıştır. Ancak çocuklarda akut yetersiz beslenmeyi ölçmek için daha önce kullanılmamıştır. Bu çalışma, yetersiz beslenen çocuklarda albümin ve IMA'nın, çocuklarda yetersiz beslenme belirtilerleri olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını görmek için incelemeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: 20 Ekim-20 Mayıs 2020 tarihleri arasında hastaneye sevk edilen 84 çocuk (41 erkek ve 43 kız, ortalama yaş (SD): 6.18 (3.89); yaş aralığı: 0.92-16.75 yıl) muayene edildi. Bir uzman çocukların beslenme muayenelerini yaptı. BMI'nin 18.5'in altında olması yetersiz beslenen çocuklar olarak kabul edildi. Değişkenlerin normalliği hipotezi Kolmogorov-Smirnov testi ile kabul edildi. Değişken ortalamalarındaki farkı gruplarda incelemek için T-testi ve Phi-Korelasyon kullanıldı. ANCOVA testi, değişkenler ile Albümin ve IMA değerleri arasındaki ilişkiyi farklı seviyelerde incelemek için kullanıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki albümin miktarı 4.10 ile 5.15 arasında (ortalama \pm SD 4.82 \pm 0.17) ve çalışma grubundaki IMA aralığı 0.56 ile 1.25 arasında (ortalama \pm SD 0.74 \pm 0.13) idi. Kontrol grubundaki albümin miktarı 4,19 ila 5,19 (ortalama \pm SD 4,83 \pm 0,18) ve kontrol grubundaki IMA aralığı 0,44 ila 1,11 (ortalama \pm SD 0,67 \pm 0,13) arasında değişmektedir. Yetersiz beslenen ve sağlıklı çocuklar arasında albümin değerleri (p değeri = 0.752) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bununla birlikte, yetersiz beslenen çocuklarda IMA düzeyi sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p-değeri = 0.19).

Sonuç: Albümin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemesine rağmen, malnütrisyonlu çocukların IMA'sı sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuç, IMA'nın çocuklarda yetersiz beslenme için bir belirteç olarak kullanılabileceği anlamına gelir. Bu çalışma, malnütrisyonlu çocuklarda IMA'nın malnütrisyon belirtici olarak kullanılabileceğini gösteren bir ön çalışmadır ve literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Albümin, İskemi Modifiye Albümin, Malnütrisyon

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK

Harran University, Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics,
63000, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: aguzelcicek@harran.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 10.10.2022

Accepted / Kabul tarihi: 21.02.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1186505

Introduction

Childhood is one of the most important life periods to achieve adequate growth and establish health later. Children are significantly more likely to be malnourished due to their special nutritional needs for growth. In children's development, nutrition plays a greater role than other factors such as genetics (1). The average weight ratio of children in developing societies' lower socioeconomic class to their peers in developed countries is 30% lower (2). According to UNICEF figures, the percentage of children under the age of five who suffered from moderate to severe malnutrition between 1991 and 1980 was 42 percent in less developed countries and 36 percent in developing countries. This rate has risen to 31% worldwide between 1995 and 1990 (3). Although good health and care is a basic right of children, 200 million children worldwide and 174 million in developing countries suffer from malnutrition (4). Several factors are involved in causing malnutrition, including inadequate food intake, both in terms of quantity, such as famine, extreme poverty, or ignorance (2). Also, in cases where the child cannot absorb and use food, it can cause child malnutrition, such as diarrhea, anorexia, severe vomiting, parasitic diseases, celiac disease, cleft lip, and cleft palate, and pyloric stenosis (5). Although there is a close relationship between malnutrition and poverty, in many societies, the main cause of malnutrition is not a lack of food at home but cultural poverty, inadequate use of food when the child grows up, and lack of access to health services (2). Abnormal serum albumin levels can sign liver or kidney disease or poor diet (6). Albumin, one of the most important plasma proteins, is released from the liver during a natural process and prevents fluid from leaking out of the arteries by balancing body fluids (7). Albumin is involved in tissue growth and repair, the transport of hormones, nutrients, and some drugs (6, 7). The presence of open wounds, burns, and postoperative conditions increases a person's risk of developing abnormal albumin (8). Ischemia Modified Albumin (IMA) is a new marker of ischemia that occurs when serum albumin comes in contact with the heart's ischemic tissues (9). Cobalt binding assay is used to measure IMA because IMA is not capable of a bind with cobalt (10, 11). IMA has been used to measure acute conditions such as pancreatitis, coronary syndrome, ischemic stroke, myocardial ischemia, myocardial infarction, and abdominal pain (9-14). However, no studies have yet conducted on the relationship between child malnutrition and IMA. This study measured albumin levels and ischemia-modified albumin (IMA) in severely malnourished children to see if these markers could help diagnose acute malnutrition.

Materials and Methods

Population

In this study, 84 children were examined (41 boys and 43 girls, mean age (SD): 6.18 (3.89); range: 0.92-16.75 years) who were referred to the hospital from October 20 to May

20, 2020. A physician performed nutrition examinations on children. The informed consent was received from the children's parents, and all the examination steps were carried out based on the Declaration of Helsinki. Children were examined to identify any underlying conditions affecting the nutritional status and prevent any underlying diseases affecting the results. Children's BMI was calculated by measuring weight divided by children's height. Blood samples were then taken from the participants. Albumin and IMA samples were identified through automated analysis. A nutritionist determined nutrition status through SGA. Nutritionists were unaware of children's albumin and IMA status. The SGA method applies a brief overview of a person's nutritional status, including weight loss status over the last six months, dietary changes, muscle mass, and fluid balance. A BMI below 20 usually indicates underweight for developed countries and 18.5 for other countries (11). Therefore, BMI of less than 18.5 was considered malnourished children. According to this classification, 43 participants were diagnosed with malnutrition and were included in the study group, and 41 participants were diagnosed without malnutrition and were included in the control group. Albumin and IMA were considered as biochemical markers of nutritional status in children.

Statistical Analysis

The hypothesis of the normality of variables was accepted with the Kolmogorov–Smirnov test. Therefore, to study the difference in variables means at groups, the T-test and Phi-Correlation were used. The ANCOVA was used to study the relationship between variables and Albumin and IMA values at different levels. All p-values below 0.05 were considered significant. All data analyses have been performed with SPSS 26.1 software package (SPSS Inc., Chicago, USA).

Results

The descriptive statistics of participants, including weight, height, BMI, and age, are shown in Table 1.

As shown in the table above, the participants' age ranged from 0.92 to 16.75 years (mean \pm SD 6.18 \pm 3.89). The participants' weight ranged from 7 kg to 50 kg (mean \pm SD 19.59 \pm 11.00), and the height of the participants ranged from 66 cm to 160 cm (mean \pm SD 109 \pm 23.47).

The participants' BMI was obtained by measuring these parameters, ranging from 11.9 to 23.4 (mean \pm SD 15.20 \pm 2.31). In Table 1, the number of participants can be seen by gender, which is divided into two study and control groups.

As shown in the table above, the total number of participants in the study was 84, of which they were divided into two groups of study and control based on the BMI \geq 18.5 kg/m². The study group consisted of 43 subjects, of whom 20 were male, and 23 were female. The control group consisted of 41 subjects, of whom 21 were male, and 20 were female.

Albumin and IMA levels were then measured in participants, the values of which are shown in Table 2.

Table 1. Descriptive statistics of demographic and genders

Variable	Study		Control		p-value
	min-max	mean(sd)	min-max	mean(sd)	
Weight	7.0-35.0	15.04(6.37)	10.4-60.0	24.36(12.77)	.000
height	66-145	103.63(21.66)	80-160	116.10(23.85)	.014
BMI	11.9-16.9	13.56(1.07)	14.5-23.4	16.92(1.99)	.691
age	.92-13.58	6.02(3.71)	1.25-16.75	6.36(4.12)	.000
gender	n	%		%	.666
Male	20	46.5	21	51.2	
Female	23	53.5	20	48.8	

Table 2. ALBUMIN and IMA of Participants

Variable	Study		Control		p-value
	min-max	mean(sd)	min-max	mean(sd)	
ALBUMIN	4.100-5.150	4.82(.17)	4.190-5.190	4.83(.18)	.752
IMA	.56-1.25	.74(.13)	.44-1.11	.67(.13)	.019

IMA: Ischemia Modified Albumin

As shown in the table above, the amount of albumin in the study group ranged from 4.10 to 5.15 (mean \pm SD 4.82 \pm 0.17). The IMA range in the study group was 0.56 to 1.25 (mean \pm SD 0.74 \pm 0.13). The amount of albumin in the control group ranged from 4.19 to 5.19 (mean \pm SD 4.83 \pm 0.18). The IMA range in the control group was 0.44 to 1.11 (mean \pm SD 0.67 \pm 0.13). With a general look at the values, it can be seen that the amount of albumin in the control and study groups is not much different, but the IMA in the study group is slightly higher Table 2.

In the following, we compared the demographic statistics of the two groups with each other, the results of which are

given in Table 1.

As expected, the study group's height, weight, and BMI were significantly lower than the healthy group. Albumin and IMA values were then compared separately with each of the demographic variables, the results of which are shown in Table 3. The albumin and IMA biomarkers have not found relationship with any demographic parameters.

No significant difference was observed between the albumin values (p-value = 0.752) between malnourished and healthy children. On the other hand, the IMA level in malnourished children was significantly higher (p-value = 0.019) than in healthy children (Table 2).

Table 3. Comparing albumin and IMA values with demographic data.

Variables	Albumin		IMA	
	(min-max) mean	p-value	(min-max) Mean	p-value
WEIGHT	(8-32)14.97	0.845	(8-39)14.88	0.841
HEIGHT	(74-154)101.2	0.649	(69-142)102.4	0.888
AGE	(1.2-16)7.97	0.866	(1.3-15.2)8.32	0.956
BMI	(13-22)16.84	0.443	(12-21)16.17	0.746
GENDER	(1-2)1.4	0.97	(1-2)1.3	0.050

Discussion

Malnutrition is a major cause of reduced life expectancy and morbidity in children, and malnourished children are at higher risk of disease and death than healthy children (2, 5). Sixty percent (more than 7 million) of deaths in children under five are attributed to malnutrition (4). Nutritional deficiencies in children are associated with reduced educability, decreased ability, and inability to acquire skills. These problems can also affect future generations and endanger society's national, social, cultural, and political development irreparably (1).

This is the first study to examine albumin and ischemia-modified albumin (IMA) in malnourished children. The results showed no significant relationship between albumin and the child's nutritional status. Slattery and Patchett (15), in their study of albumin in dialysis patients, concluded that albumin could not be used as an accurate marker to

measure malnutrition. Another study assessed the malnutrition status of the elderly by examining their albumin levels. Their results also showed that albumin could not be considered a reliable marker for patients' nutritional status (16).

However, a significant difference was observed between the IMA of children with malnutrition and the control group. IMA is used as an oxidative stress marker (17). Studies have shown that IMA levels increase in conditions such as obesity, diabetes, or psoriasis, which cause oxidative stress (11,18,19). IMA has also been used as a biomarker of myocardial ischemia (20). The association between IMA and the conditions such as free radicals, acidosis, and hypoxia has also been suggested, but the exact mechanism of action of IMA is not yet fully understood (11, 20-22).

Studies have shown that in malnourished patients, the

production of reactive oxygen intermediates increases, which can lead to oxidative stress in patients (20). Since IMA has been used in previous studies as an oxidative stress marker (21, 22), and malnutrition is one of the causes of oxidative stress in the body (19), it seems that oxidative stress can affect IMA in children with malnutrition. Today, much research has been done on how free radicals affect the human body and antioxidants' protective role. Antioxidants in the diet play an important role in regulating inflammation and the immune system's response due to the control of oxygen free radicals. A healthy diet can provide many natural antioxidants (11, 20-22).

Oxidative stress refers to tissue damage caused by the overproduction of oxidizing compounds or the ineffectiveness of antioxidant defense mechanisms in removing them (23). Oxidative stress results from an imbalance between the production of oxygen free radicals and the body's antioxidant defense (24). Oxidative compounds can be produced naturally in the body, but improper activation of oxidative stress can cause vascular damage and atherosclerosis (25). Studies

have shown that malnutrition can increase oxidative stress in the body, which can be seen by increasing the level of oxidized lipids (24-26). In a study of Egyptian children, Aly, Shaalan (27) showed that malnourished children had higher oxidative stress levels than children with normal nutrition.

Another study has shown that IMA levels in patients with very high or low serum albumin levels (<20 or >55 g/L) may be unreliable as a marker and have little clinical information value (17). In our study, none of the patients had abnormal albumin levels, and therefore these conditions do not apply to the results of our study. Our results showed that malnourished children had significantly higher IMA levels than healthy children. Other studies have shown that IMA can be associated with systemic inflammation and oxidative stress in the body (17-22). Our results also showed that an increase in IMA in children could be a sign of malnutrition and abnormal nutritional status. Of course, IMA's mechanism as a biomarker is not yet fully understood, and our study is one of the first to examine IMA in the field of malnutrition. Therefore, in order to accurately assess the effects of malnutrition on IMA in children, more studies are needed.

Study Limitations

The study has several limitations. Firstly, The small number of patients. Second, the use of single hospital data in the study. It suggests that IMA can be used as a marker for malnutrition in children. However, the need for further studies to explain the exact mechanism of IMA and to evaluate its relationship with malnutrition can be counted among the limitations of the study.

Conclusion

In this study, albumin and IMA levels in malnourished children were assessed. Although albumin was not

significantly different between the two groups, the IMA of malnourished children was significantly higher than that of healthy children. This result means that IMA can be used as a marker for malnutrition in children. Further studies are needed to assess the exact mechanism of IMA and its association with malnutrition.

Ethical Approval: *Ethical approval: The study was carried out with the approval of the Council of Ethics of the Faculty of Medicine of Harran University with the decision no 04 dated 10.12.2018.*

Author Contributions:

Concept: A.G., M.D., A.K.

Literature Review: A.G., A.S., A.K.

Design : A.G., H.G., A.K.

Data acquisition: A.G., M.D., A.K., A.Ş.

Analysis and interpretation: A.G., H.G., M.D.

Writing manuscript: A.G., A.S., M.D.

Critical revision of manuscript: A.G., M.D., A.K.

Conflict of Interest: *The authors have no conflicts of interest to declare.*

Financial Disclosure: *Authors declared no financial support.*

References

- Collins S, Dent N, Binns P, Bahwere P, Sadler K, Hallam A. *Management of severe acute malnutrition in children*. The lancet, 2006;368 (9551):1992-2000.
- Hien NN and Kam S. *Nutritional status and the characteristics related to malnutrition in children under five years of age in Nghean, Vietnam*. Journal of preventive medicine and public health, 2008;41(4):232-240.
- Khor GL. *Update on the prevalence of malnutrition among children in Asia*. Nepal Med Coll J. 2003;5(2):113-22.
- Nnyepi M, Bandeke T, Mahgoub S. *Factors affecting prevalence of malnutrition among children under three years of age in Botswana*. 2006.
- Silveira KBR, Alves JFR, Ferreira HS, Sawaya AL, Florêncio TMMT. *Association between malnutrition in children living in favelas, maternal nutritional status, and environmental factors*. J Pediatr. 2010; 86(3):215-220.
- Arrieta O, Ortega RMM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al., *Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study*. BMC cancer, 2010;10(1):50-7.
- Don BR, Kaysen G. *Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition*. in *Seminars in dialysis*. 2004. Wiley Online Library.
- Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Pitiakoudis M, Bounovas A, Simopoulos K. *Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and nutritional status in pancreatic cancer patients*. Anticancer research, 2001;21(2B):1355-58.
- Reddy CB, Cyriac C, Desle HB. *Role of "Ischemia Modified Albumin"(IMA) in acute coronary syndromes*. Indian heart journal, 2014. 66(6): 656-662.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. *Ischemia modified albumin changes—review and clinical implications*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2011;49(2):177-84.
- Piva SJ, Duarte MMF, Da Cruz IBM, Coelho AC, Moreira APL,

- Tonello R, et al. *Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity*. *Clinical biochemistry*, 2011;44(4):345-347.
12. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al., *Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study*. *The American journal of emergency medicine*. 2008;26(2):202-5.
 13. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. *Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin*. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 2007;45(2):261-2.
 14. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee FC, Simon O, Olivot JM, et al., *Ischemia-modified albumin in acute stroke*. *Cerebrovascular Diseases*, 2007;23(2-3):216-20.
 15. Slattery E, Patchett S. *Albumin as a marker of nutrition: a common pitfall*. *Annals of surgery*, 2011;254(4):667-8.
 16. Bouillanne O, Hay P, Liabaud B, Duché C, Cynober L, Aussel C. *Evidence that albumin is not a suitable marker of body composition-related nutritional status in elderly patients*. *Nutrition*, 2011;27(2):165-9.
 17. Ellidag HY, Eren E, Yılmaz N, Cekin Y. *Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure*. *Redox Report*. 2014;19(3):118-23.
 18. Awadallah SM, Atoum MF, Nimer NA, Saleh SA. *Ischemia modified albumin: An oxidative stress marker in β -thalassaemia major*. *Clinica Chimica Acta*, 2012;413(9-10): 907-10.
 19. Üstün EY, Oztürk O, Alanbay I, Yaman H. *Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia*. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(3): 418-21.
 20. Kurban S, Mehmetoglu I, Yerlikaya HF, Gönen S, Erdem S. *Effect of chronic regular exercise on serum ischemia-modified albumin levels and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus*. *Endocrine research*. 2011;36(3): 116-23.
 21. Duarte MM, Rocha JBT, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IBM, Loro VL, et al. *Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia*. *Clinical biochemistry*. 2009;42(7-8): 666-71.
 22. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. *High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis*. *Clinical chemistry*. 2004;50(11): 2190-3.
 23. Von Zglinicki T. *Oxidative stress shortens telomeres*. *Trends in biochemical sciences*, 2002;27(7):339-44.
 24. Mittler R. *Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance*. *Trends in plant science*, 2002;7(9): 405-410.
 25. Sies H. *What is oxidative stress?*, in *Oxidative stress and vascular disease*. Springer. 2000; p. 1-8.
 26. Storz G, Imlayt JA. *Oxidative stress*. *Current opinion in microbiology*, 1999;2(2):188-94.
 27. Aly GS, Ashraf Hamed Shaalan AH, Mattar MK, Ahmed HH, Zaki ME, Abdallah HR. *Oxidative stress status in nutritionally stunted children*. *Egyptian pediatric association gazette*. 2014;62(1): 8-33.

The Attitudes and Practices Among Neonatal Nurses Regarding Breastfeeding Support in The Neonatal Intensive Care Unit During Covid-19

Yenidoğan Hemşirelerinin Covid-19 Pandemisi Sırasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Emzirme Desteğine Yönelik Tutum ve Uygulamaları

Derya SULUHAN¹ , Nevin İNAN YURDAGÜL² , Dilek YILDIZ¹ , Fadik ÇÖKELEK³ , Eyyup Sabri ŞEYHANLI⁴ 

¹Universtiy of Health Sciences Turkey, Gülhane Faculty of Nursing, Department of Pediatric Nursing, Ankara, TÜRKİYE

²Ankara City Hospital, Maternity Hospital, Ankara, TÜRKİYE

³Ankara City Hospital, Productivity and Quality Unit, Ankara, TÜRKİYE

⁴Şanlıurfa Universtiy of Health Sciences Mehmet Akif İnan Research and Training Hospital, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Neonatal nurses have a main role which include promote and facilitate breastfeeding in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). This study was conducted to determine the practices and attitudes of nurses towards breastfeeding support, in NICU during the Covid-19 pandemics.

Materials and Methods: The study was a cross-sectional descriptive survey design conducted with 252 nurses who were members of the Neonatology Nurses Society. The Data Collection Form, Survey Questionnaire, and the Iowa Infant Feeding Attitude Scale (IIFAS) were used for data collection.

Results: The IIFAS median score of the participants was 70.0 (IQR=9.0). Statistically differences in the IIFAS scores were found according to age ($\chi^2=11.703$, $p=0.008$), education status in nursing ($\chi^2=9.257$; $p=0.01$), and status of attending to international scientific meetings ($Z=-2.360$; $p=0.018$). Participants who were age between 26-30 years ($n=76$, 30.2%), had post-education degree in nursing ($n=32$, 12.7%), and attended to international scientific meetings ($n=47$, 18.6) had higher positive attitudes of breastfeeding. The nurses ($n=126$, 50%) stated that it was difficult to reach mothers in terms of breastfeeding for newborns, and 61.8% of them ($n=156$) stated that they had difficulty initiating the mother-baby attachment process in the NICU.

Conclusions: Although the attitudes of NICU nurses towards breast milk and breastfeeding were at a moderate level in our study, they struggled to support and maintain the lactation and they implemented to a number of supportive feeding practice in NICUs.

Key Words: Covid-19 pandemics, Lactation, Attitude, Practice, Neonatal nurse

Öz

Amaç: Yenidoğan hemşireleri, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBB) emzirmeyi teşvik eden ve kolaylaştıran temel role sahiptir. Bu araştırma, Covid-19 pandemisi sırasında emzirme desteğine yönelik hemşirelerin uygulama ve tutumlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Neonatoloji Hemşireleri Derneği üyesi 252 hemşire ile gerçekleştirilen araştırma kesitsel tanımlayıcı araştırma desenindedir. Verilerin toplanmasında Veri Toplama Formu, Anket Anketi ve Iowa Bebek Besleme Tutum Ölçeği (IBBTÖ) kullanılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların IBBTÖ medyan puanı 70.0 (IQR=9.0) idi. IIFAS puanlarında yaşa ($\chi^2=11.703$, $p=0.008$), hemşirelik eğitim durumuna ($\chi^2=9.257$; $p=0.01$) ve uluslararası bilimsel toplantılara katılma durumuna ($Z=-2.360$; $p=0.008$) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir. 26-30 yaş arası ($n=76$, %30.2), hemşirelik mezunu ($n=32$, %12.7) ve uluslararası bilimsel toplantılara katılan ($n=47$, 18.6) katılımcıların emzirmeye yönelik tutumlarının daha pozitif olduğu saptanmıştır. Hemşireler ($n=126$, %50) yenidoğan emzirme konusunda annelere ulaşmanın zor olduğunu, %61.8'i ($n=156$) YYBB'de hemşireler anne-bebek bağlanma sürecini başlatmakta zorlandıklarını ifade etmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda YYBB hemşirelerinin anne sütü ve emzirmeye yönelik tutumları orta düzeyde olmasına rağmen emzirmeyi desteklemekte ve sürdürmekte zorlandılar ve YYBB'lerde destekleyici beslenme uygulamaları gerçekleştirdiler.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 pandemisi, Emzirme, Tutum, Uygulama, Yenidoğan hemşiresi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Derya SULUHAN

Universtiy of Health Sciences Turkey, Gülhane Faculty of Nursing, Department of Pediatric Nursing, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: dsuluhan@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 08.11.2022

Accepted / Kabul tarihi: 04.04.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1201220

This study was presented as oral presentation in the 1st International Gülhane Breast Milk and Breastfeeding Congress, 18-20 June 2021, Online Congress.

Introduction

The World Health Organization (WHO) declared the Covid-19 a pandemic on March 11, 2020 (1). During the pandemic, various infection control measures, including physical distancing and wearing a high-quality mask have been taken to prevent the spread of the virus in the world (2). Healthcare providers have also enforced visitation restrictions to control infection and protect the healthcare providers and patients (3). In the neonatal intensive care units (NICU), those restrictions have also been implemented (4-6). In addition to the policies of health institutions, the frequency and duration of visits in hospitals have been reduced to control SARS-CoV-2 spread (4). This situation caused mother-baby separation in NICUs, unable to properly breastfeed the newborn, delays in the initiation of lactation, or disruption of its continuation (7-9). In a study, parents have reported crucial effects on their ability to visit, care for and bond with their infants due to NICUs visitation procedure during Covid-19 pandemic (4).

World Health Organization (WHO) recommend that breastfeeding should be initiated within the first hour after birth (10). The WHO and the Centers for Disease Control and Prevention emphasize that during the pandemic, mothers with suspected or confirmed Covid-19 should be supported to start, they should be given counseling that the clinical outcomes of breastfeeding significantly outweigh the risks for transmission and infants should be given breast milk by taking hand hygiene or protective barrier measures (11,12).

Neonatal nurses have a main role which include promote and facilitate breastfeeding in NICUs (13). Explaining the benefits of breast milk and providing mothers with breastfeeding support in the lactation process are some of the roles of NICU nurses (14). Moreover, they have the ability to assist the mother and infant with an early introduction to breastfeeding (15). Thus, the nurses need to have a positive attitudes towards the breastfeeding and procedure on how to deal with the support lactation for mother whose newborn hospitalized in NICU during pandemic. In prior studies, nurses have a positive or neutral attitude towards breastfeeding (16). Working lives of neonatal nurses were changed profoundly due to restriction of parental visitation due to COVID-19 pandemic (17). However, there are some studies which evaluate to the effect of visitation policy at the NICU during the Covid-19 pandemic on parents views towards newborn feeding (7, 8), it is little known about neonatal nurses's view, practice, and attitudes towards breastfeeding support in the NICUs during Covid-19 pandemic (17). In this study, it was aimed to determine the practices and attitudes of nurses towards breastfeeding support, which has critical importance in breastfeeding for newborns hospitalized in NICU during the Covid-19 pandemic.

Materials and Methods

Design

A descriptive cross-sectional study was conducted with 252 NICUs nurses. The aim of the present study was to determine

the neonatal nurses' attitudes and practices towards breastfeeding support in the NICU during Covid-19 pandemic.

The primary outcome are attitudes and practices towards breastfeeding support in NICU during Covid-19 pandemic. We also planned to determine which factors related NICU nurses including age, educational status in nursing, experience in NICU (year), shift, number of mothers given breastfeeding support (monthly), number of beds in NICU, level of NICU, participation in national/international scientific meetings effect on attitudes infant feeding as secondary outcomes.

Participants

The population of the study consisted of 1200 neonatal nurses who were members of the Neonatology Nursing Society between May 10, 2021 and June 10, 2021.

Out of this population, 252 nurses who worked in NICU participated. Nurses were eligible to participate in the study if they worked in NICU and worked directly with patients and were not in an administrative position during the Covid-19 pandemic. The exclusion criteria were neonatal nurses (i) not being a staff in the NICU during the Covid-19 pandemic.

Measures

Data collection tools included a data collection form, Survey Questionnaire, and Iowa Infant Feeding Attitude Scale (IIFAS).

The data collection form: The form included 21 questions addressing: sociodemographic characteristics, such as age, working style, and educational status, and information resources on breastfeeding counseling and the number of mothers who were provided counseling.

Survey Questionnaire: The questionnaire comprised 2 parts: the first 21 questions focused on demographic characteristics of the nurses, such as age, working style, and status of education, and information resources on breastfeeding counseling and the number of mothers who were provided counseling, and the second part contained 29 questions, 17 of them was multiple choice, and questions were organized around 3 aspects of care in NICU during Covid-19 pandemic: (1) challenges to maintain lactation, (2) procedures to maintain lactation, (3) nurses' practices for maintaining lactation. Then reviewed by neonatal nurses (n=5), academicians (n=4), and instructors (n=2) and the final form of the survey questionnaire was given. This questionnaire was piloted in eight NICU nurses and no changes were made.

The Iowa Infant Feeding Attitude Scale: This scale was developed by Mora to evaluate attitudes of women towards breastfeeding and the choice of infant feeding method (18). This scale include 17 items and has a 5-point Likert-type with options ranging from "1=strongly disagree" to "5=strongly agree". Nine of the items on the scale are about breastfeeding, and eight are about formula feeding. The items about formula feeding are reverse scored. The total attitude score ranges from 17 (reflecting a positive attitude towards bottle feeding) to 85 points (reflecting a positive attitude towards breastfeeding). Cronbach's alpha internal consistency coefficient was 0.86 for the originally version (18), it was 0.71 for

Turkish version (19) and it was 0.813 for the present study.

Data collection

Data collection tools were created via Google forms. They were sent to members of the Neonatology Nursing Society. No financial or other incentives were offered to participants of this present survey. The introduction text which provided information about the tools, data collection process and privacy were placed in the data collection form. Informed consent was then confirmed by checking a confirmation box. The participants who accepted to include to this research and confirmed informed consent continued to answer the questions.

Statistical Analysis

Data was analyzed by using SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp). Descriptive statistics (mean, SD, median, min-max values, percentage, and frequency) were used to evaluate the sociodemographic data. The normal distribution of the sample data was checked with the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The Mann-Whitney U test (Z-table value) was used to compare the measurement values of two independent groups, and the Kruskal-Wallis H test (χ^2 -

table value) was used to compare the measurement values of three or more independent groups. Bonferroni correction was applied for paired comparisons of variables that yielded a significant difference for three or more groups. A p-value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

In the current study, 246 (97.6%) of nurses were female, mean age of them was 30.29 ± 6.76 years. Of the participants, 151 (59.9%) had a graduate degree, 157 (62.3%) had experience in the NICU for less than a year (Table 1).

Table 2 presents the NICU nurses' IIFAS scores according to their characteristics. The IIFAS median score of the participants was 70.0 (IQR=9.0). Differences in the IIFAS scores were found according to age ($\chi^2=11.703$, $p=0.008$), education level ($\chi^2=9.257$; $p=0.01$), and status of attending to international scientific meetings ($Z=-2.360$; $p=0.018$). Participants who were age between 26-30 years, had post education degree in nursing, and attended to international scientific meetings had a higher positive attitudes of breastfeeding.

Table 1. Characteristics of NICU nurses (N=252)

	n	%
Age (year)		
≤25	73	28.9
26-30	76	30.2
31-35	46	18.3
>35	57	22.6
Educational status		
High school	69	27.4
Graduate	151	59.9
Postgraduate	32	12.7
Experience in NICU (year)		
≤1	157	62.4
2-5	33	13.0
6-10	28	11.1
>10	34	13.5
Shift		
Days	64	25.4
Nights	9	3.6
Rotating	179	71
Number of mothers given breastfeeding support (monthly)		
1-5	53	21.0
6-10	59	23.4
11-15	45	17.9
16-20	29	11.5
21-25	12	4.8
>25	54	21.4
Caring for babies of mothers with COVID-19 positive		
Yes	99	39.3
No	153	60.7
Educational topics to support breastfeeding for mothers in NICU*		
Pump breast milk and using breast pump if necessary	214	84.9
Breastfeeding frequency	246	97.6
Breastfeeding position	238	94.4
Breast Milk Storage	245	97.2
Sign of good attachment during breastfeeding	228	90.5
Importance of breast milk	245	97.2
The importance of colostrum	217	86.1
Breast care	194	69.0
Breastfeeding of Covid-19 positive mother at home	174	69.0

NICU: Neonatal Intensive Care Unit

* Multiple choice

Tablo 2. Outcomes of the Iowa Infant Feeding Attitude Scale (N=252)

Variable	n	IIFAS score Median (IQR)	Test* p
Total score	252	70.0 (9.0)	
Age (year)			
≤25 ⁽¹⁾	73	70.0 (8.5)	$\chi^2=11.703^a$ p=0.008** [2-1,3,4]
26-30 ⁽²⁾	76	73.0 (8.8)	
31-35 ⁽³⁾	46	70.0 (8.3)	
>35 ⁽⁴⁾	57	70.0 (10.0)	
Educational level in nursing			
High school-Associate degree ⁽¹⁾	69	69.0 (10.0)	$\chi^2=9.257^a$ p=0.010** [1-2,3]
Graduate ⁽²⁾	151	71.0 (18.0)	
Postgraduate ⁽³⁾	32	72.5 (8.0)	
Experience in NICU (year)			
≤1	157	71.0 (7.0)	$\chi^2=3.322^a$ p=0.345
2-5	33	71.0 (7.8)	
6-10	28	70.0 (7.8)	
>10	34	68.0 (8.0)	
Shifts			
Days	64	70.0 (10.0)	$\chi^2=1.252^a$ p=0.535
Nights	9	69.0 (15.5)	
Rotating	179	71.0 (9.0)	
Number of beds			
≤50	204	70.0 (9.0)	Z=-1.176 ^b p=0.240
>50	48	71.0 (7.8)	
Level of NICU			
Level 1	6	69.0 (6.3)	$\chi^2=6.877^a$ p=0.076
Level 2	24	71.0 (6.4)	
Level 3	192	70.0 (10.0)	
Level 4	30	72.5 (7.5)	
Number of mother provided lactation support (monthly)			
1-5	53	70.0 (10.5)	$\chi^2=3.199^a$ p=0.669
6-10	59	70.0 (11.0)	
11-15	45	72.0 (5.0)	
16-20	29	70.0 (6.5)	
21-25	12	68.0 (16.8)	
>25	54	71.0 (15.3)	
Participation in national scientific meetings			
Yes	82	71.0 (11.3)	Z=-0.019 ^b p=0.985
No	170	70.0 (8.0)	
Participation in international scientific meetings			
Yes	47	68.0 (14.0)	$\chi^2=-2.360$ p=0.018**
No	205	71.0 (8.0)	

NICU: Newborn Intensive Care Unite, ^{1,2,3,4} Significant differences detected by post hoc test (Bonferroni) at the 0.05 level, a=Kruskal-Wallis H test, b=Mann-Whitney U test p**<0.05

A number of supportive feeding procedure were implemented with this population in NICU during Covid-19 (Table 3). The first feed of newborn was breast milk (n=114, 45.2%). Mothers whose babies hospitalized to the NICU should to give up their milk to unit in the first 24 hours (n=130, 51.6%). Mothers were provided with the opportunity to see their babies remotely, via camera or by appointment system (n=147, 58.4%).

Table 3 presents the NICU nurses' responds to Survey Questionnaire. Participant indicated that the initiation of the mother-infant attachment process was even more difficult (n=156, 61.8%), it was difficult to reach mothers for

breastfeeding (n=76, 30.2%), there was a decrease in breastfeeding practices (n=91, 36.1%). 37.7% of participant (n=95) stated that there was a decrease in the number and duration of training on breastfeeding.

During Covid-19, a number of supportive feeding practice were implemented by NICU nurses. The majority of participants made an effort to ensure that mothers deliver breast milk to the NICU (n=201, 79.7%), mothers were given breastfeeding education before hospital discharge by 76.6% of them (n=193). Newborn were discharged when newborn attached to breast good, suck effectively, and the mother could breastfeed the baby by herself effectively.

Table 3. Distribution of NICU Nurses' Attitudes and Practices towards Breastfeeding during Covid-19 (N=252)

Statement	Totally agree	Partially agree	Undecided	Partially Disagree	Totally disagree
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Challenges to maintain lactation in NICU					
The initiation of the mother-infant attachment process was even more difficult	156 (61.8%)	75 (29.8%)	9 (3.6%)	9 (3.6%)	3 (1.2%)
There has been a decrease in the number and duration of training on breastfeeding	89 (35.3%)	95 (37.7%)	26 (10.3%)	34 (13.5%)	8 (3.2%)
It was difficult to reach mothers	126 (50.0%)	76 (30.2%)	8 (3.2%)	40 (15.8%)	2 (0.8%)
There was a decrease in breastfeeding practices	47 (18.7%)	91 (36.1%)	28 (11.1%)	57 (22.6%)	29 (11.5%)
Newborns had to be fed more formula	34 (13.5%)	82 (32.5%)	32 (12.7%)	70 (27.8%)	34 (13.5%)
Clinical Implications					
The first feed of newborn is breast milk	114 (45.2%)	109 (43.3%)	10 (4.0%)	16 (6.3%)	3 (1.2%)
Mothers whose babies hospitalized to the NICU should to give up their milk to unit in the first 24 hours.	130 (51.6%)	92 (36.5%)	16 (6.3%)	11 (4.4%)	3 (1.2%)
Skin-to-skin contact and support mothers to initiate breastfeeding continues to following rules apply for wearing face masks, hand hygiene.	67 (26.6%)	49 (19.4%)	17 (6.7%)	60 (23.8%)	59 (23.5%)
Mothers are provided with the opportunity to see their babies remotely, via camera or by appointment system.	147 (58.4%)	54 (21.4%)	10 (4%)	21 (8.3%)	20 (7.9%)
Nurses' practices for maintaining lactation in NICU					
I made an effort to ensure that mothers deliver breast milk to the NICU.	201 (79.7%)	41 (16.3%)	8 (3.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
I gave a photo to help increase breast milk to mothers who cannot see their babies	126 (50%)	64 (25.4%)	33 (13.1%)	18 (7.1%)	11 (4.4%)
I ensured that the mothers had sufficient knowledge, competence and skills to breastfeed.	167 (66.2%)	66 (26.2%)	11 (4.4%)	6 (2.4%)	2 (0.8%)
I facilitated skin-to-skin contact	82 (32.5%)	67 (26.6%)	21 (8.3%)	46 (18.3%)	36 (14.3%)
I counselled mothers on the use breast pump.	121 (48.0%)	55 (21.8%)	20 (7.9%)	41 (16.3%)	15 (6.0%)
Mothers were given breastfeeding education before hospital discharge	193 (76.6%)	49 (19.4%)	8 (3.2%)	2 (0.8%)	-
Mothers received their first education about breast milk and breastfeeding from the neonatal nurse.	127 (50.5%)	79 (31.3%)	19 (7.5%)	21 (8.3%)	6 (2.4%)
Newborn were discharged when newborn attached to breast good, suck effectively, and the mother could breastfeed the baby by herself effectively	194 (77.0%)	44 (17.4%)	11 (4.4%)	3 (1.2%)	-

NICU: Neonatal Intensive Care Unit

Discussion

This is the first study to report on the use of the IIFAS to describe the attitudes of NICU nurses during Covid-19 who are member of Neonatology Nursing Society in Turkey. This study allowed us to detect which factors related NICU nurses contributed to attitudes infant feeding. The research is also important to show the challenges and facilitators for breastfeeding support of NICU nurses during Covid-19 which causes changes health care deliver in NICU. The main findings obtained in the present research work showed that the attitudes of NICU nurses towards breast milk and breastfeeding were at a moderate level in our study, in which we also determined the supportive breastfeeding practice of neonatal nurses towards infant feeding. In a study on the attitudes of midwifery students towards infant feeding, it was reported that the mean score of the students from the IIFAS was at a moderate level (20). Froh et al. (2017) found that they had a neutral

attitude towards breast milk and breastfeeding, similar to our finding (21). When compared with the literature, outcome of IIFAS in the current study were similar to those of other nursing studies. It is thought that this finding of our study stemmed from the evaluation of NICU nurses' breastfeeding attitudes (BFA) in the Covid-19 pandemics.

The knowledge and attitudes for nurses surrounding breastfeeding is often influenced by many factors such as age, educational status, breastfeeding experiences, and working experience (22-26). In the present study, the scores of those in the 26-30 age group was higher, contrast to studies of Amin (27) and Bernaix et al. (28). This made us think that perhaps the nursing education which update through researches and guidelines would be represented as opportunity to BFA for nursing students when NICU nurses have just graduated from nursing program in the this study.

Hospital workplace where nurses may practice to the nursing staff that possesses a higher level of education (baccalaureate level or higher), and training has been associated with safe, high-quality, and improved patient outcomes (29,30). In this study, NICU nurses with postgraduate degrees were significantly high toward to BFA. Similarly, Hallowell et al. (31) showed that better educated nurses were more likely to support breastfeeding. Moreover, considering that education positively affects neonatal nurses' attitudes towards breast milk and breastfeeding, attending international scientific meetings during pandemics contributed to positively BFA for NICU nurses in our study. The presence of parents, giving to chance to being with their babies at every opportunity are important strategies, can be applied for overcoming parent-infant separation in NICUs (17). However, Farnck et al. (32) showed that one of the parents could visit the NICU for a short time so that the spread of Covid-19 infection could be prevented (32). Due to the single-parent policy, fathers could not often see their babies for weeks. Restricting the presence of parental in NICU could be barrier for parent-infant attachment, parental mental health, and breastfeeding (33). In our study, in their statements about the initiation and continuation of breastfeeding during the Covid-19 period, the nurses stated that it was difficult to reach mothers during this period, the Covid-19 infection made the mother-baby bonding process difficult, the rates of breastfeeding decreased, and that babies were fed on formula more frequently. This finding is supported by other similar studies on breastfeeding and breast milk during the Covid -19 period (8). Providing knowledge on the benefits of breastfeeding or methods for addressing any difficulties encountered, as well as support and assistance to women who are breastfeeding, should be prioritized to strengthen the role of breastfeeding, increase the number of women who choose breastfeeding, and extend the duration of breastfeeding (34, 35). In our study, the nurses spent efforts to reach breast milk, provide the necessary materials such as breast pumps and help for expressing milk, questioned the knowledge of mothers about breastfeeding, did not discharge the mother without making sure that she could breastfeed her baby on her own, and provided breastfeeding counseling for mothers on issues such as expressing and storing breast milk and breast care before discharge. Skin-to-skin contact and kangaroo mother care facilitate breastfeeding as well as improve thermoregulation, blood glucose control, and maternal-infant attachment, and decrease the risk in mortality and severe infection among low birth weight infants (36, 37). Approximately one in four nurses fully agreed on maintaining skin-to-skin contact practice, which makes a great contribution to the lactation process, by taking protective barrier measures such as mask and hygiene, and one out of three nurses helped mothers perform skin-to-skin contact in the NICU at least once. In a study conducted with mothers in NICUs, it was reported that mothers were often not supported for

providing skin-to-skin care for their babies or they were not encouraged to breastfeed soon after birth (3). However, WHO recommend that skin-to-skin contact, breastfeeding, and rooming-in practices can be performed after birth by taking precautions such as washing hands and wearing a mask (38).

A 2005 Cochrane review of support for breastfeeding mothers found that professional support had a significant beneficial effect on exclusive breastfeeding in the first few months after an infant was born (39). In our study, however, NICU nurses had a neutral attitude towards breastfeeding which did not have to signify a lack of a well-established approach in this area, they continued many practices including support mothers to deliver breast milk to the NICU, giving to help increase breast milk to mothers who cannot see their babies, breastfeeding education before hospital discharge. Unlike this finding, studies conducted before the pandemics indicate that very few neonatal nurses actually provide support to mothers about breast milk and breastfeeding (14,32). It is thought that the fact that all of the nurses had a Breastfeeding Counseling Certificate was an effective factor in maintaining lactation.

Limitations

There are has two limitations in current study. First, our results can not be generalized because the sample of our study included 21% of the nurses who were members of the Neonatology Nursing Society in our country. Some factors influencing the response rate of survey may have been related to having workload during pandemics, and more exhausted due to workload. Second, the study only was conducted a quantitative method so that BFA of NICU nurses could be determined Thus, in the future, it is better to investigate the issue deeply via qualitative methods.

Conclusion

Nursing practices that contribute to maintaining lactation such as breastfeeding and skin-to-skin contact in neonatal intensive care units should be applied with zero distance. Although the social distance rule practiced in the new normal is thought to be a major barrier to these practices, in our study, it was concluded that although the neonatal nurses had a neutral attitude towards breast milk and breastfeeding during the pandemics, their practices were found to support lactation.

Acknowledgements

We would like to thank Turkish Neonatology Nursing Society who give permission for study and supported our work.

Ethical Approval: The study protocol was approved by Gulhane Non-Invasive Research Ethics Review Board (Decision No: 2021/246, Date: May 6, 2021). The participants who accepted to include to this research and they confirmed informed consents. The study was carried out following the principles of the Declaration of Helsinki.

Author Contributions:

Concept: D.S., N.İ.Y

Literature Review: D.S., N.İ.Y

Design : D.S., N.İ.Y

Data acquisition: D.S., N.İ.Y., F.Ç.

Analysis and interpretation: D.S., N.İ.Y., E.S.Ş.

Writing manuscript: D.S., N.İ.Y., D.Y.

Critical revision of manuscript: D.S., N.İ.Y., E.S.Ş., D.Y.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- World Health Organization. What is COVID-19? [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2020. [cited 2022 March 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
- Bembich S, Tripani A, Mastromarino S, Di Risis G, Castelpietra E, Risso FM. Parents experiencing NICU visit restrictions due to COVID-19 pandemic. *Acta Paediatrica* 2021;110(3):940-41.
- Muniraman H, Ali M, Cawley P, Hillyer J, Heathcote A, Ponusamy V, et al. Parental perceptions of the impact of neonatal unit visitation policies during COVID-19 pandemic. *BMJ Paediatr Open*. 2020 Nov 11;4(1):e000899.
- Erdei C, Liu CH. The downstream effects of COVID-19: a call for supporting family wellbeing in the NICU. *J Perinatol*. 2020;40:1283-5.
- Darcy Mahoney A, White RD, Velasquez A, Barrett TS, Clark RH, Ahmad KA. Impact of restrictions on parental presence in neonatal intensive care units related to coronavirus disease 2019. *J Perinatol*. 2020;40(Suppl 1):36-46.
- Tscherning C, Sizun J, Kuhn P. Promoting attachment between parents and neonates despite the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr*. 2020;109:1937-43.
- Moro GE, Bertino E. Breastfeeding, human milk collection and containers, and human milk banking: Hot topics during the COVID-19 pandemic. *J Hum Lact*. 2020;36(4):604-8.
- Ashini A, Alsoufi A, Elhadi M. Parental perception of neonatal ICU visitation during the COVID-19 pandemic. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;20:48-7.
- Naranje KM, Gupta G, Singh A, Bajpai S, Verma A, Jaiswal R, et al. Neonatal COVID-19 infection management. *J Neonatol*. 2020;34:88-98.
- World Health Organization. Guideline: counselling of women to improve breastfeeding practices. [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2018. [cited 2022 March 4]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/280133/9789241550468-eng.pdf?ua=1>
- World Health Organization Breastfeeding and COVID-19. [Internet]. Switzerland: World Health Organization; [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breast-feeding-and-covid-19>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease (COVID-19) and breastfeeding. Guidance on breastfeeding for infants in the context of COVID-19. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2020. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnesses/covid-19-and-breastfeeding.html>.
- Gibbs D, Odeh N, Theron M, Harding C. Level 1 neonatal nursing staff perceptions of their role: a qualitative Framework Analysis study investigating the complex and diverse workload undertaken by nurses in special care baby units. *J Neonatal Nurs*. 2021;27:244-50.
- Froh E, Dahlmeier K, Spatz DL. NICU nurses and lactation-based support and care. *Adv Neonat Care*. 2017;17(3):203-8.
- Turner M, Chur-Hansen A, Winefield H. The neonatal nurses' view of their role in emotional support of parents and its complexities. *J Clin Nurs*. 2014. 23(21-22);3156-3165.
- Bieł A, Kulesza-Brończyk B, Przestrzelska M, Iwanowicz-Palus G, Ćwiek D. The attitudes of Polish women towards breastfeeding based on the Iowa Infant Feeding Attitude Scale (IIFAS). *Nutrients*. 2021;13(12):4338.
- Shaw C, Gallagher K, Petty J, Mancini A, Boyle B. Neonatal nursing during the COVID-19 global pandemic: A thematic analysis of personal reflections. *J Neonatal Nurs*. 2021;27(3):165-71.
- De La Mora A, Russell DW. The Iowa Infant feeding attitude scale: Analysis of reliability and validity. *J Appl Soc Psychol*. 1999;29(11): 2362-80.
- Eksioğlu A, Yeşil Y, Çeber Turfan E. Bebek Beslenmesi Tutum Ölçeği'nin (IOWA) Türkçeye uyarlanması: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD)*. 2016;13(3):209-15.
- Ergin AB, Özdilek R, Özdemir S. Ebelik öğrencilerinin bebek beslenmesine yönelik tutumlarının belirlenmesi. *Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;3(3):166-77.
- Froh E, Dahlmeier K, Spatz DL. NICU nurses and lactation-based support and care. *Adv Neonat Care*. 2017;17(3):203-8.
- Brodribb W, Fallon A, Jackson C, Hegney D. Breastfeeding and Australian GP registrars-their knowledge and attitudes. *J Hum Lact*. 2008;24(4):422-30.
- Creedy DK, Cantrill RM, Cooke M. Assessing midwives' breastfeeding knowledge: Properties of the newborn feeding ability questionnaire and breastfeeding initiation practices scale. *Int Breastfeed J*. 2008;3:7.
- Ouyang Y, Xu Y, Zhang Q. Survey on breastfeeding among Chinese female physicians and nurses: Breastfeeding in Chinese medical staff. *Nursing & Health Sciences*. 2012;14(3):298-303.
- Yang H, Chen L. Current status of obstetric nurses' breastfeeding knowledge and its influencing factors. *Journal of Aerospace Medicine*, 2016;27(4):520-21.
- Zhu J, Zhang H, Wang L, Li W, Jiang S, Zhen X. Investigation on obstetrics nurses' breastfeeding knowledge and its influencing factors. *J Nurs Adm*. 2012;12(9):622-24.
- Amin TT, Abdulrahman AG, Muhaidib NSA, Hamdan OAA. (2014). Breastfeeding attitudes and knowledge among future female physicians and teachers in Saudi Arabia. *Health Science Journal*. 2014;8(1);102-14.
- Bernaix LW, Schmidt CA, Arrizola M, Iovinelli D, Medina-Poelinez C. Success of a lactation education program on NICU Nurses' knowledge and attitudes. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 2008;37(4):436-45.
- Centers for Disease Control and Prevention. Strategies to prevent obesity and other chronic diseases: The CDC guide to strategies to support breastfeeding mothers and babies. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013. U.S. Department of Health and Human Services. [cited 2022 June 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/pdf/bf-guide-508.pdf>
- Aiken LH, Sloane DM, Bruyneel L, Van den Heede K, Griffiths P, Busse R, et al. Nurse staffing and education and hospital

- mortality in nine European countries: a retrospective observational study. *Lancet* 2014;383(9931):1824–30.
31. Hallowell SG, Rogowski JA, Spatz DL, Hanlon AL, Kenny M, Lake ET. Factors associated with infant feeding of human milk at discharge from neonatal intensive care: Cross-sectional analysis of nurse survey and infant outcomes data. *Int J Nurs Stud*. 2016;53:190-203.
 32. Franck LS, Cormier DM, Hutchison J, Moore D, Bisgaard R, Gay C, et al. A multisite survey of NICU healthcare professionals' perceptions about family-centered care. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(3):205-13.
 33. Bergman NJ. Birth practices: Maternal- neonate separation as a source of toxic stress. *Birth Defects Res*. 2019;111:1087-109.
 34. Sarki M, Parlesak A, Robertson, A. Comparison of national cross-sectional breast-feeding surveys by maternal education in Europe (2006–2016). *Public Health Nutr*. 2018;22:848–61.
 35. Lyons, S.; Currie, S.; Peters, S.; Lavender, T.; Smith, D.M. The association between psychological factors and breastfeeding behaviour in women with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg m⁻²: A systematic review. *Obes. Rev*. 2018, 19, 947–959.
 36. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD003519.
 37. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD002771.
 38. World Health Organization. Clinical management of severe acuterespiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim Guidance. Switzerland: World Health Organization; 2020. [cited 2022 March 4]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
 39. Britton C, McCormick FM, Renfrew MJ, Wade A, King SE. Support for breastfeeding mothers. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2007(1):CD001141.

Şanlıurfa'da Genel Yoğun Bakım Ünitemizde Akrep Sokmalarına Yaklaşım

Approach to Scorpion Stings in our General Intensive Care Unit in Şanlıurfa

Erdoğan DURAN¹ , Orhan BİNİCİ¹ , Ahmet ATLAS¹ , Veli Fahri PEHLİVAN¹ , Başak PEHLİVAN¹ 
Evren BÜYÜKFIRAT¹ , Hakim ÇELİK² , Mahmut Alp KARAHAN¹ 

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Akrep sokmalarına bağlı olarak oluşan zehirlenmeler ve getirdiği sonuçlar dünyada güncelliğini koruyan sağlık problemlerindedir. Akrep sokmaları bölgemizde, özellikle ilimiz ve çevresinde yaygın olarak görülmektedir. Dünyada tanımlanmış olan 1500'den fazla akrep türünün sadece birkaç tanesi çok zehirlidir ve Türkiye'de 15 tür akrep bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu çalışmada akrep sokması nedeniyle hastanemiz yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde takip ettiğimiz hastaların demografik verileri, epidemiyolojik, klinik özellikleri ve sonuçları değerlendirildi.

Materyal ve metod: Etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2013 - Ocak 2023 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Hastanesi'nde akrep sokması ön tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların arşiv verileri değerlendirildi. Sistemik belirti gösteren ve özellik arz eden erişkin hastalarla ilgili genel YBÜ' deki tedavi yaklaşımları, epidemiyolojik ve klinik sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen, akrep sokması tanısıyla hastanemizde tedavi gören 1493 hastanın 910'u >17 yaş hastalardı. Bunların da 74'ü üçüncü seviye YBÜ' de tedavi gören hastalardı. Erişkin YBÜ' de tedavi gören hastaların %25,7'si (n=19) erkek, %74,3'ü (n=55) kadındı. Hastaların yaşı 18 ile 88 arasında değişmekteydi. Kadın hastaların %43,6'sı (n=24) gebeydi. En sık görülen semptom, lokal ağrı (%98,6, n=73) idi. Çoğunlukla alt (%52,7) ve üst (%44,6) ekstremitelerin etkilendiği görüldü. Hastaların %70,3'ü (n=52) profilaktik amaçlı tetanoz antiserum, %56,8'si (n=42) anti-venom tedavisi aldı. Gebe hastalara ağrı kesici olarak intravenöz parasetamol uygulandı. Gebe hastalara hastaneye yatışta ve taburculuk öncesi obstetrik USG yapılmış olup herhangi bir komplikasyona rastlanılmadan şifayla taburcu edildi. Hastaların tamamının şifayla taburcu edildiği görüldü.

Sonuç: Akrep sokmasına bağlı sistemik belirtileri olan ve gebelik gibi özellik arz eden durumu olan hastaların, YBÜ'de yakın takip ve tedavisi, ölüm oranlarının azaltılmasına katkı sağlayabilir. Akrep sokmalarına kırsal bölgelerde özellikle kadın hastalarda ve gebelerde sıklıkla rastlanılmaktadır. Bunun, bölgemizdeki tarım alanlarında çoğunlukla 15-49 yaş kadınların çalışmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçların, yapılacak daha geniş kapsamlı halk sağlığı çalışmalarlarıyla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akrep sokması, Yoğun bakım, Antivenom, Gebe

Abstract

Background: Poisoning due to scorpion stings and its consequences are among the health problems that remain current in the world. Scorpion stings are common in our region, especially in and around our city. Only a few of the more than 1500 scorpion species described in the world are very venomous and it is estimated that there are 15 species of scorpions in Turkey. In this study, the demographic data, epidemiological, clinical characteristics and results of the patients, which we followed up in our hospital's intensive care unit (ICU) due to scorpion stings were evaluated.

Materials and Methods: After obtaining the ethics committee approval, the archive data of the patients who were followed up and treated with the preliminary diagnosis of scorpion sting at Harran University Hospital between January 2013 and January 2023 were evaluated. The treatment approaches, epidemiological and clinical results in the general ICU, which were applied to adult patients with systemic symptoms and special conditions, were evaluated.

Results: Of the 1493 patients included in our study who were treated in our hospital with the diagnosis of scorpion sting, 910 were patients aged >17 years. Of these, 74 were patients who were treated in the third level ICU. Of the patients treated in the adult ICU, 25.7% (n=19) were male and 74.3% (n=55) were female. The age of the patients ranged from 18 to 88 years. 43.6% (n=24) of the female patients were pregnant. The most common symptom was local pain (98.6%, n=73). It was observed that the lower (52.7%) and upper (44.6%) extremities were mostly affected. Of the patients, 70.3% (n=52) received tetanus antiserum for prophylactic purposes and 56.8% (n=42) received anti-venom treatment. Intravenous paracetamol was administered to pregnant patients as a pain reliever. Pregnant patients underwent obstetric USG at admission and before discharge, and they were discharged without any complications. It was observed that all of the patients were discharged with cure.

Conclusions: Close follow-up and treatment in the ICU of patients with systemic symptoms due to scorpion stings and special conditions such as pregnancy may contribute to reducing mortality rates. Scorpion stings are frequently encountered in rural areas, especially in female patients and pregnant women. We think that this may be due to the fact that mostly women aged 15-49 work in agricultural areas in our region. We think that these results should be supported by more comprehensive public health studies.

Key Words: Scorpion sting, Intensive care, Antivenom, Pregnant

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Erdoğan DURAN

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drerdoganduran6331@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.03.2023

Kabul tarihi / Accepted: 13.04.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1268102

Giriş

Akrep sokmalarına bağlı olarak oluşan zehirlenmeler ve getirdiği sonuçlar dünyada güncelliğini koruyan sağlık problemlerindendir (1). Nörolojik, kardiyak belirtiler ve akciğer ödeme neden olabilen akrep zehirlenmelerinin klinik belirtileri, dünyanın farklı bölgelerindeki akrep türlerine göre geniş bir yelpaze göstermektedir. Akrep sokmaları Türkiye'nin Güneydoğu bölgesinde, özellikle Şanlıurfa ve çevresinde yaygın olarak görülmektedir (2). Dünyada tanımlanmış olan 1500'den fazla akrep türünün 25 tanesi çok zehirlidir ve Türkiye'de 15 tür akrep bulunduğu tahmin edilmektedir (3,4). Akrep sokmalarının kesin insidansı bilinmemektedir. Tanısı genellikle hasta ve yakınlarının verdiği anamneze dayanmaktadır. Akrep sokmalarının çoğu (%95'ten fazlası), lokal belirtilerle sınırlıdır. Sistemik belirtiler daha az hastada ortaya çıkar ve bu da hayati risk oluşturabilir (5). Kardiyopulmoner sistem yetmezliği hayati riski arttıran önde gelen sebeptir ve akrep sokmalarında yaklaşık %1-3 civarındadır (6). Sistemik belirtileri olan hastaların yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip ve tedavisinin yapılması ölüm oranlarının azaltılmasına katkı sağlayabilir (5).

Bu çalışmada, akrep sokması nedeniyle hastanemiz üçüncü seviye YBÜ'de takip ettiğimiz erişkin hastaların, demografik-klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve mortalite oranları değerlendirildi.

Materyal ve Metod

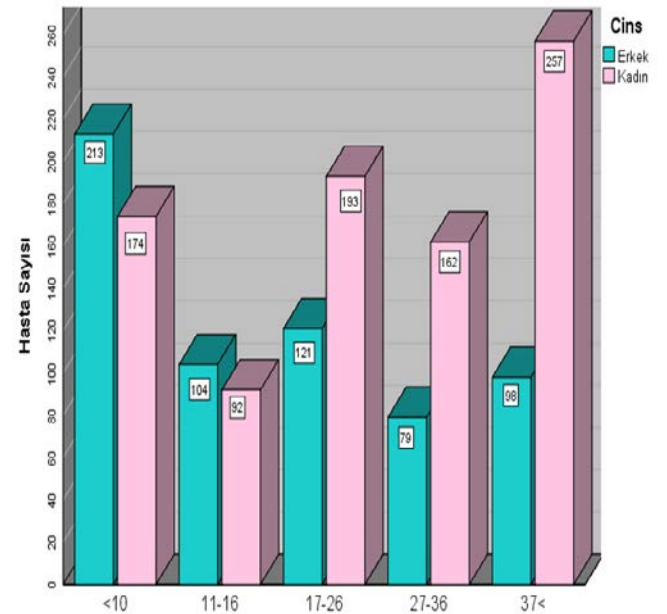
Yerel etik kurul onayı (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.02.2023 tarih ve HRÜ/23.03.11 sayılı) alındıktan sonra Ocak 2013- Ocak 2023 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde akrep sokması tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 20 yataklı YBÜ'de akrep sokması nedeniyle tedavi edilen 17 yaşından büyük tüm hastalar dahil edildi. Hastaların ilk değerlendirmesi hastanemiz erişkin/çocuk acil servisinde yapılmış olup, tanı hastanın veya yakınlarının anamnezine dayanıyordu. Tarif edilen akrep cinsi-bölge-mizde yayılım gösteren, "siyah akrep" olarak bilinen *Androctonus crassicauda* cinsi akrep ile uyumluydu. Hastaların bir kısmı direkt olarak hastanemize müracaat eden, bir kısmı da diğer sağlık kuruluşlarından sevk yoluyla gelen hastalardı. Sevk yoluyla farklı bir sağlık kuruluşundan gelen ve ilk müracaatı sırasında aşılana hastalar hariç, aşısı eksik olanlara tetanoz profilaksisi yapıldı. Antivenom verilmeyenlerden sistemik belirtileri olanlara kontrendikasyon yoksa intravenöz antivenom (%0,9 salin solüsyonunda) verildi. Gereğinde antivenom tekrarlandı. Gebe olan hastalara herhangi bir kontrendikasyon yoksa kadın hastalıkları ve doğum kliniğinin önerileri doğrultusunda tetanoz profilaksisi yapıldı, sistemik belirtileri olanlara antivenom uygulandı. Lokal ağrı için gebe hastalarda parasetamol tercih edildi. Diğer hastalarda gereğinde tedaviye opioid analjezikler eklendi. İlk müdahale ve acil servisteki müşahede sonrası sistemik belirtileri veya ek bir patolojisi olan hastalar (ağır vaka olarak

kabul edildi) YBÜ'ne nakledildi. YBÜ'ne ihtiyacı olabileceği düşünülen hastalar; Sistemik belirtileri olan, akciğer ödemi, kardiyopulmoner belirtiler, koma ve konvülsiyon gibi nörolojik belirtiler, COVID-19 ve gebelik gibi özellikli durumu olan hastaları içeriyordu. YBÜ'de yakın monitörizasyonla vital bulgular izlendi. YBÜ'deki tedavi süresince hastalar organ yetmezliği (solunum, kardiyak, karaciğer, böbrek, hematolojik, nörolojik) açısından takip edildi. Tedavi her hastanın klinik durumuna göre düzenlendi.

Hastaların, coğrafi dağılım, yaş, cinsiyet, vital bulgular (kalp hızı, solunum sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı), vücut ısısı, Glasgow koma- skala skoru, mekanik ventilasyon kullanımı, kardiyak destek ihtiyacı (inotropik ilaç kullanımı), aldığı-çıkardığı sıvı miktarı gibi tıbbi kayıtları incelendi. Hastaların YBÜ'de kalış süresi ve YBÜ'den çıkış şekli (taburculuk durumu) kaydedildi. Nörolojik ve kardiyak belirtilerin olup olmadığı değerlendirildi. Biyokimyasal parametreler günlük olarak değerlendirilip, gerekli elektrolitler infüzyon şeklinde verilerek sıvı elektrolit dengesi sağlandı. Muayene bulgularında solunum sıkıntısı olan, klinik ve radyolojik olarak pulmoner ödem olduğu düşünülen hastalar YBÜ'de yakın takibe alındı, gereğinde mekanik ventilatör desteği verildi. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 sürümü ile yapıldı (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD). Sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. P <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Harran Üniversitesi Hastanesi'ne 10 yıllık bir süre içinde *Androctonus crassicauda* akrebi tarafından sokulan toplam 1493 hasta kabul edildi (yılda ortalama 149 vaka). Bunların %61'i yetişkin ve %39'u 18 yaşından küçük çocuklardı (Şekil 1).



Şekil 1. Hastanemize müracaat eden akrep sokması vakalarının yaş ve cinsiyet dağılımı.

>17 yaş hastaların (n=910) 74'ü (Erkek/Kadın, 19/55) erişkin YBÜ'de tedavi gören hastalardı. Bu hastaların yaş ortalaması 36,4±16,9'du. Hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların %47,3'ü kırsal vaka olup, en çok etkilenen vücut bölgesi ayak-bacak bölgesiydi (%52,7). Kadın hastaların %43,6'sı (n=24) gebeydi (Tablo 1).

Tablo 1. Erişkin yoğun bakım ünitesinde tedavi gören akrep sokmalarının demografik ve epidemiyolojik özellikleri.

	n	%
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	19	25,7
Kadın	55	74,3
Adres, n (%)		
Kırsal	35	47,3
Kentsel	39	52,7
Etkilenen ekstremitte, n (%)		
Ayak bacak	39	52,7
El kol	33	44,6
Gövde	1	1,4
Baş boyun	1	1,4
Ek hastalık n (%)		
Var	4	5,4
Kadınlarda gebelik yüzdesi		
Var	24	43,6
Yok	31	56,4
Toplam Hasta Sayısı	74	100
Ortalama ± SD		
Yaş (Yıl)	36,42 ± 16,9	

*SD, standart sapma

Hafif vakalar semptomatik önlemler, hayati fonksiyonların desteklenmesi ve/veya iv antivenom ile tedavi edilirken, ağır vakalar YBÜ'de tedavi edildi. Bir vakada tek taraflı akciğer ödemi, hava bronkogramları, periferik dağılım mevcuttu ve mekanik ventilatör desteği verildi (Tablo 2). Lokal ağrı (98,6) en sık görülen klinik bulguydu. Kardiyak belirtiler (göğüs ağrısı, çarpıntı gibi) (%23), hipertansiyon (%18,9), soğuk ekstremitte (%12,2), aşırı terleme (%12,2), ajitasyon (%10,8) ve bulantı-kusma-diyare (%10,8) hastaneye başvuruda en belirgin klinik bulgularıydı. Hastaların %75,7'si bir günde taburcu edildi. Hastalarımızda mortaliteye rastlanılmadı (Tablo 2). Gebe hastaların Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı tarafından yapılan ultrasonografik takiplerinde fetal anormali, plasental kanama veya erken doğum riskine rastlanılmadı. Hastaların tamamına elektrokardiyogram yapıldı. Yapılan elektrokardiyogramda en sık gözlenen anormallik (n=72, %97,2) sinüs taşikardisi (>100/dakika) idi. Pulmoner

ödem gelişen bir hasta dışında diğer hastalarda mekanik ventilasyona gerek duyulmadı (hasta 24 saatlik mekanik ventilatör desteği sonrasında ekstübe edildi). Tetanoz antiserumu dahil tedavide uygulanan ilaçlara karşı herhangi bir reaksiyon gözlenmedi.

Tablo 2. Klinik belirtiler ve uygulanan tedaviye göre taburculuk durumu.

	Var, (n)	%
Lokal ağrı	73	98,6
Kardiyak Belirtiler	17	23
Hipertansiyon	14	18,9
Nörolojik Belirtiler	10	13,5
Soğuk Ekstremitte	9	12,2
Aşırı Terleme	9	12,2
Ajitasyon	8	10,8
Bulantı, Kusma, Diyare	8	10,8
Hipotansiyon	7	9,5
Nefes Darlığı	6	8,1
Pulmoner Ödem	1	1,4
Mekanik Ventilatör İhtiyacı	1	1,4
Dobutamin kullanımı	1	1,4
Steroid Tedavisi	50	67,6
Tetanoz Profilaksisi	52	70,3
Antivenom Tedavisi	42	56,8
Taburculuk Durumu	74	100
YBÜ'de Kaldığı Süre		
1 Gün	56	75,7
2 Gün	12	16,2
3 Gün	4	5,4
4 Gün	2	2,7

*YBÜ; Yoğun Bakım Ünitesi.

Tartışma

Akrepler kırsal yada kentsel alanlarda geniş bir yaşam alanına sahip omurgasızlardır (7). Bölgemizde halk sağlığı açısından en önemli akrep türü *A crassicauda* olup (8), verilen anamneze göre yapılan tespitite hastalarımızın tamamının (n=74) bölgemize özgü *A crassicauda* türü akrep tarafından sokulduğu görüldü. Çalışmamız akrep zehirlenmesinden sonra erişkin hastalarda ve gebelerde gerekli-yeterli yoğun bakım desteği ile mortalite oranlarının azaltılması arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (5,9).

Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 36,42 ± 16,9 idi. Bölgemizde tarım işçiliğinde sıklıkla kadınlar çalışmakta olup, dikkatsizlik ve koruyucu kıyafet ve ekipman eksikliği nedeniyle akrep sokmalarına rastlanılabilmektedir. Özellikle tarımla uğraşanlarda ve kadınlarda akrep sokmalarına karşı farkındalığın artırılmasına yönelik eğitimler ve tedbirler üzerinde durulmalıdır.

Sokmaların %52,7'si ilginç bir şekilde kentsel yerlerde meydana geldi. Çalışmamızdaki hastaların %97,3'ünde alt veya üst ekstremitte etkilenmişti. Bu sıklık literatürdeki benzer çalışmalara göre fazlaydı. Ancak vücudun diğer yerlerinden de sokulan hastalar vardı (4,9). Bunun nedeni, bölgemizin geniş tarımsal alanlara sahip olması, koruyucu ekipman kullanımının yaygın olmaması (eldiven, çizme gibi), giysilerin ve yaşanılan meskenlerin önceden kontrol edilmemesi gibi faktörler

olabilir (4).

Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada olguların daha çok kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir (10). Kendi çalışmamızda da kadınlar erkeklere göre daha ön plandaydı (%74,3) ve kadınların %43,6'sı gebelerden oluşuyordu. Gebe kadınlarda potansiyel fetal kayıp, erken doğum veya plasental ayrılma riski olan daha şiddetli zehirlenme biçimleri bildirilmiş olan çalışmalar olsa da kendi serimizde bu tür komplikasyonlara rastlamadık (5).

Yapılan bir çalışmada, akrep sokması olan %38.5 hastada yoğun bakım ihtiyacı geliştiği kaydedilmiştir(8). Çalışmamızda hastanemize başvuran yetişkin hastaların (n=910) %8,13'ü YBÜ'de izlenmiştir.

Akrep sokmalarında nörotoksisite, kardiyotoksisite ve pulmoner ödem önde gelen mortalite nedenlerindedir (11). Akrep zehirinin oluşturduğu alfa-reseptör stimülasyonu; hipertansiyon, taşikardi, miyokard disfonksiyonu, pulmoner ödem ve soğuk ekstremitelerle sonuçlanan bir klinik meydana getirebilmektedir (8). Hastalarımızın %8,1'inde nefes darlığı, %1,4'ünde pulmoner ödem gelişmiş olup, %1,4'ünde mekanik ventilatör, %1,4'ünde de pozitif inotrop (dobutamin) desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmamızda önde gelen kardiyak bulgu sinüs taşikardisiydi (%97,2). Hipertansiyon (%18,9), hipotansiyona göre daha ön plandaydı (%9,5). Hastalarımızın %12,2'sinde sokulan tarafta soğuk ekstremitel bulgusuna rastlanıldı. Aşırı terleme (%12,2), bulantı-kusmaya (%10,8) gibi kolinerjik belirtiler de bulunmaktaydı.

Şiddetli akrep sokması vakalarında nörolojik belirtiler kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (12). Nörolojik belirtilerin (bilinç bulanıklığı, konvülsiyon gibi) görüldüğü hastalarımızda, nörolojik belirtilerle kötü sonuç arasında ilişkili bulunamadı. Yaş ile akrep sokmasının klinik ciddiyeti arasında korelasyon olduğunu savunan yazarlar, bunu akrep zehirinin çocuk hastalarda yetişkin hastalara göre daha yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşacağı gerçeğine dayandırmaktadır. Bu yüzden çocuklarda akrep zehirlenmelerinin klinik belirtileri daha şiddetli ve ölümcül olabilmektedir (13). Yapılan başka bir çalışmada mortalite çocuklar arasında %1 ve toplam hasta sayısı için %0.28 idi (14). Çalışmamıza dahil olan hastaların hepsi yetişkin hastalar olup (yaş ortalaması 36,4±16,9), serimizde mortaliteye rastlanılmadı.

Bazı araştırmalarda akrep panzehiri, akrep sokmalarının spesifik tedavisi olarak kabul edilmektedir (4). Akrep sokmalarının tedavisi temelde iki esasa dayanmaktadır (8): destekleyici tedavi, antivenom uygulaması. Hastanemizde YBÜ'ye yatırılan hastaların tamamına intravenöz kanülasyon yapıldı. İnotropik destek alanlara intraarteryel kanülasyon yapıp monitörize edildi. Destekleyici tedavi olarak hastalarımıza yara yeri bakımı, soğuk uygulama, ekstremitenin elevasyonu, oral-intravenöz analjezikler, antihistaminikler, steroidler, antiemetikler, proton pompa inhibitörleri-histamin reseptör blokerleri, antihipertansifler, intravenöz kristalloidler (%0,9 NaCl, %5 dextroz, ringer laktat), nazal oksijen uygulanmıştır. Gebe hastalarda, ilgili bölümlerin görüşü alındıktan sonra, gebelik haftası da göz önünde bulundurularak semptomatik tedavi sadeleştirildi. Sistemik belirti gösteren

ve destekleyici tedavinin yetersiz kaldığı tüm hastalara (%56,8) (gebelerde kadın hastalıkları ve doğum bölümünün onayı ile) antivenom tedavisi uygulandı. Ve bu hastaların hiçbirinde antivenomla ilgili yan etki görülmedi.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında, geriye dönük bir çalışma olmasının yanında akrep sokması teşhisinin anamneze dayanıyor olmasıydı. Bununla birlikte, son yıllarda ilçelerde de güçlenen sağlık at yapısı nedeniyle, bazı hastaların ilk müdahalesinin ilçe hastanelerinde yapılmış olması ve burada uygulanan tedavinin bilinmiyor olmasıydı. Çalışmamız yalnızca YBÜ'ye kabul edilmesi gereken sokma hastalarını içermektedir.

Sonuç olarak, akrep sokmasına bağlı sistemik belirtileri olan ve gebelik gibi özellik arz eden durumu olan yetişkin hastaların, YBÜ'de yakın takip ve tedavisi, ölüm oranlarının azaltılmasına katkı sağlayabilir. Sistemik belirti göstermeyen ve ek hastalığı bulunmayanların, birinci ve ikinci seviye YBÜ'de yakın takip ve tedavisinin yeterli olacağı kanaatindeyiz. Akrep sokmalarına kırsal bölgelerde özellikle kadın hastalarda ve gebelerde sıklıkla rastlanılmaktadır. Bunun, bölgemizdeki tarım alanlarında çoğunlukla 15-49 yaş kadınların çalışmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçların, yapılacak daha geniş kapsamlı halk sağlığı çalışmalarıyla desteklenmesini öneriyoruz.

Etik onam: Etik kurul onayı (20/02/2023 tarih ve HRÜ/23.03.11 sayı) alındıktan sonra Ocak 2013- Ocak 2023 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Hastanesinde akrep sokması ön tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların arşiv verileri değerlendirildi

Yazar Katkıları:

Konsept: E.D., V.F.P.

Literatür Tarama: B.P., E.D., V.F.P.

Tasarım: E.D., O.B., H.Ç.

Veri toplama: E.D., V.F.P, A.A., M.A.K.

Analiz ve yorum: E.D., H.Ç., B.P.

Makale yazımı: E.D., B.P., H.Ç., V.F.P.

Eleştirel incelenmesi: E.D., E.B.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Dehesa-Dávila M, Possani LD. Scorpionism and serotherapy in Mexico. *Toxicon* 1994;32(9):1015-1018. doi:10.1016/0041-0101(94)90383-2.
2. Ozkan O, Kat I. Mesobuthus eupeus scorpionism in Sanliurfa region of Turkey. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2005;11(4):479-491. doi:10.1590/S1678-91992005000400008.
3. Guler A, Karadas S, Kurdoglu Z. Gebelikte Akrep Sokmalarına Yaklaşım. 2011;(0505):8-11.
4. Otero R, Navío E, Céspedes FA, Núñez MJ, Lozano L, Moscoso ER, et al. Scorpion envenoming in two regions of Colombia: clinical, epidemiological and therapeutic aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98(12):742-750. doi:10.1016/j.trstmh.2003.12.018.
5. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Tilouche N, Elatrous S. Scorpion envenomation: state of the art. *Intensive Care Med* 2020;46(3):401-410. doi:10.1007/s00134-020-05924-8.
6. Abroug F, Souheil E, Ouanes I, Dachraoui F, Fekih-Hassen M,

- Ouanes Besbes L. Scorpion-related cardiomyopathy: Clinical characteristics, pathophysiology, and treatment. *Clin Toxicol* 2015;53(6):511-518. doi:10.3109/15563650.2015.1030676.
7. Lourenço WR, Cloudsley-Thompson JL, Cuellar O, Eickstedt VRD, Von Barraviera B, Knox MB. The Evolution of Scorpionism in Brazil in Recent Years. *J Venom Anim Toxins* 1996;2(2):121-134. doi:10.1590/S0104-79301996000200005.
 8. Bosnak M, Ece A, Yolbas I, Bosnak V, Kaplan M, Gurkan F. Scorpion Sting Envenomation in Children in Southeast Turkey. *Wilderness Environ Med* 2009;20(2):118-124. doi:10.1580/07-WEME-OR-098RR3.1.
 9. Bahloul M, Chabchoub I, Chaari A, Chtara K, Kallel H, Dammak H, et al. Scorpion envenomation among children: Clinical manifestations and outcome (analysis of 685 cases). *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(5):1084-1092. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0036.
 10. Yilmaz F, Arslan ED, Demir A, Kavalci C, Durdu T, Yilmaz MS, et al. Epidemiological, Clinical Characteristics and Outcomes of Scorpion Sting in Southeastern Region of Turkey. *Turkish J Trauma Emerg Surg* 2013;19(5):417-422. doi:10.5505/tjtes.2013.52333.
 11. Yakinci C, Kayhan E. Son beş yıldaki akrep sokması olgularımız Scorpion stings cases in the last five years. 2015;54(2):74-77.
 12. Bahloul M, Rekik N, Chabchoub I, Chaari A, Ksibi H, Kallel H, et al. Neurological complications secondary to severe scorpion envenomation. *Med Sci Monit* 2005;11(4):CR196-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795701>.
 13. Krifi MN, Kharrat H, Zghal K, Abdouli M, Abroug F, Bouchoucha S, et al. Development of an ELISA for the detection of scorpion venoms in sera of humans envenomed by *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot): correlation with clinical severity of envenoming in Tunisia. *Toxicon* 1998;36(6):887-900. doi:10.1016/S0041-0101(97)00136-0.
 14. Freire-Maia L, Campos JA, Amaral CFS. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. *Toxicon* 1994;32(9):1009-1014. doi:10.1016/0041-0101(94)90382-4.

Serum ve Foliküler Sıvıdaki Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin Değerlerinin İcisi+Et ve Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

The Relationship of Coenzyme Q10, Myo Inositol, Astaxanthin and L-Arginine Values in Serum and Follicular Fluid with Icsi+Et and Pregnancy Outcomes

Yusuf Ziya KIZILDEMİR¹, Sibel SAK¹, İsmail KOYUNCU²,
Hacer UYANIKOĞLU¹, Mert Ulaş BARUT¹, Muhammed Erdal SAK¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, serumda ve oosit toplanması sırasında elde edilen folikül sıvısında Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin değerlerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik sonuçları üzerine etkilerini değerlendirmeyi, ayrıca eş zamanlı olarak serum ve foliküler sıvıdaki seviyeler ve diğer parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu değerlendirmede önemli sonuçlar elde edilirse, yardımcı üreme teknolojisinin başarısını öngören uygun fiyatlı ve kolay erişilebilir bir test bulunacak, sağlıklı bir gebelikle sonuçlanan tedavi başarı oranları artacaktır.

Materyal ve metod: Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında kliniğimizde IVF protokolüne alınan 60 hastanın Gün-3 ile OPU günü alınan serumlarında ve toplanan foliküler sıvılarında Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin değerleri çalışıldı. Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin seviyelerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik sonuçları ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Matür oosit ve fertilize olan oosit sayıları ile serumdan ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Toplam gonadotropin dozları ile toplanan oosit, matür oosit ve fertilize oosit sayıları arasında negatif korelasyon izlenmiştir ($p<0.05$). Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda, oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol ve L-arginin değerleri gebe kalan ve gebe kalmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan Asta ksantin değeri $\leq 0,3035$ olduğunda gebelik olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda, oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Asta ksantin ve L-arginin değerlerinde klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik geçirenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Oosit toplama günü serumda bakılan Myoinositol değeri $\geq 1,6555$ olduğunda biyokimyasal gebelik olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Araştırma hipotezimizin daha güçlü sonuçları için daha geniş hasta popülasyonları ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Folikül sıvısı, Serum, İnfertilite, İVF, Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin, L-Arginin

Abstract

Background: The purpose of this study was to evaluate the effects of Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine levels in the follicular fluid obtained during serum and oocyte collection on oocyte maturation, fertilization, and pregnancy outcomes. Additionally, we aimed to assess the correlation between serum and follicular fluid levels and other parameters simultaneously. If significant results are obtained, an affordable and easily accessible test that predicts the success of assisted reproductive technology will be found, resulting in higher treatment success rates and healthier pregnancies.

Materials and Methods: We measured Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine values in the serum on Day-3 and OPU days, as well as the follicular fluids collected from 60 patients who underwent IVF protocol at our clinic between October 2021 and October 2022. We statistically evaluated the relationship between Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine levels with oocyte maturation, fertilization, and pregnancy outcomes.

Results: We found no correlation between the number of mature oocytes and fertilized oocytes and the values of Coenzyme Q10, Myo-Inositol, Astaxanthin, and L-Arginine measured from serum and follicle ($p>0.05$). A negative correlation was observed between total gonadotropin doses and the number of collected oocytes, mature oocytes, and fertilized oocytes ($p<0.05$). There was no significant difference in the serum taken on the 3rd day of the follicular phase, in the serum on the day of oocyte retrieval, and in Coenzyme Q10, Myo-Inositol, and L-Arginine values measured from the follicle between pregnant and non-pregnant women ($p>0.05$). When the Astaxanthin value measured in the serum on the 3rd day of the follicular phase was ≤ 0.3035 , the probability of pregnancy was found to be higher. No significant difference was found between clinical pregnancy and biochemical pregnancy in Coenzyme Q10, Astaxanthin, and L-Arginine values measured in the serum taken on the 3rd day of the follicular phase, in the serum on the day of oocyte retrieval, and in the follicle ($p>0.05$). The possibility of biochemical pregnancy was found to be higher when the Myo-Inositol value measured in serum on the day of oocyte retrieval was ≥ 1.6555 .

Conclusions: For stronger results of our research hypothesis, studies with larger patient populations are needed.

Key Words: Follicle fluid, Serum, Infertility, IVF, Coenzyme Q10, Myoinositol, Asta Xanthine, L-Arginine

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yusuf Ziya KIZILDEMİR

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, TÜRKİYE

E-mail: yusufziyakizildemir@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.02.2023

Kabul tarihi / Accepted: 09.04.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1255531

“ Bu çalışma, Yusuf Ziya KIZILDEMİR’in Sibel SAK danışmanlığında Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi’nde hazırlanan “Serum ve Foliküler Sıvıdaki Koenzim Q10, Myoinositol, Asta Ksantin ve L-Arginin Değerlerinin İcisi+Et ve Gebelik Sonuçları ile İlişkisi” Başlıklı Tıpta Uzmanlık tezinden üretilmiştir. ”

Giriş

İnfertilitenin patofizyolojisi üzerine yapılan son çalışmalar, oksidatif stresin (OS) kadın infertilitesinin nedensel faktörlerinden biri olabileceğini göstermiştir. Sağlıklı bir vücutta, ROS(reaktif oksijen türleri) ve antioksidanlar dengede kalır. Denge aşırı miktarda ROS'a doğru bozulduğunda, oksidatif stres (OS) meydana gelir. OS, bir kadının tüm üreme ömrünü ve hatta daha sonrasında(yani menopoz) etkiler (1). OS, prooksidanlar (serbest radikal türleri) ile vücudun süpürme kabiliyeti (antioksidanlar) arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Hücreler, hücre hasarını onarmak,ROS yapımını azaltmak ve durdurmak için farklı antioksidan sistemler barındırır (2).

Oksidatif stres, hasarlı embriyo gelişimine neden olabilmektedir (3,4). Follikül sıvısındaki oksidatif stresin, fertilizasyona, oosit matürasyonuna ve gebelik başarılarına etkisi net anlaşılamamıştır (5). Oositi çevreleyen foliküler sıvı ortamı, dölleme, embriyo bölünmesi ve gebelik oranı gibi IVF sonuçlarını gösteren parametreleri etkileyerek, dölleme ve embriyo gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. İnsan foliküler sıvısı; hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi foliküler gelişimi ve olgunlaşmayı, yumurtlamayı ve folikül atrezisini etkileyen farklı parakrin ve otokrin maddeleri içerir.

Son yapılan çalışmalarda oksidatif stresin infertilitenin patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olduğu öne sürülmüştür. Yapılan birçok çalışmada bu markerlerin serum seviyelerinin foliküler sıvıdan daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara bakarak folikül sıvısının oositleri oksidatif hasardan etkilenmemesi için yüksek antioksidan seviyelerine sahip olabileceği öne sürülmüştür(6). Bu çalışmamızda, OPU sırasında elde edilen folikül sıvısında koenzim Q10, myoinositol, asta ksantin ve L-arginin değerlerinin oosit matürasyonu, embriyo gelişimi, fertilizasyon ve erken gebelik başarıları ile ilişkisi değerlendirilecektir. Ayrıca eş zamanlı olarak serumda koenzim Q10, myoinositol, asta ksantin ve L-arginin düzeylerine bakılarak bu değerlerin foliküler sıvıdaki seviyeleri, fertilizasyon, matür oosit sayısı ve gebelik sonuçları ile korelasyonu değerlendirilecektir. Bu araştırmada hipotezimize uygun anlamlı sonuçlar çıkarsa, tedavi öncesi yardımcı üreme tekniğinin sonucunu tahmin etmekte kullanılabilir ve ekonomik bir test bulunmuş olacak ve tedavinin sağlıklı bir gebelikle sonuçlanma oranı artırılacaktır.

Materyal ve Metod

Bu prospektif çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezinde Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında Ovulasyon indüksiyonunu takiben ICSI ve ET yapılması planlanan hastalardan, çalışmayı kabul edenlerin folikül sıvıları ve serum örnekleri ile gerçekleştirildi. Bu çalışmaya 60 hasta dahil edildi. Hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı. Standartizasyonu sağlamak açısından hastalar aynı doktor ve aynı tedavi protokolü kullanılarak takip edildi. Çalışma, ikinci Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak planlanmıştır

ve çalışma protokolünün gözden geçirilmesinin ardından üniversitemiz etik kurulunun Ekim 2021 tarih ve HRU/21.17.0 sayılı kararı ile yapılmıştır.

Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kg) boy karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. Hastalarda adet 2. veya 3. Günü FSH, LH, E2, Prolaktin ve TSH istendi. Over rezervi için AFC ve AMH değerlendirildi.

Tubal açıklığı değerlendirmek için mens bitiminden 2-3 gün sonra HSG çekildi. Erkek nedenli infertiliteyi dışlamak için ilişki sonrası 3. Gün spermyogram testi istendi. Yapılan testler sonucu intrauterin inseminasyona uygun olan hastalarda 2 kez IUI denendi. IUI sonucu başarısız ya da ilk değerlendirmede IVF adayı olan hastalar, düşük over rezervi saptanmış(amh<1, bilateral afc<3), bilateral tubal oklüzyonu olanlar ve spermyogramda total motil sperm sayısı 5 milyon/ml altında olan infertil hastalar IVF programına alındı. Tüm hastalara antagonist IVF protokolü uygulanı.

IVF sonuçlarını değerlendirirken embriyo transferi sonrası 14. Günde kanda HCG değerinin 50 mIU/ml üzerinde olması, tetkikten 48 saat sonra HCG kontrolünde değer ikiye katlamaması, kendiliğinden değer düşmesi biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Klinik gebelik tanısı ise embriyo transferi sonrası 6. haftada intrauterin yerleşimli gebelik kesesi içinde embrioda kalp atımlarının saptanmasıyla koyuldu. Olguların follikül sıvıları ve kandaki Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin seviyeleri ile klinik gebeliği ve biyokimyasal gebelik olanlar ile olmayanlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya 40 yaşın altında olan, ovuluar disfonksiyonu olan(hipogonadotropik hipogonadizm, normogonadotropik normogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm), endometriyozis-endometriyozis olan, tubal faktörü olan, erkek faktörü ve açıklanamayan infertil hastalar dahil edildi.

Çalışmadan Dışlama kriterleri

Konjenital uterin malformasyonu olanlar(uterin septum,t-shaped uterus,uterus didelphis, unicorn uterus, uterus bicornus vb.) intaruterin polip ve myomu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların önceden tedavi uygulanmış olması ya da olmaması ve infertilite süreleri, çalışmaya dışlanma ya da dahil edilme koşulu olarak kabul edilmedi.

Venöz kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrasında ön koldan saat 08:00 ila 10:00 arasında alındı. Kan serum örnekleri folliküler fazın 3. Günü, oosit toplama günü alınan rutin kanların 3-5 ml si kullanılarak çalışıldı, 3000 rpm olarak 10 dakika santrifüj edilip serumları -80 °C de saklandı. Çalışma boyunca folliküler fazın 3. gününde alınan, oosit toplama günü alınan kan örneklerinde Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin çalışıldı. Oosit toplama anında alınan follikül sıvı örneği, debris ve granuloza hücrelerini uzaklaştırmak için, 600xg olarak 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant -80°C'de analiz gününe kadar saklandı. Folliküler

sıvıda da Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin çalışıldı. Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AR-GE Laboratuvarında kullanılan cihazları ile çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Veri analizi, SPSS 26.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-smirnov testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler, veriler normal dağıldığında Pearson'ın korelasyon katsayısı, normal dağılmadığında ise Spearman'ın korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. İki grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırmaları, veriler normal dağıldığında Student's t testi ve veriler normal olmadığında Mann-Whitney U-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İki grupta değişkenlerin karşılaştırmaları, veriler normal bir dağılımını izlediğinde ANOVA ve normal bir dağılımı izlemediğinde Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapılmıştır. Wilcoxon testi, bağımlı grupların ortalama değerlerini karşılaştırmak için kullanıldı. Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin düzeylerinin gebe ve gebe olmayan hastayı öngörmede tanı testi olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC eğrisi çizildi ve eğrinin altındaki alan hesaplandı. En uygun kesme noktasını bulmak için Youden indeksi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamız Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezine başvuran, gerekli uygulamalar tetkik ve testler sonrasında IVF kararı alınan ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve embryo transferi (ET) için kontrollü overyan hiperstimulasyon yapılacak olan 60 hastanın serum ve folliküler sıvılarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan 60 hastanın yaşları 22 ile 40 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.2 ± 4.7 (yıl) olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların BMI değerleri 18 ile 39 kg/m^2 arasındaki değerlerde değişmektedir, bu değerlerin ortalaması 27.8 ± 5.1 (kg/m^2) olarak hesaplanmıştır.(Tablo-1) Hastaların çoğunda (30/60; %50) infertilite sebebinin erkek faktörü olduğu belirlendi. İnfertilitenin diğer sebepleri şekil 1'de gösterilmiştir.

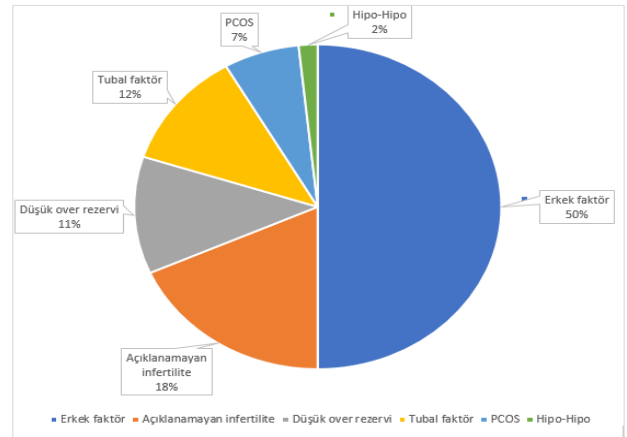
Hastalardan toplamda 0 ile 25 arasında oosit elde edilmiştir. Toplanan ortalama oosit sayısı 7.2 ± 5.2 'dir. Bu oositlerden ortalama 4.6 ± 3.8 'i matür (M II) olup, diğerleri matürasyonunu tamamlamamış oositlerdir(Şekil-2).

Hastaların 14(%23,3) tanesinde klinik gebelik, 3(%5) tanesinde biyokimyasal gebelik oluştu. 43(%71,7) tanesinde ise gebelik oluşmadı(Şekil-3).Erkek faktörü nedeniyle IVF yapılan hastalardan 30 tanesinin 7 sinde , açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF yapılan hastalardan 15 tensinden 3 ünde, tubal faktör nedeniyle IVF yapılan 5 hastadan 2 sinde, düşük over rezerv nedeniyle IVF yapılan 6 hastadan 1 inde, PCOS nedeniyle IVF yapılan 3 hastadan 1 ünde gebelik gerçekleşmiştir.

Hipo-hipo nedenli IVF yapılan 1 hastada da gebelik gerçekleşmemiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

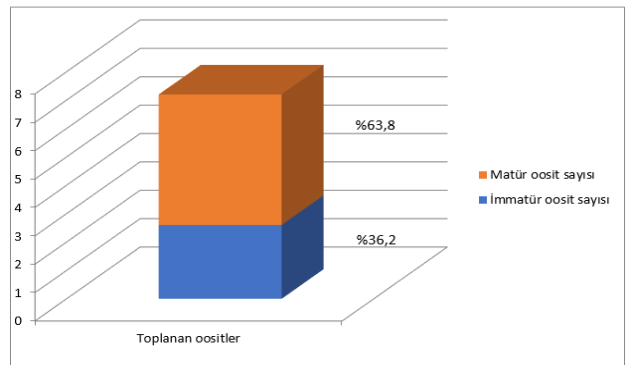
Özellikler	n	Min.	Max.	Mean \pm SD
Yaş (yıl)	60	22	40	30.2 \pm 4.7
BMI	60	18	39	27.8 \pm 5.1
Bazal FSH(mIU/mL)	60	0,9	25,7	7.8 \pm 3.8
Bazal LH(mIU/mL)	60	0,1	15,9	4.8 \pm 2.8
Bazal E2(pg/mL)	60	14,5	633,6	65.5 \pm 91.6
AMH(ng/ml)	60	0,1	15,4	2.9 \pm 2.9
Total motil sperm sayısı	60	0	97	44,82 \pm 0,28



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen 60 olgunun infertilite tipi ve oranı

Tablo 2. Hastaların infertilite sebeplerine göre gebelik oranları

İnfertilite sebebi	Sayı	Gebelik sayısı	Yüzdesi
Erkek faktörü	30	7	%23,3
Açıklanamayan infertilite	15	3	%20
Tubal faktör	5	2	%40
DOR	6	1	%16,6
Pcos	3	1	%33,3
Hipo-hipo	1	0	%0



Şekil 2. Matür ve immatür oosit oranları

Spearman Korelasyon Katsayısı ile, Fertilize oosit sayısı ve

Matür oosit sayısı ile Foliküler fazın 3. Günü serumda, OPU günü serumda ve Foliküler sıvıda bakılan Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin değerleri arasındaki ilişki ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Matür oosit sayısı ve Fertilize oosit sayısı ile Foliküler fazın 3. Günü serumda, OPU günü serumda ve Foliküler sıvıda bakılan Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin değerleri arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo-3).

Spearman Korelasyon Katsayısı ile, Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin'in Foliküler sıvı ile Oosit toplama günü ve Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan de-

ğerleri arasındaki korelasyon arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin'in Foliküler sıvı ile Oosit toplama günü ve Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan değerleri arasındaki korelasyon saptanmamıştır. Foliküler fazın 3. Günü serumda bakılan koenzim Q10 ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri arasında orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Fertilize oosit sayısı ve Matür oosit sayısı ile Foliküler fazın 3. Günü serumda, OPU günü serumda ve Foliküler sıvıda bakılan Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin değerleri arasındaki korelasyon

Değişkenler		Matür oosit sayısı	Fertilize oosit sayısı	
FOLİKÜLER FAZIN 3. GÜNÜ SERUMDA	Ko-Q10(ng/mL)	r p	-0,097 0,463	
	Myoinositol(ng/mL)	r p	-0,095 0,472	
	Astaksantin(ng/mL)	r p	0,169 0,198	
	L-Arginin(ng/mL)	r p	-0,182 0,163	
	OPU GÜNÜ SERUMDA	Ko-Q10(ng/mL)	r p	0,052 0,693
		Myoinositol(ng/mL)	r p	0,042 0,748
		Astaksantin(ng/mL)	r p	0,115 0,383
		L-Arginin(ng/mL)	r p	-0,110 0,403
FOLİKÜLER SIVIDA		Ko-Q10(ng/mL)	r p	0,093 0,478
	Myoinositol(ng/mL)	r p	0,077 0,561	
	Astaksantin(ng/mL)	r p	-0,031 0,814	
	L-Arginin(ng/mL)	r p	0,025 0,851	
			0,066 0,618	
			0,066 0,614	

*Spearman korelasyon testi, r:Spearman korelasyon katsayısı, p<0.05

Tablo 4. Ko-enzimQ10, Myoinositol, Astaksantin ve L-Arginin'in Foliküler sıvı ile Serumda bakılan değerleri arasındaki korelasyon

Değişkenler		Foliküler fazın 3. günü serumdaki değeri	OPU günü serumdaki değeri
Foliküler sıvıda	Ko-Q10(ng/mL)	r	-0,2
		p	> 0,05
	Myoinositol(ng/mL)	r	-0,140
		p	> 0,05
	Astaksantin(ng/mL)	r	-0,206
		p	> 0,05
	L-Arginin(ng/mL)	r	-0,206
		p	> 0,05
			-0,408
			0,001
			-0,101
			> 0,05
		-0,184	
		> 0,05	
		0,205	
		> 0,05	

*Spearman korelasyon testi, r:Spearman korelasyon katsayısı, p<0.05

Foliküler fazın 3. günü serumda ve oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10, Myo-inositol, Asta ksantin ve L-arginine değerleri arasında ilişki Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Foliküler fazın 3. günü serumda ve oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10, Myo-inositol ve Asta ksantin değerleri arasında

anlamli derecede farklılık izlenmiştir. Foliküler fazın 3. günü serumda ve oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan L-arginine değerleri arasında anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Foliküler fazın 3. Günü Serumda ve foliküler sıvıdaki antioksidanların karşılaştırılması

	Foliküler fazın 3. Günü serumda		Foliküler Sıvıda	p
	Ortanca (Min-Max)			
Koenzim Q10(<i>ng/mL</i>)	9,8 (0,05-37,85)		20,72 (1,44-35,45)	0,000
Myo-inositol(<i>ng/mL</i>)	1,6 (0,85-2,95)		1,08 (0,51-2,08)	0,000
Asta ksantin(<i>ng/mL</i>)	0,31 (0,26-0,98)		0,28 (0,25-,75)	0,001
L-arginine(<i>ng/mL</i>)	57,44 (7-198,09)		65,61 (4,77-142,68)	0,848

* Whitney U testi, $p < 0,05$

Hastalara ovulasyon indüksiyonu amacıyla verilen toplam gonadotropin dozu ise 900 ile 7350 IU arasında değişmekte olup, verilen toplam doz ortalama 2436.2 ± 990.5 IU olarak hesaplanmıştır. Gonadotropinlerin Serum antioksidan seviyesini artırıcı etkisi olup olmadığını incelemek için Foliküler

fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10, L-arginine, Myo-inositol ve Asta ksantin değerleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası serumdaki tekrarlayan antioksidan ölçümleri arasındaki ilişki

	L-Arginin2.Serum- L-Arginin1. Serum	Myoinositol2. Serum – Myoinositol1. Serum	Koenzimq10.2. Serum - Koenzimq10.1. Serum	Astaksantin2. Serum – Astaksantin1. Serum
Z	-4,472	-4,778	-0,375	-1,215
p	0,000	0,000	0,707	0,224

* Whitney U testi, $p < 0,05$

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 ve Asta ksantin değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. (Z: -0,375 $p > 0,05$, Z: -1,215 $p > 0,05$).

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan Myo-inositol değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede azalmıştır. (Z: -4,778 $p < 0,001$)

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan L-arginine değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede yükselmiştir. (Z: -4,472 $p < 0,001$) (Şekil-4) Toplam gonadotropin dozlarının tedavi sonrası folikül sıvısında bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Toplam gonadotropin dozları ile folikül sıvısında bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo-7)

Tablo 7. Toplam gonadotropin dozlarının Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin, L-arginin, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı (M2) ve döllenmiş oosit sayısı ile arasındaki korelasyon

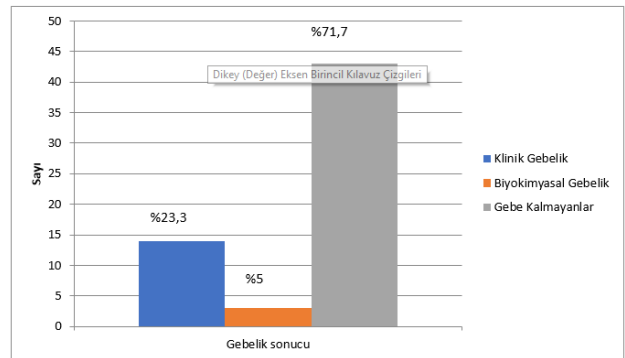
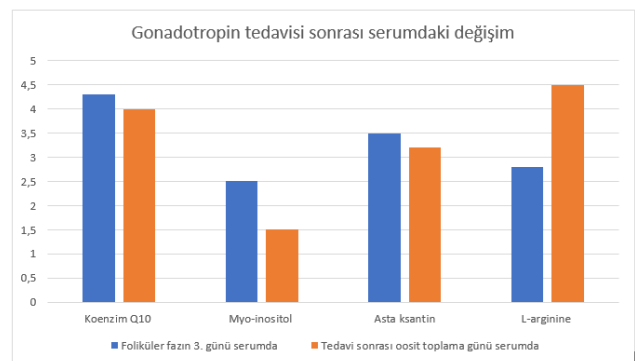
	Toplam Gonadotropin Dozu	
	r	p
Koenzim Q10(<i>ng/mL</i>)	-0,184	$> 0,05$
Myoinositol(<i>ng/mL</i>)	-0,25	$> 0,05$
Asta ksantin (<i>ng/mL</i>)	-0,206	$> 0,05$
L-arginin (<i>ng/mL</i>)	-0,1	$> 0,05$
Toplanan oosit sayısı	-0,473	$< 0,001$
Matür oosit sayısı(M2)	-0,376	0,003
Fertilize oosit sayısı	-0,289	0,025

*Spearman korelasyon testi, r:Spearman korelasyon katsayısı, $p < 0,05$

Toplam gonadotropin dozları ile matür oosit sayısı(M2), toplanan oosit sayısı ve döllenmiş oosit sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Toplam gonadotropin dozları ile toplanan oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir (r: -0,473; $p < 0,001$).

Toplam gonadotropin dozları ile matür oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir (r: -0,376; $p = 0,003$).

**Şekil 3.** Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik sonuçları**Şekil 4.** Gonadotropin tedavisi sonrası serumdaki koenzim Q10, L-arginine, Myo-inositol ve Asta ksantin değerlerindeki değişim

Toplam gonadotropin dozları ile döllenen oosit sayıları arasında düşük derecede negatif korelasyon izlenmiştir. ($r=-0,289$; $p=0,025$). (Tablo-7) Gebelik ile folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. (Tablo-8)

Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol ve L-arginin değerleri gebe kalan ve gebe kalmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

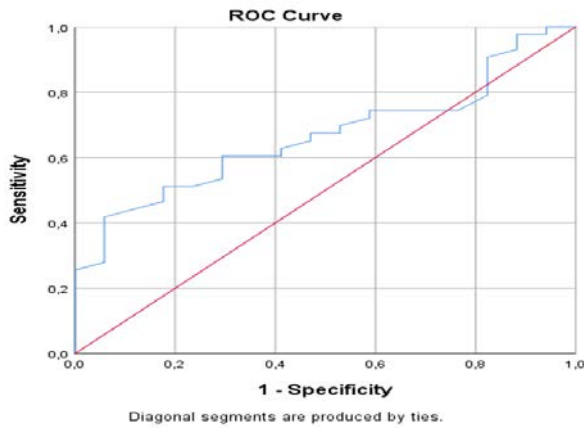
Oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Asta ksantin değerleride gebe kalan ve gebe kalmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda bakılan Asta ksantin değerleri gebe kalmayanlarda gebe kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($P:0,047$).

Bu ilişki için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan da hesaplanmıştır (Şekil 5).

Asta ksantin Folliküler fazın 3. Günü serum değerleri $\leq 0,3035$ ng/mL olduğunda gebelik oranları daha iyi bulunmuştur (sensitivite: %60.5; spesivite: %41.2) (Tablo 9).

Klinik gebelik ve Biyokimyasal gebelik ile folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Tablo 10).



Şekil 5. Asta ksantin ROC eğrisi

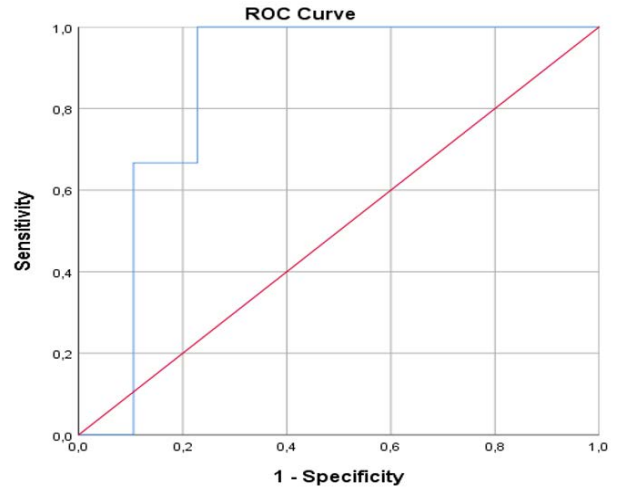
Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikülden bakılan Koenzim Q10, Asta ksantin ve L-arginin değerlerinde klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik geçirenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü folikülden bakılan Myoinositol değerlerinde klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik geçirenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Oosit toplama günü serumda bakılan Myoinositol değerlerinin biyokimyasal gebelik geçirenlerde klinik gebelik geçirenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p: 0,012$).

Bu ilişki için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan da hesaplanmıştır (Şekil 6).

Myoinositol Oosit toplama günü serum değerleri $\geq 1,6555$ ng/mL olduğunda biyokimyasal gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur (sensitivite: %66.7; spesivite: %77.2) (Tablo 11).



Şekil 6. Myoinositol ROC eğrisi

Tablo 8. Gebelik ile Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin ilişkisi

Değişkenler	Gebe kalanlar ve kalmayanlar		
		Z	p
Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-1,616	0,106
	Myoinositol(ng/mL)	-1,657	0,098
	Astaksantin(ng/mL)	-1,986	0,047
	L-arginin(ng/mL)	-0,517	0,605
Oosit toplama günü serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-0,574	0,566
	Myoinositol(ng/mL)	-0,861	0,389
	Astaksantin(ng/mL)	-0,862	0,389
	L-arginin(ng/mL)	-0,041	0,967
Folikül sıvısında	Ko-Q10(ng/mL)	-0,582	0,560
	Myoinositol(ng/mL)	-0,213	0,831
	Astaksantin (ng/mL)	-1,058	0,290
	L-arginin (ng/mL)	-0,025	0,980

* Whitney U testi , $p<0.05$

Tablo 9 .Asta ksantin ROC analizi

RİSK FAKTÖR	AUC(%95)	Cutt off	p	Sensitivity(%)	Specifity(%)
Asta ksantin(ng/mL)	0,666(0,528-0,803)	0,3035	0,047	60.5	41.2

Tablo 10. Klinik Gebelik ve Kimyasal Gebelik ile Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin ilişkisi

Değişkenler	Klinik gebelik-Kimyasal gebelik		
		Z	p
Foliküler fazın 3. Günü alınan serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-1,512	0,131
	Myoinositol(ng/mL)	-1,260	0,208
	Astaksantin (ng/mL)	-1,387	0,166
	L-arginin (ng/mL)	-1,008	0,313
Oosit toplama günü serumda	Ko-Q10(ng/mL)	-0,756	0,450
	Myoinositol(ng/mL)	-2,520	0,040
	Astaksantin (ng/mL)	-0,694	0,488
	L-arginin (ng/mL)	-0,882	0,378
Folikül sıvısında	Ko-Q10(ng/mL)	-0,126	0,900
	Myoinositol(ng/mL)	-1,261	0,207
	Astaksantin (ng/mL)	0,000	1,000
	L-arginin (ng/mL)	-0,126	0,900

* Whitney U testi , p<0.05

Tablo 11. Myoinositol ROC analizi

RİSK FAKTÖR	AUC(%95)	Cutt off	p	Sensitivity(%)	Specifity(%)
Myoinositol (ng/mL)	0,854(0,747-0,961)	1,6555	0,04	66.7	77.2

Tartışma

Son yıllarda, radikal türlerin patofizyolojik rolünün araştırılmasına yönelik ilgi bilim camiasında giderek artmıştır. Hem klinik hem de bilimsel açıdan, oksidatif stresin kadın fertilitesi üzerindeki etkilerinin analizi büyük ilgi görmektedir. Çok sayıda araştırma, foliküler sıvıdaki ROS'un folikül fonksiyonlarına ve dolayısıyla oosit kalitesi üzerine pozitif etkisini göstermiştir (7,8).

Biz de çalışmamızda bu konuya eğilerek kliniğimize infertilite nedeniyle başvurmuş ve ivf endikasyonu alan hastalarda serum ve foliküler sıvıdaki değişen ko-enzim Q10, myoinositol, L-arginine ve asta ksantin konsantrasyonlarının ivf başarısı ve gebelik üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Aynı zamanda infertil hastanın ilk başvuru anında herhangi bir tedavi almadan serumda, ivf tedavisine başladıktan sonra serumdaki değişimini ve foliküler sıvıdaki konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Ekim 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında yapılan IVF denemelerinde klinik gebelik oranı %23,3 olarak saptanmıştır. Baker VL ve arkadaşları(2009) IVF tedavilerindeki başarı oranlarını bildirdikleri makalelerinde ise klinik gebelik oranlarını ABD'nde % 43.4, Avrupa'da ise % 29.7 olarak bulmuştur (9).

Oosit olgunlaşması, kümülüs hücreleri ile oosit arasında çift yönlü iletişimin gerçekleştiği foliküler sıvıda (FF) sağlanır. Foliküler sıvıda yüksek seviyede oksijen radikalleri bulunması foliküler sıvıda aynı zamanda antioksidanların yüksek seviyelerde bulunması gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, FF özellikleri son oosit kalitesini belirlemede oldukça önem arz etmektedir(10). İlk kez 2011'de Turi'nin grubu, infertilite tedavisi gören kadınların FF'deki CoQ10 seviyelerini analiz

etmiştir. Folikül sıvısı CoQ10 düzeyleri dismorfik oositlere

karşı olgun oositlerde anlamlı olarak daha yüksek sonuçlanmıştır (11). Akarsu ve ark.(2017) FF'de yaşları ne olursa olsun daha yüksek CoQ10 düzeyleri olan kadınlarda daha iyi embriyo morfolojik parametreleri ve daha yüksek gebelik oranları tanımlamıştır(12). C. Boots ve arkadaşları(2016) Obez ve normal-VKİ'ne sahip kadınlar arasında Serum CoQ10 düzeylerinin obez kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve VKİ ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Ek olarak, hem VKİ hem de serum CoQ10, alınan oosit sayısı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Canlı doğum yapan kadınlarla karşılaştırıldığında, hamile kalmayan kadınlarda CoQ10 düzeyleri daha yüksek, ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. CoQ10'un foliküler sıvı konsantrasyonları obez ve normal-VKİ kadınları arasında farklı değilmiş ve herhangi bir ART stimülasyon özelliği ile ilişkili olmadığına, Serumdaki CoQ10 konsantrasyonları ile foliküler sıvı arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ek takviyenin üreme sonuçları üzerine etkisini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir(13).

Alaa Abdulateef Mohammed ve arkadaşları(2021) foliküler sıvıdaki CoQ10 seviyelerinin gebe kalan ve kalmayan ivf tedavisi alan hastalar arasında anlamlı derecede farklı bulmuşlardır. Gebe kalan hastalarda foliküler sıvıdaki CoQ10 seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(14).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine foliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri ile matür oosit ,

fertilizasyon değerleri ve gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmadı.

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 değerleri tedavi sonrası anlamlı fark izlenmemiştir. Aynı zamanda Oosit toplama günü serumda bakılan koenzim Q10 değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan koenzim Q10 değerleri arasında orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı koenzim Q10 düzeyleri de benzerlik göstermemiş olup foliküler sıvıdaki düzeyleri serum düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Antioksidanların farklı vücut sıvılarında farklı konstrasyonlarda olduğu daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır(15). Bizim bulduğumuz bu sonuç önceki çalışmaları desteklemektedir.

Tony T.Y. Chiu ve arkadaşları(2002) foliküler sıvıda yüksek myo-inositol seviyelerinin daha iyi oosit kalitesi ve fertilizasyon oranları ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır(16). Downes CP ve arkadaşları miyo-inositol, LH sekresyonunu etkileyen hiperinsülinemik durumu azaltan PKOS hastalarında üreme fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan myo-inositol değerleri ile matür oosit, fertilizasyon ve gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmadı. Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan Myo-inositol değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede azalmıştır. Aynı zamanda serumlarda bakılan myo-inositol değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan myo-inositol değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı Myo-inositol düzeyleri de benzerlik göstermemiş olup serumdaki düzeyleri folikül sıvısı düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Antioksidanların farklı vücut sıvılarında farklı konstrasyonlarda olduğu daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (15). Bizim bulduğumuz bu sonuç önceki çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda Oosit toplama günü serumda bakılan Myoinositol değerlerinin biyokimyasal gebeliklerde klinik gebeliklere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki için hastaların OPU günü alınacak olan bir serum örneğinde bakılan Myoinositol değeri $\geq 1,6555$ ng/mL olduğunda %66.7 sensitivite %77.2 spesivite ile biyokimyasal gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur.

Roghayeh Gharaei ve arkadaşları pksolu hastalarda astaksantin takviyesinin oksidatif stres (OS) yanıtı ve yardımcı üreme teknolojisi (ART) sonuçları üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada MII oosit ve yüksek kaliteli embriyo oranı, astaksantin grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Kimyasal ve klinik gebelik oranlarında gruplar arası anlamlı fark bulunamamışlardır(18). Madalitso Chelenga ve arkadaşlarının astaksantin varlığında kültüre edilmiş sığır oosit-kümüls- granüloza hücre komplekslerinin (OCGC'ler) in vitro gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirdiği çalışmada

astaksantin içinde kültüre edilen OCGC'ler, in vivo olarak gelişen oositlere benzeyen daha yüksek nükleer olgunlaşma oranlarını bulmuşlardır (19).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan astaksantin değerleri ile matür oosit ve fertilizasyon değerleri arasında ilişki saptanmadı.

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan astaksantin değerleri tedavi sonrası anlamlı fark izlenmemiştir. Aynı zamanda serumlarda bakılan astaksantin değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan astaksantin değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı astaksantin düzeyleri de benzerlik göstermemiş olup serumdaki düzeyleri folikül sıvısı düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Antioksidanların farklı vücut sıvılarında farklı konstrasyonlarda olduğu daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır(15). Bizim bulduğumuz bu sonuç önceki çalışmaları desteklemektedir.

Roghayeh Gharaei ve arkadaşları hastalara astaksantin sentetik bir formu verilmiş olup kontrol grubuyla karşılaştırılması ile klinik ve kimyasal gebelik oranlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(18).

Çalışmamızda hastaların ilk başvuru da folliküler fazın 3. Günü alınan serumda bakılan Asta ksantin değerleri gebe kalamayanlarda gebe kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki için hastaların ilk başvurularında alınacak olan bir serum örneğinde bakılan Asta ksantin değeri $\leq 0,3035$ ng/mL olduğunda %60.5 sensitivite ve %41.2 spesivite ile gebelik oranları daha iyi bulunmuştur. Bu sonuç antioksidanların iyileştirici etkisine ters bir sonuç olsa da; astaksantin olumsuz gebelik sonuçlarına ilişkin bir eşik değeri bulunmuş olabiliriz.

Cesare battaglia arkadaşları (2002) l-arginin takviyesinin, ivf siklusları sırasında embriyo kalitesi ve gebelik üzerine olumsuz etkileri olabileceği sonucuna varmışlardır(20). J. Bódis ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada foliküler sıvısında yüksek l-arginin ve metilarginin seviyelerinin, fertilize oosit ve embriyo sayısındaki azalmayı yansıttığından üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır (21).

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine folliküler fazın 3. Günü alınan serumda , oosit toplama günü serumda ve folikül sıvısında bakılan l-arginin değerleri ile matür oosit, fertilizasyon ve gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmadı.

Foliküler fazın 3. günü serumda ve tedavi sonrası oosit toplama günü serumda bakılan l-arginin değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede yükselmiştir. Aynı zamanda folliküler fazın 3. Günü alınan serumda ve oosit toplama günü serumda bakılan l-arginin değerleri ile oosit toplama günü folikül sıvısında bakılan l-arginin değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum ve foliküler sıvı l-arginin düzeyleri benzerlik göstermiş olup serumdaki düzeyleri folikül sıvısı düzey-

leri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bu sonuç diğer antioksidanların aksine farklı vücut sıvılarında benzerlik göstermiştir.

Bizim çalışmamızda bu bulguların aksine toplam gonadotropin dozları ile oosit toplama günü folikül sıvısında ve oosit toplama günü serumda bakılan Koenzim Q10, Myoinositol, Asta ksantin ve L-arginin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Begüm Aydoğan Mathyk ve arkadaşları FF-TAC düzeylerinin gebelikle doğrudan ilişkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak total gonadotropin dozu ile pozitif korelasyon gözlemediği sonucuna varmışlardır (22).

Bizim çalışmamızda Toplam gonadotropin dozları ile toplanan oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir. Toplam gonadotropin dozları ile matür oosit sayıları arasında orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir. Toplam gonadotropin dozları ile döllenmiş oosit sayıları arasında düşük derecede negatif korelasyon izlenmiştir. Bu da doktorların zayıf yanıtı öngördüklerini ve yüksek bir başlangıç dozu seçtiklerini veya bu zayıf yanıtlayıcılarda uzun bir yumurtalık stimülasyonunun gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bu parametrelerin ilişkili olması çalışmamızdan bağımsız olarak zaten beklenen durumdur.

Sonuç

Bu çalışma, serum ve folikül sıvısındaki koenzim Q10, myoinositol, asta ksantin ve L-arginin seviyeleri ile oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik oranları arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının ve değerlendirilen embriyo sayısının fazla olması dikkate alındığında elde edilen farklı sonuçlar açıklanabilir. Çalışmamızda göz ardı edilen diğer bilinen veya bilinmeyen faktörler de önemli bir rol oynayabilir. Bulduğumuz sonuçların önceki çalışmalarla örtüşmediği göz önünde bulundurulduğunda çalıştığımız antioksidanların serum ve foliküler sıvı seviyelerinin oosit maturasyonu, fertilizasyon ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisinin antioksidan etkisinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Daha geniş hasta popülasyonlarında daha kapsamlı moleküler düzeyde çalışmalar yapılmalıdır.

Etik onam: Çalışma Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 04.10.2021, Karar no: HRU/21.17.0).

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.Z.K. , S.S.

Literatür Tarama: Y.Z.K.

Tasarım: Y.Z.K. , S.S.

Veri toplama: Y.Z.K. , S.S. , H.U. , M.U.B.

Analiz ve yorum: Y.Z.K. , İ.K.

Makale yazımı: Y.Z.K.

Eleştirel incelenmesi: Y.Z.K. , S.S. , M.E.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü (HÜBAK) 22079 nolu projesi ile desteklenmiştir.



Kaynaklar

1. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jul 14;3:28.
2. Pierce JD, Cackler AB, Arnett MG. Why should you care about free radicals? *RN.* 2004;67:38–42. quiz 43.
3. Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A, Baka S. Concentrations of angiogenic factors in follicular fluid and oocyte-cumulus complex culture medium from women undergoing in vitro fertilization. Association with oocyte maturity and fertilization. *Fertil Steril* 2001;76:98–101.
4. Onalan G, Selam B, Baran Y. Serum and follicular fluid levels of soluble Fas, soluble Fas ligand and apoptosis of luteinized granulosa cells in PCOS patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2005;20(9):2391–5
5. Guerin P, El Mouatassim S, Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update* 2001;7:175–89.
6. Sarandakou A, Malamitsi-Puchner A, Baka S, Rizos D, Hassiakos D, Creatas G. Apoptosis and proliferation factors in serum and follicular fluid from women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79:634–6
7. Al-Saleh I, Coskun S, Al-Rouqi R, Al-Rajudi T, Eltabache C, Abduljabbar M, Al-Hassan S. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing *in vitro* fertilization treatment. *Reprod Fertil.* 2021 May 18;2(2):117-139. doi: 10.1530/RAF-20-0062.
8. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 27;8(8):CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub4.
9. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, Grainger DA, Armstrong AY. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1410-1416. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.986. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19740463.
10. Romero S, Pella R, Zorrilla I, Berrío P, Escudero F, Pérez Y, García M, Gonzalez C, Orihuela P. Coenzyme Q10 improves the in vitro maturation of oocytes exposed to the intrafollicular environment of patients on fertility treatment. *JBRA Assist Reprod.* 2020 Jul 14;24(3):283-288.
11. Turi A, Giannubilo SR, Bruguè F, Principi F, Battistoni S, Santoni F, Tranquilli AL, Littarru G, Tiano L. Coenzyme Q10 content in follicular fluid and its relationship with oocyte fertilization and embryo grading. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Apr;285(4):1173-6.
12. Akarsu S, Gode F, Isik AZ, Dikmen ZG, Tekindal MA. The association between coenzyme Q10 concentrations in follicular fluid with embryo morphokinetics and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet.* 2017 May;34(5):599-605. doi: 10.1007/s10815-017-0882-x. Epub 2017 Feb 9. Erratum in: *J Assist Reprod Genet.* 2017 May;34(5):607.
13. Boots CE, Boudoures A, Zhang W, Drury A, Moley KH. Obesity-induced oocyte mitochondrial defects are partially prevented and rescued by supplementation with co-enzyme Q10 in a mouse model. *Hum Reprod.* 2016 Sep;31(9):2090-7. doi: 10.1093/humrep/dew181. Epub 2016 Jul 17.
14. Alaa Abdulateef Mohammed , Zainab Hassan Al-Khafajy. Ass. Prof Dr. Wasan Adnan Abdullhameed. Coenzyme Q10 in the

- Follicular Fluid and Its Relation to Oocyte Maturity, Fertilization Rate, Embryo Grading, and Pregnancy Rate. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, January-March 2021, Vol. 15, No. 1 753
15. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*. 2001 May;54(5):356-61.
 16. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Britton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1591-6.
 17. Downes CP. Twenty-fifth Colworth medal lecture. The cellular functions of myo-inositol. *Biochem Soc Trans*. 1989 Apr;17(2):259-68.
 18. Gharaei R, Alyasin A, Mahdavinezhad F, Samadian E, Ashrafnezhad Z, Amidi F. Randomized controlled trial of astaxanthin impacts on antioxidant status and assisted reproductive technology outcomes in women with polycystic ovarian syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Apr;39(4):995-1008.
 19. Chelenga M, Sakaguchi K, Kawano K, Furukawa E, Yanagawa Y, Katagiri S, Nagano M. Low oxygen environment and astaxanthin supplementation promote the developmental competence of bovine oocytes derived from early antral follicles during 8 days of in vitro growth in a gas-permeable culture device. *Theriogenology*. 2022 Jan 1;177:116-126.
 20. Battaglia C, Regnani G, Marsella T, Facchinetti F, Volpe A, Venturoli S, Flamigni C. Adjuvant L-arginine treatment in controlled ovarian hyperstimulation: a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*. 2002 Mar;17(3):659-65.
 21. Bodis J, Farkas B, Nagy B, Kovacs K, Sulyok E. The Role of L-Arginine-NO System in Female Reproduction: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 28;23(23):14908.
 22. Aydogan Mathyk B, Aslan Cetin B, Vardagli D, Zengin E, Sofiyeva N, Irez T, Ocal P. Comparison of antagonist mild and long agonist protocols in terms of follicular fluid total antioxidant capacity. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(2):194-199,

Survival Following Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Neurology Intensive Care Unit Patients

Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda Perkütan Endoskopik Gastrostomi Sonrası Sağkalım

Mehmet Ali BEREKETOGLU¹ , Cemile HAKI¹ 

¹Department of Neurology, Bursa City Hospital, Bursa, TÜRKİYE

Abstract

Background: We aimed to determine factors affecting mortality and survival after Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients who were hospitalized in the neurology intensive care unit during the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic.

Materials and Methods: The clinical and demographic data of 29 patients aged 18 years and older who received PEG tube insertion during hospitalization in the Neurology Intensive Care Unit of Bursa City Hospital, Turkey, between February 2020 and May 2021 were examined retrospectively. Patients' demographics, clinical characteristics, and survival status were recorded.

Results: We included 29 patients (16 females and 13 males) into our study. Median age was 71 (33–89) years among survivors and 75.5 (48–90) years among those who died. The groups were similar with respect to age ($p = 0.119$) and sex ($p = 0.806$). Mortality rate after PEG insertion was 66%. Mean overall survival after PEG tube insertion was 129.49 days (95% CI: 91.21–167.78). Cox regression revealed that having multiple comorbidities was associated with increased the likelihood of mortality by 2.822-fold (95% CI: 1.001–7.968, $p = 0.049$).

Conclusions: These findings show that having multiple comorbidities was the most important factor associated with mortality among PEG recipients who were admitted to the Neurology Intensive Care Unit during the COVID-19 pandemic. Since multiple comorbidities cause shorter survival, it appears that the decision to insert PEG tubes must be made extremely cautiously among these patients. However, more comprehensive studies should be conducted to clarify the effect of COVID-19 on mortality rates and survival time after PEG.

Key Words: Percutaneous endoscopic gastrostomy, COVID-19 pandemic, Comorbidity, Mortality, Survival

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sırasında nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) sonrası mortalite ve sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Türkiye'de Bursa Şehir Hastanesi Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Şubat 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında yatışı sırasında PEG tüpü takılan 18 yaş ve üzeri 29 hastanın klinik ve demografik verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve sağkalım durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza 29 hasta (16 kadın ve 13 erkek) dahil edildi. Ortanca yaş hayatta kalanlar arasında 71 (33–89) ve ölenler arasında 75,5 (48–90) idi. Gruplar yaş ($p = 0.119$) ve cinsiyet ($p = 0.806$) açısından benzerdi. PEG yerleştirilmesinden sonra ölüm oranı %66 idi. PEG tüpünün yerleştirilmesinden sonra ortalama genel sağkalım 129.49 gündü (%95 GA: 91.21–167.78). Cox regresyonu, birden fazla komorbiditye sahip olmanın mortalite olasılığını 2.822 kat arttırdığını ortaya koydu (%95 GA: 1.001–7.968, $p = 0.049$).

Sonuç: Bu bulgular, COVID-19 pandemisi sırasında Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen ve PEG tüpü takılan olgularda mortalite ile ilişkili en önemli faktörün birden fazla komorbiditye sahip olması olduğunu göstermektedir. Çoklu komorbidityeler daha kısa sağ kalıma neden olduğundan, bu hastalarda PEG tüpü yerleştirme kararının son derece dikkatli verilmesi gerektiği görülmektedir. Ancak COVID-19'un PEG sonrası ölüm oranları ve sağkalım süresi üzerindeki etkisini netleştirmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Perkütan endoskopik gastrostomi, COVID-19 pandemisi, Komorbiditye, Mortalite, Sağkalım

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mehmet Ali BEREKETOGLU

T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi Doğanköy Mahallesi, 16110 Nilüfer/Bursa, TÜRKİYE

E-mail: bereketoglu@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 13.10.2022

Accepted / Kabul tarihi: 07.04.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1188554

Introduction

Enteral nutrition (EN) and parenteral nutrition (PN) are used for nutritional support to meet the metabolic needs of patients with inadequate oral intake in the intensive care unit (ICU). PN has various disadvantages, including intravenous route risks, high cost, and compromise of the intestinal barrier due to the inability to provide enteral stimulation. For these reasons, EN is generally preferred over PN in patients with a functional gastrointestinal system (1,2). Nasoenteric nutrition is used as the first choice for EN in patients where oral intake is not possible; however, due to various adverse effects such as irritation, ulceration, bleeding, esophageal reflux and aspiration pneumonia with the use of nasoenteric nutrition, percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is preferred, especially in patients who require EN for more than 2–4 weeks (2-5).

Briefly, PEG is defined as “the endoscopic placement of a flexible tube to create a temporary or permanent connection between the abdominal wall and the gastric cavity to allow direct passage of food into the patient’s digestive tract” (6). As mentioned previously, PEG is an important nutritional alternative for patients hospitalized in the ICU, especially among those hospitalized for neurological causes. Motor neuron diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, cerebral palsy, bulbar palsy, cerebrovascular disease, dementia, and reduced level of consciousness due to severe cerebral injury are the most common neurological indications of PEG (2). In studies exploring the frequency of mortality after PEG, it has been reported that PEG does not increase mortality and significantly reduces the length of stay in hospital, while the presence of comorbidity and/or conditions necessitating PEG insertion are associated with increased mortality and shorter survival (7-11). Considering its effects on ICU employees (12,13), ICU patient turnover (14,15) and patient care (16,17), it is necessary to assess how the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic has influenced mortality in relation with ICU-related factors among patients. One particular concern for the field of neurology is whether the COVID-19 pandemic influenced mortality rates following PEG insertion as this is an invasive intervention that could increase the likelihood of infection. Therefore, it is important to re-evaluate mortality rates after PEG and risk factors during the pandemic, and to devise new measures to reduce risks associated with PEG insertion if necessary.

In this study, we aimed to identify risk factors independently associated with mortality and survival time after PEG insertion in patients who were hospitalized in the neurology ICU during the COVID-19 pandemic.

Materials and Methods

In this study, the clinical and demographic data of 29 patients aged 18 years and older in whom PEG tube insertion was performed during hospitalization in the Neurology ICU of Bursa City Hospital, Turkey, between February 2020 and May 2021, were examined retrospectively. The study was

initiated with the approval of Clinical Research Ethics Committee of Bursa City Hospital, and was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from patients or legal proxy decision makers.

Data collection

Age, sex, primary disease, comorbidities, number of PEG tubes used, causes of delays in PEG insertion, time until PEG insertion after hospitalization (days), length of stay in hospital before and after PEG, cause of death and its place (in-hospital, after discharge), complications that may be associated with PEG, and information regarding invasive mechanical ventilation and overall survival were obtained from hospital records. Covid-19 pneumonia was considered as a separate comorbidity.

Patient selection

As the criteria for PEG tube insertion, it was determined that oral intake would not be taken for at least 4 weeks or later, or that oral intake was not taken for 4 weeks or more and consent was obtained from the patients or their legal proxy decision makers (5). PEG tube was inserted in 29 patients who met these criteria. Insertion of the PEG tube after 4 weeks was determined as a delay. Mortality related to the PEG procedure (during and after the procedure) and mortality due to the complications of the procedure were defined as PEG-related mortality.

PEG tube insertion

Informed consent for PEG insertion was obtained by healthcare professionals based on consent from patients or legal proxy decision makers. In patients receiving warfarin due to thromboembolic complication risks, treatment was discontinued 5 days before the PEG procedure and bridging treatment was carried out with low molecular weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH). LMWH was discontinued 8 hours prior to the PEG procedure; UFH infusion was stopped 6 hours before PEG and was restarted 6 hours after the procedure was completed (18). For peristomal infection and septic complications prophylaxis, 1 gr of cefazolin was administered intravenously 30 minutes before the procedure. The patients were placed on their backs. PEG tube was used in all patients.

After appropriate sedation, analgesia and local anesthetic application, the abdominal skin was disinfected with an appropriate disinfectant, oral secretions were aspirated, and the oropharyngeal cavity was disinfected with an appropriate antiseptic solution. The Pull-through method was utilized for all procedures (11). Esophagogastroduodenoscopy was performed to widen the gastric wall with maximum air/carbon dioxide insufflation. The needle insertion site (targeted as the lower part of the stomach) was determined via gastroscopic transillumination together with palpation. A needle was inserted through the skin into the stomach from this site. Then, a guidewire was introduced into the stomach and fixed with an endoscopic clamp or forceps. The endoscope was then slowly withdrawn until the guidewire was visible in the patient’s mouth and it was fixed to the PEG tube. The PEG tube

was inserted with the aid of the guidewire, ensuring that it reached its target position through the stomach. Control endoscopic imaging was performed. Feeding from PEG was initiated six hours after successful procedures (6,19).

Statistical analysis

All analyses were performed on the SPSS software (version 21, IBM, Armonk, NY). We used Q-Q and histogram plots to assess the distribution characteristics of continuous variables. Data are given as median (minimum - maximum) for continuous variables as deemed necessary by non-normal distributions in continuous variables, while frequency and percentage values were depicted for categorical variables. Since continuous variable distributions were non-normal, the Mann-Whitney *U* test was employed for comparisons between groups. Categorical variables were analyzed with appropriate chi-square tests or the Fisher's exact test. Survival times were calculated with the Kaplan Meier method. Inter-group comparison of survival times were performed with the Log rank test. Cox regression analysis (forward conditional method) were performed to determine significant prognostic factors associated with mortality. Two-tailed *p*-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

We included 29 patients (16 females and 13 males) into our study. Median age was 73 (range 33–90) years in the study group; survivors had a median age of 71 (33–89), while those who died had a median age of 75.5 (48–90) years. There were no significant differences between the surviving and mortality groups in terms of age ($p = 0.119$) and sex ($p = 0.806$). The

groups were also similar with regard to primary disease (cerebrovascular disease: $p = 0.192$, Alzheimer / dementia: $p = 0.573$, amyotrophic lateral sclerosis: $p = 0.448$), comorbidities (diabetes mellitus: $p = 0.697$, hypertension: $p = 0.396$, heart disease: $p = 1.000$, pneumonia / COVID-19: $p = 0.185$), number of comorbidities ($p = 0.185$), complications ($p = 1.000$), number of PEG tubes ($p = 1.000$), delay in PEG insertion ($p = 1.000$), length of stay in hospital before PEG tube ($p = 0.051$), length of stay in hospital after PEG tube ($p = 1.000$), and total length of stay in hospital ($p = 0.357$) (Table 1).

The mortality rate after PEG was 66%. Mean overall survival time after PEG tube insertion was 129.49 (95% CI: 91.21 - 167.78) days. Survival was significantly shorter in patients with multiple comorbidities than in patients with a single comorbidity ($p = 0.041$). There were no significant differences between the groups in terms of survival times with regard to age ($p = 0.145$), sex ($p = 0.631$), diabetes mellitus ($p = 0.202$), hypertension ($p = 0.318$), heart disease ($p = 0.653$), pneumonia / COVID-19 ($p = 0.079$) and delay in PEG tube insertion ($p = 0.682$) (Table 2, Figure 1, Figure 2).

We performed cox regression analysis to determine significant prognostic factors of the mortality and found that having multiple comorbidities (≥ 2) was a poor prognostic factor. Patients with multiple comorbidity had 2.822-fold greater risk of death than those without (HR: 2.822, 95% CI: 1.001 - 7.968, $p = 0.049$). Other variables included in the model, age ($p = 0.326$), sex ($p = 0.602$), diabetes mellitus ($p = 0.988$), hypertension ($p = 0.741$), heart disease ($p = 0.460$), pneumonia / COVID-19 ($p = 0.338$), delay in PEG tube insertion ($p = 0.499$) and time until PEG tube insertion after hospitalization ($p = 0.052$) were found to be non-significant (Table 3).

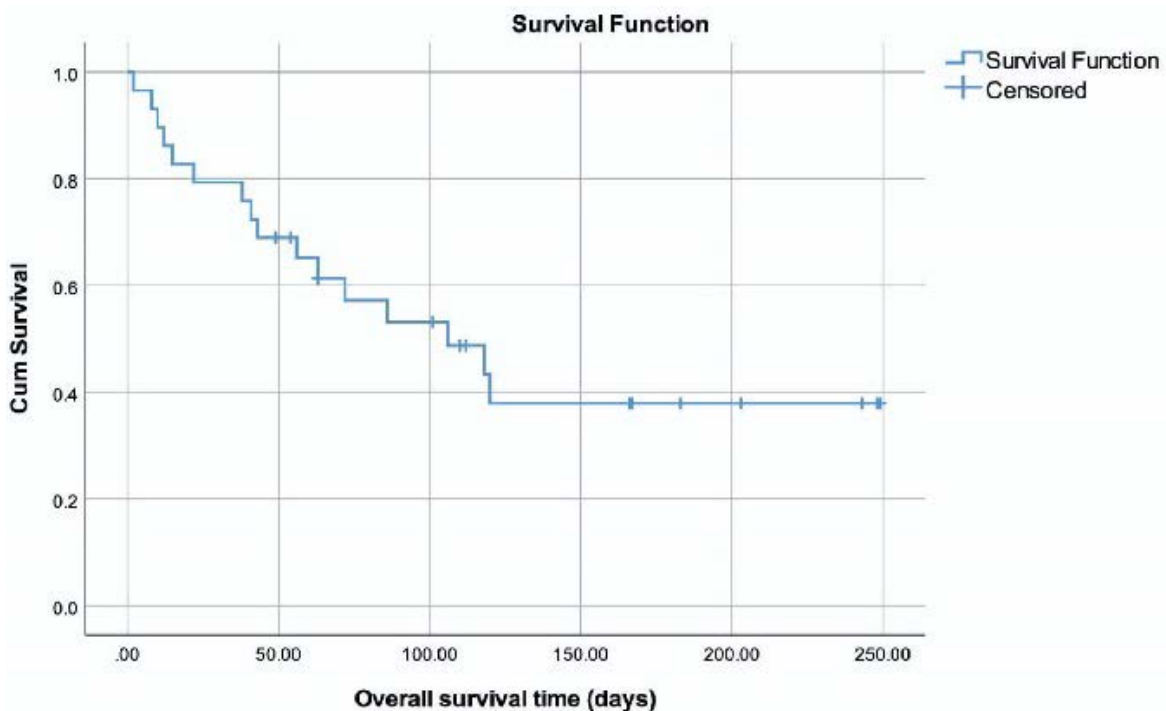


Figure 1. Overall survival plot

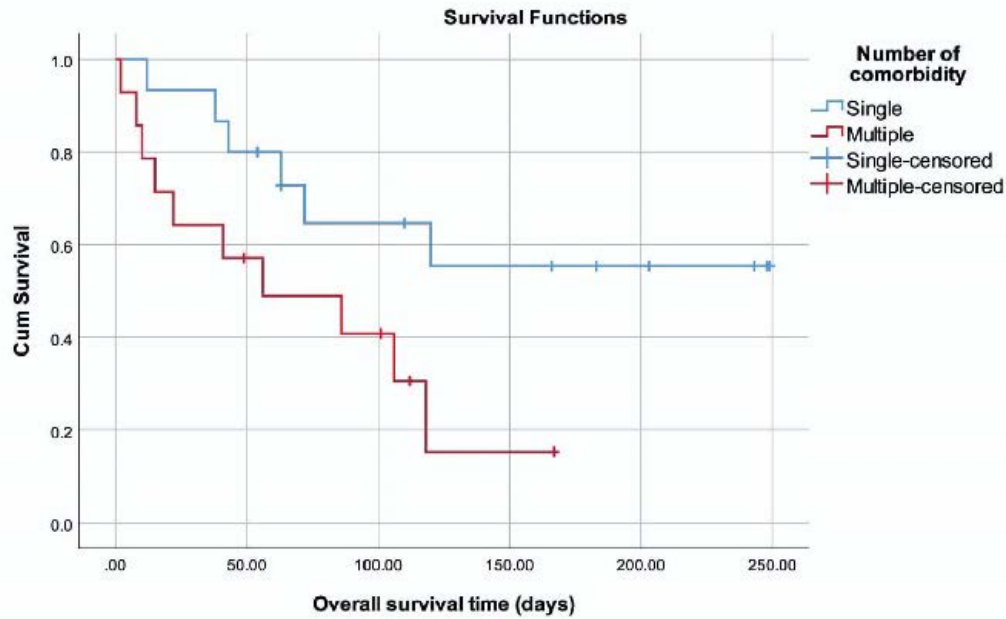


Figure 2. Overall survival plot with regard to number of comorbidities

Table 1. Summary of patient characteristics with regard to mortality

	Status			p
	Alive (n=13)	Exitus (n=16)	Total (n=29)	
Age	71 (33 - 89)	75.5 (48 - 90)	73 (33 - 90)	0.119
Sex				
Female	8 (61.54%)	8 (50.00%)	16 (55.17%)	0.806
Male	5 (38.46%)	8 (50.00%)	13 (44.83%)	
Diagnosis ⁽¹⁾				
Cerebrovascular disease	11 (84.62%)	16 (100.00%)	27 (93.10%)	0.192
Alzheimer / Dementia	2 (15.38%)	1 (6.25%)	3 (10.34%)	0.573
Amyotrophic lateral sclerosis	1 (7.69%)	0 (0.00%)	1 (3.45%)	0.448
Comorbidities ⁽¹⁾				
Diabetes mellitus	3 (23.08%)	5 (31.25%)	8 (27.59%)	0.697
Hypertension	6 (46.15%)	11 (68.75%)	17 (58.62%)	0.396
Heart diseases	5 (38.46%)	7 (43.75%)	12 (41.38%)	1.000
Pneumonia / COVID-19	4 (30.77%)	10 (62.50%)	14 (48.28%)	0.185
Number of comorbidities				
Single	9 (69.23%)	6 (37.50%)	15 (51.72%)	0.185
Multiple	4 (30.77%)	10 (62.50%)	14 (48.28%)	
Complication				
Bleeding / Leakage	1 (7.69%)	2 (12.50%)	3 (10.34%)	1.000
Other	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Number of PEG tubes				
1	13 (100.00%)	15 (93.75%)	28 (96.55%)	1.000
2	0 (0.00%)	1 (6.25%)	1 (3.45%)	
Delay in PEG insertion ⁽¹⁾	7 (53.85%)	8 (50.00%)	15 (51.72%)	1.000
Family approval	4 (30.77%)	3 (18.75%)	7 (24.14%)	0.667
Pneumonia / COVID-19	3 (23.08%)	7 (43.75%)	10 (34.48%)	0.433
Sepsis / Infection	1 (7.69%)	1 (6.25%)	2 (6.90%)	1.000
Length of stay in hospital, before PEG tube	23 (10 - 88)	18.5 (7 - 56)	20 (7 - 88)	0.051
Length of stay in hospital, after PEG tube	28 (14 - 57)	30 (2 - 118)	28 (2 - 118)	1.000
Length of stay in hospital	74 (25 - 123)	49.5 (15 - 174)	59 (15 - 174)	0.357
Time between PEG tube and death	-	42 (2 - 120)	42 (2 - 120)	N/A
Time between hospitalization and death	-	60.5 (16 - 174)	60.5 (16 - 174)	N/A
Cause of death ⁽¹⁾				
Myocardial infarction	-	7 (43.75%)	7 (43.75%)	N/A
Pneumonia / COVID-19	-	11 (68.75%)	11 (68.75%)	N/A
Sepsis / Infection	-	7 (43.75%)	7 (43.75%)	N/A
Location of death				
In hospital	-	14 (87.50%)	14 (87.50%)	N/A
After discharge	-	2 (12.50%)	2 (12.50%)	

Data are given as mean ± standard deviation or median (minimum - maximum) for continuous variables according to normality of distribution and as frequency (percentage) for categorical variables. (1) Patients may have more than one of the below.

Table 2. Survival times after PEG tube insertion (days) with Kaplan Meier method and comparisons of groups with the Log rank test

	n	Exitus	Mean (95% CI)	p
Overall survival	29	16	129.49 (91.21 - 167.78)	N/A
Age				
< 70	9	3	175.08 (109.46 - 240.70)	0.145
≥ 70	20	13	108.19 (65.20 - 151.17)	
Sex				
Female	16	8	137.54 (84.63 - 190.46)	0.631
Male	13	8	118.58 (63.98 - 173.18)	
Diabetes mellitus				
Absent	21	11	141.79 (99.20 - 184.39)	0.202
Present	8	5	74.38 (23.98 - 124.77)	
Hypertension				
Absent	12	5	155.61 (94.38 - 216.84)	0.318
Present	17	11	109.28 (63.70 - 154.85)	
Heart diseases				
Absent	17	9	133.43 (85.87 - 181.00)	0.653
Present	12	7	122.26 (61.58 - 182.94)	
Pneumonia / COVID-19				
Absent	15	6	162.24 (108.53 - 215.95)	0.079
Present	14	10	79.70 (47.80 - 111.61)	
Number of comorbidities				
Single	15	6	165.66 (114.53 - 216.78)	0.041
Multiple	14	10	73.03 (41.69 - 104.37)	
Delay of PEG tube				
Absent	14	8	121.54 (63.75 - 179.33)	0.682
Present	15	8	134.55 (84.41 - 184.69)	

CI: Confidence interval

Table 3. Significant factors associated with mortality, Cox regression analysis

	β Coefficient	Std Error	p	Exp(β)	95.0% CI for Exp(β)	
					Lower	Upper
Multiple comorbidity	1.038	0.530	0.049	2.822	1.001	7.968

CI: Confidence interval

Other parameters added to the model, age ($p = 0.326$), sex ($p = 0.602$), diabetes mellitus ($p = 0.988$), hypertension ($p = 0.741$), heart disease ($p = 0.460$), pneumonia / COVID-19 ($p = 0.338$), delay in PEG tube insertion ($p = 0.499$) and time until PEG tube insertion after hospitalization ($p = 0.052$), were found to be non-significant

Discussion

Although enteral nutrition can be delayed up to the tenth day (beginning of severe protein catabolism) in patients requiring enteral feeding, early administration of enteral nutrition is necessary to ensure adequate nutrition in patients with insufficient oral intake. Thus, PEG should be considered in patients with inadequate oral intake given that they have a functional gastrointestinal tract and if it is safe to sustain gastrointestinal tube placement (2). The number of patients who can medically benefit from PEG placement is quite high, however, post-PEG deaths and their causes and appropriate patient selection for PEG are subjects of interest (19-21). Risk for increased likelihood of COVID-19 infection or other problems (including sustainability of PEG) in such patients is a factor that should be assessed with regard to its influence on post-PEG mortality. According to the results we obtained in this study, COVID-19 was not significantly associated with mortality or length of survival among PEG recipients admitted to the Neurology ICU. Cox regression revealed that the only factor independently associated with increased mortality risk after PEG insertion during the COVID-19 pandemic

was having multiple comorbidities. Also, patients with multiple comorbidities were found to have shorter survival compared to those with a single comorbidity.

PEG is considered a minimally invasive procedure requiring easily accessible instrumentation and does not necessitate general anesthesia (6). Studies examining mortality rates and causes, factors affecting survival time and the effects of PEG on survival have often yielded similar results. In one study, 30-day survival percentage after PEG was 11.4%, 365-day survival percentage was 47.1%, and mean survival time was 110 days. It was emphasized that none of the deaths had occurred due to PEG placement (8). Schneider et al. reported a 10% 30-day mortality rate after PEG regardless of the PEG procedure and its complications, and they emphasized that opening PEG for neurological reasons increased this rate (22). Survival analysis of 268 PEG recipients in a retrospective cohort showed an early mortality rate of 5.2% and a median survival of 801 days after PEG (23). Arora et al. showed that each year of increase in age increased risk of death by 1% among PEG recipients (24). In another study,

being older than 75 years was defined as a predictive factor for early death (1 month after PEG insertion). In the same study, the presence of at least three additional risk factors (among congestive heart failure, kidney failure, urinary tract infection, previous aspiration, chronic lung disease, coagulopathy, pulmonary circulation disorders, metastatic cancer and liver disease) was found to cause a 6-fold increase in the likelihood of death within 1 month when compared to patients without any of these risk factors (10). Interestingly, our study showed that having more than one comorbidity significantly shortened survival and increased mortality risk compared to those with a single comorbidity, which appears to be in support of the aforementioned study –despite limited patient count.

With respect to the effects of specific diseases, patients with head and neck cancer were shown to have a higher risk of procedure-related death following PEG compared to other patient populations (25). The influence of PEG on the survival of dementia patients has also been examined; however, results did not show a difference between patients with and without PEG insertion (26). The benefits of PEG feeding in patients over 80 years of age with comorbidities such as diabetes and advanced dementia remain unclear (27,28). In a prospective study of 484 patients who had PEG implantation for various reasons, it was reported that 18% of all patients died within 2 months after PEG placement, while short-term mortality rate was 22% in the neurological disease group. In addition, although complications after PEG increase the short-term mortality rate, it was emphasized that the most important factor in mortality is underlying disease(s) that create the need for PEG, especially cancer and neurological diseases (11). In another study, it was demonstrated that the combination of low albumin and high C-reactive protein levels predicted a high risk of early death after PEG (29). Multivariate regression analysis results of a comprehensive study of 1234 PEG implanted patients showed that low BMI, low serum albumin levels, and active cancer were independent risk factors for deaths occurring within 60 days (30). In another retrospective study, protein malnutrition, documented infection prior to the procedure, or cardiovascular disease were not found to be associated with mortality or complications (9). In a population-based study conducted in the USA, it was reported that 10.8% of 181.196 patients who underwent PEG died during hospitalization. According to the multivariate analysis results of this study, presence of CHF, chronic lung disease, kidney failure, coagulopathy, pulmonary circulation disorders, metastatic cancer, liver disease, and fluid and electrolyte disorders increase the risk of death after PEG, and conversely, diabetes, obesity, deficiency anemia, hypertension, stroke, other neurological disorders, psychoses and the presence of depression were shown to be independently associated with decreased mortality (24). In our study, the overall mortality rate after PEG was 66%, and the mean overall survival of these patients was 129 days. The reason for higher mortality rate compared to other studies may be caused by the low

number of patients. The current study showed that the only significant prognostic factor associated with mortality was having multiple comorbidities. When assessing the risk of death after PEG, we cannot ignore that the mortality risk of many patients who require PEG is higher than that of individuals with comorbidities but do not require PEG. Although it has not been universally proven that PEG feeding reduces the risk of aspiration pneumonia or long-term mortality and produces better outcomes in weight control compared to nasogastric tube feeding, the endoscopic procedure is thought to be more effective and safer than nasogastric tube feeding (6).

A significant portion of COVID-19 patients were followed in ICUs due to respiratory failure. Gastric tubes were initially used for enteral feeding in these patients, but PEG insertion is recommended in patients with continued need after 2-4 weeks (1-3,5). However, as a natural consequence of the pandemic, PEG insertion may be delayed for various reasons such as the use of therapeutic anticoagulation and the delay in obtaining consent, both in COVID-19 patients and in other indications requiring PEG insertion (31-33). The effect of this delay on mortality after PEG was not found to be significant in the present study. In a retrospective cohort, it was shown that there was no significant difference between early PEG tube insertion (within 14 days) and late insertion (after 14 days) in terms of 30-day mortality and complications, but early PEG was associated with a shorter length of stay (7). Reddy and colleagues compared the outcomes of early (7 days post stroke) and late PEG (>7 days post stroke) in stroke patients. They showed that, hospital length of stay was significantly shorter in patients with early PEG tube placement (9). In our study, although there was no statistically significant relationship between PEG delay and mortality and survival time, it should be emphasized that pneumonia due to COVID-19 may be a primary cause of PEG delay. Demonstrating the harms of PEG delay with more detailed studies including a greater number of patients can elucidate the importance of this COVID-19-related problem.

Our study has some limitations. First, being a retrospective study, patient assessments were reliant upon accurate record-keeping which may have been problematic during the COVID-19 pandemic because of extreme workloads. Second, the small number of participants and the fact that it was a single-centered study limits the generalizability of the results. Finally, lack of a control group and a scoring system to assess the general health status of patients are omissions that could have affected the comparison of groups. In order to confirm the results of this study, more comprehensive studies with a multicenter, prospective design that include stratified patient groups are needed.

Conclusion

Our study, which was conducted during the COVID-19 pandemic in a Neurology ICU, showed that having multiple comorbidities was associated with shorter survival and was an independent risk factor for mortality. Due to the low

long-term survival rates of patients with various comorbidities, this should be taken into account when making the decision for PEG use, especially during the COVID-19 pandemic. However, more comprehensive studies should be conducted to clarify the effect of COVID-19 on mortality rates and survival time after PEG.

Ethical Approval: The study was initiated with the approval of Clinical Research Ethics Committee of Bursa City Hospital (decision number: 2021-10/4, date: 02.06 2021), and was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Author Contributions:

Concept: M.A.B., C.H.

Literature Review: M.A.B., C.H.

Design : M.A.B., C.H.

Data acquisition: M.A.B., C.H.

Analysis and interpretation: M.A.B., C.H.

Writing manuscript: M.A.B., C.H.

Critical revision of manuscript: M.A.B., C.H.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Jung SH, Dong SH, Lee JY, Kim NH, Jang JY, Kim HJ, et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Prevents Gastroesophageal Reflux in Patients with Nasogastric Tube Feeding: A Prospective Study with 24-Hour pH Monitoring. *Gut Liver*. 2011; 5(3):288-92.
- Rahnemai-Azar AA, Rahnemaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(24):7739-51.
- Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer*. 2001; 91(9):1785-90.
- Park RH, Allison MC, Lang J, Spence E, Morris AJ, Danesh BJ, et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *BMJ*. 1992; 304(6839):1406-9.
- Goyal H, Perisetti A, Tharian B. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy tube placement in COVID-19 patients: Multidisciplinary approach. *Dig Endosc*. 2021; 33(1):209.
- Friginal-Ruiz AB, Lucendo AJ. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: A Practical Overview on Its Indications, Placement Conditions, Management, and Nursing Care. *Gastroenterol Nurs*. 2015; 38(5):354-66; quiz 67-8.
- Bommena S, Rangan P, Lee-Iannotti J, Nanda R. S618 Timing and Outcomes of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy After Ischemic Stroke. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116:S280-S1.
- Yarmus L, Gilbert C, Lechtzin N, Imad M, Ernst A, Feller-Kopman D. Safety and feasibility of interventional pulmonologists performing bedside percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. *Chest*. 2013; 144(2):436-40.
- Reddy KM, Lee P, Gor P, Al-Hammadi N, Westrich D, Taylor J. S0553 Early vs late percutaneous endoscopic gastrostomy (peg) tube placement in post-stroke patients: mortality, predictors of mortality, complications, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115:S259.
- Light VL, Slezak FA, Porter JA, Gerson LW, Mccord G. Predictive factors for early mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42(4):330-5.
- Sacks BA, Vine HS, Palestrant AM, Ellison HP, Shropshire D, Lowe R. A nonoperative technique for establishment of a gastrostomy in the dog. *Invest Radiol*. 1983; 18(5):485-7.
- Lie I, Stafseth S, Skogstad L, Hovland IS, Hovde H, Ekeberg Ø, et al. Healthcare professionals in COVID-19-intensive care units in Norway: preparedness and working conditions: a cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11(10):e049135.
- Silistre ES, Hatipoğlu HU, Yeşilbaş O, Gürbüz FŞ, Ozturk E, Yalcinkaya A. Investigating the psychological impact of COVID-19 on healthcare workers in the intensive care unit. *J Surg Med*. 2022; 6(1):29-35.
- Ben Hassine D, Zemni I, Dhoubi W, Ben Fredj M, Bennisrallah C, Kacem M, et al. Health system saturation in managing COVID-19 patients in Monastir, Tunisia. *Eur J Public Health*. 2021; 31(Supplement_3):ckab165. 01.
- Cividjian A, Wallet F, Guichon C, Martin O, Couray-Targe S, Rimmelé T, et al. Simplified model of the number of Covid-19 patients in the ICU: update April 6, 2020. *medRxiv*. 2020.
- Kj Adhikari N, Beane A, Devaprasad D, Fowler R, Haniffa R, James A, et al. Impact of COVID-19 on non-COVID intensive care unit service utilization, case mix and outcomes: A registry-based analysis from India. *Wellcome Open Res*. 2021; 6:159.
- Bologheanu R, Maleczek M, Laxar D, Kimberger O. Outcomes of non-COVID-19 critically ill patients during the COVID-19 pandemic : A retrospective propensity score-matched analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2021; 133(17-18):942-50.
- Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(6):1060-70.
- Liu X, Yang Z, He S, Wang G. Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Int J Gastrointest Interv*. 2021; 10(2):42-8.
- Saka B, Zirtil C, Erten SN, Akpınar TS, Altınkaynak M, Akyuz F, et al. Indications, effectiveness and safety of percutaneous endoscopic gastrostomy: A single center experience and literature review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021; 30(1):42-50.
- Gundogan K, Yurci A, Coskun R, Baskol M, Gursoy S, Hebbar G, et al. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy in hospitalized patients at a tertiary care center in Turkey. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(4):437-40.
- Schneider AS, Schettler A, Markowski A, Luettig B, Kaufmann B, Klamt S, et al. Complication and mortality rate after percutaneous endoscopic gastrostomy are low and indication-dependent. *Scand J Gastroenterol*. 2014; 49(7):891-8.
- Adachi Y, Akino K, Nojima M, Himori R, Kikuchi T, Mita H, et al. Prognostic nutritional index and early mortality with percutaneous endoscopic gastrostomy. *QJM*. 2018; 111(9):635-41.
- Arora G, Rockey D, Gupta S. High In-hospital mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy: results of a nationwide population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(11):1437-44.e3.
- Grant DG, Bradley PT, Pothier DD, Bailey D, Caldera S, Baldwin DL, et al. Complications following gastrostomy tube insertion in patients with head and neck cancer: a prospective

- multi-institution study, systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2009; 34(2):103-12.
26. Murphy LM, Lipman TO. Percutaneous endoscopic gastrostomy does not prolong survival in patients with dementia. *Arch Intern Med.* 2003; 163(11):1351-3.
 27. Blomberg J, Lagergren J, Martin L, Mattsson F, Lagergren P. Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47(6):737-42.
 28. Rimón E, Kagansky N, Levy S. Percutaneous endoscopic gastrostomy; evidence of different prognosis in various patient subgroups. *Age Ageing.* 2005; 34(4):353-7.
 29. Blomberg J, Lagergren P, Martin L, Mattsson F, Lagergren J. Albumin and C-reactive protein levels predict short-term mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(1):29-36.
 30. Ota K, Takeuchi T, Masuda D, Sanomura M, Kojima K, Nakanishi Y, et al. Risk factors for postoperative bleeding and early death in percutaneous endoscopic gastrostomy: A multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(1):97-103.
 31. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):837-40.
 32. Goh KJ, Wong J, Tien JC, Ng SY, Duu Wen S, Phua GC, et al. Preparing your intensive care unit for the COVID-19 pandemic: practical considerations and strategies. *Crit Care.* 2020; 24(1):215.
 33. Padua L, Fredda G, Coraci D, Reale G, Glorioso D, Loreti C, et al. COVID-19 and hospital restrictions: physical disconnection and digital re-connection in disorders of consciousness. *Brain Inj.* 2021; 35(10):1134-42.

Kaplı ve Kaplı Olmayan Oksijenatörlerde Kardiopulmoner Sistemlerin Antioksidanlar Üzerine Etkileri

Effect of Cardiopulmoner Systems on Antioxidants in Coated and Uncoated Oxygenators

Ezhar ERSÖZ¹, Mehmet HALİT ANDAÇ², Yasemin HACANLI¹,
Mehmet Salih AYDIN¹, Reşat DİKME³

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Özel Çekirge Kalp ve Aritmi Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE

³Perfüzyon Teknikleri Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kardiopulmoner Bypass'ta (KPB) kaplı ve kaplı olmayan sistemlerin antioksidanlar üzerindeki etkilerine ve elde ettiğimiz bilgiler doğrultusunda klinik uygulamalarda olası cerrahi yöntemlere katkı sağlamayı amaçlıyoruz.

Materyal ve metod: Açık kalp cerrahisi ameliyatına dâhil edilen 15 kaplı ve 15 kaplı olmayan oksijenatörden; toplam 30 hastadan anestezi, pompa girişi, kros klemp başlangıcı, kros klemp sonu, pompa sonu olmak üzere 5 farklı zamanda alınan kan çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Demografik verilere göre çalışmaya dâhil edilen kaplı oksijenatörler (grup I) ve kaplı olmayan oksijenatörler (grup II) olarak; 63.3'ü kadın, 36.7'si erkek olmak üzere 30 hastaya işlem uygulandı. Hasta gruplarının klemp süresi, toplam antioksidan kapasite1 ve 3 (TAOK1, TAOK 3), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct) ve trombosit (Plt) değerleri cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Sonuç: Kardiopulmoner Bypass (KPB) sırasında kaplı ve kaplı olmayan preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde Hgb, Hct ve Plt ve TAOK değerlerini etkilemediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kardiopulmoner Bypass, Kalp-Akciğer Makinesi, Total Antioksidan Kapasite, Kaplı ve Kapsız Oksijenatörler

Abstract

Background: We aim to contribute to the effects of coated and uncoated systems on antioxidants in Cardiopulmonary Bypass (CPB) and to possible surgical methods in clinical applications in line with the information we have obtained.

Materials and Methods: Blood taken at 5 different times including anesthesia, pump entry, cross-clamp start, cross-clamp end, pump end from a total of 30 patients from 15 coated and 15 non-coated oxygenators included in open heart surgery surgery were included in the study.

Results: As coated oxygenators (group I) and uncoated oxygenators (group II) included in the study according to demographic data; Thirty patients, 63.3 female and 36.7 male, underwent the procedure. Cross-clamp duration, total antioxidant capacity1 and 3 (TAOK1, TAOK 3), hemoglobin (Hgb), hematocrit (Hct) and platelet (Plt) values of the patient groups according to gender were not significantly different between the groups ($p>0.05$).

Conclusions: It was concluded that coated and uncoated systems during Cardiopulmonary Bypass (CPB) did not affect Hgb, Hct, Plt and TAOK values in the preoperative, intraoperative and postoperative periods.

Key Words: Cardiopulmonary Bypass, Heart-Lung Machine, Total Antioxidant Capacity, Coated and Uncoated Oxygenators

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ezhar ERSÖZ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: ezharkorkmaz@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.04.2023

Kabul tarihi / Accepted: 25.04.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1277248

Bu makale Dr. Ezhar ERSÖZ'ün Yüksek Lisans (Yükseköğretim Kurulu - Tez Merkezi' nin 195869 sayılı) tez yayınından türetilmiştir.

Bu çalışma; 22.09.2017 tarihinde Harran Üniversitesi/Şanlıurfa' da düzenlenen "1ST INTERNATIONAL CONGRESS ON CANCER AND ION CHANNELS" kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Kalp ve akciğerlerin görevlerinin vücut dışında bir cihaz vasıtasıyla geçici olarak yapılması işlemine Kardiyopulmoner Bypass (KPB) denir. Bu teknik çeşitli organ ve sistemlerde farklı oranlarda fonksiyon bozukluklarına yol açsa da; son yıllarda kardiyovasküler patolojilerin cerrahi olarak onarılmasına imkan veren ve seçeneği olmayan bir yöntemdir (1).

CPB sıklıkla tercih edilse de bazı yan etkiler de görülmektedir. Miyokardiyal koruma yöntemlerinden biri olan KBP'de aort klempinin neden olduğu iskemi/reperfüzyon hasarı (IRH) denilen uzun süreli inotropik ve mekanik desteğe ihtiyacı olan postoperatif fonksiyon bozuklukları hala başgöstermektedir. Yani sistemin avantajları olduğu kadar dezavantajları da var. Mitokondriyal disfonksiyon, çok çeşitli olaylar yoluyla hücre canlılığını etkiler. ATP sentezinin kaybı ve ATP'nin hidrolizinin artması, iyonik homeostazın (özellikle Ca²⁺) bozulması, ROS oluşumu ve proapoptotik proteinlerin salınması, geri dönüşümsüz hasara neden olan temel faktörler olarak kabul edilir (2).

Serbest radikaller; antioksidanlar tarafından kontrol edilen çok kısa yarı ömürlü olan, normal metabolik olaylar sırasında veya çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilirler. Serbest radikaller, proteinler, amino asitler, lipitler, serbest yağ asitleri, karbonhidratlar, zırlar ve nükleotidler gibi tüm hücre bileşenleri ile etkileşerek oksidatif strese neden olurlar (3). Oksidatif stres, artan ROS'un üretimi ve/veya vücudun doğal antioksidan savunma sistemlerinin azalması lehine dengesizliktir (4).

Reaktif oksijen türlerinin seviyelerini kontrol altında tutmak ve verebilecekleri zararı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması vardır (5). Antioksidanlar başka bir molekülün oksidasyonunu engelleyerek insan vücudunu serbest radikallerden ve ROS etkilerinden koruyarak hayati rol oynarlar (6). Antioksidanlar ilk olarak, metabolik süreçlerde üretilen serbest radikalleri dengeleme görevini üstlenir (7).

Çalışmamızda serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve bu radikallerin organizmada neden olduğu oksidatif hasar incelenerek, kaplı ve kaplı olmayan CPB sistemlerinin antioksidanlar üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Çalışma ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

Üniversitemizin Tıp Fakültesi Etik Kurul izni (16.05.2007 tarihli, 04 nolu oturum, HRÜ.0.01.00.00.101.5/56 sayılı karar) ve yazılı onamı alındıktan sonra açık kalp ameliyatı olacak 30 hasta (15-75 yaş arası) çalışmaya alındı. Kendi aralarında randomize iki grup oluşturuldu. Gruplara; grup I kaplı oksijenatör, grup II kaplı olmayan oksijenatör adı verildi. Anestezi, pompa girişi, kross klemp başlangıcı, kross klemp bitişi, pompa bitişi olmak üzere 5 farklı zamanda alınan kan örnekleri dahil edildi.

Çalışma Kanlarının Hazırlanması

Anestezi, pompa girişi, cross-clemp başlangıç, cross-clemp bitiş, Pompa bitiş olmak üzere 5 farklı zamanda heparinli

jelsiz tüplere alınan kanlar santrifüj edildi. Plazma kısmı ependorflara konularak -80 °C'de saklandı. Saklanan bu serumlar çalışma gününde çıkarılarak ve oda sıcaklığında çözüldü.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama (ort) ± standart sapma (ss) olarak verildi. İstatistiksel analizlerde parametrik olmayan istatistiksel analizler kullanıldı. Birbirinden bağımsız iki grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi, üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sürekli iki olgu arasındaki speanmen, korelasyon testi ile incelendi.

Bulgular

Demografik Veriler

Çalışmamıza Grup I (kaplı oksijenatörler) ve Grup II (kapsız oksijenatörler) kadın ve erkek olmak üzere toplam 30 hasta katılmıştır. Grupların cinsiyete göre dağılımı yaş ve boy-kilo indeksi (BMI) ortalamaları tabloda verilmiştir (Tablo 1)

Tablo 1. Hastalarının cinsiyet (x²), yaş ve BMI (Ort ± SS) Değişkenler göre dağılımı

	Kadın	Erkek	Yaş	BMI
Grup I (n=15)	(%)12 (80.0)	(%)3 (20.0)	43.5 ±16.6	24.8 (5.3)
Grup II (n=15)	(%)7 (46.0)	(%)8 (53.0)	48.2 (19.4)	26.0 (3.9)
Toplam (n=30)	19 (63.3)	11 (36.7)		

x² = 3.589;1;0.064 Ort (sd) = -0.686;1;0.512 0.062;1;0.803

Hemoglobin (Hgb), Hemotokrit (Hct) Ve Platelet (Plt) Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların grup ve cinsiyet ortalamalarına göre Hgb, Hct ve Plt değerleri tablolarda verildi. Tabloda görüldüğü gibi Hgb, Hct ve Plt değerleri gruplara ve cinsiyet ortalamasına göre istatistiksel analizlerinde anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05) (Tablo 2, 3 ve 4)

Grupların TAOK Seviyelerine Göre Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Hasta gruplarına göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri, Tablo V' te verilmiştir. Tabloda izlendiği gibi, gruplara göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri arasında istatistiksel analizlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (p> 0.05).

Grupların TAOK Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Hasta gruplarının cinsiyetlerine göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri tablo VI, VII' te verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, grupların cinsiyete göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p> 0.05).

Grupların Cross-Clemp Sürelerine Göre Karşılaştırılması

Gruplara göre cross-clemp değerleri, Tablo VIII' da gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi, gruplara göre cross-clemp değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p> 0.05).

Tablo 2. Gruplara göre hastaların Hgb, Hct, Plt değerleri (Ort ± SS) (p> 0.05)

HGB	Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
Grup I ((n=15))	12.43± 1.52	11.09± 1.67	10.42 ± 0.96
Grup II (n=15)	13.67 ±2.18	11.03± 2.78	10.43± 2.17
HCT			
Grup I ((n=15))	37.4± 4.06	33.5 ± 4.86	31.1± 2.89
Grup II (n=15)	39.1 ± 5.21	33.18± 7.73	31.6± 6.04
PLT			
Grup I ((n=15))	291.26 ± 106.55	232.23 ± 104.19	182.56 ± 48.59
Grup II (n=15)	272.66 ± 65.64	216.46 ± 111.27	193.26 ± 101.23

Tablo 3. Tüm hastaların total Hct, Hgb, Plt değerleri (Ort ± SS) (p> 0.05)

	Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
Htc (n=30)	38.25 ± 4.67	33.35± 6.35	31.36 ± 4.66
Hgb (n=30)	13.05 ± 1.95	11.06± 2.25	10.27 ± 1.65
Plt (n=30)	281.96±87.46	224.35±106.22	187.91±78.21

Tablo 4. Cinsiyete göre hastaların Hgb, Hct, Plt değerleri (Ort ± SS) (p> 0.05)

HGB	Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
Kadın	19±14.4	19 ± 14.3	19± 17.0
Erkek	11 ± 17.3	11± 17.4	11± 12.8
HCT			
Kadın	19±14.5	19 ± 13.3	19± 16.8
Erkek	11 ± 17.1	11± 19.1	11± 13.1
PLT			
Kadın	19±16.8	19 ± 15.8	19± 16.2
Erkek	11 ± 13.0	11 ± 14.8	11 ± 14.2

Tablo 5. Grupların TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri karşılaştırması (Ort ± SS) (p> 0.05)

	TAOK 1 Grup I (n=15)	TAOK 1 Grup II (n=15)	TAOK 3 Grup I (n=15)	TAOK 3 Grup II (n=15)
Bypass Öncesi	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.01	1.4 ± 3.06	0.2 ± 0.02
Pompa Giriş	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.00	0.4 ± 0.12	0.5 ± 0.12
A.Clemp Giriş	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.02	0.5 ± 0.10	0.5 ± 0.20
A.Clemp Çıkış	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.02	0.5 ± 0.13	0.5± 0.17
Pompa Çıkış	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.01	0.5 ± 0.10	0.5± 0.17

Tablo 6. Grup I' in cinsiyete göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerlerinin (Ort ± SS) (p> 0.05)

K/E	TAOK 1 Grup I (K)	TAOK 1 Grup I (E)	TAOK 3Grup I (K)	TAOK 3Grup I (E)
Bypass Öncesi	12 ± 7.4	3 ± 10.3	12 ± 7.0	3 ± 11.6
Pompa Giriş	12 ± 7.7	3 ± 9.0	12 ± 7.0	3 ± 11.6
A.Clemp Giriş	12 ± 8.1	3 ± 7.3	12 ± 6.6	3 ± 13.3
A.Clemp Çıkış	12 ± 7.0	3 ± 11.8	12 ± 8.0	3 ± 7.6
Pompa Çıkış	12 ± 8.5	3 ± 5.6	12 ± 7.0	3 ± 12.0

Tablo 7. Grup II' nin cinsiyete göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri (Ort ± SS) (p> 0.05)

K/E	TAOK 1 Grup II (K)	TAOK 1 Grup II (E)	TAOK 3 Grup II (K)	TAOK 3 Grup II (E)
Bypass Öncesi	7 ± 7.1	8 ± 8.2	7 ± 7.4	8 ± 8.5
Pompa Giriş	7 ± 8.4	8 ± 7.6	7 ± 8.1	8 ± 7.8
A.Clemp Giriş	7 ± 10.0	8 ± 6.2	7 ± 6.2	8 ± 9.5
A.Clemp Çıkış	7 ± 9.3	8 ± 6.8	7 ± 6.1	8 ± 9.6
Pompa Çıkış	7 ± 7.5	8 ± 8.3	7 ± 7.2	8 ± 8.6

Tablo 8. Grupların cross-clemp değerleri (Ort ± SS)

Gruplar	Ortalama ± sd
Grup I	37.3 ± 21.6
Grup II	40.7 ± 13.5
Z=-1.059;0.305	

Tartışma

Kalp hastalıkları günümüzde kitlelerde en sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır (8). Kalp ameliyatlarında ekstrakorporeal dolaşımı sağlayan kalp ve akciğerin görevini üstlenen Kalp-Akciğer Makinesi'nin (CAM) geliştirilmesinde çok ileri bir düzeye gelinmiştir. Mümkün olduğu kadar insan fizyolojisine benzetilerek optimum koşulları oluşturmak ve sistemik komplikasyonları en aza indirmek için çalışmalar sürdürmektedir (9).

Akademik çalışmalarda CBP akış paterninin hemolize etkisi üzerine araştırmalarda genellikle serbest hemoglobün ölçümlerine dayanmaktadır. Ekim ve ark.'nın yaptığı çalışmada postopreatif kanama nedeninin sadece KPB süresi değil, yüzey alanının küçük olması, yaşlılık, kronik böbrek hastalıkları, internal mammarial arter (İMA) grefti kullanılması ve distal anastomoz sayısının arttığı durumlarda ameliyat sonrası drenaj olduğu analiz edilmiştir. Ayrıca resternotomi yapılan hastalara uygulanan anormal pıhtılaşma testlerinin bir diğer nedeni de ameliyat öncesi dönemde aspirin ve antikoagülan kullanımına devam edilmesidir. KPB süresinin uzun olması beklenen durumlarda perfüzyon devrelerinin seçiminde albümin kaplı devrelerin kullanılmasının postoperatif drenaja olumlu etki edeceği bildirilmiştir (10).

Yapılan bir çalışmada serbest Hgb düzeyi oldukça anlamlı artmış, fakat değerleri gruplar arasında benzerdir (11). Serbest Hgb düzeylerindeki artış; KAM' ın oluşturduğu basınç, intraoperatif verilen sıvılara bağlı hemodilüsyon ve hipotermiminin sebebiyet verdiği eritrosit fragilite artışı ile hemolizden kaynaklandığını göstermiştir (12).

Kim ve arkadaşları, KPB' da hematolojik parametrelerden Hgb, Hct ve Plt değerlerine bakmışlar ve bu değerlerin düştüğünü fakat bu sonuçların anlamlı olmadığını bulmuşlardır (13).

Alkan ve ark. CPB sırasında oluşturdukları her iki grupta da Hct ve Plt değerlerinin düştüğünü gösterdiler (14,15).

Çalışmamızda hematolojik parametreler açısından değerlendirdiğimiz her iki grupta da hematokrit ve hemoglobün değerlerinin düştüğü, PLT değerlerinde değişiklik olmadığı görüldü. Ancak anlamlı bir sonuç bulunmadı. CPB'de hemolizi önlemek için yapılan hemodilüsyon sonucunda hematokrit ve hemoglobün değerleri düşmektedir. Yapılan araştırmalarda KPB' ta hematokrit değerleri ve hemodilüsyonel etki ile perioperatif morbidite ve mortalite arasında doğrudan ilişki görülmüştür (16,17). Hemodilüsyon etkisi sonucunda dokuya O₂ dağılımında azalma olmaktadır (18).

Aşırı inflamatuvar yanıt, hemoliz, trombosit disfonksiyonu ve tromboliz, tüketim koagülopatisi EKD' nin tabiatı gereğidir (19). Oksijenatörün yüzey alanı giderek azalsa da, yine de yabancı cisim reaksiyonundan önemli ölçüde sorumludur. Ay-

rica, standart kalp ameliyatlarında kullanılan gerçek membran taşımayan oksijenatörlerde doğrudan kan hava teması hemolizi önemli ölçüde artırmaktadır (20).

CPB sistemleri, biyouyumluluklarını iyileştirmek ve kan-doku etkileşimlerinin olumsuz etkilerini azaltmak için çeşitli bileşikler kullanılarak kaplanır. Heparin kaplı devreler biyouyumluluğu iyi olan ürünlerden biridir (21,22).

Heparin kaplı sistemler, muhtemelen CPB sırasında kan-materyal etkileşimini en aza indirerek akut ve geç inflamatuvar yanıtı baskılar (23). Heparin kaplamalar KPB için yararlı olsa da bazı sakıncaları vardır. Heparin kaplama, özellikle iyonik bağ tipi, uzun süreli kullanım sırasında kan dolaşımına girebilir (24) ve belirli biyolojik riskler taşır.

KPB fizyolojik değildir. Özellikle aşırı uyarılmış enflamatuvar cevap kanın değdiği yabancı yüzeyle doğrudan bağlantılıdır. Diğer bir yandan farklı organlarda iskemi-reperfüzyon, cerrahi travma, vücut ısısındaki değişiklikler de bu cevabın artmasını sağlar (25).

En aza indirilmiş ekstrakorporeal dolaşım sistemi (MECC), kalp ve aort ameliyatları sırasında kan borularını, kan-hava temasını ve hazırlama hacmini azaltmak için tasarlanmıştır (26).

Yapılan çalışmalarda A ve C grubu gibi heparin kaplı sistemlerin kullanımının trombosit, kompleman, kallikrein, fibronolitik pıhtılaşma sistemlerinin yüzeyel aktivasyonunu en aza indirgeyerek biyouyumluluğu arttırdığını göstermiştir (27).

KABG sırasında oksidatif stresdeki sistemik artış iyi belgelenmiştir (28,29). İlk olarak, KPB altında kullanılan aralıklı klemp tekniği, ksantin-oksidad sistemi tarafından süperoksit salınımının bir sonucu olarak iskemi-reperfüzyonun doğrudan bir nedenidir (30). Literatürde, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde yetersiz antioksidan savunma ve oksidatif stres bildirilmiştir (31). Kalp cerrahisinden sonra ortaya çıkan birçok komplikasyon, normal koşullar altında antioksidan tepki ile dengelenen reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerindeki akut artışa bağlıdır.

Antioksidan moleküller doğrudan reaktif radikallerle reaksiyona girebilir ve bozunabilir. Böylece daha az aktif, uzun ömürlü ve daha az tehlikeli yeni serbest radikallere dönüştürülebilirler (32).

Cai ve ark.larının çalışmasında oksidatif stres hiperkolesterolemi, ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet ve kalp yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (33). Önceki çalışmalar, öncelikle koroner arter baypas ameliyatlarında aşırı ROS üretimini ortaya koymuştur (34). Menteşe ve ark. ONCABG hastalarında ROS artışı gözlenmiştir, oksidatif dengenin bozulmasındaki en önemli faktörün reperfüzyon olduğu bildirilmektedir (35). ONCABG hastalarında cerrahi hasar, KPB ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi birçok faktörün oksidatif strese neden olduğu düşünülmektedir (36).

Zakkar ve ark. antioksidan ajanların ameliyat esnasında int-ravenöz veya kardiyopleji solüsyonunda uygulanmasının KPB' ta ROS patlamasını ve oksidatif stresi azaltabileceğini belirtmiştir. Seçenek olarak mini baypas gibi değiştirilmiş

devrelerin kullanımı hem oksidatif stresi hem de proinflamatuar yanıtları değiştirebilir. Yine bu çalışmada hastalara herhangi bir antioksidan takviyesi verilmemesine rağmen kendi savunma mekanizmalarının kendiliğinden ateşlenmesi GSH düzeylerinde ve CAT aktivitesinde artışı desteklemiştir (32). Miyokardiyal antioksidanlar lipidlerin, DNA'nın, proteinlerin ve karbonhidratların oksidatif hasarının inhibisyonunda görev alırlar (37). Çok sayıda çalışma, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında kalbi korumak için antioksidanların yararlı etkilerini göstermiştir (38).

Yapılan bir çalışmada ameliyat sonrası dönemde on-pump grubunda SOD aktivitesinde ve GSH düzeyinde anlamlı artış saptandı. Bu artışların lipid peroksidasyon oluşumunu önlemede etkili olduğu düşünülmektedir (39).

Çalışmamızda kaplı oksijenatörler (Grup I) ve kaplı olmayan oksijenatörler (Grup II) olarak sınıflandırdığımız gruplarımızın cinsiyet, yaşların ortalaması ve boy-kilo indeksi (BMI) karşılaştırılması sonucu anlamlı bir sonuç bulunmadı. Ve yine grupların cinsiyete göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Kardiopulmoner bypass mükemmel olmasa da kalp cerrahisinin önemli bir parçası olmaya devam ediyor. CPB' ta kullanılan kaplamalar arasında Hgb, Hct ve Plt ve TAOK değerlerinin karşılaştırılması bakımından anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte maliyet anlamında kurumlara kolaylık sağlayacağını düşünüyoruz. Çeşitli yüzey kaplama markaları ve CPB oksijenatör tipleri arasında bir karşılaştırma yapılabilirken, kaplanmamış devrelerle yapılan bir karşılaştırma da farklı bir sonuçlar verebilir. Ancak bu bizim sınırlamalarımızdan biridir, çünkü; pahalı olduğu için çok fazla oksijenatör kaplamayı karşılaştırma seçeneğimiz yoktu. Ameliyat öncesi antikoagülan kullanan hastalar çalışmaya alınmadığı için sayısının kısıtlı olması ise diğer bir kısıtlılıktır.

Etik onam: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni (16.05.2007 tarihli, 04 nolu oturum, HRÜ.0.01.00.00.101.5/56 sayılı karar) ve yazılı onamı alındıktan sonra açık kalp ameliyatı olacak 30 hasta (15-75 yaş arası) çalışmaya alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.H.A, M.S.A., E.E.

Literatür Tarama: E.E., Y.H., R.O.

Tasarım: E.E., M.S.A., R.D.

Veri toplama: E.E., Y.H., R.D.

Analiz ve yorum: M.S.A., E.E.

Makale yazımı: E.E., Y.H.

Eleştirel incelenmesi: M.H.A, M.S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Koordinasyon Birimi (HUBAP) 782 numaralı Projesi kapsamında yürütülmüş ve desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Paç M, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi 1 ed. MN Medikal& Nobel Basım Yayın Tic. ve San. Ltd. Şti., P. Ankara, 2004;115-151, 116-121,14.
2. Crow MT, Mani K, Nam YJ, Kitsis RN. The mitochondrial death pathway and cardiac myocyte apoptosis. *Circ Res.* 2004;

- 95(10): 957-70
3. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine* (4nd ed), Oxford University Press 2007.
4. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafini M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012; 12(4): 351–60.
5. 33-Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure (Theochem),* 2003; 666-667: 387-92
6. Gulcin I. Antioxidant and antiradical activities of L-Carnitine. *2206; Life Sci.* 78(8): 803–11
7. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical interv aging.* 2007; 2(2): 219-36
8. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation.* 2015;132(17):1667-78
9. Hammon JW, Extracorporeal circulation. In: Cohn LH, editor. *Cardiac Surgery in Adult.* Boston: McGraw-Hill, 350-414, 2008.
10. Ekim H, Kutay V, Başel H, Turan E, Hazar A, Karadağ M. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanamaya Bağlı Revizyon Operasyonları. *Van Tıp Dergisi.* 2004; 11(4): 119- 123.
11. Öztürk S, Koroner arter baypas greftleme operasyonlarında pulsatil ve nonpulsatil akımın sistematik etkilerinin karşılaştırılması, uzmanlı tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, 2011.
12. Uslu A, Yigit R. Açık Kalp Cerrahisinde, Heparin Dozu Ve Serbest Plazma Hemoglobini Arasındaki İlişki, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi;* 32: 37-42, 2001.
13. Kim HK, Son HS, Fang HY, Park SY, Hwang CM, Sun K. The effects of pulsatile flow upon renal tissue perfusion during cardiopulmonary bypass: a comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow. *ASAIO J;* 51:30-36, 2005
14. Alkan T, Akçevin A, Ündar A, Türkoğlu H, Paker T, Aytaç A. Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion on vital organ recovery in pediatric heart surgery: a pilot clinicl study. *ASAIO J;* 52:530-535, 2006.
15. Alkan T et al. Benefits of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric open heart surgery. *ASAIO J;* 53:651-654, 2007.
16. Habib RH, Zacharias A Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg;* 125: 1438-50, 2003.
17. Swaminathan M, Philips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac surg;* 76: 784-91, 2003.
18. Ranucci M et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg;* 80: 2213-20, 2005.
19. Parikh CR, Schaub JA. Acute kidney injury: steroids for prevention of AKI after cardiopulmonary bypass. *Nature Reviews Nephrology* 2015; 11: 509-10.
20. Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y. Development of the oxygenator: past, present, and future. *JArtificial Organs* 2004; 7: 111-20.
21. Wagner R, Piler P, Uchytal B, et al. Systemic inflammatory response syndrome is reduced by preoperative plasmathrombocyte aphaeresis in a pig model of cardiopulmonary bypass. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc,* 2016; 160.

22. Parikh CR, Schaub JA. Acute kidney injury: steroids for prevention of AKI after cardiopulmonary bypass. *Nature Reviews Nephrology* 2015; 11: 509-10.
23. Hsu LC. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: current status. *Perfusion* 2001;16:417-28
24. Matsuo M, Kitada H, Iida H, Okamoto T. An experimental study in prolonged use of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits. *Jpn J Extra-Corporeal Technol.* 2000;27:57-9.
25. Ricci M, Karamanukian HL, Abraham R, Von Fricken K, D'Ancona G, Choi S. Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1471-5.
26. Remadi, JP, Rakotoarivello, Z, Marticho, P, et al. Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: a randomized prospective trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2004; 128: 436-441.
27. Weber N, Wendel HP, Ziemer G. (2001) Hemocompatibility of Heparin-Coated Surfaces and The Role of Selective Plasma Protein Adsorption, Elsevier Science Ltd, s;432-437.
28. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:260-9
29. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000;47: 446-56.
30. Gerritsen WBM, van Boven WJP, Driessen AHG, Haas FJLM, Aarts LPHJ. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:923-9
31. Hammadh M, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, Tang WW. Prognostic Value of Elevated Serum Ceruloplasmin Levels in Patients with Heart Failure. *J Card Fail* 2014;20(12): 946-52.
32. M. Zakkar, G. Guida, M.-S. Suleiman, and G. D. Angelini, "Cardiopulmonary bypass and oxidative stress," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2015, Article ID 189863, 8 pages, 2015
33. H. Cai and D. G. Harrison, "Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress," *Circulation Research*, vol. 87, no. 10, pp. 840-844, 2000.
34. Callister M. E., Burke-Gaffney A., Quinlan G. J., et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury. *Thorax.* 2006;61(6):521-527.
35. U. Mentese, O. V. Dogan, I. Turan et al., "Oxidant-antioxidant balance during on-pump coronary artery bypass grafting," *The Scientific World Journal*, vol. 2014, Article ID 263058, 5 pages, 2014.
36. K. Berg, R. Haaverstad, R. Astudillo et al., "Oxidative stress during coronary artery bypass operations: importance of surgical trauma and drug treatment," *Scandinavian Cardiovascular Journal*, vol. 40, no. 5, pp. 291-297, 2006
37. A. Gonenc, A. Hacısevki, H. R. Griffiths, M. Torun, B. Bakkaoglu, and B. Simsek, "Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass," *Biochemistry*, vol. 76, no. 6, pp. 677-685, 2011.
38. K. Miwa, A. Igawa, K. Nakagawa, T. Hirai, and H. Inoue, "Consumption of vitamin E in coronary circulation in patients with variant angina," *Cardiovascular Research*, vol. 41, no. 1, pp. 291-298, 1999.
39. Doğan A., Turker FS. The Effect of On-Pump and Off-Pump Bypass Operations on Oxidative Damage and Antioxidant Parameters. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8271376.