

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 20 Sayı 3 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. Zehra YILMAZ

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Doç. Dr. Evren BÜYÜKFIRAT

Doç. Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Doç. Dr. Serdar BABACAN

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. Feridun AKKAFİ

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. Zehra YILMAZ
Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT
Doç.Dr. Evren BÜYÜKFİRAT
Doç.Dr. Fethiye KILIÇASLAN
Doç.Dr. Serdar BABACAN

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN – İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYÜZ – İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKOY - 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. Günnur 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 BİRBİÇER- 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 GANIDAĞLI - 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
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN - ANKARA
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

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

YAZARLARA AÇIKLAMA

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, editöre mektuplar, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici davetli derlemeleri, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar. Makale değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmemektedir.

Yayına kabul edilme, en az iki hakem ve editöryal komite 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 veya İngilizcedir. Türkçe yazılarda İngilizce özet, İngilizce yazılarda Türkçe özet zorunludur. Gönderilen 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. **Yazım Kurallarına uymayan ve intihal programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır.**

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 aşağıdaki şekilde dizilmelidir.

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

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 ve kısa başlığı kapak sayfasında yer almalıdır. Her iki başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Yazının başlığı 100 karakteri, kısa başlığı ise 50 karakteri geçmemelidir. Yazıda çalışmaya katkısı olan tüm yazarların adları, soyadları, çalıştıkları kurumlar, e-posta adresleri ve [ORCID ID](#) numaraları açık olarak yazılmalıdır.

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

Çalışma lisansüstü tezlerden üretilmiş ise tarihi ve tez numarası (Ulusal Tez Merkezi) belirtilmelidir. Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve 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.

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. Özet makaleyi yansıtmak nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özette açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalıdır. Özet, araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özet;

- Amaç/Background,
- Materyal ve Metod/Materials and Methods,
- Bulgular/Results ve
- Sonuç/Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Derleme ve olgu sunumu yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin altında listelenmelidir. En az üç en fazla beş anahtar kelime yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir. (www.bilimterimleri.com).

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.

b) Ana Metin

Araştırma makalelerinde ana metin;

- Giriş,
- Materyal ve Metod,
- Bulgular ve
- Tartışma bölümlerinden oluşmalıdır.

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 metotlar 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 parantez içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil, tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonunda noktadan önce () içinde verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”, ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyorsa 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. Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için National Library of Medicine (NLM) stili (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) kullanılmalıdır.

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, Işıkan 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: S3-10.

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

Abood 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

Yazar katkıları, çıkar çatışması, etik onam, varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

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

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

e) Tablo, Şekil, Resim ve Grafikler

Tablolar ve şekiller (çizim, resim, grafik, mikrograf ve röntgen vb.) mutlaka isimlendirilmeli, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Tablolar (Tablo 1., Tablo 2., ...) ve şekiller (Şekil 1., Şekil 2., ...) ardışık numara ile gösterilmeli ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Tablolar ve şekiller ana metin içinde kaynaklardan sonra ayrı bir sayfada verilmelidir. Tablo başlıkları tablonun üstünde, şekil başlıkları ise şeklin altında yer almalıdır. Tablo ve şekillerin açıklamaları ve alfabetik sıraya göre kısaltmaları altta yer almalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Çalışmalar Helsinki Bildirgesi'ne (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uygun olmalıdır. 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. Bunların 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 kurumdan alınan 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 düzeltmede 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 Formu doldurulup imzalanmış,
2. Yazar Katkı Formu doldurulup imzalanmış,
3. Başlık ve Kısa Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
5. Türkçe ve İngilizce Anahtar Kelimeler (3-5 arası),
6. Kaynaklar National Library of Medicine (NLM) stili kurallarına uygun olarak yazılmış,
7. Tablo ve şekiller ana metnin sonunda numaralandırılarak verilmiş,
8. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmış onam (rıza) formu" bilgisi eklenmiş,
9. Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi verilmiş (editöre mektup),
10. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış.

Instructions to Authors

INFORMATION FOR AUTHORS

The journal is the publication organ of Harran University Faculty of Medicine. Please read the following explanations when preparing an article for our journal. Harran University Faculty of Medicine Journal publishes clinical and experimental studies, letters to the editor, clinical case reports, technical and educational invited reviews, original images with the latest developments in medicine, video disease identification questions and letters to the editor that contribute to medical science and academic studies. Authors are not charged any fee during the article evaluation and publication process.

Acceptance for publication is based on the decision of at least two reviewers and the editorial committee. All kinds of publication rights of the articles accepted for publication belong to the journal. This right is determined with the signature of all authors with a specially designed publication right transfer form. The journal is published 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish or English. English abstract is mandatory for Turkish articles and Turkish abstract is mandatory for English articles. The submitted manuscripts must be original and must not have been published in any journal before (Oral presentations and posters presented at scientific congresses are excluded). All kinds of responsibilities (ethical, scientific, legal, etc.) of the articles published in the journal belong to the authors. Articles that do not comply with the Spelling Rules and have a similarity rate of more than 25% in the plagiarism program are not evaluated.

WRITING RULES

Manuscripts submitted for publication should be written in Microsoft Word program. All articles, figures and graphics should be sent electronically. Except for the cover page, the names of the institutions and authors should not be mentioned anywhere in the manuscript.

All manuscripts should be arranged as follows.

1. Title Page
2. Turkish Abstract
3. English Abstract
4. Main Text (Manuscript)
5. Explanations
6. References
7. Tables
8. Figures and pictures
9. Subtitles

The article part (excluding abstract, references, tables, figures and captions) of research review articles should not exceed 4000 words in total, the abstract should not exceed 400 words, references should not exceed 40, and the number of tables and figures should not exceed 10. The limits are summarized in the table below. Case reports should consist of the following sections: Title, English title, Turkish and English abstract, introduction, presentation of the case(s), discussion and references. Case reports should not exceed 8 pages in total. Articles on technical and medical developments and image presentations of original subjects should not exceed 2 pages.

Type	Word limit	Abstract word limit	Limit on the number of tables and figures	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*		2	10
Letter to the editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review **	-		-	-

*Excluding abstract, references, tables, figures and title

***No limit is applied.*

PREPARATION OF ARTICLES

The text should be written in a simple and understandable style, adopt a scientific writing style and avoid unnecessary repetitions. The text should be written in Times New Roman 12-point font, double-spaced. Pages should be numbered in the lower right corner.

1 - TITLE PAGE

The title and short title of the manuscript should appear on the cover page. Both titles should be written in Turkish and English. The title of the article should not exceed 100 characters and the short title should not exceed 50 characters. The names, surnames, institutions, e-mail addresses and ORCID ID numbers of all authors who contributed to the study should be clearly written.

If the study has been presented in any congress before, the name of the congress, time (day-month-year and place of the congress) should be indicated.

If the study is derived from a graduate thesis, the date and thesis number (National Thesis Center) should be indicated.

At the bottom of the title page, the name, surname, open address, postal code, telephone and e-mail address of the author to be contacted should be written.

2- FULL TEXT

Full texts to be reviewed by the referees during the evaluation process should be uploaded to the system as a single file. The full text file should consist of the following sections and should be organized in this order.

a) Abstracts

The title of the manuscript should be short, easy to understand and describe the content of the manuscript. Turkish (Abstract) and English (Abstract) abstracts should be preceded by a title in Turkish and English. The abstract should be reflective of the article, important results should be given and their brief interpretation should be made. Abbreviations not explained in the abstract should not be used. The abstract should not exceed 400 words in research review articles and 200 words in case reports.

Abstract should be arranged as follows.

- *Aim*
- *Materials and Methods*
- *Results*
- *Conclusions*

These sections are not required in review and case report articles.

Keywords: Should be listed below the Turkish and English abstracts. A minimum of three and a maximum of five keywords should be included. Words should be separated from each other with commas (,). English keywords should be given in accordance with "Medical Subject Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish keywords should be given in accordance with Turkish Science Terms (www.bilimterimleri.com).

All measurements should be written according to the metric system (International System of Units, SI). For example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, etc. Measurements and statistical data should be indicated by numbers unless they are at the beginning of a sentence. Numbers less than nine that do not express any unit should be written in writing.

Abbreviations in the text should be explained in parentheses where they are first used.

b) Main Text

In research articles, the main text should consist of the following sections.

- *Introduction*

- *Materials and Methods*
- *Results*
- *Discussion.*

Introduction: Information to explain the subject and the purpose of the study is included.

Materials and Methods: The place, time and planning of the study and the elements and methods used should be reported. Data collection, characteristics of patients and individuals, characteristics of the experimental study and statistical methods should be explained in detail.

Results: The data obtained should be presented together with the statistical results.

Discussion: The results of the study should be evaluated by comparing them with the literature.

All spellings should follow Turkish spelling rules and punctuation marks should be appropriate. Abbreviations should be avoided as much as possible, and if abbreviations are used, they should be explained in parentheses at the first mention. References, figures, tables and illustrations should be numbered according to the order in which they appear in the text.

c) References

References should be double-spaced. Source numbers should be given in () before the period at the end of the sentence. If more than one source number is given, "," should be placed between the numbers, and if more than two consecutive source numbers are given, "-" should be placed between the numbers [e.g. (1,2), (1-3)]. If a journal is used as a source: year, volume, issue, start and end pages are given. If a book is used as a source: only the year, beginning and end pages are given. Surnames and initials of the authors should be written in the references. If the number of authors in the references is more than 6, the names of the first 6 authors are written and the names of the following authors are replaced with "et al." in English references and "ve ark." in Turkish references. Journal names should be abbreviated according to Index Medicus. The way of writing references should be like the examples below. Personal opinions and unpublished manuscripts should not be cited as references.

National Library of Medicine (NLM) style (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) should be used for in-text and end-of-text citation.

References should be organized in the language in which the manuscript is written and as shown in the examples below.

Articles in journals

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.

The names of national journals published in Türkiye (except indexed ones) should be written in full.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işıkan UE. The Effect of Surgical Treatment Methods on Compartment Pressure in Tibial Fractures. *Journal of Harran University Faculty of Medicine.* 2017;14(3):160-70.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19 Suppl 25: S3-10.

Unpublished online article

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.

Books

- 1) Krogman WM, Iscan 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 from a Book

- 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetal rights. Soysal Z, Çakalır C, ed. Forensic Medicine, Volume III, Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Publications, Istanbul, 1999:1635-1650.
- 2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblich E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

Internet article

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

Website

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

Thesis

Gezer R: Morphological Characteristics of Rugae Palatina and Individual Differences. Master's Thesis, Şanlıurfa: Harran University Institute of Health Sciences, 2016.

d) Remarks

Author contributions, conflict of interest, ethical approval, financial resources (if any), contributing institutions, organizations and individuals should be indicated in this section.

Relationship of interest: If the authors have any relationship of interest, this should be disclosed.

Acknowledgments: This section should include people or institutions that are not mentioned as authors but should be thanked.

e) Tables, Figures, Pictures and Graphics

Tables and figures (drawings, pictures, graphs, micrographs, radiographs, etc.) must be named, numbered in the order of their occurrence in the text and indicated at the end of the relevant sentence where they are mentioned in the text. Tables (Table 1, Table 2, ...) and figures (Figure 1, Figure 2, ...) should be numbered consecutively and Roman numerals should not be used. Tables and figures should be given on a separate page after the references in the main text. Table captions should appear above the table and figure captions should appear below the figure. Explanations of tables and figures and their abbreviations in alphabetical order should be at the bottom. Magnification ratio and technique should be explained in microscopic images. Images should be clear with a minimum resolution of 300 dots per inch (dpi).

The editorial board may make changes it deems necessary without changing the essence of the manuscript.

COMPLIANCE WITH PUBLICATION ETHICS

Manuscripts must comply with the Declaration of Helsinki (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). Manuscripts must be prepared in accordance with research and publication ethics. Authors should state that they accept the ethical principles in all human clinical trials and that they conduct the research in accordance with these principles. In the Materials and Methods section, they must state that they have obtained approval for each prospective and retrospective study from the ethics committee of the institution where the clinical research is conducted and that they have obtained informed consent from the participants or their guardians; in experimental studies involving animals, they must state that they protect animal rights and that they have obtained approval from the relevant experimental animal ethics committee. The ethics committee approval document must be submitted during the application to the journal regarding the results of experimental studies on humans or experimental animals. The author(s) should inform the Editor on

the submission page if there is a commercial connection or an institution that provides financial support for the study; what kind of relationship with the commercial product, drug, company, etc. used. The absence of such a situation should also be stated on a separate page.

For studies requiring ethics committee approval, the Ethics Committee Approval Document must be uploaded to the system during the manuscript submission process and information about the permission (name of the committee, date and number) must be specified in the Materials and Methods section and also in the remarks section after the discussion section of the manuscript.

Research requiring Ethics Committee approval is as follows.

All kinds of research conducted with qualitative or quantitative approaches that require data collection from participants using survey, interview, focus group study, observation, experiment, interview techniques,

Use of humans and animals (including materials/data) for experimental or other scientific purposes,

Clinical trials in humans,

Research on animals,

Retrospective studies in accordance with the law on the protection of personal data, (In studies with archival scanning, the permission document obtained from the institution where the study was conducted should also be uploaded to the system when requested).

In the Case Reports-Series, the patient's open identity should not be shared and it should be stated that the "Informed Consent Form" has been obtained from the patient regarding permission for publication.

EVALUATION AFTER REVIEWER REPORT

Authors should write the corrections requested in the reviewer's report as an answer in the answer section allocated to them. They should also make the necessary changes in the manuscript and resubmit it online by indicating (coloring) them in the manuscript.

FINAL CHECK LIST

1. The Transfer of Publication Rights Form has been completed and signed,
2. Author Contribution Form filled and signed,
3. Title and Short Title written in Turkish and English,
4. The abstract does not exceed 400 words in the article and 200 words in the case report,
5. Turkish and English Keywords (between 3-5),
6. References written in accordance with National Library of Medicine (NLM) style guidelines,
7. Tables and figures are numbered at the end of the main text,
8. Ethics committee approval and "informed consent form" information was added,
9. It was informed that it was not submitted to another journal (letter to the editor),
10. It is double-spaced, written in Times New Roman 12-point font, and the pages are numbered in the lower right corner.

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 - Pediatrik Şiddetli Pnömoni Vakalarında IL-21, IL-23 ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin Serum Düzeyleri
[Serum Levels of IL-21, IL-23 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in Pediatric Severe Pneumonia Cases](#)
Nihayet BAYRAKTAR, Ahmet GÜZELÇİÇEK, Ali ÖZTÜRK, Mehmet BAYRAKTAR, Hamza ERDOĞDU
Sayfa: 463-469.

2- Çocuklarda D Vitamini Profilaksisini Etkileyen Faktörler
[Factors Affecting Vitamin D Prophylaxis in Children](#)
Fedli Emre KILIÇ, Osman KÜÇÜKKELEPÇE, Hüseyin TANRIVERDİ, Erdoğan ÖZ, Yusuf Emre BOSTAN, Habip ALMIŞ
Sayfa: 470-476.

3- Preeklampsi Plasentada Bax ve Fosfo-Tau Protein Ekspresyonunun Araştırılması
[Investigation of Bax and Phospho-Tau Protein Expression in Preeclampsia Placenta](#)
Seval KAYA, Fırat ASIR, Hayat AYZA, Elif AGACAYAK, Engin DEVECI
Sayfa: 477-484.

4- Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Durumlarının Yıllara Göre Değişimi ve Mortaliteye Etkisi
[Microorganisms Isolated from Respiratory Intensive Care Unit and the Change of Antibiotic Resistance Status by Years And Its Effect On Mortality](#)
Hamdiye TURAN, Cengizhan SEZGİ, Abdurrahman ABAKAY, Abdullah Cetin TANRIKULU
Sayfa: 485-493.

5- Kadınların Gebelikten Korunma Yöntemlerine Yönelik Sosyal Medya Kullanım Durumlarının İncelenmesi
[Investigation of Social Media Usage Status of Women for Contraception Methods](#)
Hatice Pınar DÖNMEZ, Ayşegül DÖNMEZ, Çiler YEYĞEL, Bilgen ULAMIŞ
Sayfa: 494-502.

6- Metakarp Kırıklarının Adli Tıbbi Açıdan Ele Alınması
[Forensic Medical Assessment of Metacarp Fractures](#)
Yusuf ATAN, Emre GÜRBÜZ

Sayfa: 503-507.

7- Resveratrol Karbon Noktalarının SH-SY5Y İnsan Nöroblastoma Hücrelerinde 6-OHDA Kaynaklı Nöronal Hücre Ölümü Üzerinde Koruyucu Etkileri

[Protective Effects of Resveratrol Carbon Dots Against 6-OHDA-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells](#)

Betül ÇİÇEK, Betül DANIŞMAN

Sayfa: 508-512.

8- Covid 19 Pozitif Hastaların Akciğer ve Göğüs Hacminin İncelenmesi

[Examination of Lung and Thorax Volume of Patients with Covid 19 Positive](#)

Ayşe Gül KABAĞCI, Yeşim TAŞOVA, Memduha Gülhal BOZKIR

Sayfa: 513-518.

9- Yaban Mersini Ekstresinin Metotreksat Kaynaklı Hepatotoksisite Üzerine Etkilerinin Araştırılması

[Investigation of the Effects of Bilberry Extract on Methotrexate-Induced Hepatotoxicity](#)

Gökçen KERİMOĞLU, Gamze BİLGİN, Servet KERİMOĞLU, Nihal TÜRKMEN ALEMDAR, Selim DEMİR, Yüksel ALİYAZICIOĞLU

Sayfa: 519-524.

10- Flavonoidlerin Beyin Fonksiyonu Üzerindeki Potansiyellerini Keşfetmek: Üç Fenolik Bileşiğin Beyin Elektriksel Aktivitesi Üzerindeki Etkileri

[Exploring the Potentials of Flavonoids on Brain Function: Effects of Three Phenolic Compounds on Brain Electrical Activity](#)

Hilal ÖZTÜRK, Harun BAŞOĞLU, Selcen AYDIN-ABİDİN, İsmail ABİDİN

Sayfa: 525-532.

11- Akut Rockwood Tip 5 Akromioklaviküler Eklem Çıkıklarında Uygulanan Çift Düğme İmplantı Tekniğinin Fonksiyonel ve Radyolojik Sonuçları

[Functional and Radiologic Results of Tight Rope Technique in Acute Rockwood Type 5 Acromioclavicular Separations](#)

Ozan ALTUN, Yılmaz ERGİŞİ, Mehmet Baran USLU, Erdi ÖZDEMİR, Uygur DAŞAR

Sayfa: 533-538.

12- Destandau Tekniğiyle Lomber Diskektomi Kısa Vadede Daha İyi Sonuçlar Veriyor

[Lumbar Discectomy Using the Destandau Technique Provides Better Results in the Short Term](#)

Halil GÖK, Alim Can BAYMURAT

Sayfa: 539-547.

13- Kontrastlı BT'nin Karaciğer Lezyonlarının Karakterizasyonunda FDG PET'e Katkısı ve Kantitatif Etkileri

[The Contribution of Contrast Enhanced CT to FDG PET on Characterization of Liver Lesions and It's Quantitative Effects](#)

Mutlay KESKİN, Şeyda TÜRKÖLMEZ, Elif ÖZDEMİR, Nilüfer YILDIRIM, Zuhâl KANDEMİR

Sayfa: 548-554.

14- Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Böbreklerin Renal Doppler Ultrasonografi ve Ultrason Elastografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Kidneys with Renal Doppler Ultrasonography and Ultrasound Elastography in Patients with Type 2 Diabetes

Mellitus

Atakan KIRTEKE, Sunay Sibel KARAYOL, Abdurrahim DUSAK, Canan ÇELEBİ, Hatice İNCEBİYİK

Sayfa: 555-559.

15- Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşları ve Dört Yıllık Direnç Profilleri

Acinetobacter baumannii Strains Isolated from Various Clinical Samples of Patients Admitted to the Intensive Care Unit and Four-Year Resistance Profiles

Arzu KAYIŞ, Zerife ORHAN, Burak KÜÇÜK, Adem DOĞANER, Murat ARAL

Sayfa: 560-565.

16- Sistemik İnflamatuar İndeks, Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit Oranı Pediatrik Covid-19 Varyantlarını Saptayabilir mi?

Can the Systemic Inflammatory Index, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Detect Pediatric Covid-19 Variants?

Nurgül ATAŞ, Emrullah KILINÇ, Ömer YALÇIN

Sayfa: 566-572.

17- Koronavirüs (COVID-19) Pandemisinde Türk Toplumunun Dijital Teknoloji Kullanımı, Fiziksel Aktivite Düzeyi, Ruhsal Sağlığı ve Uyku Kalitesi

Digital Technology Use, Physical Activity Level, Mental Health and Sleep Quality of Turkish Society in the Coronavirus (COVID-19) Pandemic

Rüstem MUSTAFAOĞLU, Zeynal YASACI, Emel KIRIKÇU, Filiz ÖREN, Mizgin TEKİN,

Ramazan ÖZPAZAR, Yasemin TANRIKULU, Şevval UZMA, Duygulu BUYURAN, Hasan DENİZ

Sayfa: 573-581.

18- Mandibular Üçüncü Molar Diş Pozisyonlarının Oluşturduğu Patolojilerin Prevelansı

Prevalence Of Pathologies Caused By Mandibular Third Molar Tooth Positions

Muhammet Bahattin BİNGÜL

Sayfa: 582-586.

19- Çocuk Servisinde Yatırılarak Tedavi Edilen Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanılı 0 – 36 Ay Arası Çocukların Vitamin A Ve Vitamin D Düzeylerinin Aynı Yaş Grubu Sağlıklı Çocuklar İle Karşılaştırılması

Comparison of Vitamin A and Vitamin D Levels of 0-36 Months Old Children, Who were Admitted to Pediatric Inpatient Clinic with Lower Respiratory Tract Infection and Healthy Children within the Same Age Group

Harun ÇATAK, Abdulrahman ÖZEL, Övgü BÜKE, Özlem BOSTAN GAYRET, Meltem EROL

Sayfa: 587-592.

20- Laparoskopik Kolesistektomi Yapılan Hastalarda Rastlantısal Safra Kesesi Kanseri Sıklığı

The Frequency of Incidental Gallbladder Cancer in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy

Serkan ERKAN, Hakan YABANOĞLU

Sayfa: 593-598.

21- Postpartum Anorektal Hastalık Sıklığında Gebelikte Alınan Kilo Etkili midir?

[Does Pregnancy Weight Gain Have an Effect on the Frequency of Postpartum Anorectal Disease?](#)

Ömer TAMMO, Enes ÇELİK, Süleyman YILDIZ, Semra DEMİRLİ ATICI

Sayfa: 599-604.

22- Maksiller Sinus Septasının Yeri, Yüksekliği ve Prevelansı: Panoramik Radyo-grafi ve Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Karşılaştırması

[Location, Size, and Prevalence of the Maxillary Sinus Septa: Comparison of Panoramic Radiography and Cone-Beam Computerize Tomography](#)

Ali ALTINDAĞ, Cemile Nur YILDIRIM

Sayfa: 605-611.

23- İnfertil Hastalarda Testis Arfi Elastografi Değerlerinin Sperm Sayıları İle İlişkisi

[The Relationship between Testis Arfi Elastography Values and Sperm Count in Infertile Patients](#)

Cihad VAROL, Hale ÇOLAKOĞLU ER, Mehmet DEMİR

Sayfa: 612-617.

24- Adli Yaş Tahminine Yönelik Web of Science Veritabanında Yer Alan Araştırma Çalışmaların Bibliometrik Analizi

[Forensic Age Estimation: A Bibliometric Analysis of Research Studies in Web of Science Database](#)

Zeynep AYYAT ÖCAL, Rukiye Sümeyye BAKICI, Orhan MERAL, Zülal ÖNER, Serkan ÖNER

Sayfa: 618-624

25- Ağız Kuruluğuna Sebep Olan Yüksek Doz Radyoaktif İyot Tedavisi Alan Hastalarda Submandibular Bezlerin Fonksiyon Değişiminin İncelenmesi

[Investigation of Functional Change of Submandibular Glands in Patients Re-ceiving High-Dose Radioactive Iodine Treatment for Dry Mouth](#)

Veysel ERATİLLA, İhsan KAPLAN

Sayfa: 625-630.

26- Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin Sakroiliit Tanısındaki Rolü

[The Role of Diffusion Weighted MRI in Diagnosis of Sacroiliitis](#)

Erdem DAĞLIOĞLU, Fatma Nurefşan BOYACI, Mehmet DEMİR, Cihad VAROL, Bahadır DUMAN

Sayfa: 631-636.

27- Kürtaja Yönelik Damgalayıcı Tutum, İnanç ve Davranışlar: Şanlıurfa Örneği

[Stigmatizing Attitudes, Beliefs and Behaviors towards Abortion: Şanlıurfa Case](#)

Zeliha TURAN, Hatice Nur ÖZGEN, Fatma KORUK

Sayfa: 637-641.

28- Bir Üçüncü Basamak Hastanenin Yoğun Bakım Ünitelerinde Ventilator İlişkili Pnömoni Önleme Demetlerinin Ventilator İlişkili Olay Oranlarına Etkisi

[The Effect of Ventilator-Associated Pneumonia Prevention Bundles on Ventilator-Associated Event Rate in the Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital](#)

Gökhan ERDEM , Dilek ÜNAL

Sayfa: 642-648.

29- Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Gebelerde Gözlenen Deri Değişiklikleri ve Dermatozların Retrospektif Analizi

[Retrospective Analysis of Skin Changes and Dermatoses Observed in Pregnants Applying to the Dermatology Outpatient Clinic](#)

Şule GÖKŞİN , Işıl Göğem İMREN

Sayfa: 649-656.

30- Kültür Pozitif Yenidoğan Sepsis Tanılı Olguların Etken Mikroorganizma ve Antibiyogramlarının Değerlendirilmesi

[Evaluation of Causative Microorganisms and Antibiograms in Cases Diagnosed with Culture-Positive Neonatal Sepsis](#)

Mehmet KILIÇ, Halil ASLAN, İhsan YILDIRIM , Mehmet Fatih DEVECİ, Melek HAMİDANOĞLU

Sayfa: 657-661.

31- Astım Hastalarında Obezitenin Solunum Fonksiyonu Üzerine Etkisi

[The Effect of Obesity on Respiratory Function in Asthma Patients](#)

Zeliha DEMİR GİDEN , Elif DEMİR

Sayfa: 662-666.

32- Antiepileptik İlaç Kullanan Çocuklarda Kemik Mineral Metabolizmasının Değerlendirilmesi

[The Evaluation of Bone Mineral Metabolism in Children on Antiepileptic Drug Therapy](#)

Aylin GENÇLER, Serap Tevhide KARASALİHOĞLU

Sayfa: 667-671.

33- Plasenta Perkreatalı Hastalarda Sezaryen Sayısının Maternal ve Neonatal Mortalite ve Morbidite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

[Evaluation of the Relationship between the Number of Cesarean Sections and Maternal and Neonatal Mortality and Morbidity in Patients with Placenta Percreta](#)

Mert Ulaş BARUT, Esra TÜRK KEKLİK , Rahime KADA DÜKEN, Sibel SAK, Mehmet İNCEBIYIK , Yusuf Ziya KIZILDEMİR

Sayfa: 672-677.

34- Yüksek Yağlı Bir Diyetle Beslenen BALB/C Farelerde Kefir Tüketiminin Lipid Metabolizması ve Adipokin Hormonlar Üzerine Etkileri

[Effect of Kefir Consumption on Lipid Metabolism and Adipokine Hormones in BALB/C Mice Fed A High-Fat Diet](#)

Seren ORHAN, Hülya ÇİÇEK , Mustafa ÖRKMEZ, Mehmet Akif BOZDAYI, Efsane YAVUZ, Davut Sinan KAPLAN, Ahmet Sarper BOZKURT

Sayfa: 678-683.

35- Sistemik Antimon ile Tedavi Edilen Kutanöz Leishmaniasis Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yanıtları

Clinical Characteristics and Treatment Responses of Patients Diagnosed with Cutaneous Leishmaniasis Treated with Systemic Antimony

Nebiye YENTUR DONİ, İsa AN

Sayfa: 684-687.

Derleme / Review Article

36- Kronik Koroner Sendromlar

Chronic Coronary Syndromes

İbrahim Halil TOPRAK, Recep DEMİRBAĞ

Sayfa: 688-694.

Geri Çekilen Makale / Withdrawn Article

37- COVID-19 Pnömonisinde Laktat Dehidrogenaz Düzeylerinin Önemi

The Importance of Lactate Dehydrogenase Levels in COVID-19 Pneumonia

Zeliha DEMİR GİDEN, Ramazan GİDEN, Elif DEMİR

2021;18(3):452-455.

Serum Levels of IL-21, IL-23 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in Pediatric Severe Pneumonia Cases

Pediyatrik Şiddetli Pnömoni Vakalarında IL-21, IL-23 ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin Serum Düzeyleri

Nihayet BAYRAKTAR¹, Ahmet GÜZELÇİÇEK², Ali ÖZTÜRK³,
Mehmet BAYRAKTAR⁴, Hamza ERDOĞDU⁵

¹Harran University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Niğde, TÜRKİYE

⁴Harran University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁵Harran University, Faculty of Medicine, Department of Medical Statistic, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Pneumonia causes the majority of acute respiratory distress syndrome (ARDS) cases. The microbes that cause pneumonia are very diverse. In addition to DNA, RNA viruses, Gram-negative and Gram-positive bacteria cause two types of cytokine imbalances, anti-inflammatory and pro-inflammatory. It can also influence the prognosis of sepsis and other infectious diseases. This study aims to search for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), IL-21, IL-23, and c-reactive protein (CRP) and compare cytokine levels. It is also to determine if Pediatric pneumonia patients CRP and cytokine levels correlate with results.

Materials and Methods: In the study, blood was drawn from approximately 43 pediatric pneumonia patients and 43 healthy controls who came to the pediatric clinic to investigate serum IL-21, IL-23, 8-OHdG, and CRP levels. The levels of biomarkers were determined by ELISA method. Serum CRP levels were measured using the ATELLICA IM Analyzer.

Results: Serum CRP, 8-OHdG, IL-21 and IL-23 levels were significantly higher in the pediatric pneumonia patient group than in the control group.

Conclusions: Increased serum IL-21, IL-23, 8-OHdG and CRP expression in pediatric pneumonia patients is a potential determinant suggesting that IL-21, IL-23-related cytokines may play a role in endothelial cell activation reported in patients. Increased 8-OHdG oxidative stress is more pronounced in patients without pediatric pneumonia while pro inflammatory cytokines are higher in pediatric pneumonia patients. However, it is used as a possible therapeutic target to reduce inflammation. Further study on the impact of these findings on comorbidities with larger number test size is needed

Key Words: Pneumonia, IL-21, IL-23, 8-OHdG

Öz

Amaç: Pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) vakalarının çoğuna neden olur. Zatürreye neden olan mikroplar çok çeşitlidir. Ayrıca RNA virüsleri, DNA virüsleri, zarflı virüsler, zarfsız virüsler, Gram pozitif ve negatif bakteriler, proinflatuar ve antiinflatuar olmak üzere iki tip sitokindeki dengesizliği etkiler ve sepsis ve diğer enfeksiyöz ve inflammatuar hastalıkların prognozunu etkileyebilir. Çalışmanın amacı, IL-21, IL-23, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve c-reaktif protein (CRP) araştırılması gereken şiddetli pnömonili genç hastalarda klinik özellikleri ve sitokin düzeylerini karşılaştırmaktır (Pediyatrik pnömoni hastalarında CRP) seviyeleri, pediyatrik şiddetli pnömoni vakalarında sitokin düzeylerinin sonuçla ilişkili olup olmadığı amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada pediatri polikliniğine gelen yaklaşık 43 pediyatrik pnömoni hastası ve 43 sağlıklı kontrolden serum IL-21, IL-23, 8-OHdG ve CRP düzeylerini araştırmak için kan alındı. Test edilen biyobelirteçlerin seviyeleri Elisa yöntemi ile çalışıldı ve serumun CRP seviyeleri Atellica IM Analyzer kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Serum CRP, 8-OHdG, IL-21 ve IL-23 düzeyleri pediyatrik pnömoni hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: Pediyatrik pnömoni hastalarında artmış serum IL-21, IL-23, 8-OHdG ve CRP ekspresyonunu gösteren sonuçlarımız, bunun potansiyel bir belirleyici olduğu sonucuna vararak, IL-21, IL-23 ile ilişkili sitokinlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda bildirilen endotel hücre aktivasyonu. Artmış 8-OHdG oksidatif stres, pediyatrik pnömonisi olmayan hastalarda proinflatuar sitokinler pediyatrik pnömoni hastalarına göre daha yüksektir. Bununla birlikte, enflamasyonu azaltmak için olası bir terapötik hedef olarak hizmet edebilir. Bu kavramları test etmek için ek prelinik deneyler ve daha büyük kohort boyutlarına sahip klinik deneyler gerekecektir.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, IL-21, IL-23, 8-OHdG

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Harran University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Microbiology,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: mrtmehmet@yahoo.com

Received / Geliş tarihi: 19.04.2023

Accepted / Kabul tarihi: 20.07.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1285583

Introduction

Pneumonia is inflammation of the lung tissue. It occurs due to various microorganisms, especially bacteria. While microbial infection causes the disease, the pathogenesis of the disease is determined by the host response (1,2). Although the disease can be seen at any age, it is one of main causes of mortality in children less than 5 years old and particularly with a very weak immune system. (1). Although pneumonia is an acute condition, it results from pre-existing chronic conditions and has long-term consequences, particularly manifested by pulmonary and arterial hypoxemia. Therefore, pneumonia is a lower respiratory tract infection (3,4). The microbes that cause pneumonia are extraordinarily numerous and diverse.

Streptococcus pneumoniae is the most common cause of pneumonia other causes may be *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. When evaluated in terms of age, *S. pneumoniae* is the most common bacterial pathogen in children aged 3 to 4 years, while *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* are the most common bacterial pathogens in children aged 5 years and older. Viral pathogens may be common causes of lower respiratory tract infections in infants and young children less than five years old. Respiratory syncytial virus and human rhinovirus are the most frequently identified pathogens, especially in children younger than two years of age. It can also be caused by others, such as exposure to fungal agents and toxic substances (3). In healthy individuals, microorganisms cannot enter the alveoli due to the protective mechanisms of the alveoli. In patients with a weakened immune system, microorganisms enter the alveoli, and many cell cytokines are activated, initiating and maintaining the inflammatory response (5). IL-6 and other cytokines secreted from macrophages can be stimulate release of CRP and fibrinogen from liver. The balance between systemic inflammatory response and anti-inflammatory processes is important to maintain lung homeostasis in infectious diseases (6,7). The prognosis of sepsis and inflammatory diseases is an imbalance of two types of cytokines, pro inflammatory and anti-inflammatory (8). These cytokines that activate the immune system are primarily IL-1 β , IL-6, IL-21, (TNF- α and IFN- γ). IL-23 and IL-1 receptor antagonists have an important role in regulating the activities of transforming growth factor (TGF) cells and other cytokines. In addition, macrophages in the lung secrete anti-inflammatory cytokines to reduce inflammation (9,10). It has been observed that T helper (Th) cells, which can further strengthen the inflammatory cascade with the secretion of pro inflammatory cytokines, support the transition to Th1 (11,12). Oxidative stress may be result of the imbalance between highly production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant substances.

Excess ROS production had negative consequences on cellular physiology (12,13) causing oxidative damage to proteins, lipids, and DNA. The resulting oxidized products can be seen in the urine. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-

OHdG) is main product of DNA oxidation (14,15). In this study, it was aimed to investigate the changes in serum 8-OHG, IL-21, IL-23, and CRP levels in patients with severe pneumonia and to investigate the relationships between these parameters.

Materials and Methods

Establishment of working groups

A total of 86 subjects, 43 (13 females, 30 males) pediatric patients with pneumonia, and 43 (16 females, 27 males) healthy children were included the study. The ages of subjects in the control and patient groups were under ten years. The patients were selected among those who applied to Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Clinic, due to respiratory complaints. The blood of our healthy control group was selected from the blood coming to the Biochemistry laboratory, and those who did not have any chronic or metabolic diseases were selected. Informed consent forms were obtained from the parents of the children.

Preparation of samples

Blood samples were taken from individuals in the patient and control groups. Children's parents were asked to fast them for 12 hours, and blood samples (5 ml) were taken. Blood samples were centrifuged at 5000 rpm for 10 minutes and serum samples were collected. Samples were stored at -80°C until analysis. Serum IL-21, IL-23, and 8-OHG were measured in all patients and healthy controls using the ELISA method according to the company's recommendations (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China). CRP levels of the serum were measured using Atellica IM Analyzer (Atellica IM Analytical Module, USA).

Ethical approval

This study was approved by the Ethics in Research Committee at Harran University Faculty of Medicine (Reference number: HRU-21.06.29 dated 15.03.2021).

Statistical method

Mean standard deviations were represented by metadata, numbers, and percentages. Variables were compared using the chi-square test. In data comparison, the student's t-test, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis test was used. P value less than 0.05 value was considered significant.

Results

A total of 86 people, 43 patients in the patient group and 43 healthy people in the control group were included in the study: According to the gender of all participants: 29 (33.3%) were female and 57 (66.7%) were male. In addition, the mean age of the pneumonia patient group was 8.16 ± 6.23 and the mean age of the control group was 9.34 ± 6.09 years. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender ($p=0.957$).

The samples for the study were obtained from 86 individuals, 43 of whom were in the patient group and 43 of whom were in the control group, and the data were analyzed (Table 1, Figure 1). The serum values of IL-21 (ng/L), IL-23 (ng/L), 8-OHdG (ng/ml), and CRP (mg/dl) were analysed. The results showed that IL-21, IL-23, 8-OHdG, and CRP levels were statistically significantly higher in the both pre-treatment pneumonia group and post-treatment pneumonia group, and pneumonia-free group. It showed that IL-21, IL-23, 8-OHdG, and CRP levels were positively correlated with the pre-treatment pneumonia patient group. IL-21, IL-23, 8-OHdG, and CRP levels showed a strong and positive correlation with the post treatment pneumonia patient associated

control group (Table 2, Figure 2 and 3). The Games-Howell post-hoc analysis results were presented in Table 2. The test yielded mean increases in 8-OHdG values from pneumonia before treatment, diagnosed pneumonia after and to other groups healthy control group those were statistically significant ($p=0.00$, $p=0.00$, and $p=0.00$), respectively. The test also provided mean decreases in terms of other two groups, pneumonia treated with and healthy control group those were statistically significant ($p=0.00$, and $p=0.00$), respectively. An analysis of the means in treated group and healthy control group were also significantly different as well ($p=0.00$).

Table 1. Comparison of serum levels of 8-OHdG, IL-21, IL-23, and CRP parameters in pneumonia patients and the control groups

Variables	Patient group							Control group				
	Pre-Treatment			Post-Treatment				p-value*	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	p-value*
	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$						
8-OHdG (ng/ml)	12.52	20.40	16.77±2.16	9.25	13.88	11.66±1.32	0.00	3.02	6.47	4.23±0.80	0.00	
IL-21 (ng/L)	92.01	147.47	126.54±14.04	50.12	84.72	62.23±7.64	0.00	33.18	55.75	41.58±6.13	0.00	
IL-23 (ng/L)	120.15	164.62	136,99±9.41	75.18	126.13	111.63±3.78	0.00	53.56	106.38	85.08±13.35	0.00	
CRP (mg/dl)	1.49	7.51	4,59±1.45	0.35	1.60	0.89±0.45	0.00	0.23	0.45	0.31±0.07	0.00	

*: significance between pre-treatment and post-treatment
 †: pre-treatment and control P3, significance between refractory-control.

Table 2. Pearson’s correlation matrix between variables

8-OHdG	IL-21	IL-23	CRP	Groups
	-0.163 (0.390)	-0.191 (0.312)	0.190 (0.314)	Pre-Treatment
-0.055 (0.773)	0.274 (0.143)	-0.070 (0.715)	Post-Treatment	
-0.161 (0.397)	0.138 (0.468)	-0.020 (0.918)	Control	
IL-21	-0.054 (0.778)	0.169 (0.371)	Pre-Treatment	
	-0.597 (0.000)	0.128 (0.501)	Post-Treatment	
	-0.207 (0.273)	-0.388 (0.034)	Control	
IL-23	-0.012 (0.951)	0.192 (0.309)	Pre-Treatment	
	0.192 (0.309)	-0.279 (0.136)	Post-Treatment	
	-0.279 (0.136)		Control	

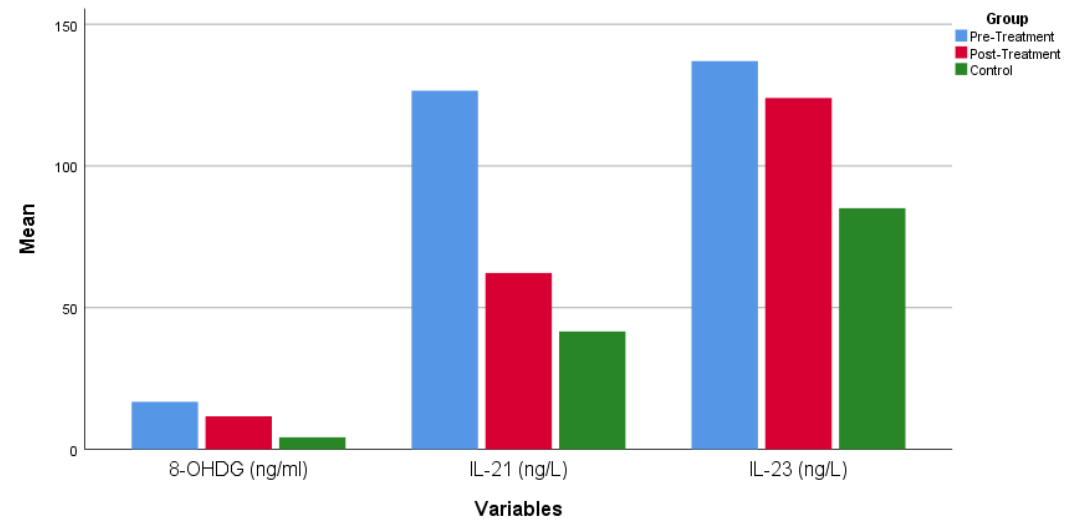


Figure 1. Mean serum IL-21, IL-23, 8-OHDG levels in the pneumonia patients and control group

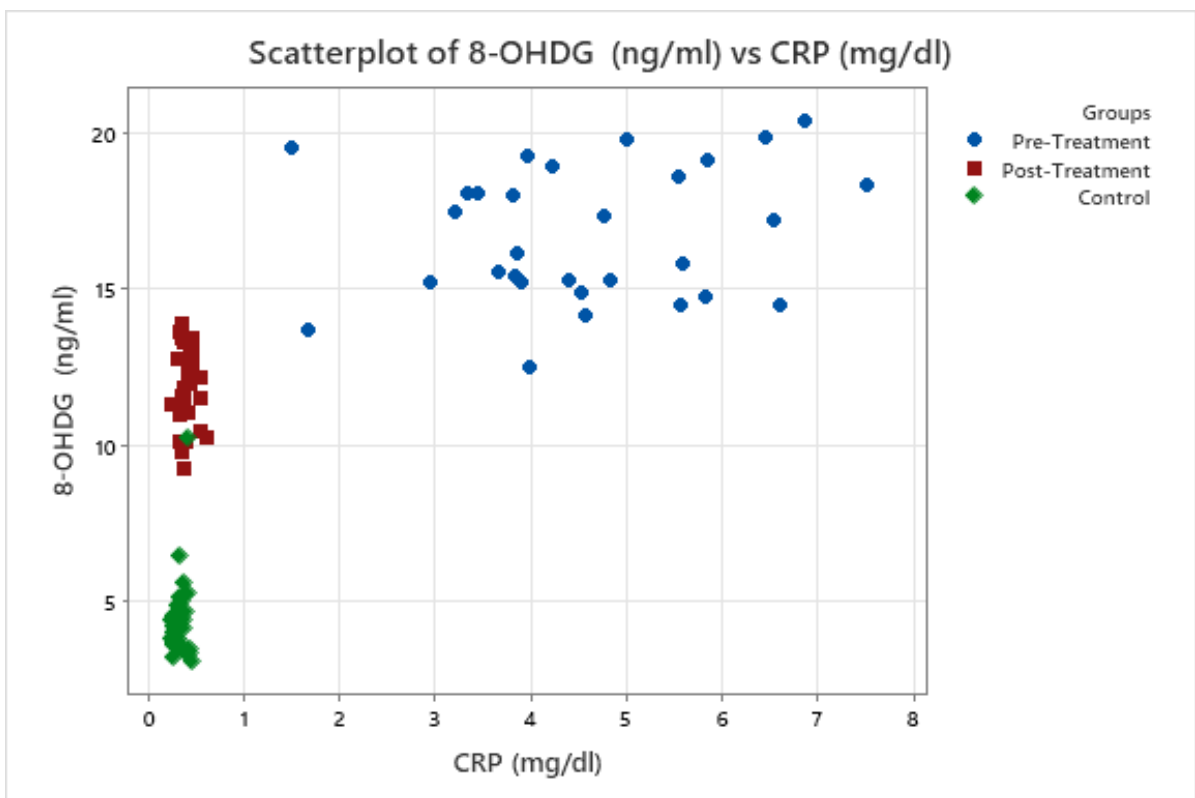


Figure 2. A scatterplot showing the relationship between a pair of variables 8-OHDG and CRP in a coordinate plane based on groups

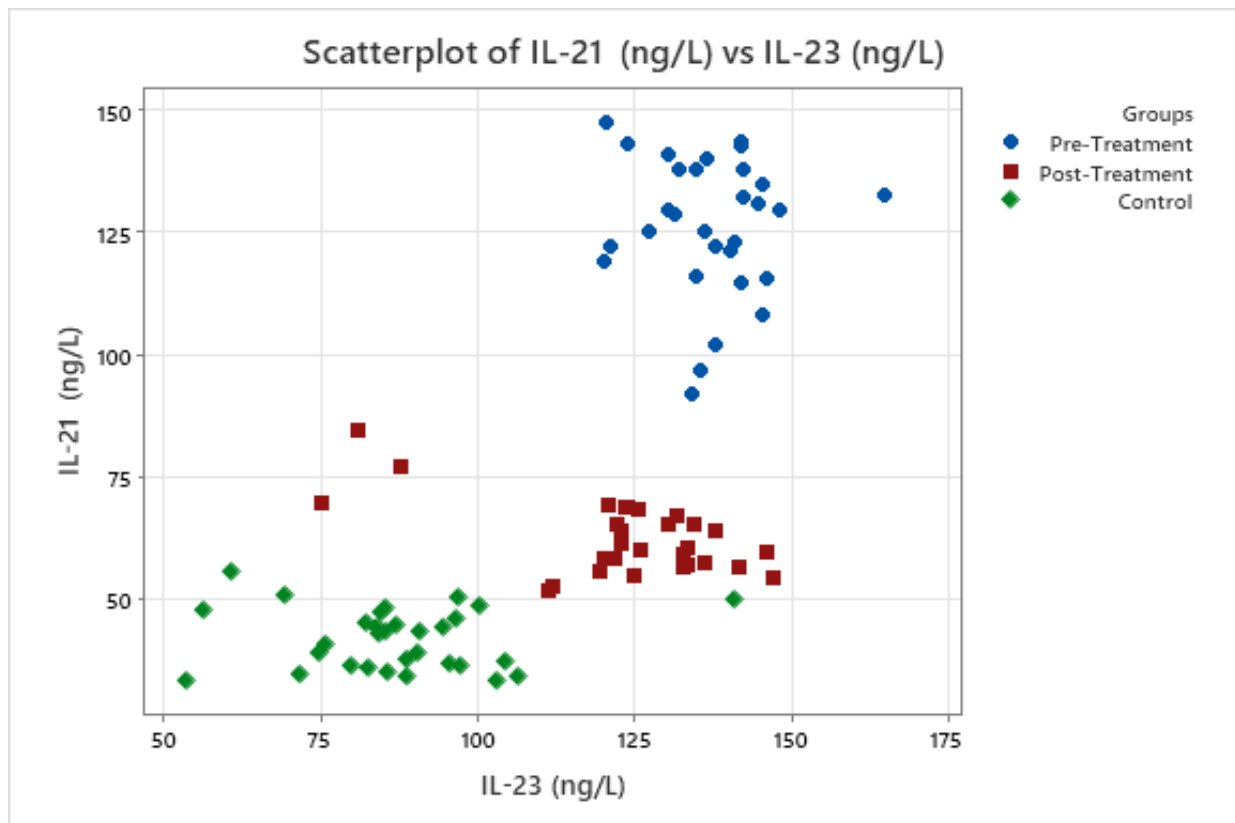


Figure 3. The relationship between IL-21 and IL-23 variables for each group

Discussion

Pneumonia is a unilateral or bilateral infection of the lung tissue caused by factors such as viruses and bacteria. The infection usually starts and progresses like a simple cold, upper respiratory tract infection. In healthy individuals, microorganisms cannot invade the alveoli through the protective mechanisms of the alveoli. However, in patients with weakened immunity, microorganisms enter the alveoli and inflammation occurs. Many cytokines and various small soluble proteins are secreted in these patients, which have profound paracrine or autocrine effects on the development and function of hematopoietic and non-hematopoietic cells (16).

Diagnosis and management of newly formed pulmonary infiltrates in patients with immunocompromised pneumonia are often challenging and have diverse and often permanent deleterious consequences for multiple physiological systems (17).

In this study, we found that IL-23 concentrations in patients with pneumonia before treatment were higher in patients with pneumonia after treatment and in the healthy control group, suggesting that patients with pneumonia may respond rapidly to disease progression (18,19). Many studies have indicated role of IL-23 in the initiating and activation of many inflammatory reactions. Therefore, it plays an important role in the progress and development of chronic inflammation (20,21). Inhibition of IL-23 production is helpful in reduction of inflammatory pathways of pneumonia and mediates recovery processes (22,23). In our study, we found

high levels of IL-21 and IL-23 in patients with pneumonia ($R = 0.778$). The correlation was stronger in patients with post-treatment pneumonia ($R = -0.597$), while it was significantly weaker in the healthy control group ($R = -0.207$) and pre-treatment pneumonia patients ($R = -0.054$) (Table 2).

Previous studies (23-25) have shown that cytokines interact with each other through dynamic pathways involving cytokine receptors and signaling pathways. In addition, in an inflammatory environment, antigens and inflammatory factors such as CRP can stimulate the production of T cells, macrophages, fibroblasts, and endothelial cells. Thus, in the study, we observed that the correlation between IL-21 and IL-23 was related to the degree of inflammation. IL-21 and IL-23 can be listed among major pro-inflammatory cytokines, and positive correlations between disease severity have been demonstrated in cases of community-acquired pneumonia and can be used as diagnostic criteria. In progressive pneumonia and sepsis, anti-inflammatory cytokines such as IL-21 and IL-23 are produced to control excessive inflammation (26). Overall, the IL-23/IL-21 axis plays an important role in host defense against bacterial infections, causing a reduction in both IL-23 and IL-21 synthesis in the early stages of post-treatment infection, where it contributes to modulate innate immunity in response to lung infection. Nevertheless, certain pro-inflammatory cytokines levels are increased in pneumonia but decreased after corticosteroid treatment. Microbial etiology, corticosteroids therapy, and degree of lung infection may affect their levels (27).

CRP is synthesized by the liver in response to factors released by macrophages and fat cells (adipocytes). CRP binds to phosphocholine expressed on the surface of bacterial cells such as pneumococcal bacteria. This activates the complement system, promoting phagocytosis by macrophages that scavenge necrotic and apoptotic cells and bacteria (28). In this study, we found that patients with pneumonia had significantly higher CRP levels than the healthy control group.

In light of the results of the studies, lung diseases have been associated with exaggerated 8-OHdG concentrations (29). In addition, 8-OHdG levels were changed by physical, chemical and biological factors (30,31). Urinary 8-OHdG levels increased after exposure to xenobiotic and were associated to increased oxidative stress and decreased lung function (32). Thus, it is difficult to define the exact background for cut-off values of 8-OHdG in such individuals

Conclusion

It can be underlined important role of IL-21 and IL-23 in pathogenesis of pneumonia. There was a significant increase in IL-21 and IL-23 levels in patients with pre-treatment pneumonia compared to post-treatment. In addition, our data suggest that elevated 8-OHdG is associated with increased pneumonia and higher CRP levels. Other prospective studies looking for biomarkers of pneumonia suggest that 8-OHdG may be directly associated with the detection of oxidative damage and adverse changes in endothelial function, rather than other indirect measures. These results may form a basis for future biochemical research to explore whether transient factors from 8-OHdG mediate the disease.

Ethical Approval: This study was approved by the Ethics in Research Committee at Harran University Faculty of Medicine (Reference number: HRU-21.06.29 dated 15.03.2021).

Author Contributions:

Concept: N.B., A.G.

Literature Review: N.B., A.Ö.

Design : N.B., A.G., M.B.

Data acquisition: N.B., M.B., A.Ö.

Analysis and interpretation: N.B., A.G., H.E.

Writing manuscript: N.B., M.B., A.Ö.

Critical revision of manuscript: N.B., A.Ö.

Conflict of Interest: All the authors declare that they have no conflict of interest in this work

Financial Disclosure: This research was supported by the scientific research coordinatorship of Harran University, Turkey (HUBAK, Project No: 21125).

References

- Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. Cold Spring Harbor Perspect Med. 2013; 3(7):a010215. Doi: 10.1101/cshperspect.a010215
- Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. Lancet. 2013; 381(9875): 1380–90. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1
- Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis. Croat Med J. 2013; 54(2):110–21. Doi: 10.3325/cmj.2013.54.110.
- Neil D, Ritchie1, Ryan Ritchie1, Hannah K. Bayes1, Tim J. et al. IL-17 can be protective or deleterious in murine pneumococcal pneumonia. 2018; 14(5):e1007099. Doi: 10.1371/journal.ppat.1007099.
- Päiväniemi OE, Maasilta PK, Vainikka TL, Alho HS, Karhunen PJ, Salminen US. Local C-reactive protein expression in obliterative lesions and the bronchial wall in posttrans plant obliterative bronchiolitis. Mediators Inflamm. 2009; 2009:510254. Doi: 10.1155/2009/510254
- Melissa M. Higdon, Tham Le, Katherine L. O'Brien, David R. et al. Association of C-reactive protein with bacterial and respiratory syncytial virus-associated pneumonia among children aged <5 years in the perch study. Clin Infect Dis. 2017; 64(Suppl 3): S378–S386. Doi: 10.1093/cid/cix150
- Moberg Anna B, Ravell JA, Paues J, Magnus F. C-reactive protein influences the doctor's degree of suspicion of pneumonia in primary care: a prospective observational study. Eur J Gen Pract. 2020; 26(1): 210–216. Doi: 10.1080/13814788.2020.1852547
- Dukhinova M, Kokinos E, Kuchur P, Komissarov A, Shtro A. Macrophage-derived cytokines in pneumonia: Linking cellular immunology and genetics. Cytokine Growth Factor Rev. 2021; 59:46–61. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.11.003.
- Antalis E, Spathis A, Kottaridi C, Kossyvakis A, Pastellas K, Tsakalos K, et al. Th17 serum cytokines in relation to laboratory-confirmed respiratory viral infection: A pilot study. J Med Virol. 2019; 91(6):963–71. Doi: 10.1002/jmv.25406
- de Araujo OR, Salomão R, Karina M, Brunialti C, da Silva DCB, Senerchia AA, et al. cytokine kinetics in febrile neutropenic children: insights on the usefulness as sepsis biomarkers, influence of filgrastim, and behavior of the il-23/il-17 pathway. mediators inflamm. 2017, Doi: 10.1155/2017/8291316.
- Keven M Robinson, Michelle L Manni, Partha S Biswas, John F Alcorn. Clinical consequences of targeting il-17 and th17 in autoimmune and allergic disorders. curr allergy asthma rep. author manuscript; available in PMC 2014, Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13(6): 587-95. Doi: 10.1007/s11882-013-0361-0
- Guo X, Cui H, Zhang H, Guan X, Zhang Z, Jia C, et al. Protective effect of folic acid on oxidative dna damage: a randomized, double-blind, and placebo controlled clinical trial. Medicine (Baltimore) 2015; 94(45):e1872. Doi: 10.1097/MD.0000000000001872.
- Xu W, Tingting Z, Xiao H. The implication of oxidative stress and ampk-nrf 2 antioxidative signaling in pneumonia pathogenesis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 400. Doi: 10.3389/fendo.2020.00400
- Niu B-Y, Li W-K, Li J-S Hong Q-H, Khodahemmati S, Gao J-F, et al. Effects of DNA damage and oxidative stress in human. Bronchial Epithelial Cells Exposed to PM2.5 from Beijing, China, in Winter. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(13):4874. Doi: 10.3390/ijerph17134874
- Black CN, Bot M, Scheffer PG, Brenda W. Penninx JH. Socio-demographic and Life style Determinants of plasma oxidative stress markers 8-ohdg and f2-isoprostanes and associations with metabolic syndrome. Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013:151234. Doi: 10.1155/2013/151234

- 2016;2016:7530820, Doi: 10.1155/2016/7530820
16. Musolino MA, Tomà P, Rose CD, Pitaro E, Boccuzzi E, De Santis R, et al. Ten years of pediatric lung ultrasound: A Narrative Review. *Front Physiol.* 2021; 12:721951. Doi: 10.3389/fphys.2021.721951
 17. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res.* 2020; 151(4):287–302. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1678_19
 18. Thidieu TN, Nhat AP, Craig TJ, Duong-Quy S. Clinical characteristics and cytokine changes in children with pneumonia requiring mechanical ventilation. *J Int Med Res.* 2017; 45(6):1805–17. Doi: 10.1177/0300060516672766.
 19. de Coelho RC, de Brito M, Lucena-Silva N, Cavalcante Torres L, Luna CF. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1):170. Doi: 10.1186/s12890-016-0324-z
 20. Hsu DI, Taylor P, Fletcher D, Heeckeren RV, Eastman J, Heeckeren AV. Interleukin-17 pathophysiology and therapeutic intervention in cystic fibrosis lung infection and inflammation. *Infect Immun.* 2016; 84(9):2410–28. Doi: 10.1128/IAI.00284-16
 21. Fu BRT, Rong C, Liu W, Li HK. Association between serum CCL-18 and IL-23 concentrations and disease progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2020; 10(1):17756. doi: 10.1038/s41598-020-73903-6.
 22. Paidipally P, Tripathi D, Van A, Rad hakrishnan RK, Dhiman R, Venkatasubramanian S, et al. Interleukin-21 regulates natural killer cell responses during mycobacterium tuberculosis infection. *J Infect Dis.* 2018; 217(8):1323–33. Doi: 10.1093/infdis/jiy034
 23. Rong B, Fu T, Rong C, Liu W, Li K, Liu H. Association between serum CCL-18 and IL-23 concentrations and disease progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2020 10(1):17756. Doi: 10.1038/s41598-020-73903-6.
 24. Patricia J. Dubin, Ashley Martz, Jessica R. Eisenstatt, Michael D. Fox, Alison Logar, Jay K. Kolls. Interleukin-23-mediated inflammation in *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection. *Infect Immun.* 2012; 80(1):398–409. Doi: 10.1128/IAI.05821-11
 25. Olszowiec-Chlebna M, Koniarek-Maniecka A, Brzozowska A, Błaż A, Rychlik B, Stelmach I. Vitamin D inhibits pro-inflammatory cytokines in the airways of cystic fibrosis patients infected by *Pseudomonas aeruginosa*- pilot study. *Ital J Pediatr.* 2019; 45(1)41. Doi: 10.1186/s13052-019-0634-x
 26. Podsiad A, Standiford T J, Ballinger M N, Eakin R, Park P, Kunkel S L. Micro RNA-155 regulates host immune response to postviral bacterial pneumonia via IL-23/IL-17 pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016; 310(5):L465–L475. Doi: 10.1152/ajplung.00224.2015
 27. Endeman H, Meijvis SC, Rijkers GT, vanVelzen-Blad H, vanMoorsel CH, Grutters JC, et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011; 37(6):1431–8. Doi: 10.1183/09031936.00074410.
 28. Moberg AB., Jensen AR, Paues J, Magnus F. C-reactive protein influence the doctor's degree of suspicion of pneumonia in primary care: a prospective observational study. *Eur J Gen Pract.* 2020; 26(1): 210–16. Doi: 10.1080/13814788.2020.1852547
 29. Chen P, Huang Z, Chen L, Zhuang S, Lin H, Xie J. The relationships between LncRNA NNT-AS1, CRP, PCT and their interactions and their refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Sci Rep.* 2021; 11(1):2059. Doi: 10.1038/s41598-021-81853-w
 30. Graille M, Wild P, Sauvain J-J, Hemmendinger M, Canu IG 1, Hopf N B. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2020, 21, 3743; Doi:10.3390/ijms21113743
 31. Watanabe S, Li Y-S, Kawasaki Y, Ootsuyama Y, Kawai K. Health examination results and work environment factors affecting urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels. *J Occup Health.* 2021; 63(1): e12210. Doi: 10.1002/1348-9585.12210
 32. Cao O, Zhou Y, Tan A, Shi T, Zhu C, Xiao L, et al. Oxidative damage mediates the association between polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and lung function *Environ Health.* 2020; 19(1):75. Doi: 10.1186/s12940-020-00621-x.

Çocuklarda D Vitamini Profilaksisini Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Vitamin D Prophylaxis in Children

Fedli Emre KILIÇ¹, Osman KÜÇÜKKELEPÇE², Hüseyin TANRIVERDİ³,
Erdoğan ÖZ⁴, Yusuf Emre BOSTAN², Habip ALMIŞ⁵

¹Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, Adıyaman, TÜRKİYE

²Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Bölümü, Adıyaman, TÜRKİYE

³Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Bölümü, Adıyaman, TÜRKİYE

⁴Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Aile Hekimi, Adıyaman, TÜRKİYE

⁵Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bölümü, Adıyaman, TÜRKİYE

Öz

Amaç: D vitamini yağda çözünen vücudumuzda özellikle kemik ve iskelet sisteminde kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmasında önemli rolü olan bir vitamindir. Özellikle güneşten zengin bölgelerdeki insanlarda normal veya yüksek olması gerekirken, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde D vitamini düzeyinin düşük olduğu bilinmektedir. Türkiye’de D vitamini profilaksisi Sağlık Bakanlığı tarafından 12 aya kadar düzenli verilmesi önerilmektedir. Ama çocuk polikliniklerine başvuran hastaların bir kısmının D vitamini profilaksisine uymadığını gözlemledik. Bu çalışmanın amacı D vitamini profilaksisine uymayan çocukları saptayarak profilaksiye uymama nedenlerini belirleyip, D vitamini profilaksisini daha etkin kullanmalarını sağlamaktır.

Materyal ve metod: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 0-12 ay yaş aralığında çocuklar değerlendirilmiş, toplam 405 çocuğun ebeveynine anket uygulanmıştır. Analizler SPSS 26 paket programında değerlendirilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi uygulanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Ebeveynlerin %90,9’u bebeklerine düzenli şekilde, %6,4’ü düzenli olmayan şekilde D vitamini kullanmaktayken %2,7’si hiç kullanmamaktadır. Ebeveynlerin %77,3’ü çocuklarına doğumdan sonra 15-30 gün içinde D vitamini kullanmaya başlamıştır. Ebeveynlerin %98,5’ine bir hekim tarafından çocuklara D vitamini kullanımı önerilmiştir. Çocuklarına D vitamini hiç kullanmayan ebeveynlerden 7’si kullanmak için erken olduğunu, 1’i bebeğin fontanelinin küçük olduğu için kullanmadığını belirtmiştir. Düzenli kullanmayan ebeveynlerden 10’u yan etki nedeniyle, 5’i ihmal ettiği için ve 4’ü vitamin bittiği için kullanmayı bıraktığını belirtmiştir. Annenin iş durumu, anne ile babanın eğitimi ve ailenin aylık gelirine göre D vitamini kullanımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bir hekim tarafından bebeğin D vitamini kullanılması önerilen ebeveynlerin %92,0’si önerilmeyenlerin ise %16,7’si D vitamini kullanmıştır ($p<0,001$)

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini sağlık çalışanları tarafından yüksek oranda önerilmiş ve kullanım oranı da aynı şekilde yüksek olmasına rağmen bir kesim ebeveynin D vitamini bebeklere ya hiç kullanmadığı ya da düzenli kullanmadığı tespit edilmiştir. D vitamini yan etkileri, ebeveynleri ihmal ve D vitamini başlamak için erken olduğunu düşünmek gibi sebepler D vitamini kullanılmamasına sebep olmuştur. Hekimlerin D vitamini profilaksisini önermelerinin etkin olduğu ve bu nedenle hekimlerin profilaksiyi daha sık vurgulaması gerektiği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, Çocuk, Profilaksi

Abstract

Background: Vitamin D is a fat-soluble vitamin that has an important role in maintaining calcium and phosphorus balance in our body, especially in the bone and skeletal system. It is known that vitamin D level is low in developing countries such as Turkey, while it should be normal or high, especially in people in sun-rich regions. Vitamin D prophylaxis in Turkey is recommended by the Ministry of Health to be given regularly for up to 12 months. However, we observed that some of the patients who applied to pediatric outpatient clinics did not comply with vitamin D prophylaxis. The aim of this study is to identify children who do not comply with vitamin D prophylaxis, to determine the reasons for not complying with prophylaxis, and to urge them to use vitamin D prophylaxis more effectively.

Materials and Methods: Children between the ages of 0-12 months who applied to the Pediatric Health and Diseases outpatient clinic were evaluated, and a questionnaire was applied to the parents of a total of 405 children. Analyses were evaluated in SPSS 26 package program. Chi-square analysis was used to compare categorical variables between groups. The statistical significance level in the analyzes was accepted as $p<0.05$.

Results: While 90.9% of parents use vitamin D regularly for their babies, 6.4% use it irregularly, 2.7% do not use it at all. 77.3% of parents started using vitamin D for their children within 15-30 days after birth. The use of vitamin D for children was recommended by a physician to 98.5% of the parents. Of the parents who never used vitamin D for their children, 7 stated that it was too early to use it, and 1 stated that they did not use it because the baby's fontanelle was small. Of the parents who do not use it regularly, 10 stated that they stopped using it because of side effects, 5 because of neglect, and 4 because they ran out of vitamins. There was no statistically significant difference in the use of vitamin D according to the mother's job status, the education of the parents and the monthly income of the family. 92.0% of the parents who were recommended to use vitamin D for their baby by a physician and 16.7% of those who were not recommended to use vitamin D used vitamin D ($p<0.001$)

Conclusions: In our study, it was determined that vitamin D was highly recommended by health professionals and although the rate of use was also high, it was determined that some parents either never used vitamin D in their babies or did not use it regularly. Reasons such as side effects of vitamin D, neglect of parents and thinking that it is too early to start vitamin D have led to not using vitamin D. It is suggested that physicians' recommendation of vitamin D prophylaxis is effective and therefore physicians should emphasize prophylaxis more frequently.

Key Words: Vitamin D, Child, Prophylaxis

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Fedli Emre KILIÇ

Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, Yunus Emre Mahallesi 1164 Sokak No:13, 02100, Adıyaman, TÜRKİYE

E-mail: doctoremre2002@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.05.2023

Kabul tarihi / Accepted: 15.09.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1297081

Giriş

D vitamini güneş ışınlarındaki ultraviyole B etkisi ile derimden sentezlenen ve biyolojik olarak önemli etkileri olan bir vitamindir (1). Hormon öncülerinin ve hormonların sentezinde rol aldığı bilinen ve bir grup sterol yapısından oluşan D vitamini, yağda çözünen vitaminler içinde son yıllarda en çok araştırılan vitamindir. 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol, D vitaminin aktif formu olup kemik ve iskelet sisteminde kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmasında ve kemik mineralizasyonunda rol oynar (2).

Vücutta en önemli D vitamini kaynağı, güneş ışığı ile deride sentezlenmesidir. Ayrıca besinlerle de D vitamininin alınabildiği bilinmektedir. D vitamini eksikliği çocukluk çağında riketse (kemiklerde şekilsel bozukluk ve yetersiz büyüme), erişkinlerde ise osteomalaziye yol açmaktadır. Son yıllarda D vitamini eksikliğini kemik dokusundaki etkileri dışında otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, solunum sistemi enfeksiyonları, astım, enflamatuvar barsak hastalığı, diyabet, multipl skleroz, birçok kanser çeşidi ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında rolü olduğu bildirilmiştir (3-5).

Yaşamın her aşamasında D vitamini eksikliği meydana gelebilir. Annelerdeki D vitamini rezervlerinin az olması bebeklerdeki D vitamini eksikliği veya yetersizliğinin en yaygın nedenidir. Bebeklerde sınırlı vücut depoları, sistematik D vitamini takviyesi ile ilgili bilgi eksikliği ve bazı kültürlerde güneşten kaçınma alışkanlıkları D vitamini eksikliğini diğer başlıca sebepleridir. D vitamininin gebelikte hem kemik ve iskelet sistemi üzerindeki etkileri hem de bunun iskelet sistemi dışındaki etkileri düşünüldüğünde, D vitamini eksikliğini fetüs üzerindeki etkileri yaşam boyu devam edebilir. Gebe annenin D vitamini düzeyinin düşük olması, yenidoğanın D vitamini düzeyinin düşük olmasına neden olmaktadır. Aslında anne sütü, D vitamini açısından zayıf bir kaynaktır. Bundan dolayı, güneş ışığına maruz kalma ve diyet takviyeleri, kritik D vitamini kaynakları haline gelmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, daha yüksek enlemlerde ikamet eden çocuklar güneşe daha az maruz kalacağından, D vitamini düzeyleri daha düşük olur (6). Türkiye, kuzey yarımkürede 36. ve 42. enlemler arasında yer alır ve güneş ışığından en iyi şekilde yararlanır. Ülkemizde D vitamini eksikliğini daha az görülmesi beklenirken, yapılan çalışmalar D vitamini yetersizliğinin /eksikliğini aslında ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu saptamıştır (2).

D vitamini eksikliğini/yetersizliğini önlemek için 2008 yılından bu yana dünyada tüm yaş gruplarını kapsayan destek programları yürütülmektedir. Endokrin Society D vitamini eksikliği açısından risk faktörü olmayan tüm bebeklere 2011 yılında yayınladığı klavuzda ilk günden bir yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuklarda 600 IU/gün, D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşıyan bebeklere ise yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400-1000 IU/ gün, 1-18 yaş arası çocuklara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önermiştir (7). Türkiye'de 2005 yılından bu yana D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin önlenmesi amacıyla tüm yenidoğan bebeklere "D vitamini eksikliğini önlenmesi ve kemik sağlığının korunması" projesi uygulanmakta olup, bütün bebeklere günlük

400 IU (3 damla) oral D vitamini takviyesi verilmektedir (1). Türkiye'de D vitamini profilaksisi Sağlık Bakanlığı tarafından 12 aya kadar düzenli verilmesi önerilmektedir (8).

Ama çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerimize başvuran hastaların bir kısmının D vitamini profilaksisine uymadığını gözlemledik. Bu çalışmanın amacı D vitamini profilaksisine uymayan hastaları saptayarak profilaksiye uymama nedenlerini belirleyip daha etkin D vitamini profilaksisini kullanmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesine 15.02.2023 - 15.05.2023 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğine başvuran 0-12 ay aralığında olan 405 çocuğun ebeveynlerine anket uygulandı. Çalışma kesitsel bir çalışmadır. Konjenital kalp hastalığı, kronik karaciğer/böbrek hastalığı, nörolojik hastalık ve Down sendromu gibi rahatsızlığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada 15 günlükten başlayıp günde 3 damla (400 IU/G) D vitamini kullanan çocuklar, düzenli olarak D vitamini takviyesi aldıkları kabul edildi.

Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.01.2023 tarih ve 01 numaralı toplantısında 2023/1-6 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Anket dolduran her aileden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Araştırma verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Analizde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırma kapsamına alınan bebeklerin yaşları 1-12 ay arasında ortalama $5,9\pm 3,2$ ay, annelerinin yaşları ise 19-42 yıl arasında ortalama $30,7\pm 5,0$ yıldır. Bebeklerin 224 (%55,3)'ü erkek, 181 (%44,7)'i kız ve bunların 364(%89,9)'ü miadında doğmuştur. Annelerin 329 (%81,2)'u ev hanımı, 76 (18,8)'si çalışan olup bunların 120 (29,6)'si lisans ve lisansüstü mezundur. Babaların ise 162 (%40)'si lisans ve lisansüstü mezundur. Ailelerin 36 (%8,9) tanesinin aylık geliri 5000 Türk Lirası veya altında iken, 174 (%43,0)'ünün aylık geliri 5001-10000 Türk Lirası arasında, 140 (%34,6) 'ının 10001-20000 Türk Lirası arasında ve 55 (%13,6)'inin ise 20000 Türk Lirası veya üzerindedir (Tablo 1).

Ebeveynlerin 368 (%90,9) 'i bebeklerine düzenli şekilde, 26 (%6,4) 'sı düzenli olmayan şekilde D vitamini kullanmaktayken 11 (%2,7)'i hiç kullanmamıştır. Ebeveynlerin 293 (%77,3)'ü doğumdan sonra 15-30 gün içinde kullanmaya başlamıştır. Kullanılan damla sayısı ortalama $3,3\pm 1,2$ 'dir.

Ebeveynlerin 399 (%98,5)'una bir hekim tarafından kullanım önerilmiştir. Ebeveynlerin 360 (%95,2)'i doktor tarafından önerilen dozda kullanmıştır. Hiç kullanmayan ebeveynlerden 7 (%63,6)'si kullanmak için erken olduğunu, 1 (%9,1)'i fontanel küçük olduğu için kullanmadığını belirtmiştir. Düzenli

kullanmayan ebeveynlerden 10 (%38,5)'u yan etki nedeniyle, 5 (%19,2)'i ihmal ettiği için ve 4 (%15,4)'ü vitamin bittiği için kullanmayı bıraktığını belirtmiştir. Bu ebeveynlerin ortalama kullanmayı bırakma süresi 160,3±88,1 gündür (Tablo 2).

Tablo 1. Bebek ve ebeveynlerin tanımlayıcı özellikleri (n=405)

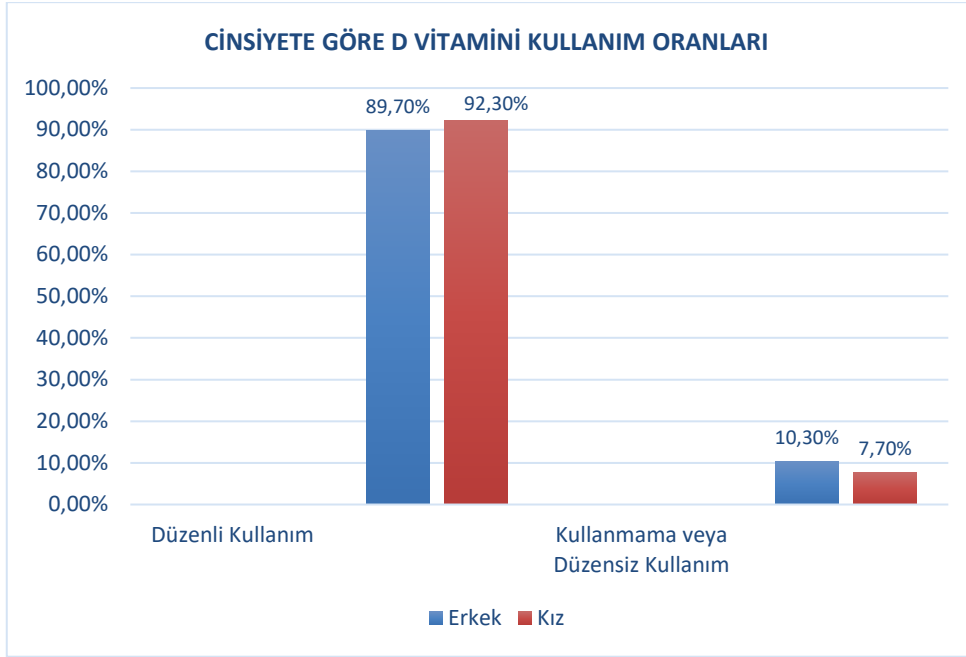
	Ort±SS	Min/Maks
Bebeğin yaşı (ay)	5,9±3,2	1-12
Anne yaşı (yıl)	30,7±5,0	19-46
	Sayı	Yüzde
Bebeğin cinsiyeti		
Erkek	224	55,3
Kız	181	44,7
Miadında doğum		
Evet	364	89,9
Hayır	41	10,1
Annenin iş durumu		
Ev hanımı	329	81,2
Çalışıyor	76	18,8
Annenin eğitim durumu		
Okuryazar	6	1,5
İlkokul	54	13,3
Ortaokul	70	17,3
Lise	155	38,3
Üniversite ve üstü	120	29,6
Babanın eğitim durumu		
Okuryazar	2	0,5
İlkokul	23	5,7
Ortaokul	45	11,1
Lise	173	42,7
Üniversite ve üstü	162	40,0
Aylık gelir (TL)		
5000 ve altı	36	8,9
5001-10000	174	43,0
10001-20000	140	34,6
20000 üstü	55	13,6

Tablo 2. D vitamini kullanım özellikleri (N=405)

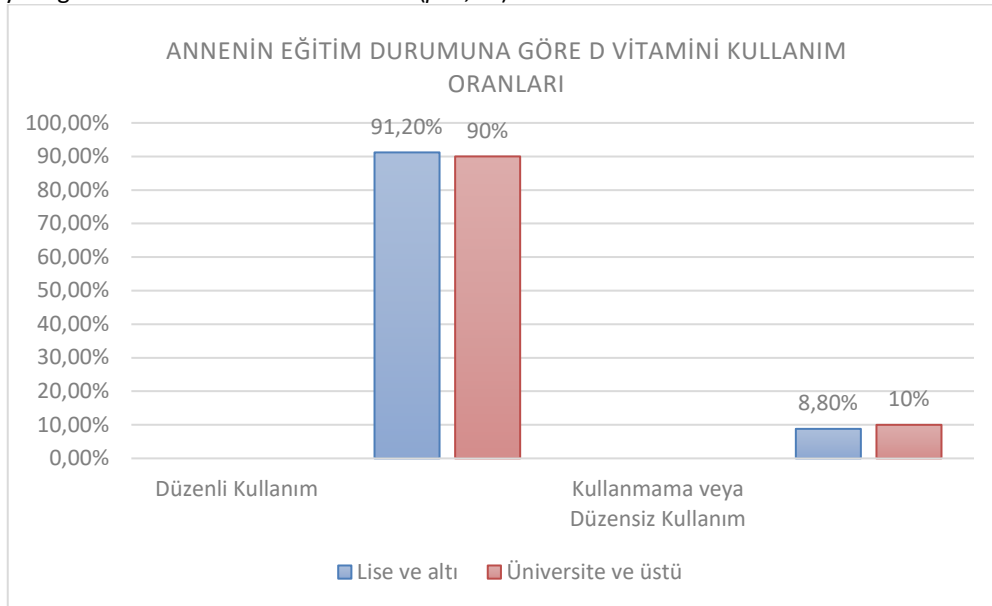
	Sayı	Yüzde
D vitamini kullanımı		
Düzenli kullanan	368	90,9
Düzenli kullanmayan	26	6,4
Hiç kullanmayan	11	2,7
Kullanıma başlama zamanı (n=379)		
İlk 14 gün	38	10,0
15-30 gün	293	77,3
31-90 gün	41	10,8
90 gün sonrası	7	1,8
Kullanılan damla sayısı (Ort±SS/Min-Maks) (n=382)	3,3±1,2	1-12
Bebeğinize bir hekim tarafından D vitamini kullanmanız önerildi mi?		
Evet	399	98,5
Hayır	6	1,5
Doktorunuz tarafından önerilen doza uyuyor musunuz? (n=378)		
Evet	360	95,2
Hayır	18	4,8
Düzenli kullanmayanların D vitamini profilaksisini bırakma nedenleri (n=26)		
Yan etkiden dolayı	10	38,5
İhmal ettim	5	19,2
İlaç bitti	4	15,4
Kullanmayı bırakma süresi (Ort±SS/Min-Maks) (n=9)	160,3±88,1	3-267

Erkek bebeği olan ebeveynlerin %89,7'si, kız bebeği olan ebeveynlerin %92,3'ü D vitamini kullanmaktadır ($p=0,480$) (Şekil 1). Miadında doğanların %91,5'inde, miadında doğmayanların ise %85,4'ünde D vitamini kullanılmaktadır ($p=0,246$). Anne yaşı arttıkça kullanım sıklığı artmaktadır fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,324$). Annenin iş durumu, anne ile babanın eğitimi ve

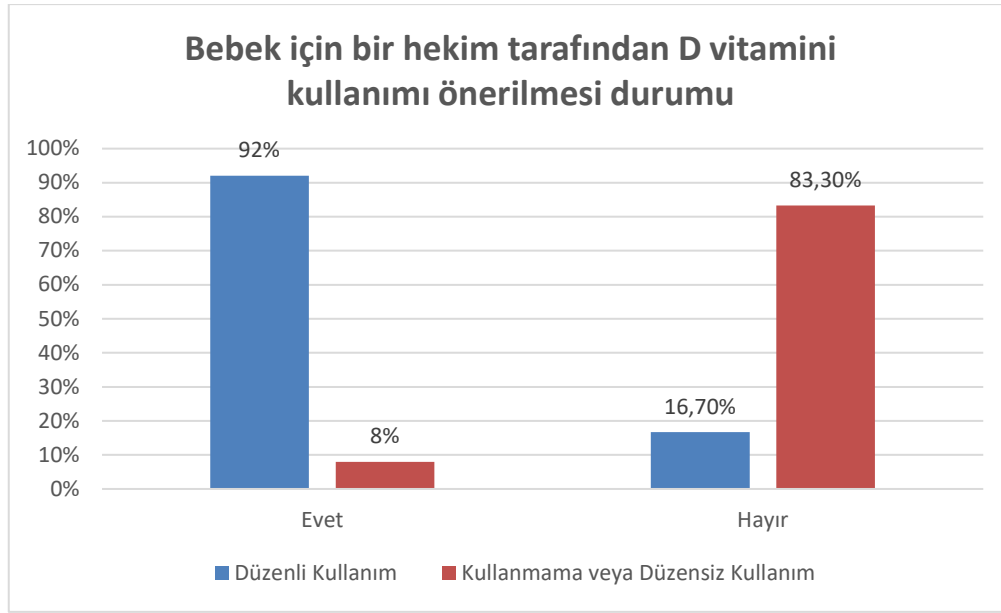
ailenin aylık gelirin'e göre D vitamini kullanımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (sırayla $p=1,000$, $p=0,839$, $p=1,000$, $p=0,769$) (Şekil 2). Bir hekim tarafından bebeğin D vitamini kullanılması önerilen ebeveynlerin %92,0'si önerilmeyenlerin ise %16,7'si D vitamini kullanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 3) (Tablo3).



Şekil 1. Cinsiyete göre D vitamini kullanım oranları ($p>0,05$)



Şekil 2. Annenin eğitim durumuna göre D vitamini kullanım oranları ($p>0,05$)



Şekil 3. Bebek için bir hekim tarafından D vitamini kullanımı önerilmesi durumu ($p<0.001$)

Tablo 3. D vitamini kullanımını etkileyen faktörler (n=405)

	D Vitamini Kullanımı				p
	Düzenli Kullanım		Kullanmama veya Düzensiz Kullanım		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Bebeğin cinsiyeti					
Erkek	201	89,7	23	10,3	0,480
Kız	167	92,3	14	7,7	
Miadında doğum					
Evet	333	91,5	31	8,5	0,246
Hayır	35	85,4	6	14,6	
Annenin yaşı					
25 ve altı	51	89,5	6	10,5	
26-30	135	89,4	16	10,6	0,324
31-35	119	90,2	13	9,8	
35 üstü	63	96,9	2	3,1	
Anne iş durumu					
Ev hanımı	299	90,9	30	9,1	1,000
Çalışıyor	69	90,8	7	9,2	
Annenin eğitimi					
Lise ve altı	260	91,2	25	8,8	0,839
Üniversite ve üstü	108	90,0	12	10,0	
Babanın eğitimi					
Lise ve altı	221	90,9	22	9,1	1,000
Üniversite ve üstü	147	90,7	15	9,3	
Ailenin aylık geliri					
5000 ve altı	32	88,9	4	11,1	
5001-10000	157	90,2	17	9,8	0,769
10001-20000	130	92,9	10	7,1	
20000 üstü	49	89,1	6	10,9	
Bebek için bir hekim tarafından D vitamini kullanımı önerilmesi durumu					
Evet	367	92,0	32	8,0	<0,001
Hayır	1	16,7	5	83,3	

Tartışma

D vitamini eksikliğinin kemik metabolizması dışındaki etkileri de göz önüne alındığında D vitamini eksikliğinin belirlenmesi, risk faktörlerinin saptanması ve önlemeye yönelik tedbirlerin alınması gerekmektedir. D vitamini eksikliği, özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir sağlık sorunudur. Ülkemiz kuzey yarım kürede bulunup güneş ışığından yeteri kadar yararlanmasına rağmen D vitamini düzeylerinin hala yeterli düzeyde olmadığı bilinmektedir (2). Türkiye'de bebeklerde D vitamini eksikliğini önlemek için başlatılan proje kapsamında, Yenidoğanın beslenme alışkanlıklarına bakılmaksızın doğumdan sonra ve bebeklik döneminde bebeklere her gün 400 IU (3 damla) D vitamini takviyesi yapılması önerilmektedir (8).

Ülkemizde uygulanan programda tüm bebeklere 15. günden başlanarak bir yaşına kadar günlük 400 IU D vitamini desteği sağlanmaktadır (9). Kürklü ve ark. yaptığı bir çalışmada annelerin büyük çoğunluğunun (%91,9) bebeklerine D vitamini takviyesini önerildiği şekilde (her gün) ve gerekli dozda (ortalama 3,1±1,30 damla) verdiği saptanmıştır (2). Irak'ta Rasheed ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı başka bir araştırmada, annelerin %88'inin bebeklerine her gün D vitamini takviyesi verdiği bildirilmiştir (10). Dağhan ve ark. 2019 yılında yaptığı bir çalışmada da annelerin çoğunluğunun çocuklarına D vitamini desteği verdiği saptanmıştır. Annelerin yarıya yakın bir oranının doğumdan sonraki 15. günde bebeklerine D vitamini başladığı rapor edilmiştir (11). Çataklı ve ark. yaptığı çalışmada annelerin yaklaşık üçte ikisinin çocuklarına düzenli D vitamini desteği verdiği bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda ebeveynlerin %90,9'unun bebeklerine düzenli şekilde D vitamini takviyesi verdiğini saptadık. Ebeveynlerin %77,3'ü doğumdan sonraki 15-30 günler arasında çocuklarına D vitamini başladıklarını belirttiler. Çalışmamızda D vitamini kullanım oranı ve kullanılan damla sayısı (3,3±1,2) literatürle benzer olmasına rağmen bizim çalışmamızda başlama zamanı daha iyi saptandı (%77,3).

Day ve ark. tarafından 2019 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada annelerin yarısının hamilelik döneminde kendilerine, doğumdan sonra ise çocuklarına D vitamini kullanmaları konusunda bilgi verildiğini belirtmişler. Bu çalışmada annelerin yaklaşık dörtte birinin çocuklarına D vitamini desteği verdiği rapor edilmiştir (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada annelerin tamamının çocuklarına günde üç damla D vitamini vermeleri gerektiği bilgisine sahip oldukları saptanmıştır (12). Elitok ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı başka bir çalışmada annelerin çoğunluğunun çocuklarına D vitamini vermeleri gerektiği bilgisine sahip olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ebeveynlerin %98,5'ine bir hekim ya da sağlık çalışanı tarafından D vitamini kullanımı önerilmiştir. Bir hekim tarafından bebeğin D vitamini kullanılması önerilen ebeveynlerin %92,0'si önerilmeyenlerin ise %16,7'si D vitamini kullanmıştır ($p<0,001$). Bu çalışmaların sonucu hekimlerin ve sağlık çalışanlarının ebeveynlere sağlayacağı bilginin, D vitamini

farkındalığı ve D vitamini destek programına uyum açısından değerli olduğunu düşündürmektedir.

Elitok ve ark yaptığı çalışmada D vitamini desteğinin verilmemesinin ilk üç nedeninin; çocuklarında henüz D vitamini başlanma zamanının gelmemesi, mamalarda yeteri kadar D vitamini olduğunu düşünmeleri ve bu konuda kendilerine bilgi verilmemesi olduğu belirlenmiş (14). Bizim çalışmamızda D vitamini kullanmayanlar ise yan etkiden, ihmal etiklerinden ve erken olduğunu düşündüklerinden dolayı kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Ebeveynlerin D vitamini kullanımını ihmal etmeleri ve erken olduğunu düşünmeleri D vitamini ile ilgili yeteri kadar bilgilendirilmediklerini ve bu vitamin kullanımının önemine yeteri kadar sahip olmadıklarını göstermektedir. Sağlık çalışanlarının ailelere D vitamini kullanımı ile ilgili daha detaylı bilgilendirme yapmaları ve ne kadar önemli bir vitamin olduğunu hissettirmeleri gerekmektedir.

Ebeveynlerin %6,4 'ü çocuklara D vitamini düzensiz verdiklerini söylerken, %2,7 'si hiç kullanmadığını ifade etmişlerdir. Her ne kadar %90 'dan fazlası düzenli kullanıyor olsa da %100 verim sağlanamamıştır. Ailelerin D vitamini eksikliğinde neler olabileceği ile ilgili yeteri kadar bilgi sahibi olmadığını düşünmekteyiz. D vitamini eksikliğinde riketsiya ve daha birçok hastalığın sebebi olabileceği sık sık hatırlatılmalıdır.

Anne yaşı arttıkça kullanım sıklığı artmaktadır fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,324$). Yaş arttıkça annenin çocuklar ile ilgili tecrübesinin arttığı yaşı büyük annenin çalışmada olan bebeğinin muhtemelen ilk çocuğu olmadığı böylece diğer çocuklardan da kalan tecrübesi olduğu ve D vitamini kullanımının da farkında olduğu kanısına varılmıştır.

Ankara Üniversitesinde sosyal pediatri bölümünde yapılan bir çalışmada annenin eğitim durumu ile D vitamini kullanımı arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da annenin iş durumu, anne ile babanın eğitimi ve ailenin aylık gelirine göre D vitamini kullanımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Ekonomik durumun istatistiksel olarak anlamlı çıkması D vitamini preparatlarının ücretsiz olması dolayısıyla toplumda preparata ulaşmanın ekonomik durumdan bağımsız olduğu kanısına vardık. Hekim veya sağlık çalışanı tarafından gerekli bilgilendirmeler yeteri kadar sağlandığında ebeveynlerin eğitim durumunun, gelir durumunun ve çalışıp çalışmadığının D vitamini kullanması üzerinde anlamlı olmadığı kanısına vardık.

Miadından önce doğan bebeklerin D vitamini kullanma oranı yüzde olarak daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunun prematüre doğan bebeklerin hastanede yatmış olabileceğinden ailelerin D vitamini başlama konusunda yeteri kadar bilgi sahibi olamayabileceği düşünüldü. Bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kız çocukları ile erkek çocukları arasında D vitamini kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Bu da tüm bireylerin eşit tutulduğu, toplumda kız veya erkek ayırımına girilmediği yönünde değerlendirildi. Sonuç olarak; çalışmamızda D vitamini sağlık çalışanları tarafından yüksek oranda önerilmiş ve kullanım oranı da aynı şekilde yüksek olmasına rağmen bir kesim ebeveynin D vitamini bebeklere ya hiç kullanmadığı ya da düzenli olarak kullanmadığı tespit edilmiştir. Bunun da sebeplerinin yanı sıra, ihmal ve D vitamini başlamanın erken olduğu ifade edilmiştir. Türkiye genelinde bebeklere ücretsiz olarak sunulan D vitamini destek programları, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin önlenmesinde etkilidir. Ancak bu tür programların amacına ulaşabilmesi için anneleri bilinçlendirmek ve D vitamini desteği almaya karşı tutum ve davranışlarını uyarlamak gerekmektedir. Tüm halk D vitamini kullanımı hakkında yeteri kadar ve özenle bilgilendirilirse ve riskleri detaylı anlatılırsa tüm toplumun D vitamini kullanım oranı artar ve böylece toplumda D vitamini eksikliği minimum düzeye iner. Hekimlerin D vitamini profilaksisini önermelerinin etkin olduğu ve bu nedenle hekimlerin profilaksiyi daha sık vurgulaması gerektiği önerilmektedir.

Etik onam: Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.01.2023 tarih ve 01 numaralı toplantısında 2023/1-6 numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.E.K., O.K., H.A.

Literatür Tarama: H.T., E.Ö., Y.E.B.

Tasarım: O.K., H.T. E.Ö.

Veri toplama: F.E.K., O.K.

Analiz ve yorum: Y.E.B., O.K., H.T.

Makale yazımı: F.E.K., O.K., H.A., H.T.

Eleştirel incelenmesi: H.A., E.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş yoktur.

- Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015; 174:565-76.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. (2017). D vitamini eksikliği önleme ve kontrol programı. Retrieved from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikli%C4%9Fi-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html> 14.05.2023.
9. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1195-9.
10. Rasheed T. Knowledge, attitude and practice of Iraqi mothers towards vitamin D supplementation to their infants in Baghdad AlRusafa 2016. *AL-Kindy College Medical Journal.* 2017; 13(2):111-6.
11. Dağhan Ş, Toraman AU, Yelten G, Taşkiran G, Savan F. Annelerin Bebek Sağlığında D Vitamini Kullanımına İlişkin Bilgi ve Uygulamaları. *Güncel Pediatri.* 2019; 17(1):58-70.
12. Çataklı T, Taşar S, Oğulluk M, Dallar Bilge Y. Bir hastaneye başvuran annelerin D vitamini hakkındaki bilgileri ve kullanma tutumları. *Ege Journal of Medicine.* 2014; 53(3):135-40.
13. Day RE, Krishnarao R, Sahota P, Christian MS. We still don't know that our children need vitamin D daily: a study of parents' understanding of vitamin D requirements in children aged 0-2 years. *BMC Public Health.* 2019; 15:19(1):1119
14. Elitok GK, Bülbül L, Turan B, Akın TY, Uslu S, Bülbül A. Çocuklara Önerilen D Vitamini Desteğinde Annelerin Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2020; 10(2):231-9. <https://dspace.an-kara.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12575/87655> Ulaşma tarihi:14.05.2023.

Kaynaklar

1. Şenkal E, Ünüvar E, Seren L, Göl C, Durankuş F. D Vitamini Bakılmasının Gerekliği ve Düzeylerinin Yorumu. *Çocuk Dergisi.* 2018; 18(3):97-102.
2. Seremet Kürklü N, Suna G, Kamarlı Altun H, Karaçil Ermumcu MŞ. The State of Vitamin D Supplement Use and Knowledge Levels of Mothers With 0-12 Month-Old Infants. *BANÜ Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi.* 2022; 4(2): 94-102.
3. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6):1678-88.
4. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:912-9.
5. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J.* 2005; 98:1024-7.
6. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients.* 2020; 12: 1233.
7. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G,

Investigation of Bax and Phospho-Tau Protein Expression in Preeclampsia Placenta

Preeklampsi Plasentada Bax ve Fosfo-Tau Protein Ekspresyonunun Araştırılması

Seval KAYA¹ , Firat ASIR² , Hayat AYAZ² , Elif AGACAYAK³ , Engin DEVECİ² 

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

²Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TÜRKİYE

³Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TÜRKİYE

Abstract

Background: Preeclampsia is a pregnancy complication with a high morbidity and mortality rate. Bax is a proapoptotic protein and in recent years, 14-3-3 tau proteins are considered as key regulators of many processes, such as apoptosis. In this study, we investigated the expression of phospho-tau and Bax in preeclampsia apoptosis immunohistochemically.

Materials and Methods: Placental tissues of 25 healthy and 25 preeclamptic pregnant were included in the study. Placental samples were fixed with 10% neutral buffered formalin. Routine paraffin wax tissue protocol was used.

Results: According to histological micrograf, the trophoblastic cells in the villi were normal in the control group. Mild dilatation in blood vessels was seen. Hyalinized and necrotic areas in chorionic villi and an increase in fibrinoid tissue in root villi were detected in preeclampsia sections. Phospho-tau and Bax primary antibodies were used for immunohistochemical evaluation. The sections from of the preeclampsia group were highly positive for syncytiotrophoblasts and villous connective tissue. It was also statistically different from the control group ($p<0.05$).

Conclusions: When we evaluate the results shows that phospho-tau and Bax may be determinant proteins in the apoptosis pathway of preeclampsia.

Key Words: Apoptosis, Bax, Phospho-tau, Placenta, Preeclampsia

Öz

Amaç: Preeklampsi, morbidite ve mortalite oranı yüksek bir gebelik komplikasyonudur. Bax proapoptotik bir proteindir ve son yıllarda 14-3-3 tau proteinleri, apoptoz gibi birçok sürecin anahtar düzenleyicileri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada preeklampsi apoptozunda fosfo-tau ve Bax ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak araştırdık.

Materyal ve Metod: 25 sağlıklı ve 25 preeklamptik gebe plasenta çalışmaya dahil edildi. Plasental örnekler %10 nötr tamponlu formalinle sabitlendi. Rutin parafin doku protokolü kullanıldı.

Bulgular: Histolojik sonuçlara göre kontrol grubunda villuslardaki trofoblastik hücreler normaldi. Kan damarlarında hafif genişleme görüldü. Preeklampsi kesitlerinde koryon villuslarında hyalinize ve nekrotik alanlar ve kök villuslarında fibrinoid doku artışı saptandı. Immünohistokimyasal değerlendirme için fosfo-tau ve Bax primer antikorları kullanıldı. Preeklampsi grubundan alınan kesitler sinsityotrofoblastlar ve villöz bağ dokusu açısından pozitif. Kontrol grubundan istatistiksel olarak da farklıydı ($p<0.05$).

Sonuç: Bulguları incelediğimizde, fosfo-tau ve Bax'ın preeklampsinin apoptoz yolağında belirleyici proteinler olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Bax, Fosfo-tau, Plasenta, Preeklampsi

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Seval KAYA

Department of Histology and Embryology,
Faculty of Medicine, Istanbul Aydın University,
Beşyol, İnönü Cd. No:38, 34295
Küçükçekmece/İstanbul.

E-mail: kaya.svl@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 03.08.2023

Accepted / Kabul tarihi: 25.09.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1337356

Introduction

Preeclampsia (PE) is a pregnancy complication that increases maternal and fetal mortality (1). It is a syndrome characterized by symptoms such as hypertension, proteinuria, edema and maternal organ dysfunction occurring after the 20th week of pregnancy (2,3). It has been reported that PE, is associated with more than 70,000 maternal and more than 500,000 fetal deaths annual worldwide (4,5).

PE is related with defects in the remodeling of the spiral arteries that impede blood flow to the placenta (6). In normal pregnancy, with the invasion of the endometrium by trophoblasts in the placenta, the spiral arteries remodel and turn into sinusoids with low resistance and high flow. However, spiral arteries cannot be reshaped in PE due to disruption of trophoblast invasion (7). PE has been associated with disruptions in the development of the placenta, dysfunction in the endothelial structure, and imbalances in the angiogenesis process (8). This disruption compromised blood flow and thus restricts blood circulation to the placenta and fetus, causes ischemic hypoxia and oxidative stress. This condition is considered placental disease that affects both the fetus and the mother (9,10).

Hypoxia can lead to increased oxidative stress in the placenta and apoptosis in trophoblast cells. All these processes can cause preeclampsia (11). Even though it is thought that there are many underlying causes of PE with a complex pathogenesis, its specific mechanism of action still remains uncertain (12). Histologically in preeclamptic placentas; fibrin deposition, syncytiotrophoblast apoptosis, villous necrosis and shallow invasion of trophoblasts are seen (13). It has been declared that apoptosis has a critical role in the physiological and pathophysiological mechanism of the placenta (14).

Apoptosis (programmed cell death) is a critical process for maintaining tissue homeostasis throughout life and plays an important role in placental development (11). Bax is a proapoptotic protein that plays a role in the apoptosis process. Increased Bax protein expression is indicative of the level of advanced apoptosis (15). Studies have shown that 14-3-3 proteins are an inhibitor that regulates Bax activity in apoptosis. It has been stated that 14-3-3 proteins are key regulators of numerous processes such as mitosis and apoptosis in animals and exhibit antiapoptotic properties. It is included in various biological processes such as the control of apoptosis (16,17). It has also been found that 14-3-3 tau proteins exhibit antiapoptotic properties. Seven isoforms have been identified in the 14-3-3 gene, 14-3-3 β , g, e, h, s, t/q, and z (17). However, phosphorylation of the 14-3-3 protein (phospho-tau) causes Bax to dissociate from 14-3-3, which leads to apoptosis and translocation of Bax to mitochondria (16–18).

In this study, we investigated the relationship between of phospho-tau and Bax proteins with preeclampsia.

Materials and Methods

Collecting the placental samples

The study was carried out with the permission of Dicle University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee, numbered 2023/147. Placental tissues of 25 pregnant women with preeclampsia diagnosis and 25 control (healthy) pregnant women from Dicle University Medical Faculty Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were included.

The 2013 guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists were used to define preeclampsia. Preeclampsia was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 and a diastolic blood pressure ≥ 90 and the presence of protein ≥ 300 mg in a 24-hour urine test. (17). The values of the control and preeclampsia groups are shown in Table 1.

Table 1. Systolic BP (mmHg) and Diastolic BP (mmHg) values of the study participants

Parameters	Control (n=10) (mean \pm SD)	Preeclampsia (n=10) (mean \pm SD)
Systolic BP (mmHg)	118.16 \pm 8.42	147.20 \pm 16.27
Diastolic BP (mmHg)	67.64 \pm 6.54	94.63 \pm 10.44

The tissues fixed in 10% formaldehyde was applied a paraffin wax embedding procedure. Sections of 4 μ m were cut from the obtained blocks and stained with H&E, phospho-tau and Bax primary antibodies for histopathological and immunohistochemical evaluation, respectively.

Hematoxylin-Eosin (H&E) staining

Sections were deparaffinized in xylene for 2x15 minutes. Then, sections passed through decreasing alcohol series were kept in hematoxylin staining solution for 6 minutes and washed in running water for 5 minutes. Sections taken in eosin staining solution were kept for 4 minutes and passed through a rapidly rising alcohol series. Sections cleaned in xylene for 2x15 minutes were closed with entellan. Micrographs of the preparations evaluated under the light microscope were taken (Zeiss Imager A2 Zen 3.0 software (Germany)).

Immunohistochemical staining

Placental sections obtained from paraffin blocks were deparaffinized in xylene for 2x15 minutes. Sections passed through decreasing series of ethyl alcohol were brought to distilled water and washed with phosphate buffer solution (PBS). Sections were then microwaved in EDTA buffer solution (pH: 8.0, catalog no: ab93680, Abcam, Cambridge, USA) for antigen retrieval. Sections cooled to room temperature were preserved in PBS solution. Sections were kept in hydrogen peroxide solution (Catalog No: TA-015-HP, Thermo Fischer, USA) to block endogenous peroxidase activity.

Ultra V Blocking solution (Catalog No: TA-015-UB, Thermo Fischer, USA) was applied to the sections that were taken back to PBS to prevent non-specific binding. The sections were then incubated in the refrigerator (+4 °C) overnight with phospho-tau (p-Tau S396, Thermo Fischer, USA) and Bax (sc- 20067 Santa Cruz, Italy) primary antibodies. The sections were then kept at room temperature, the sections were washed in PBS solution and biotinylated secondary antibody was applied. Sections washed with PBS solution were then kept in streptavidin peroxidase solution (catalog no: TS-015-HR, Thermo Fisher, USA). Sections washed in PBS were treated with diaminobenzidine (DAB) (catalog no: TA-001 HCX, Thermo Fischer, USA). Sections washed with PBS solution were treated with hematoxylin solution for 40 seconds and then rinsing to tap water for 5 minutes. Sections passed through increasing series of ethyl alcohol were covered with entellan. Micrographs of the preparations evaluated under the light microscope were taken. (Zeiss Imager A2 Zen 3.0 software (Germany)).

Statistical analysis

Shapiro-Wilk test was used to check the suitability of the data with normal distribution. Comparisons between control and patient groups were performed using the independent samples t-test. The $p < 0.05$ level was chosen for statistical significance during the analyses. Statistical analyzes were performed using Analyze-it for Microsoft Excel Method Comparison Edition (v30.2, Analyze-it Software Ltd., Leeds, UK).

Results

Histological results

When the sections of the control placentas were examined; Decidual cells were polygonal and small fibrinoid structures were detected in places. In the villi, the trophoblastic cells were round and normal. Mild dilatation and congestion were seen in blood vessels. Few syncytial knots were seen. In preeclampsia sections, fibrinoid tissue increase in root villi and hyalinized and necrotic areas in chorionic villi were detected. Intense inflammation and bleeding foci were detected in the intervillous area. Dilatation and intense congestion were observed in the blood vessels (Figure 1).

Phospho-Tau and Bax immunohistochemical results

In the control group sections, Bax immunoreactivity was generally negative in vascular structures, syncytiotrophoblasts, roots and floating villi, villous connective tissue and vascular endothelium. It was observed that Bax immunoreactivity was intense in the preeclampsia group compared with the control group. Bax expression was increased in floating villi, syncytiotrophoblasts, syncytial knots, and villous connective tissue (Figure 2,3).

Negative phospho-tau immunoreactivity was observed in control group sections, syncytiotrophoblasts, villous connective tissue cells, and endothelial cells. In the sections of the preeclampsia group, particularly intense phospho-tau expression was observed in villous connective tissue and syncytiotrophoblasts. phospho-tau immunoreactivity was negative in syncytial nodes (Figure 4,5).

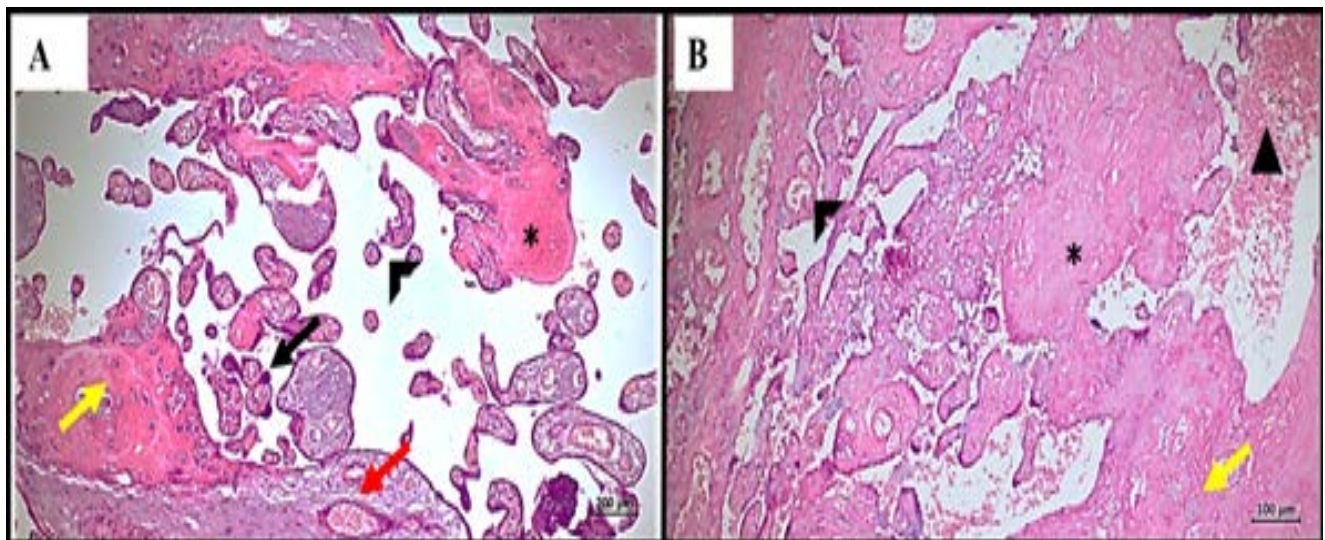


Figure 1. Control placenta (A), decidual cells are polygonal (black arrow), small fibrinoid (asterisk) structures, mild dilatation and congestion in blood vessels (red arrow), few syncytial knots (yellow arrow), round-shaped trophoblastic cells (arrowhead) in normal villi (H&E Bar: 200 μ m). Preeclampsia (B), fibrinoid tissue increase in root villi (asterisk), hyalinized and necrotic areas in chorionic villi (yellow arrow), intense inflammation and bleeding foci in the intervillous area (triangle), intense congestion (arrowhead) with dilatation of blood vessels (H&E Bar: 100 μ m).

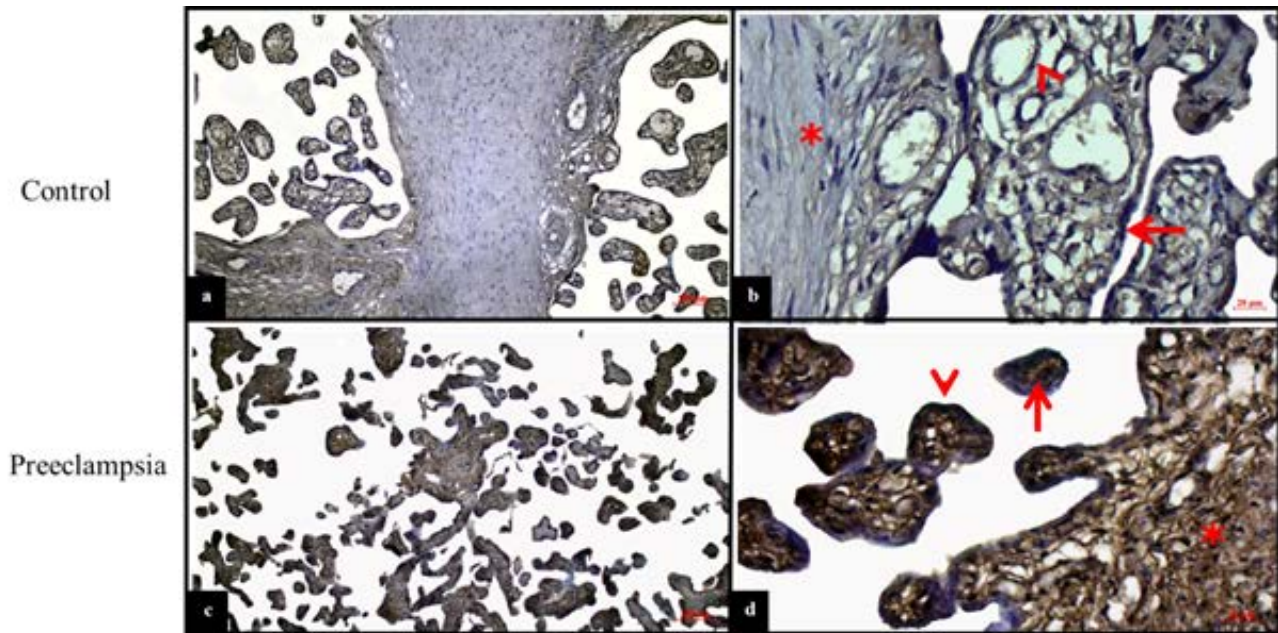


Figure 2. a; Control group, negative Bax expression (bar: 100 µm), b; Control group, negative Bax expression, villous connective tissue (*), vascular endothelium (>), villous trophoblasts (→) (bar: 20 µm), c; Preeclampsia group, intense Bax expression (bar: 100 µm), d; Preeclampsia group, intense Bax expression syncytial knots (→), syncytiotrophoblast (>), villous connective tissue (*) (bar: 20 µm).

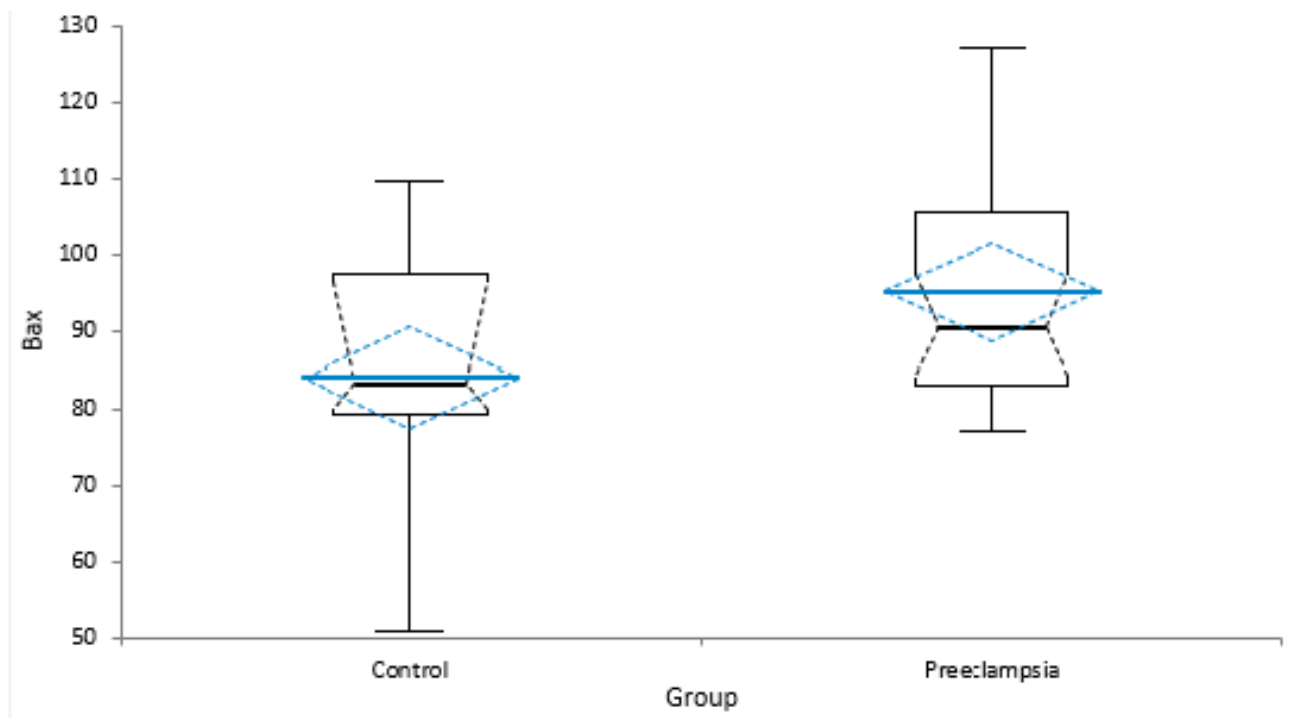


Figure 3. Bax expression in placentas of control and preeclamptic patients: The difference between control and preeclampsia placentas was statistically significant ($p < 0.05$).

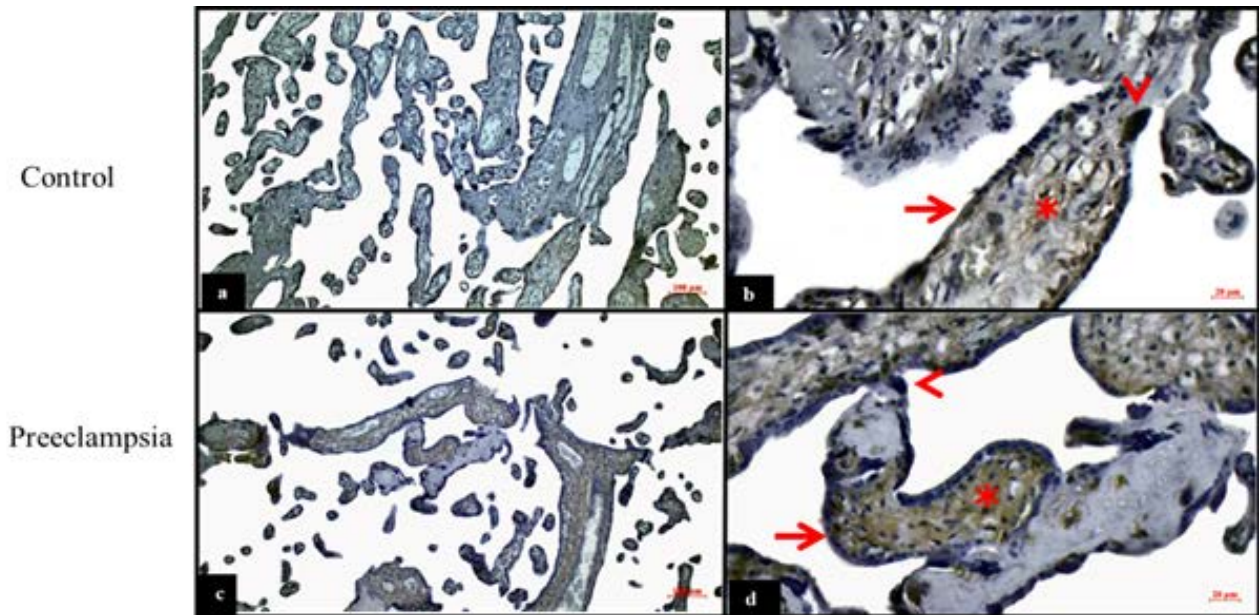


Figure 4. a; Control group, negative phospho-Tau expression (bar:100 μm), b; Control group, negative phospho-Tau expression (bar: 20 μm), villous connective tissue (*), syncytial knot (>), syncytiotrophoblast (→), c; Preeclampsia group intense phospho-Tau expression (bar: 100 μm), d; Preeclampsia group, intense phospho-Tau expression villous connective tissue (*), syncytial knot (>), syncytiotrophoblast (→) (bar: 20 μm).

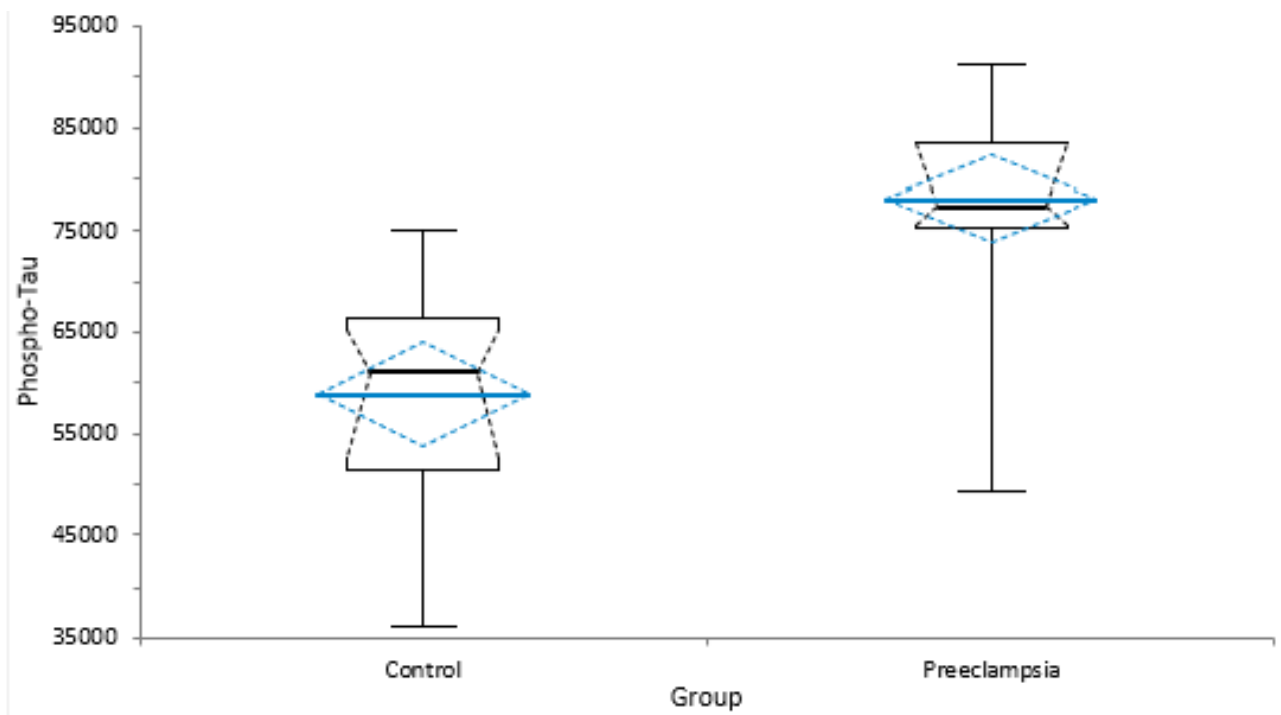


Figure 5. Phospho-Tau expression in placentas of control and preeclamptic patients: The difference between control and preeclampsia placentas was statistically significant ($p < 0.05$).

Discussion

PE is known that abnormal development and function of the placenta associated with abnormal invasion and remodeling of maternal uterine arteries by extravillous trophoblasts (19). In addition, angiogenic, apoptotic and epithelial mechanisms are thought to be effective in placental inadequacy (20). However, the pathological mechanism of PE is still not fully determined (21). Apoptosis plays a critical role in the physiology of the human placenta. Extreme placental apoptosis is a typical feature in PE (22).

In the study by L. Hecht et al., hypertrophic decidual vasculopathy, fullness of endothelial cells and damage to the epithelial integrity were detected in the placentas of pregnant women with preeclampsia. Large dilated arteries with mural fibrinoid necrosis and small arteries with medial hypertrophy have been described. In addition, all lesions were associated with loose clusters of small lymphocytes (23). In our study, in parallel with the literature, fibrinoid tissue increase in root villi, hyalinized and necrotic areas in chorionic villi, and bleeding foci with intense inflammation in the intervillous area were observed. Moreover dilatation and intense congestion were observed in the blood vessels (Figure 1).

A few studies have demonstrated defects in the vascular remodeling process in serious complications such as preeclampsia (24). It causes apoptosis due to complications of preeclampsia (13). Cell cycle dysregulation in preeclampsia leads to increased apoptosis. The role of increased apoptosis in placental pathology in PE is not clear but may inhibit the regeneration of syncytiotrophoblasts and may lead to syncytial degeneration. It may lead to the release of vasoactive or inflammatory factors into the maternal circulation (25). Bax is expressed in the villous trophoblast and the cytoplasm of cytotrophoblast in the first trimester and in the syncytiotrophoblast and villous trophoblast in the third trimester (26).

In the study by Sharp et al, increased Bax expression was observed in preeclamptic placentas compared with normal term placentas. It has been stated that Bax is expressed in syncytiotrophoblast, cytotrophoblast and occasionally stromal cytoplasm in normal and PE placental tissue, however apoptosis is reportedly increased particularly in locations where trophoblast damage has occurred (25).

In a study evaluating Bax expression in pathological placentas during pregnancy, it was found that Bax immunopositivity increased in the extravillous trophoblasts of the preeclamptic placenta in the third trimester (27). In a prior study, the preeclampsia group's decidua cells, root villi, syncytial nodes, and vascular endothelium had higher levels of Bax protein expression than the control group's (28). Similar to this, in our current investigation, the Bax immune reactivity was higher in the preeclampsia group than in the control group in floating villi, syncytiotrophoblast, syncytial nodes, and villous connective tissue.

Result of a study on relation of tau and preeclampsia showed that tau expression was significantly decreased in

the preeclampsia group (29). In a study conducted by Liu et al. on the disruption of the 14-3-3 tau gene in preeclamptic placentas, it was reported that the 14-3-3 tau expression in the PE group was significantly decreased than in the control group (30). In a study investigated Bax and tau proteins in preeclamptic placentas, they stated that the separation of tau protein and Bax protein is via 14-3-3 zeta phosphorylation. In addition, in their analysis, they stated that tau protein decreased as a result of this separation and the 14-3-3 zeta phosphorylation expression level increased in preeclamptic placentas (31). In this case, we would like to point out that the decrease in the tau protein level and the increase in the phospho-tau level are associated with the increase in apoptosis in PE. The immunoreactivity of the 14-3-3 zeta phosphorylation protein increased in the preeclamptic group and was especially evident in the syncytiotrophoblasts and perivascular cells in the villous nucleus (31). Our results showed that phospho-tau expression in preeclampsia group was importantly increase than control group. A significant increase in phospho-tau expression was observed in the connective tissue cells and syncytiotrophoblasts.

It has been noted that the expression level of p-Tau in the blood is increased especially in some diseases (17). It is known that the most important reason in the pathogenesis of preeclampsia is endothelial dysfunction. In addition, placental disorder in preeclampsia is another important factor affecting the development of preeclampsia (17). Considering these two reasons together, it is consistent with the literature that p-tau is more highly expressed in villous connective tissue and syncytiotrophoblasts that form during placentation. In addition, phospho-tau expression was intensely observed in connective tissue cells located in intervillous areas (Figure 4). According to the results of a study, it was stated that there is a decrease in 14-3-3 tau expression in preeclamptic placentas and an increase in phospho-tau, and this may increase apoptosis in cells and lead to an increase in the level of placental cellular debris spilled into the maternal blood circulation (30). Preeclamptic pregnant women have a higher concentration of syncytiotrophoblast microvillous membrane (STBM) fragments in their blood circulation compared with pregnant women without complications. It has been reported that STBMs lead to vascular endothelial dysfunction of preeclamptic pregnant women. Placental factors that seek to increase shedding of STBMs into the maternal blood circulation may caused to this, including placental secreted proteins and perhaps 14-3-3 proteins (32). PE placentas are likely to have increased apoptotic expression, which has been confirmed in many studies (33,34).

Conclusion

In conclusion, preeclampsia is a critical disease for both maternal and fetal health. Intense apoptosis of the placenta is observed in preeclampsia. We have investigated the presence of these proteins in preeclampsia apoptosis because

phospho-tau and Bax proteins affects many apoptosis mechanisms. The results of our current experiment indicated that phospho-tau and Bax protein is effective in in the apoptosis pathway of the preeclamptic placenta. However, to completely comprehend the apoptotic process in preeclampsia, we think that further molecular research and pathway of apoptosis investigate are required.

Ethical Approval: This study was carried out in accordance with the rules of research and publication ethics. The study was approved by the Dicle University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee, numbered 2023/147.

Author Contributions:

Concept: S.K., F.A., H.A., E.D.

Literature Review: S.K., H.A.

Design : S.K., F.A., H.A., E.A., E.D.

Data acquisition: S.K., F.A., H.A.

Analysis and interpretation: S.K., F.A.

Writing manuscript: S.K.

Critical revision of manuscript: E.A., E.D.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.





References

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–7.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24–43.
- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9.
- Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina E V., Callaghan WM, Bateman BT. Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999-2008*. *Crit Care Med.* 2013;41(8):1844–52.
- Kuklina E V., Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstetrics and gynecology.* 2009;113(6):1299–306.
- Gathiram P, Moodley J. pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular J. of Africa.* 2016;27(2):71–8.
- Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1102–13.
- Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094–112.
- Lyll F. The Human Placental Bed Revisited. *Placenta.* 2002;23(8–9):555–62.
- Vanwijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res.* 2000;47(1):38–48.
- Mohammadpour-Gharehbagh A, jahantigh D, Eskandari M, Sadegh MH, Nematollahi MH, Rezaei M, et al. Genetic and epigenetic analysis of the BAX and BCL2 in the placenta of pregnant women complicated by preeclampsia. *Apoptosis.* 2019;24(3–4):301–11.
- Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(2):131–8.
- Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):158–66.
- Situmorang PC, Ilyas S. Study of Preeclampsia in Placenta, Kidney, and Hepatic Diseases. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2018;11(11):21–8.
- Chen Y, Xue F, Han C, Yang H, Han L, Li K, et al. Ferulic acid ameliorated placental inflammation and apoptosis in rat with preeclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(6):524–30.
- Nomura M, Shimizu S, Sugiyama T, Narita M, Ito T, Matsuda H, et al. 14-3-3 Interacts Directly with and Negatively Regulates Pro-apoptotic Bax. *Journal of Biological Chemistry.* 2003;278(3):2058–65.
- Rosenquist M. 14-3-3 proteins in apoptosis. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(4):403–8.
- Tsuruta F, Sunayama J, Mori Y, Hattori S, Shimizu S, Tsujimoto Y, et al. JNK promotes Bax translocation to mitochondria through phosphorylation of 14-3-3 proteins. *EMBO Journal.* 2004;23(8):1889–99.
- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *The Lancet.* 2001;357(9249):53–6.
- Sharp AN, Heazell AEP, Crocker IP, Mor G. Placental Apoptosis in Health and Disease. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2010;64(3):159–69.
- Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010;39(5):510–8.
- Sgarbosa F, Barbisan LF, Brasil MAM, Costa E, Calderon IMP, Gonçalves CR, et al. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(2):143–9.
- Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta.* 2016;42:37–43.
- Costa E, Cunha Castro DA, Popek E, Cunha D, Ec C, Abnormalities PE, et al. Abnormalities of placenta implantation. *APMIS.* 2018;126(7):613–20.
- Sharp AN, Heazell AEP, Baczyk D, Dunk CE, Lacey HA, Jones CJP, et al. Preeclampsia Is Associated with Alterations in the p53-Pathway in Villous Trophoblast. *PLoS One.* 2014;9(1):87621.
- Daher S, Guimarães AJ, Mattar R, Ishigai MMS, Barreiro EG, Bevilacqua EB. Bcl-2 and Bax expressions in pre-term, term and post-term placentas. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(2):172–8.
- Cobellis L, De Falco M, Torella M, Trabucco E, Caprio F, Federico E, et al. Modulation of Bax Expression in Physiological and Pathological Human Placentas Throughout Pregnancy. *In Vivo (Brooklyn)* 2007;21(5):777–83.
- Gokalp-Ozkorkmaz E, Asir F, Basaran SO, Agacayak E, Sahin F, Kaya S, et al. Examination of Bcl-2 and Bax Protein Levels for Determining the Apoptotic Changes in Placentas with Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Proceedings* 2018;2(25):1548.
- Twohig D, Nielsen HM. α -synuclein in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1).
- Liu H, Tang Y, Liu X, Zhou Q, Xiao X, Lan F, et al. 14-3-3 tau (YWHAQ) gene promoter hypermethylation in human placenta of preeclampsia. *Placenta.* 2014;35(12):981–8.

31. Park JK, Kang MY, Kim YH, Jo HC, Shin JK, Choi WJ, et al. PKC delta in preeclamptic placentas promotes Bax dissociation from 14-3-3 zeta through 14-3-3 zeta phosphorylation. *Placenta*. 2008;29(7):584–92.
32. Knight M, Redman CWG, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *BJOG*. 1998;105(6):632–40.
33. Machaalani R, Makris A, Thornton C, Hennessy A. Vascular endothelial growth factor receptor 1 (Flt1) and apoptosis in the preeclamptic placenta and effects of in vivo anti-hypertensive exposure. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(4):361–73.
34. Raguema N, Moustadraf S, Bertagnolli M. Immune and Apoptosis Mechanisms Regulating Placental Development and Vascularization in Preeclampsia. *Front Physiol*. 2020;11:11:98.

Microorganisms Isolated from Respiratory Intensive Care Unit and the Change of Antibiotic Resistance Status By Years And Its Effect On Mortality

Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Durumlarının Yıllara Göre Değişimi ve Mortaliteye Etkisi

Hamdiye TURAN¹ , Cengizhan SEZGİ² , Abdurrahman ABAKAY³ , Abdullah Cetin TANRIKULU⁴ 

¹Harran University Faculty of Medicine Chest Diseases Department, Sanlıurfa, TÜRKİYE

²Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases Gaziantep, TÜRKİYE

³Private Diyarlife Dagkapi Hospital Chest Diseases Clinic, Diyarbakir, TÜRKİYE

⁴Private Sultan Hospital, Diyarbakir, TÜRKİYE

Abstract

Background: Intensive care units (ICU) are multidisciplinary departments where patients with life-threatening diseases, major surgical interventions, respiratory failure, coma condition, hemodynamic insufficiency, and ≥ 1 organ failure are admitted for relevant diagnoses and treatment. The present study sought to investigate pathogens causing infections in patients admitted to our respiratory ICU and their antibiotic resistance patterns.

Materials and Methods: The antibiogram results and clinical data of all patient samples submitted between January 1, 2008, and December 31, 2010, were retrospectively reviewed. Ethics committee approval was obtained from Dicle University Faculty of Medicine.

Results: In total, 248 patients with 561 culture results were included in the study. Microbial growth was detected in the following samples: blood, 336 (59.9%); deep tracheal aspirate, 104 (18.6%); urine, 89 (15.9%); wound drain, 12 (2.1%); central venous catheter liquid, 7 (1.3%); phlegm, 10 (1.8%); Foley tip liquid, 1 (0.2%); and pleural effusion, and 1 (0.2%). Rapid growth was most frequently noted in the cultures of coagulase-negative staphylococci (25.3%), *Acinetobacter* spp. (23.1%), and *Escherichia coli* (12.6%).

Conclusions: the present study revealed microorganisms' resistance profiles similar to those of other relevant studies. The study provides important insights into the selection of empiric antibiotic therapy for patients admitted in intensive care unit.

Key Words: Respiratory intensive care unit, Intensive care infections, Antibiotic resistance, Antibiotic susceptibility

Öz

Amaç: Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), yaşamı tehdit eden hastalıkları, büyük cerrahi girişimleri, solunum yetmezliği, koma durumu, hemodinamik yetmezliği ve ≥ 1 organ yetmezliği olan hastaların ilgili tanı ve tedavi için kabul edildiği multidisipliner bölümlerdir. Bu çalışma, solunum yoğun bakım ünitemize kabul edilen hastalarda enfeksiyonlara neden olan patojenleri ve antibiyotik direnç modellerini araştırmayı amaçladı.

Materyal ve Metod: 1 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında sunulan tüm hasta örneklerinin antibiyogram sonuçları ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alındı.

Bulgular: Toplamda 561 kültür sonucu olan 248 hasta çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki örneklerde mikrobiyal üreme tespit edildi: kan, 336 (%59,9); derin trakeal aspirasyon, 104 (%18,6); idrar, 89 (%15,9); yara drenajı, 12 (%2,1); santral venöz kateter sıvısı, 7 (%1,3); balgam, 10 (%1,8); Foley uçlu sıvı, 1 (%0,2); ve plevral efüzyon ve 1 (%0,2).

Hızlı üreme en sık olarak koagülaz negatif stafilocok (%25,3), *Acinetobacter* spp. (%23,1) ve *Escherichia coli* (%12,6).

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma mikroorganizmaların direnç profillerini ilgili diğer çalışmalara benzer şekilde ortaya koymuştur. Çalışma, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar için ampirik antibiyotik tedavisinin seçimine ilişkin önemli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Solunum yoğun bakım ünitesi, Yoğun bakım enfeksiyonları, Antibiyotik direnci, Antibiyotik duyarlılığı

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Hamdiye TURAN

Harran University Faculty Of Medicine
Chest Diseases Department, Sanlıurfa,
63000, TÜRKİYE

E-mail: dr_hamdiyeturan@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 14.04.2023

Accepted / Kabul tarihi: 31.07.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1281480

Introduction

Intensive care units (ICU) are multidisciplinary departments where patients with life-threatening diseases, major surgical interventions, respiratory failure, coma condition, hemodynamic insufficiency, and ≥ 1 organ failure are admitted for relevant diagnoses and treatment. Although the patients admitted to ICUs (5%–10%) constitute only a small group of all the inpatients, 25% of the cases of nosocomial infections and approximately 45% of all cases of nosocomial bacteremia and pneumonia are associated with ICU admission. All of the study show that the average duration of ICU stay is 39.7 days (1-2-5-7-8-9). The prevalence of nosocomial infections in the ICU is 5–10 times higher than that of other surgical and internal medicine wards. (1-2)

The empirical use of antibiotics can be associated with cross-drug reactions, colonization, superinfection caused by opportunistic pathogens, and drug-resistant infections. Infections caused by antibiotic-resistant microorganisms not only increase the morbidity and mortality rates but also are associated with prolonged hospitalization, increased financial burden, and various health complications (3-4)

Although Gram-positive bacteria are more common in hospital infections (HE) today, Gram-negative bacteria continue to be important. As Gram-negative bacteria develop resistance to antibiotics, the importance of HE caused by them increases and the treatment of these infections with existing antibiotics becomes difficult (5-6). Multi-drug resistance (MDR) becomes more important in NI, especially in intensive care units, as the use of high-dose, broad-spectrum parenteral antibiotics is required. Infections caused by a resistant bacteria cause increased mortality, prolonged hospital stay and increased cost. In general, infections that occur within 48–72 hours of hospital admission and within 10 days of discharge are considered hospital-acquired (8).

In this study, we examined the pathogens causing infection and their antibiotic resistance patterns in patients hospitalized in our respiratory intensive care unit during January 2008 and December 2010. Thus, we tried to establish the surveillance of our intensive care unit.

Materials and Methods

This study included patients who were admitted to the Respiratory Intensive Care Unit of Chest Diseases Department, Dicle University Faculty of Medicine, Turkey, between January 2008 and December 2010 and exhibited positive culture results of their samples. Ethics committee approval was obtained from Dicle University Faculty of Medicine. Patient data were retrieved by reviewing the patients' files and medical records. Data on age, sex, isolated microorganism species, antibiotic susceptibility, infection/colonization foci, duration of ICU stay, diagnoses, antibiotics administered, and patient outcomes (alive/dead)

were collected using patient record forms prepared for the purpose of this study.

Bedside blood samples (8–10 ml) were collected from both arms of the patients. The blood samples were collected in BD BACTEC plus + Aerobic/F 30-ml blood culture tubes and sent to the laboratory without delay. The samples were cultured using BACTEC 9240 or BACTEC 9120 devices. The incubation period lasted a maximum of 7 days. The tubes with positive growth signal were removed from the device, and the culture was inoculated onto eosin–methylene blue (EMB) agar, blood agar, and Sabouraud dextrose agar (SDA) media. The respiratory tract samples were carefully collected into deep tracheal aspirate (DTA) sample tubes while maintaining sterilized conditions to avoid contamination. Urine samples were collected from the patients' existing Foley catheters with due care to maintain sterilized conditions in sterile disposable injectors. Furthermore, wound swabs were collected with sterile swabs and cultured directly using EMB agar, blood agar, and SDA growth media. All growth media were maintained in an incubator (Bimderz® or Heraew®) at 35°C for 18–24 h. Subsequently, antibiogram was generated for microorganism colonies using the Phoenix 100 device.

The exclusion criteria for culture results are mentioned below.

1. Culture results that were not compatible with the clinical and laboratory results of the patient were excluded from the study.
2. If blood samples collected simultaneously from both arms were positive, only one was considered to avoid duplication.
3. If the antibiogram patterns of the same pathogens that showed positive results in two different cultures (e.g., blood and tracheal aspirate) were also the same, only the result that clinically suggested the focus of infection was included in the study.
4. If the culture results of blood samples collected from both arms were positive for different factors and were not compatible with the clinic findings, the results were excluded from the study.

Statistical analysis

Descriptive statistics for continuous variables were expressed as means and standard deviations. The intermittent variables were converted into cross-tables and analyzed using Fisher's exact and Pearson's chi-square tests. The normal distribution of the study data was assessed using Kolmogorov–Smirnov test. The mean values of the variables were analyzed using Student's *t*-test. Bidirectional hypotheses were used, and a *p*-value of < 0.05 was considered statistically significant. The IBM Statistical Package for the Social Sciences Ver. 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software was used for statistical analyses.

Results

A total of 2,028 patients were admitted to the Respiratory Intensive Care Units (ICU) of Dicle University Education and Research Hospital between January 1, 2008, and December 31, 2010. This study included a total of 746 positive culture results obtained from 248 patients using their samples collected during hospitalization and the period of elevated infection markers. In total, 64 positive culture results were excluded from this study because of the fact that the microorganisms cultured were incompatible with the clinical findings of the patient. Only one of the simultaneous blood culture results was included in the study because 97 positive culture results were based on the samples collected from both arms. Furthermore, owing to the lack of antibiogram data, culture samples from 24 patients were excluded from this study. Thus, a total of 185 samples were excluded from the study. Finally, a total of 561 culture samples obtained from 248 patients were included in this study.

Within 48 h, growth was detected in the culture results of 5 out of 248 patients but not in the results of the remaining 243 patients. Upon a review of these samples, five culture results of these five patients suggested community-acquired infection. Infections in the other 243 patients met the criteria for HAIs (patients were referred to our hospital after they were hospitalized in another institute; infections occurred during the patients' stay in our respiratory ICU). Thus, the rates of community-acquired infections and HAIs were 2% and 98%, respectively.

The participants included in the study comprised 147 men (59.2%) and 101 women (40.8%). No significant differences were noted in terms of patient sex ($p=0.30$). The mean age of patients who were followed up in respiratory ICU during the 3-year period was 63.56 ± 19.930 years. The analysis of the association between age and mortality indicated that the mean age of dead patients was 66.29 ± 18.03 years,

whereas that of the survivors was 59.83 ± 21.79 years. A statistically significant relationship was detected between the patients' age and mortality. Mortality increased with increasing age ($p=0.016$).

No statistically significant difference was noted between male and female patients in terms of mortality ($p=0.30$). The mean duration of ICU stay was 23.95 ± 22.95 days. Year-wise analysis revealed that the mean durations of hospital stay for 2008, 2009, and 2010 were 24.55 ± 22.94 , 19.66 ± 16.99 , and 29.40 ± 28.78 days, respectively. Separate analysis of the duration of hospital stay per year showed a significant difference in the duration of hospital stay between 2009 and 2010 ($p<0.05$). The mean duration of hospital stay for female and male patients was 23.86 ± 21.927 and 24.11 ± 23.800 days, respectively. Male patients had longer durations of hospital stay than female patients, and the difference was statistically significant ($p=0.013$). The mean durations of ICU stay of the dead and discharged patients were 24.11 ± 23.79 and 23.73 ± 21.85 days, respectively. There was no statistically significant difference in the mean duration of stay ICU between the dead and discharged patients ($p=0.89$).

The analysis of the data of inpatients according to year revealed a significant increase in the rate of respiratory ICU admission of women ($p=0.013$). The mortality rate was 57.7% (143 patients), whereas 42.3% (105 patients) patients were discharged from the ICU after full recovery ($p>0.05$).

The analysis of the association between mortality and patient sex showed that the mortality rates in female and male patients were 57.7% and 60.5%, respectively ($p>0.05$) and there was no statistically significant difference in mortality rates according to years ($p=0.83$).

Pneumonia was the most common reason for ICU admission (55.6%). Sepsis was the most common cause of death in the ICU (30.2%) (Table 1).

Table 1. Diagnosis at admission (the share of sub-crimes in disease percentages is given)

Diagnosis	Number	Percentage (%)
Pneumonia and comorbid diseases	134	55.6
Pneumonia	35	14.1
Pneumonia+Sepsis	41	16.5
Pneumonia+Neurological diseases	26	10.5
PE+Pneumonia	9	3.6
Pneumonia+ARDS	8	3.3
COPD+Pneumonia	15	6
Sepsis	85	34.3
Sepsis	48	19.4
Sepsis+MODS	11	4.5
COPD+Sepsis	15	6
Urosepsis	2	0.8
Sepsis+TB	2	0.8
Sepsis+ILD	2	0.8
COPD attack	5	2
Others	12	4.8
Total	248	100

MODS, multiorgan dysfunction syndrome; PE, pulmonary embolism; ILD, interstitial lung disease; Tb, tuberculosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disorder.

Microbial growth was detected in the following samples: blood, 336 (59.9%); DTA, 104 (18.6%); urine, 89 (15.9%); wound drain, 12 (2.1%); phlegm, 10 (1.8%); central venous pressure catheter liquid, 7 (1.3%); Foley tip liquid, 1 (0.2%); and pleural effusion, 1 (0.2%).

The number of positive culture results was 173 in 2008, 221 in 2009, and 166 in 2010. There was no statistical difference between the samples collected according to years and microorganisms cultured ($p=0.10$). Most frequent growth in blood culture was noted for CoNS. Year-wise analysis also indicated that CoNS showed the most fre-

quent growth. These were for CoNS (25.3%), *Acinetobacter* spp. (23.1%), and *E. coli* (12.6%) in this order (Table 2). The analysis of pathogen distribution according to year indicated that the most frequent growth in urine was noted for *E. coli*. Considering the 3-year period, the most frequent growth was also noted for *E. coli* (in 30 patients). The most frequent growth in DTA and phlegm samples obtained from the lower respiratory tract was noted for *Acinetobacter baumannii*, which was followed by that for *Pseudomonas* spp. (13%). *S. aureus* was the third most frequently present microorganism (6.14%).

Table 2. Microorganisms and their cultures from different samples according to years

Microorganisms	Year	Blood	Urine	DTA	Catheter	Wound drain	Foley	Phlegm	Total
<i>Acinetobacter</i> spp.	2008	20	2	21	1	1			45
	2009	18	5	19	1	2			45
	2010	19	4	15	2	0			40
	Total	57	11	55	4	3			130
<i>Pseudomonas</i> spp.	2008	0	0	1	0	0		3	4
	2009	5	0	8	1	2		2	19
	2010	3	5	1	0	1		0	10
	Total	8	5	10	1	3		5	33
<i>Staphylococci</i>	2008	12		5	1	0	0	0	18
	2009	11		0	1	0	1	1	13
	2010	14		1	0	2	0	0	17
	Total	27		6	2	2	1	1	38
Escherichia Coli	2008	10	8	8		1			27
	2009	9	16	2		0			27
	2010	9	6	2		0			17
	Total	28	30	12		1			71
<i>Coagulase Negative Staphylococcus</i>	2008	44	0	1	0				45
	2009	57	1	1	1				60
	2010	35	1	1	0				37
	Total	136	2	3	1				142
<i>Enterococci</i>	2008	6	0						6
	2009	11	1						12
	2010	14	4						18
	Total	31	5						36
<i>Klebsiella</i> spp.	2008	6	0						6
	2009	11	1						12
	2010	14	4						18
	Total	31	5						36
<i>Enterobacter</i> spp.	2008	0	1	0					1
	2009	1	2	1					4
	2010	4	0	0					4
	Total	5	3	1					9
Others	2008	1	0	0		0		0	1
	2009	3	2	3		2		1	11
	2010	3	0	2		0		0	5
	Total	7	2	5		2		1	17
<i>Candida</i> spp.	2008	4	4			0		1	9
	2009	12	5			1		0	18
	2010	5	10			0		0	15
	Total	21	19			1		1	42
<i>Streptococci</i>	2008	3		1				0	4
	2009	2		0				0	2
	2010	2		0				1	3
	Total	7		1				1	9

The analysis of microbial growth according to year indicated a decrease in the growth of *Acinetobacter* spp.,

coagulase-negative staphylococci (CoNS), *E. coli*, and *S. aureus*. However, the growth of *Candida* and enterococci was increased ($p=0.013$). (Figure 1)

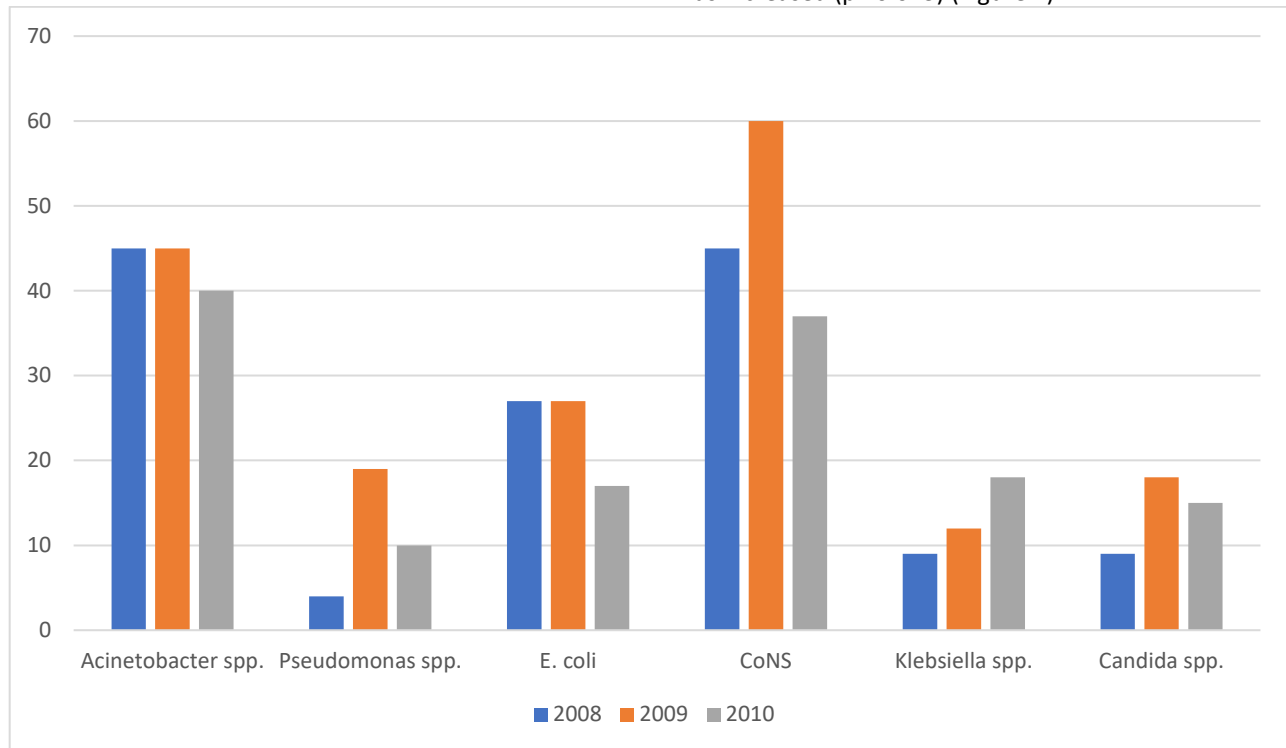


Figure 1. Percentage of microbial growth according to year

Year-wise drug susceptibility analysis revealed an increased amikacin resistance of *Acinetobacter* spp. Colistin susceptibility in 2008, 2009, and 2010 was 100%, 86%, and 96%, respectively. There was a rapid increase in the resistance of *Acinetobacter* spp. to cefoperazone/sulbactam according to year ($p=0.016$). Although CoNS and *S. aureus* remained susceptible to vancomycin, methicillin resistance remained prominent. All *Staphylococci* were susceptible to linezolid. *E. coli* remained susceptible to amikacin, imipenem, and meropenem for the 3 years; however, it showed resistance to ceftazidime and piperacillin–tazobactam. *Pseudomonas* spp. showed increased resistance to carbapenems.

Discussion

This study included patients who were admitted to the Respiratory Intensive Care Unit of Chest Diseases Department, Dicle University Faculty of Medicine, Turkey, between January 2008 and December 2010 and exhibited positive culture results of their samples. In total, 248 patients with 561 culture results were included in the study. Microbial growth was detected in the following samples: blood, 336 (59.9%); deep tracheal aspirate, 104 (18.6%); urine, 89 (15.9%); wound drain, 12 (2.1%); central venous catheter liquid, 7 (1.3%); phlegm, 10 (1.8%); Foley tip liquid, 1 (0.2%); and pleural effusion, and 1 (0.2%). Rapid growth was most frequently noted in the cultures of coagulase-negative staphylococci (25.3%), *Acinetobacter* spp.

(23.1%), and *Escherichia coli* (12.6%). The present study revealed microorganisms' resistance profiles similar to those of other relevant studies. The study provides important insights into the selection of empiric antibiotic therapy for patients admitted in intensive care unit.

Owing to the advanced medical technology and intensive care services nowadays, many patients survive despite having previously fatal diseases. The factors that account for infection in Intensive Care Units (ICUs) include severe comorbidities, multiple diseases, complications, immune disorders, type of ICU where the patient is followed up, treatment, and invasive interventions. The patients admitted to ICUs may undergo diagnostic and treatment procedures for improved chances of survival. These procedures can be invasive; some of these procedures include mechanical ventilation, urinary catheterization, intravascular treatment, and cardiovascular monitoring, which increase patients' susceptibility to infections. In addition, the use of antacids, H₂-receptor antagonists, and immunosuppressive therapies increase metabolic requirements and total parenteral nutrition provided to avoid malnutrition significantly affect host defenses (5 -6.). Inadequate/compromised defense mechanisms may lead to a rapid host colonization of nosocomial pathogens (5).

HAIs (patients were referred to our hospital after they were hospitalized in another institute; infections occurred during the patients' stay in our respiratory ICU) that are followed up in the ICU manifest in the form of pneumonia,

sepsis, surgical wound infection, and catheter infection. The European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) (7.) study reported the distribution of infection in general intensive care by order of frequency, which is as follows: Pneumonia (44.8%), lower respiratory tract infection (17.8%), urinary tract infection (17.6%), bacteremia (12%), and surgical wound infection (6.9%). HAI surveillance report published in the United States (National Nosocomial Infections Surveillance [NNIS] (8) in 1999 stated that the urinary tract infections (31%) were the most prevalent, followed by pneumonia (27%) and primary bloodstream infections (19%). However, very few studies have been conducted in the setting of respiratory ICU (10-11-12). In the present study, the most common causes of infection were pneumonia (49.9%), primary bloodstream infection (19.5%), and COPD (14%). The fact that the most frequent focus of infection was the lower respiratory tract in our ICU is consistent with the findings reported in the relevant literature. As expected, the prevalence of lower respiratory tract infections was higher in the present study than in other studies as the present study was conducted in the respiratory ICU of the chest diseases department. A Turkish study conducted by Uzun et al. reported that microbial growth was most frequent in the cultures of the respiratory tract samples (45.9%) in a respiratory ICU, followed by in those of blood samples (37.6%) (10-11). Dundar et al. elucidated that the culture samples taken in the ICU that showed the most frequent microorganism growth were obtained from the respiratory system (40%), blood-catheter (23%), urogenital system (15%), and skin-soft tissue samples (14%) (12). In the present study, the distribution of pathogens according to culture samples was as follows: 59.9% in blood samples, 20.4% in respiratory samples, 15.9% in urine samples, and 2.1% in wound drain samples. There may be several reasons associated with the lower rate of respiratory tract samples in total growth. The most important reason is that samples from the lower respiratory tract were not collected from intubated patients because of the well-known restrictions (expectoration of non-intubated patients). Previous studies that investigated the relationship between age and nosocomial infection risk and mortality reported inconsistent results. (13) Miller and Aube reported a direct proportional relationship between age and mortality (14-15). In the present study, the risk of mortality increased with increasing age ($p < 0.05$). There was no significant difference in the duration of hospital stay and mortality of patients between the periods 2008–2009 and 2008–2010 ($p > 0.05$). Nevertheless, there was a significant difference in the duration of hospital stay of the patients when considering the 2009–2010 period ($p < 0.05$). In 2010, patients stayed for a long duration in the respiratory ICU. As the duration of ICU stay increases, the risk of infection increases and, in turn, infection significantly increases the duration of hospital stay (11 – 16). In a study by Aygen et al., the risk of HAIs increased as the duration of hospital

stay in nosocomial infections increased (5). In the present study, the prolonged hospital stay was associated with the risk of HAIs in patients with comorbidities and the incidences of *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., and *S. aureus* infections were increased.

Co NS represented the most common pathogen in the present study (40.5%), followed by *Acinetobacter* spp. (17%), *Enterococcus* spp. (9.2%), *E. coli* (8.35%), and *S. aureus* (8.0%). Although the abovementioned results are consistent with those of the US NNIS report, *Acinetobacter* spp. was the second most common microorganism in the present study and grew in blood culture, which was not the case in the NNIS study. The frequency of growth of *Acinetobacter* in blood cultures in the present study was similar to that reported by Cetin et al. The number of *Acinetobacter* growths in blood culture was 336 (59.9%) in our study (17). Trouillet et al. conducted a study on ventilator-associated pneumonia and reported that the frequency of *P. aeruginosa* and *S. aureus* was 15.9% and 21.3%, respectively. *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *A. baumannii* were isolated at 33.9%, 15.9%, and 12.6% in a study conducted by Rello et al. on pneumonia-associated factors in the ICU (18). Namiduru et al. evaluated patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) and identified the causative factors as *P. aeruginosa* (33.9%) in addition to *S. aureus* (30%) and *A. baumannii* (22%) (19). A study by Sevinç et al. reported that *P. aeruginosa* (36%), *Acinetobacter* (22.8%), and *S. aureus* (16.8%) were the most common microorganisms associated with hospital-acquired pneumonia (28%) (20). Cetin et al. reported that the most prevalent microorganism that grew in tracheal aspirate was *A. baumannii*, followed by *P. aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* (21). In the present study, the pathogens that grew in the samples from the lower respiratory tract were *Acinetobacter* spp. (48.2%), *Pseudomonas* spp. (13.1%), *E. coli* (10.5%), and *Klebsiella* spp. (10.5%). The most prevalent microorganism was *Acinetobacter* spp., which was the most common cause of the HAIs. These results suggested that the healthcare professionals who were instrumental in patient-to-patient transmission failed to maintain the simplest hand-washing behavior to protect the patients against HAIs.

The antibiotic resistance rates are increasing among pathogens that cause HAIs (22-23-24).

Resistance data are important to inform treatment policies for ICU interventions (6). The most important factor that determines treatment success in HAIs is the timely initiation of adequate and appropriate antimicrobial therapy (24). Inappropriate, frequent, and prolonged use of broad-spectrum antibiotics may lead to an increased number of resistant microorganisms. HAIs caused by resistant gram-negative microorganisms are one of the most important problems encountered in ICUs. Kollef et al. (25)

) reported that a mortality rate of 12.2% based on the use of appropriate antibiotic therapy increased to 52.1% with inappropriate antibiotic use in the ICU (25). *Acinetobacter*

spp. and *Pseudomonas* spp., which are capable of developing MDR, can cause life-threatening infections. Some alternative methods used in the treatment of the abovementioned infections include a high dose of drugs, long-term infusion, and reuse of routine/traditional antibiotics. Colistin (polymyxin E) is one of the routine antibiotics that has been associated with new uses. A Palestinian study reported a high level of colistin resistance of *Acinetobacter* spp. (26). In the present study, the resistance of *Acinetobacter* spp. to amikacin, imipenem, meropenem, ceftazidime, piperacillin–tazobactam, levofloxacin, colistin was 70%, 85.3%, 86.0%, 98.4%, 97.6%, 81.3%, 94.8%, and 40.8%, respectively. In the present study, carbapenem resistance was high for *Acinetobacter* spp. We believe that the reason for this high resistance may be associated with the fact that the patients admitted to our respiratory ICU were chronic patients who were hospitalized in the chest disease or other wards within the past 3 months of study commencement and/or received antibiotic therapy in during this period.

Although NNIS identified *C. albicans* as the most prevalent pathogen in urinary tract infections, Cetin et al. suggested *E. coli*, followed by *Candida* spp. (8 -15). In the present study, the most common pathogens of the urinary tract were *E. coli* (33.7%), *Candida* spp. (21.3%), *Klebsiella* spp. (13.4%), and *Acinetobacter* spp. (12.3%). Year-wise analysis of the microorganisms cultured indicated no significant difference in terms of the sample locations ($p>0.05$).

The antibiotic resistance rate of *Pseudomonas* has been increasing over the past two decades. In a study by Trouillet et al., the prevalence of resistant *P. aeruginosa* was reported to be 17.7% for imipenem, 27.3% for quinolones, and 26.4% for third-generation cephalosporins (including ceftazidime) (18). The NNIS study reported the prevalence of imipenem-resistant *P. aeruginosa* to be 32% in patients admitted to ICUs. (8). Aksaray et al. stated that imipenem resistance was 52% in their study (27). In the present study, this rate was gradually increasing. Uzun et al. reported the meropenem resistance to be 63.3% and piperacillin–tazobactam resistance to be 83.3%. (10). Although several studies have identified *P. aeruginosa* as one of the most common pathogens of the lower respiratory tract, this microorganism was detected in only 10 tracheal aspirate and 5 phlegm samples, which varied from the findings of relevant studies. In the present study, the resistance against amikacin, carbapenem, ceftazidime, and piperacillin–tazobactam was 25.8%, 56.2%, 59.3%, and 59.3%, respectively. The results of the present study indicated high β -lactam resistance in the *Pseudomonas* strains in the respiratory ICU. The extensive use of penicillin and aminoglycoside is important for resistance development. Beta-lactamase-producing bacteria cannot be killed by antibiotics, and they exist as resistant mutants in the infectious environment. These strains intermingle and spread with the hospital microflora and contribute to the development of HAIs. (17).

The patients in our study who were followed up at the respiratory ICU mostly had chronic diseases, experienced frequent hospitalizations, and received frequent antibiotic therapy; these factors accounted for the aforementioned resistance.

Kim et al. identified *S. aureus* as the most common causative agent of nosocomial infections in the ICU (20.8%) (28). Engin et al. conducted a study on anesthesia in ICU and found that methicillin resistance of *S. aureus* was 51% compared with the resistance of CoNS (69%) (29). According to the US NNIS report, methicillin resistance was reported for 55% of *S. aureus* and 87% of CoNS (8) The EPIC study revealed methicillin resistance to be 50% in *S. aureus* infections in all the countries across Europe (7). However, this rate greatly varied across countries. Several Turkish studies have reported the methicillin resistance of *S. aureus*, including studies that reported a resistance rate of 100%. In the present study, methicillin resistance was 85.7% for *S. aureus* and 94.2% for CoNS. In the present study, the methicillin resistance of *S. aureus* was 88% in 2008 and 71% in 2010. This rate was not statistically significant as there the number of patients with *S. aureus* was inadequate in 2010. This might be because of the uncontrolled reduction in empiric glycopeptide antibiotic therapy in our hospital. Unfortunately, this was not the case with CoNS. This might be because of the fact that growth was not considered contamination and revised appropriate treatments were not implemented considering that CoNS represent a member genus of the skin's normal flora. The vancomycin resistance of *S. aureus* was 8.1% in the present study compared with 3.6% for CoNS. Recent studies have reported low levels of glycopeptide resistance in several cases of infection associated with MRSA (11-30). Although it is good news that vancomycin resistance has not been noted for nearly half a century, a total of seven cases of vancomycin-resistant *S. aureus* have been reported in the United States between 2002 and 2006, suggesting the possibility of losing another important weapon in our battle against the staphylococci (25). Although all staphylococci were susceptible to linezolid in the present study, there exists a recent report on linezolid-resistant staphylococcal strains (31).

A Turkish study reported the antibiotic resistance rates of extended-spectrum beta-lactamase-positive *E. coli* strains as follows: netilmicin (6.6%), piperacillin–tazobactam (14.8%), amikacin (1,6%), and cefoperazone/sulbactam (4,8%) carbapenem(1,7%) (32). In Turkey, ciprofloxacin resistance in *E. coli* 44,2-57.4% (32-33). Another Turkish study conducted in a respiratory ICU setting found that *E. coli* was resistant to ciprofloxacin (83.3%), whereas its resistance to amikacin and meropenem was low at 9.1% (11-16-21). In the present study, the resistance against piperacillin–tazobactam, amikacin, ceftazidime, and carbapenem was 52.8%, 7.4%, 71.6%, and 1.4%, respectively; however, no statistical difference was detected when analyzing according to year. These results suggest that resistant strains of *E. coli* are developing in the respiratory ICU. Most of our

patients had started antibiotic therapy in have resulted from an inappropriate use of antibiotic therapy. Caution must be exercised regarding the use of beta-lactamase and carbapenem to prevent this issue.

Cetin et al. found the antibiotic resistance in *Klebsiella* strains was 60% to ceftazidime, 60% to ceftriaxone, and 6% to ciprofloxacin (17). In *Klebsiella* spp., the susceptibility to aminoglycosides ranges from 33.7% to 44.2% for hospital-derived isolates (26). The antibiotic resistance of *Klebsiella* strains in the present study was as follows: ceftazidime, 89%; imipenem, 19%, meropenem, 13%, and piperacillin, 87.1%. Antibiotic resistance was noted against ciprofloxacin and levofloxacin at the rates of 46% and 36%, respectively. This result is consistent with those of previous studies. However, the present study identified a total of 23 growth during the 3-year period.

Upon antibiogram analysis, the antibiotic therapy was modified or expanded in 47% of the cases where microbial growth was noted in the patient samples. It is a well-established fact that the timely initiation of an effective antibiotic therapy is associated with decreased morbidity, mortality, and hospital-associated financial burden (34-35). Therefore, the initial antibiotic therapy must be introduced considering all relevant patient factors and also the findings of the present study. Investigating the infection risk factors in each hospital and understanding the prominent factors combined with studies investigating such factors and antibiotic susceptibility patterns would ensure that more appropriate, center-specific infection control measures are implemented. This may be possible through the establishment and functioning of an infection control committee.

Conclusion

CoNS (40.5%) represented the most common factor in bloodstream infections. *Acinetobacter* spp. was the most prevalent pathogen found in the respiratory samples and had a high resistance profile. The early initiation of accurate and effective antibiotic therapy positively affects mortality, morbidity, and treatment costs. The study provides important insights into the selection of empirical antibiotic therapy in the respiratory ICU of our hospital.

The present study was designed as a retrospective study, which represents a limitation of this study because of the fact that the same number of antibiograms was not always available for all positive cultures.

Ethical Approval: received from Dicle University Faculty of Medicine Ethics Committee numbered 21.09.2010/179.

Author Contributions:

Concept: H.T., C.S., A.A., A.Ç.T.

Literature Review: H.T.

Design : H.T., C.S.

Data acquisition: H.T.

Analysis and interpretation: H.T.

Writing manuscript: H.T., C.S.

Critical revision of manuscript: H.T.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Çetin B, Zencir M. Bir Türk üniversite hastanesinde yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonları: 2 yıllık bir anket. *Yoğun bakım tıbbı*. 2003; 29, 1482-1488.
2. VINCENT, Jean-Louis. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2002*. Springer Science & Business Media 2013.217:271.
3. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships Between Anti-microbial use and Antimicrobial Resistance in Gram Negative Bacteria Causing Nosocomial Infections from 1991- 2003 at a University Hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(6):463-72.
4. Peterson LR. Squeezing The Antibiotic Balloon: The Impact of Antibiotic Classes On Emerging Resistance. Review. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 5):S4-16.
5. Aygen B., Kayabaş Ü., Güven M., Doğanay M., Sümerkan B., Yıldız O. Intensive Care Units Surveillance for Nosocomial Infections: Epidemiology, Risk Factors and Factors Affecting Prognosis: Erciyes University Faculty of Medicine: *Intensive Care Journal* 2001 ;1(2):122-130.
6. Cakar N, Tutuncu A. Reasons for Hospitalization in Intensive Care Unit, Invasive Interventions and Infection Problem. *Clinical Journal* 1996; 9: 3-5.
7. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in The Europe. Results of The European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-44.
8. RICHARDS, Michael J., et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Critical care medicine*, 1999; 27.5: 887-892.
9. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinin Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatmakta Olan Hastalarda Gelişen Hastane Enfeksiyonları, Etkenleri, Antimikrobiyal Duyarlılıkları Ve Mortalite Üzerine Etkileri Bilgen Borulu Uzmanlık Tezi, Danışman Prof.Dr.Mehmet Parlak Erzurum-2020.
10. Uzun K, Teke T, Yavuz Z. Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde izole edilen patojen mikroorganizmalar arasında antibiyotik direnç ve duyarlılık oranları. *Tıp Araşt Derg* 2006; 4(3), 8-13.
11. Akkuş N, Biberöğlü K, Tarhan O. Infection Risk Factors in Intensive Care Unit: Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Experience. *Journal of Hospital Infections* 1997; 1:101-5.
12. Dündar D, Meriç M, Baykara N, Willke A. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardan izole edilen enfeksiyon etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Klimik Derg*, 2008, 21.3: 122-5.
13. Brawley RL, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Multiple Nosocomial Infections: An Incidence Study. *Am J Epidemiol* 1989;130:769-80.
14. Miller PJ, Wenzel RP. Etiologic Organisms As Independent Predictors of Death and Morbidity Associated With Bloodstream Infections. *J Infect Dis* 1987;156:471-7.

15. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk Factors For Septic Shock in The Early Management of Bacteremia. *Am J Med* 1992;93:283-8
16. Uzun O, Akalin HE, Hayran M. Factors Influencing Prognosis in Bacteremia Due to Gram-Negative Organisms: Evaluation of 448 Episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15:866-73.
17. Çetin CB, Yalcın AN, Turgut H, Kaleli İ, Orhan N.: Hospital Infections in Pamukkale University Medical Faculty Hospital. *Journal of Hospital Infections* 1999;3:161-4.
18. TROUILLET, Jean-Louis, vd. Potansiyel olarak ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu ventilatör ilişkili pnömoni. *Amerikan solunum ve yoğun bakım tıbbi dergisi*, 1998; 157.2: 531-539.
19. Namiduru M, Gungor G, Karaoglan I, et al. Antibiotic Resistance of Bacterial Ventilator Associated Pneumonia In Surgical Intensive Care Units. *Journal of International Medical Research* 2004; 32:78-83.
20. Sevinç C, Uysal Ü, Kılıncı O et al. Clinical and Bacteriological Features of Hospital Acquired Pneumonias. *ERS Annual Congress Abstract Book* 2001
21. Cetin S, Celik I, Artan C. Evaluation of microorganisms and antibiotic resistance profile isolated in intensive care unit patients. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*. 2021; 19.1: 9.
22. Köseoğlu, Ö., Kocagöz, S., Gür, D., & Akova, M. Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: study of Gram-negative bacilli and their sensitivity patterns. *International journal of antimicrobial agents*. 2001; 17(6), 477-481.
23. Taşbakan MS, Pullukçu H, Ekren PK, Oz AT, Midilli M, Aydemir S, Gürgün A, Başoğlu OK, Bacakoğlu F. Colistin use in ventilator-associated pneumonia due to panresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2009; 43(1), 61-70.
24. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH and Aminoglycoside Resistance Study Group. Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics in Gram Negative Bacteria: Recent Developments and Results for Türkiye. *Flora* 2000; 3:168- 78.
25. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Annals of internal medicine*.2001;134(4), 298-314.
26. Elmanama AA. Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter* spp. Isolated from Pus Specimens from AL-Shifa Hospital, Gaza, Palestine. *Al-Aqsa University Journal (Natural Sciences Series)*, 2006: 10(SE), 59-68.
27. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E, Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, et al. Surveillance of Antimicrobial Resistance Among Gram Negative Isolates from Intensive Care Units in Eight Hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:695-9.
28. Kim JM, Park ES, Jeong JS, Kim KM, Kim JM, Oh HS, et al. Multicenter Surveillance Study For Nosocomial Infections in Major Hospitals in Korea. *Nosocomial Infection Surveillance Committee of Control*. *Am J Infect Control* 2000; 28:458-8.
29. Engin A, Gürelik B, Elaldi N, Bakır M, Dökmetaş İ, bakıcı MZ, ve ark. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde Nozokomiyal İnfeksiyonlar: Dört Yıllık Takip Çalışması. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006;6(4):227-232
30. Hiramatsu K, Hanaki H, Inot, Yabuta K, Ogurit, Tenover FC: Methicillinresistant *Staphylococcus Aureus* Clinical Strain With Reduced Vancomycin Susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6.
31. Dawn M. Sievert, James T. Rudrik, Jean B. Patel L. Clifford McDonald, Melinda J. Wilkins, and Jeffrey C. Hageman. Vancomycin Resistant *Staphylococcus Aureus* in The United States, 2002–2006. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:668–74.
32. Koçak AA, Yayla B, Güçlü AÜ, Mirza HC, İştahar EH, Alışkan H. ve ark. Adana’da Bir Üniversite Hastanesinde İzole Edilen Solunum Yolu Patojenleri ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*. 2019; 49(4), 226-232.
33. Çiragil P. Ülkemizde Yoğun Bakım Ünitelerinde Antimikrobiyal Direnç Sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2016; 46(3):97-104

Kadınların Gebelikten Korunma Yöntemlerine Yönelik Sosyal Medya Kullanım Durumlarının İncelenmesi

Investigation of Social Media Usage Status of Women for Contraception Methods

Hatice Pınar DÖNMEZ¹, Ayşegül DÖNMEZ², Çiler YEYĞEL³, Bilgen ULAMIŞ⁴

¹İstanbul Ticaret Üniversitesi İletişim Bilimi ve İnternet Enstitüsü Medya ve İletişim Çalışmaları, İstanbul, TÜRKİYE

²İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı, İzmir TÜRKİYE

³İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bir sosyal destek biçimi olarak da kullanılan sosyal medya, kaynaklara günün her saatinde ulaşılabilirliği, erişim kolaylığı ve toplumsal kabul edilebilirliği nedeniyle kısmen geniş çapta kabul görmektedir. Bu bağlamda, çalışmada kadınların gebelikten korunma yöntemlerine yönelik sosyal medya kullanım durumları ve etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırmadır. Veriler, araştırmacılar tarafından hazırlanan kadınların sosyo-demografik, obstetrik, jinekolojik özellikleri ve kontrasepsiyon öykülerini sorgulayan anket formu ve kontrasepsiyon hakkında bilgi edinmek için sosyal medya kullanımına kişisel bilgi formu kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Kadınların yaş ortalamasının 34,93±7,41 (18-48) olduğu, %67,0'ünün ön lisans / lisans / lisansüstü mezunu olduğu ve %26,4'ünün gelir getiren bir işte çalıştığı belirlenmiştir. Bu çalışmadaki kadınların hepsi birden fazla sosyal medya hesabı kullandığı, %74,3'ü sosyal medyadan alınan bilgilerinin doğruluğunu bir sağlık profesyoneli ile teyit ettiği, gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili en çok aranan bilginin genel bilgisini artırmaya yönelik olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmadaki kadınların bilgi kaynağı sosyal medyayı yaygın bir şekilde kullandıkları sonucuna ulaşılmıştır. Kadınların güvenilir bilgiye erişimlerini sağlamak için sağlık profesyonellerinin kaynakları incelemesi, bilgilerin doğruluğunu teyit etmesiyle kadın sağlığına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İstenmeyen gebelik, Sağlık eğitimi, Sosyal medya, Kontrasepsiyon, Ebelik

Abstract

Background: Social media, which is also used as a form of social support, is widely accepted in part due to its availability, ease of access and social acceptability of resources at any time of the day. In this context, it is aimed to examine the use of social media and its effects on women's contraception methods in this study.

Materials and Methods: The study is a descriptive cross-sectional study. The data were collected by using a questionnaire prepared by the researchers questioning the socio-demographic, obstetric, gynecological characteristics and contraception histories of the women, and a personal information form for the use of social media to obtain information about contraception. Number and percentage distribution, mean and standard deviation were used in the analysis of the data.

Results: It was determined that the mean age of the women was 34.93±7.41 (range: 18-48), 67.0% of them were associate degree / undergraduate / graduate degrees and 26.4% of them worked in a job that generates income. It was determined that all of the women in this study used more than one social media account, 74.3% of them confirmed the accuracy of the information obtained from social media with a health professional, and the most sought-after information about contraception methods was aimed at increasing general knowledge.

Conclusions: It was concluded that the women in this study widely use social media as a source of information. Important contributions can be made to women's health by examining social media content and sharing accurate information by health professionals so that women can access reliable information.

Key Words: Unwanted pregnancy, Health education, Social media, Contraception, Midwifery

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğrencisi Hatice Pınar DÖNMEZ
İstanbul Ticaret Üniversitesi İletişim Bilimi ve İnternet Enstitüsü Medya ve İletişim Çalışmaları, İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: pinardonmezp@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 21.03.2023

Kabul tarihi / Accepted: 01.09.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1268981

Giriş

Gebeliği önleyici yöntem kullanımı ülkelerin nüfus ve kalınma göstergeleri arasında yer alan, çiftlerin doğurganlıklarını kontrol etmeye ilişkin verilecek hizmetlerle kontrol altına alınmaktadır (1). Bu hizmetlerin sunumunda amaç; istenmeyen gebelikleri önleyerek, aşırı doğurganlığa bağlı olarak gelişen anne-çocuk sağlığını iyileştirerek hastalık ve ölümlerinin azalmasına, düşüklerle doğumların sağlıklı ve güvenli koşullarda gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktır (2-6).

Dünya çapında her yıl yaklaşık 73 milyon isteyerek düşük gerçekleşmektedir. Bu düşüklerin çoğu (%61) istenmeyen gebelikler sonucunda ve %45'i güvenli olmayan koşullarda olduğu bildirilmektedir (7). Güvenli olmayan koşullarda yapılan düşüklere bağlı oluşan sakatlanmaların neredeyse tamamı (%90) gebeliği önleyici yöntemlerin nitelikli ve sürekli kullanılmasıyla engellenebilmektedir (8). Bu nedenle bireylerin gebeliği önleyici yöntemlere yaygın bir şekilde erişebilmesinin; kadın, çocuk, aile ve toplum sağlığının korunmasında önemli rolü bulunmaktadır (7). İstenmeyen gebeliklerin önlenmesi sonucunda aynı zamanda güvenli olmayan düşüklere bağlı olumsuz sağlık sonuçları ile cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların da (CYBE) önüne geçilerek sağlık sistemi üzerindeki fazla yük azalacaktır (3, 6, 9, 10).

Ülkemizde kadınların gebeliği önleyici modern yöntemle ilişkin bilgi düzeylerinde belirgin bir eksiklik olmakla beraber bu yöntemlerin kullanımında önemli bir hizmet açığı olduğu bildirilmektedir (11).

Sağlıklı üreme; gebeliği önleyici modern yöntemler hakkında kadınların bilgilendirilmesi ve kendi kararı doğrultusunda bu yöntemleri etkili ve güvenli bir şekilde kullanması ile sağlığını riske atmadan doğurganlığını kontrol altına alabilmesiyle sağlanabilmektedir (11-14). Literatürde erken (<18 yaş) ve geç yaşta (>35 yaş) olan gebelikler, sık ve fazla doğumlar, anne ve bebek ölümleri açısından önemli riskler oluşturmakta ve kadın sağlığının korunması ve iyileştirilmesi açısından önemli olduğu belirtilmektedir (10, 15-18).

Çiftlerin etkili ve modern gebeliği önleyici yöntemleri düzenli şekilde kullanmasıyla istenmeyen gebeliklerin önüne geçilmesinde önem arz etmektedir (19, 20). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 yılında dünya genelindeki 1,9 milyar 15-49 yaş grubundan 1,1 milyar kadının aile planlaması yöntemine ihtiyacı olduğunu; bunların 842 milyonunun herhangi bir aile planlaması yöntemi kullandığını ve 270 milyonunun karşılanmamış aile planlaması gereksiniminin bulunduğunu açıklamıştır (18, 21). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018)'nda gebeliği önleyici yöntem kullanımının düşük oranlarda ve karşılanmamış aile planlamasının belirgin düzeyde olmasına rağmen tüm kadınların neredeyse tamamı en az bir aile planlaması yöntemini bildiği ve modern gebeliği önleyici yöntemler (%99) hakkında bilgisinin olduğu bildirilmiştir (22).

Günümüz teknoloji çağı olması sebebiyle kadınlar sağlık profesyoneline başvurmanın yanında ya da başvurmadan

da internet gibi çoklu kaynaklardan da bilgi alabilmektedirler. Son yıllarda dijital medyanın kullanımıyla birlikte; sağlığı geliştirme stratejileri bilimsel bilginin yayılmasında hızla gelişmiştir (23). Geleneksel kitle iletişim araçlarından farklı olarak sosyal medya, kullanımı hızlı bir oranda gelişerek genişleyen bir etki alanı yaratmış olup öğrenme sürecini yeniden şekillendirmiştir (24). Bir sosyal destek biçimi olarak da kullanılan sosyal medya, kaynaklara 7/24 ulaşılabilirliği, erişim kolaylığı ve toplumsal kabul edilebilirliği nedeniyle kısmen geniş çapta kabul görmektedir (25). Ülkemizdeki verilere göre bireylerin internet ve sosyal medya kullanım oranlarının her yıl daha da artmış olduğunu göstermektedir. İnternete erişim imkânı olan ev halkı oranı %94,1, internet kullanan bireylerin oranı %85,0 olarak bildirilmektedir. İnternet erişim oranları yüksek olmasına rağmen internet üzerinden öğrenme faaliyeti gerçekleştiren bireylerin oranı ise %15,9 olarak belirlenmiştir (26). Sosyal medya kullanımı kadınların gebeliği önleyici yöntem ile ilgili bilgi edinme durumlarını da etki etmektedir (25, 27). Kadınların dijital alanda aile planlaması bilgileriyle etkileşimini ve kararlarını; kendi bağlamlarında aile planlaması bilgilerine erişmekten caydırabilen sosyal normlardan etkilenir. Ayrıca cinsiyete ilişkin normlar aile planlaması kullanımını etkileyen en önemli faktör olduğundan sosyal medya ortamında kadınların aile planlaması kararlarını etkileyebilir (24).

Literatürde kadınların sosyal medyayı gebeliğe yönelik iletişim, bilgi arama için kullandıkları belirtilmektedir (25, 27-29). Yapılan çalışmalar sosyal medyanın günümüzde kadınları yaşamlarında önemli bir rol oynadığını göstermesine rağmen kadınlar tarafından nasıl algılandığı ve kullanıldığı, ne kadar değer verildiği, kontraseptif yöntem kullanımına yönelik ve sağlık üzerindeki etkileri hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle ülkemizde ortak iletişim ve öğrenim araçlarından biri olan sosyal medyanın kadınlar tarafından kullanım durumunu, yararlarını ve etkilerini araştırmak önemli ve gerekli konulardır. Bu konuda bilgi kaynağı olarak kadınların sosyal medyada gebelikten korunma yöntemlerinin kullanım durumları ve bilgilerin kadınlar üzerindeki etkilerini tanımlamak için kapsamlı bilgiye gereksinim olduğu görülerek bu çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir. Elde edilen bilgiler çerçevesinde kadınların gebelikten korunma yöntemlerine yönelik sosyal medyadan bilgi edinme durumları hakkında farkındalığın artması ile literatüre katkıda bulunabilir ve aile planlaması hizmet sunumunda sağlık profesyonelleri için yararlı bir kaynak olabilir. Bu çalışmada kadınların gebelikten korunma yöntemlerine yönelik sosyal medya kullanım durumları ve etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmada yanıtlanması amaçlanan sorular ise şunlardır;

- 1.Kadınların sosyal medyada gebelikten korunma yöntemleri hakkında bilgi edinme durumları nasıldır?
- 2.Kadınların sosyal medyada edinilen bilgilerin doğruluğuna güvenme durumları nasıldır?

Materyal ve Metod

Araştırmanın Türü: Çalışma tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırmadır.

Araştırmanın Yapıldığı Yer: Araştırma, 01.10.2022-31.01.2023 tarih aralığında bir eğitim araştırma hastanesinin kadın sağlığı polikliniğinde yürütülmüştür.

Araştırmanın Çalışma Grubu: Araştırma, İzmir ilinde bir eğitim araştırma hastanesinin kadın sağlığı polikliniğine başvuran ve gelişigüzel örneklem yöntemi ile belirlenen 491 kadın alınmıştır. Araştırmaya, 15-49 yaş aralığında, kadın sağlığı polikliniğine başvuran, herhangi bir ruhsal hastalık tanısı almamış kadınlar dahil edilmiştir. Katılımcıların tanıtıcı bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Veri Toplama Araçları: Araştırma verileri literatüre dayalı olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan soru formu ile elde edilmiştir (2, 3, 13). Formda kadınların sosyo-demografik, obstetrik, jinekolojik özellikleri ve kontrasepsiyon öykülerini sorgulayan toplam 20 soru ve kontrasepsiyon hakkında bilgi edinmek için sosyal medya kullanımına (sosyal medya/medyalar, alınan bilgilere güvenme, en çok aranan bilgi ve kontraseptif yöntem, bilgiye bakma sıklığı, nedeni) ait 8 soru yer almaktadır. Soru formunun kapsam geçerliğini sağlamak için bilimsel araştırma konusunda deneyimi olan 5 uzmanın görüşleri alınmış ve öneriler doğrultusunda yeniden düzenlemeler yapıldıktan sonra soru formunun anlaşılabilirliği ve uygulanabilirliğini geliştirmek için 10 kadın ile ön uygulama yapılmıştır. Ön uygulamada elde edilen veriler analize dahil edilmemiştir.

Araştırmaya katılmayı kabul eden kadınların yazılı onamları alındıktan sonra, araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak soru formu doldurulmuştur.

Verilerin Analizi: Çalışma kapsamında elde edilen veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Kategorik veriler için frekans ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değerler olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Gruplar arası karşılaştırılmalarda, iki grup için "Mann Whitney U-Testi", ikiden fazla grup için "Kruskal Wallis H-Testi" ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında "Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact Testi" kullanılmıştır. İki gruplu grupta istatistiksel anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı Post-hoc LSD testi kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 35,00±7,41 (18-48) olarak bulunmuştur. Araştırma kapsamındaki kadınların eğitim durumu %5,7'inin ilköğretim, %27,3'ünün lise ve %67,0'ünün ise ön lisans / lisans / lisansüstü eğitim oldukları saptanmıştır. Kadınların evlilik yaşı ortalamasının 23,75±7,79 (Min:16; Maks.:40) olduğu belirlenmiştir. Obstetrik özelliklerinin ortalaması incelendiğinde; doğum 1,28±0,87 (Min:0; Maks.:4), düşük 0,00±0,59 (Min.:0; Maks.:3) ve küretaj 0,00±0,68 (Min.:0; Maks.:3) olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Kadınların genel özellikleri (n= 491)

Özellikler		
Yaş, ortanca ± Standart sapma		35,00±7,41
Eğitim durumu	n	%
İlköğretim	28	5,7
Lise	134	27,3
Ön lisans / Lisans / lisansüstü	329	67,0
Çalışma durumu		
Gelir getiren bir işte çalışan	119	24,2
Gelir getiren bir işte çalışmayan	372	75,8
Algılanan gelir düzeyi		
Gelir gidere göre düşük	154	31,4
Gelir gider birbirine eşit	293	59,7
Gelir giderden fazla	44	9,0
Medeni Durumu		
Evli	371	75,6
Bekar/Boşanmış	120	24,4
Aile yapısı		
Geniş aile	40	8,1
Çekirdek	451	91,9
Sağlık güvencesi olma durumu		
Olan	477	97,1
Olmayan	14	2,9
Obstetrik öykü		
Evlilik yaşı ortalaması ± Standart sapma		23,75±7,79
Doğum sayısı ortalaması ± Standart sapma		1,28±0,87
Düşük sayısı ortancası ± Standart sapma		0,00±0,59
Küretaj sayısı ortancası ± Standart sapma		0,00±0,68

Kadınların %23'ünün kullanılan yöntem hakkında bilgi eksikliği hissettiği, %53,6'sının herhangi bir yöntem kullanmadığı ve %18,6'sının da en son kullandığı yöntem süresinin ≥ 6 yıl olduğu saptanmıştır. Kadınların %47'si gebelikten korunma yöntemleri hakkında en güvenilir bilgi kaynağı olarak sağlık çalışanlarını işaret ederken %12'si de internet ve sosyal medyayı göstermiştir (Tablo 2).

Bu araştırmada kadınların tamamı birden fazla sosyal medya hesabı kullanmakta olup dağılımları; Instagram (%33), Youtube (%25), Facebook (%22), Twitter (%14) ve diğer (Snapchat + Swarm + Tumblr) (%6) olarak tespit edilmiştir. Kadınların %74,3'ü sosyal medyadan alınan bilgileri bir sağlık profesyoneli ile teyit ettiği, gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili en çok aranan bilginin genel bilgisini artırmaya yönelik olduğu ve %60,0'ünün 2-3 ayda bir kez baktığı saptanmıştır. Sosyal medyada en çok bilgi aranan gebelikten korunma yönteminin doğum kontrol hapı / aylık / üç aylık iğne (%30), %30'unun bilgilerini doğrulamak için inceleme yaptığı ve %52'sinin de platform yöneticisini tanıdığı / aynı zamanda bir sağlık profesyoneli olduğu için güvendiği belirlenmiştir (Tablo 3).

Kadınların bazı özelliklerine göre sosyal medyadan alınan bilgilerin doğruluğuna güvenme durumlarının istatistiksel

olarak anlamlı bir şekilde; ≥ 31 kadınlarda (%30,5) 21-30 ve ≤ 20 yaş grubuna (%19,6 ve 0; $p=0,000$), gelir gider birbirine eşit/ fazla olanlar (%31,5) gelir gidere göre düşük seviyede-kilerde (%16,9; $p=0,000$), yöntemle özel danışmanlık alanların (%30,8) alanlara (%23,6; $p=0,037$) göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

Kadınların sosyal medyadan alınan bilgilerin teyit etme durumlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde; ≥ 31 kadınlarda (%77,3) 21-30 ve ≤ 20 yaş grubuna (%67,0 ve %58,3; $p=0,003$), ön lisans / lisans / lisansüstü eğitim alanlarda (%76,0), lise ve ilköğretim mezunlarına (%30,8; %60,0; $p=0,000$), gelir getiren bir işte çalışmayanların (%78,0) çalışanlara (%78,0; $p=0,001$), gelir gider birbirine eşit/ fazla olanlar (%81,3) gelir gidere göre düşük seviyede-kilerde (%59,1; $p=0,000$), sağlık güvencesi olanların (%75,1) olmayanlara (%50,0; $p=0,017$), genel danışmanlık alanların (%81,6) almayanlara (%68,3; $p=0,000$), yöntemle özel danışmanlık alanların (%79,0) almayanlara (%57,8; $p=0,005$), kullanılan yöntem hakkında bilgi eksikliği hissetmeyenler (%77,0) hissedenlere (%65,5; $p=0,007$), doğum kontrol yöntemi kullanma durumu kullanmayanlar (%80,1) kullananlara (%67,1, $p=0,000$) göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 2. Kadınların kontrasepsiyon özellikleri (n= 491)

Özellikler	n	%
Gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili genel danışmanlık alma durumu		
Alan	223	45,4
Almayan	268	54,6
Yönteme özel danışmanlık alma durumu		
Alan	267	54,4
Almayan	224	45,6
Kullanılan yöntem hakkında bilgi eksikliği hissetme durumu		
Evet	113	23,0
Hayır	378	77,0
Son 3 yılda kullanılan doğum kontrol yöntemi		
Kullanmayan	225	53,6
Bakırlı rahim içi araç	67	13,6
Doğum kontrol hapı	95	19,3
Kondom	79	16,1
Üç aylık enjeksiyon	7	1,4
Cerrahi sterilizasyon	7	1,4
Hormonlu rahim içi araç	11	2,2
Son 3 yılda kullanılan doğum kontrol yönteminin süresi		
0	225	53,6
≤ 1 yıl	64	13,0
2-5 yıl	78	18,6
≥ 6 yıl	124	25,25
Gebelikten korunma yöntemleri hakkında en güvenilir bilgi kaynağı* (N=966)		
Akran ve Arkadaş	52	5
Anne ve Baba	18	2
İnternet ve Sosyal medya	116	12
Konferans ve Eğitim Programları	328	34
Sağlık çalışanı	452	47

Tablo 3. Kadınların sosyal medya kullanım özellikleri

Özellikler	n	%
Kullanılan sosyal medya/medyaları* (N=971)		
Facebook	218	22
Instagram	320	33
Twitter	134	14
Youtube	241	25
Snapchat+ Swarm+ Tumblr	58	6
Sosyal medyadan alınan bilgilerin bir sağlık profesyoneli ile teyit edilmesi		
Teyit eden	365	74,3
Teyit etmeyen	126	25,7
Gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili sosyal medyada en çok aranan bilgi* (n=836)		
Genel bilgimi artırma	190	23
Temin edebileceğim yerler	52	6
Kullanım şekli	130	16
Kullanım süresi	74	9
Karşılaştığım yan etkilerle baş etme	120	14
Hap/iğne gibi yöntemleri unutursam ne yapmam gerektiği	72	9
Korunmasız cinsel ilişki sonrası yapılacaklar	72	9
Kontrol zamanı	126	15
Sosyal medyada gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili bilgiye bakma sıklığı		
Hergün bir kez	31	6,3
Günde 1'den fazla	5	1,0
Haftada bir kez	37	7,5
Ayda bir kez	129	24,2
2-3 ayda bir kez	299	60,0
Sosyal medyada en çok bilgi aranan gebelikten korunma yöntemi* (N=863)		
Bakırlı rahim içi araç	88	10
Hormonlu spiral	116	13
Doğum kontrol hapi / Aylık / Üç aylık iğne	262	30
Ertesi gün hapları	86	10
Emzirme ve gebelikten korunma	54	6
Takvim yöntemi	111	13
Cerrahi sterilizasyon	146	17
Sosyal medyadan alınan bilgileri inceleme nedeni* (N=592)		
Kullandığım için	162	27
Sorabileceğim başka kimseyi tanımıyorum	54	9
Bilgilerimi doğrulamak için	186	31
Yaşadığım sorunlara çözüm bulmak için	122	21
Kullandığım yöntemi değiştirmek için	68	11
Sosyal medyadan alınan bilgilerin doğruluğuna tam güvenme		
Güvenen	132	26,9
Güvenmeyen	359	73,1
Güvenme nedeni* (N=638)		
Platform yöneticisini tanıyorum /aynı zamanda bir sağlık profesyoneli	329	52
Platform ulusal / uluslararası bir sağlık kuruluşuna ait	127	20
Platformda önerilen bilgiler deneyimleri yansıtıyor	44	7
Platformda paylaşılan bilgilerin bilimsel çerçevede olması	33	5
Tanıdığım sağlık profesyonelleri bu platformu öneriyor /takip ediliyor	105	16

*Birden fazla işaretleme yapılmıştır.

Tablo 4. Kadınların bazı özelliklerine göre sosyal medyadan alınan bilgilerin doğruluğuna güven ve teyit durumlarının dağılımı

Özellikler	Güven Durumu			Teyit etme durumu		
	Güvenen	Güvenmeyen	r/p	Teyit eden	Teyit etmeyen	r/p
Yaş grupları						
≤20	0	24 (%100,0)	-0,153/ 0,000*	14 (%58,3)	10 (%41,7)	-0,122/ 0,003*
21-30	19 (%19,6)	78 (%80,4)		65 (%67,0)	32 (%33,0)	
≥31	113 (%30,5)	257 (%69,5)		286 (%77,3)	84 (%22,7)	
Eğitim Durumu						
İlköğretim	4 (%26,7)	11 (%73,3)	-0,068/ 0,067	9 (%60,0)	6 (%40,0)	-0,155/ 0,000*
Lise	0	13 (%100)		4 (%30,8)	9 (%69,2)	
Ön lisans / lisans / lisansüstü	128 (%27,6)	335 (%72,4)		352 (%76,0)	111 (%24,0)	
Gelir getiren bir işte çalışma durumu						
Çalışan	32 (%26,9)	87 (%73,1)	0,000/	75 (%63,0)	44 (%37,0)	0,146/
Çalışmayan	100 (%26,9)	272 (%73,1)	0,499	290 (%78,0)	82 (%22,0)	0,001*
Algılanan gelir düzeyi						
Gelir gidere göre düşük	26 (%16,9)	128 (%83,1)	-0,152/ 0,000*	91 (%59,1)	63 (%40,9)	-0,236/ 0,000*
Gelir gidere denk/fazla	106 (%31,5)	231 (%68,5)		274 (%81,3)	63 (%18,7)	
Aile yapısı						
Geniş aile	10 (%25,0)	30 (%75,0)	-0,013/	27 (%27)	13 (%32,5)	-0,047/
Çekirdek	122 (%27,0)	329 (%72,9)	0,390	338 (%74,9)	113 (%25,1)	0,151
Sağlık güvencesi olma durumu						
Olan	129 (%27,0)	348 (%73,0)	0,021/	358 (%75,1)	119 (%24,9)	0,095/ 0,017**
Olmayan	3 (%21,4)	11 (%78,6)	0,032	7 (%50,0)	7 (%50,0)	
Genel danışmanlık alma durumu						
Aldı	64 (%28,7)	159 (%71,3)	0,037/	182 (%81,6)	41 (%18,4)	0,152/ 0,000*
Almadı	68 (%25,4)	200 (%74,6)	0,204	183 (%68,3)	85 (%31,7)	
Yönteme özel danışmanlık alma durumu						
Aldı	63 (%23,6)	204 (%76,4)	-0,081/ 0,037**	211 (%79,0)	56 (%21,0)	0,117/ 0,005*
Almadı	69 (%30,8)	155 (%69,2)		154 (%57,8)	70 (%31,2)	
Kullanılan yöntem hakkında bilgi eksikliği hissetme durumu						
Evet	24 (%21,2)	89 (%78,8)	-0,070/	74 (%65,5)	39 (%34,5)	-0,111/ 0,007*
Hayır	108 (%28,6)	270 (%71,4)	0,062	291 (%77,0)	87 (%23,0)	
Doğum kontrol yöntemi kullanma durumu						
Kullanan	55 (%25,1)	164 (%74,9)	-0,036/	147 (%67,1)	72 (%32,9)	-0,148/ 0,000*
Kullanmayan	77 (%28,3)	195 (%71,7)	0,214	218 (%80,1)	54 (%19,9)	

*Anlamlılık düzeyi:0,01 **Anlamlılık düzeyi:0,05

Tartışma

Bu çalışma kadınların gebelikten korunma yöntemlerine yönelik sosyal medya kullanım durumlarını incelemek amacıyla 491 kadın ile tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapılmıştır. Araştırmada kadınların gebelikten korunma yöntemlerine yönelik sosyal medya kullanımına, alınan bilgilere güvenme ve bir sağlık profesyoneli ile teyit etmelerine ait önemli bilgiler elde edilmiştir.

Çalışmada kadınların tamamının birden fazla sosyal medya platformu kullandıkları saptanmıştır. Bu çalışmada kadınların en fazla kullandıkları sosyal medya platformu olarak sırasıyla; Instagram, Facebook ve YouTube olduğu görülmektedir. Yine bu çalışmada kadınların çoğunluğunun sosyal medyadan alınan bilgileri bir sağlık profesyoneli ile teyit ettiği, gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili en çok aranan bilginin genel bilgisini artırmaya yönelik olduğu ve 2-3 ayda bir kez baktığı belirlenmiştir. Kadınların çevrimiçi kaynaklar yoluyla aile planlaması bilgilerine erişmek için sosyal medya platformlarının kullanım durumlarının incelendiği bir çalışmada; en çok WhatsApp ve Facebook'ta özel olarak oluşturu-

lmuş gruplar olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda katılımcıların edindikleri bilgilerden şüphelenerek sağlık hizmeti sağlayıcılarından destek aldıkları da belirtilmiştir (24). Kofinas ve arkadaşlarının kadınların kontraseptif danışmanlıkta sosyal medyayı kullandıkları randomize kontrollü çalışmasında; standart gebeliği önleyici yöntem danışmanlığı ile Facebook üzerinden sağlık profesyonelleri tarafından oluşturulan danışmanlık karşılaştırılmış ve Facebook aracılığıyla bilgi vermenin, kadınlarda kontraseptif yöntem kullanımında daha etkili olduğu açıklanmıştır (30). Sosyal medyanın gebelik planlaması amaçlı kullanımına ilişkin yapılmış bir çalışmada; kadınların en çok kullandığı sosyal medya platformu Facebook ve ardından Instagram olarak belirtilmiştir. Kullanım sıklığı açısından sosyal medyadan genel sağlık bilgileri için günlük, gebelik ve gebelik planlaması bilgileri için haftalık olarak bakıldığı raporlanmıştır (31). Elde edilen sonuçlara göre; sosyal medya platformları günümüzde bireylerin hayatında yer alan her bilgiye kolayca ulaşmanın yanında gebelikten koruyucu yöntemlerde de önemli bir bilgi kaynağı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle kadınların sosyal

medya aracılığıyla bu konuda hızlı ve kolaylıkla ulaşılan kaynakların güvenilirliğinde ve doğru bilgiye ulaşmasında sağlık profesyonellerine önemli rol düşmektedir. Bu doğrultuda; sağlık profesyonellerinin kadınların sosyal medya platformlarından edindiği bilgilerin doğruluğunu kanıtlanması ile aile sağlığının korunmasına ve gelişimine katkı sağlayabilir.

Çalışmada sosyal medyada en çok bilgi aranan gebelikten korunma yöntemi doğum kontrol hapı / aylık / üç aylık iğne olduğu ve kullanılan yöntemle ilişkin bilgilerini doğrulamak için sosyal medyayı kullandıkları saptanmıştır. Bu konuda büyük örnekleme yapılmış bir çalışmada kadınların Twitter üzerinden en sık aradıkları yöntemin rahim içi araç olduğu ve uzun etkili yöntemlerin kısa etkili yöntemlerden daha sık okunduğu belirtilmiştir (32). Bir başka çalışmada Facebook üzerinden kadınların en fazla uzun etkili geri dönüşümlü kontraseptiflerden rahim içi araç veya implantları incelediği bildirilmiştir (30). Bu sonuçlara göre kadınların sosyal medya üzerinden kullanılacak

kontraseptif yöntemlere ilişkin karar vermesinde etkisinin olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenle sosyal medya platformları gebelikten korunma yöntemlerine ilişkin bilgilerin toplanmasında ve yayılmasında yararlı olabilir. Ancak sınırlı sayıda çalışma bulunmasından dolayı da bu konuda daha fazla çalışma yapılması önerilebilir.

Bu çalışmada katılımcılar arasında sosyal medyadan alınan bilgilerin doğruluğuna tam güvenenlerin daha az olduğu ve güvenme nedeni olarak da platform yöneticisinin aynı zamanda bir sağlık profesyoneli olduğunu ya da tanıdığını ifade ettikleri belirlenmiştir. Bu konuda yapılmış nitel bir çalışmada katılımcıların oral ve enjekte edilebilir kontraseptiflerin güvenliği konusunda belirsizlik veya kararsızlık yaşadığı ve bazılarının ise bu yöntemlerin çoğunlukla zararlı olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir (33). Literatürde sosyal ağlardan kontraseptif yöntemle karar verme ve yan etkiler konusundaki kişisel güvenlik ile ilgili deneyimlerin tıbbi hizmet sağlayıcılarınınkinden daha değerli ve alakalı olduğunu bildirmişlerdir (34). Bu sonuçların ülkeler arasındaki farklı toplumsal yapıya sahip olmasından kaynaklanabileceği söylenebilir.

Farklı toplumlarda bireylerin sosyal medyaya ilişkin tutumları, kullanım sıklığı ve bilgileri, sağlık hizmeti sağlayıcılarından alınan bilgilere göre inandırıcılığının değişkenlik gösterdiği izlenmektedir.

Bu çalışmada ≤ 20 kadınların tamamı gebelikten korunma yöntemlerine ilişkin sosyal medya üzerinden edindikleri bilgilerin doğruluğuna güvenmedikleri ve bu kadınların yarısından çoğu edindikleri bu bilgileri teyit etmek için de sağlık profesyonelleri ile görüştükleri saptanmıştır.

Skouteris ve Savaglio (2021) tarafından bu konuda yapılmış bir çalışmada; 18-25 yaşındaki genç kadınların çoğunun sosyal medyayı önyargıyla okudukları rapor edilmiştir (31). Başka bir çalışmada da artan yaşla birlikte sosyal medya kullanımının daha az olması ve genç bireylerin sağlıkla ilgili bilgi aramak için sosyal medyayı diğer bilgi kaynaklarından daha fazla kullandığı bildirilmektedir (35). Bu sonuçlara göre sağlık profesyonellerinin sosyal medya platformu aracılığıyla güncel ve güvenilir bilgilere dayalı olarak hazırlanan içeriklerle bireylerin farkındalıkları artırılarak kadın sağlığına

önemli katkılar sağlayacağı söylenebilir.

Bu çalışmada yöntemle ilişkin özel danışmanlık alan katılımcıların büyük çoğunluğu gebelikten korunma yöntemlerine ilişkin sosyal medya üzerinden edindikleri bilgilerin doğruluğuna inanmadıkları ve kadınların sağlık profesyonelleri ile görüşme yaparak bu bilgileri teyit ettiği görülmüştür. Bu konuda yapılmış bir çalışmada aile planlaması yöntemlerinde kadınların sosyal medya platformlarından özellikle büyük kapsamlı bir sosyal ağ olan Facebook aracılığıyla bir soru sorulduğunda yüzlerce farklı yanıt alabildiklerini fakat ebeler danışmanlığında alınan bilgilerin daha güvenilir olduğuna inandıkları bildirilmiştir (36). Sosyal medyada yöntem kullanımının incelendiği başka bir çalışmada herhangi bir bilimsel görüşten çok ikna edici olan bilgilerin, kadınları hayal kırıklığına uğratarak endişelerini arttırdığı bildirilmiştir (37). Elde edilen sonuçlara göre; gebelikten korunma yöntemlerine ilişkin sosyal medyada yapılan içerikler kadınlara her ne kadar destekleyici olsa da kadınlar edindikleri bu bilgilerin doğruluğunu teyit etmek için sağlık profesyonellerine danışmaya ihtiyaç duymaktadırlar. Bu nedenle aile planlaması danışmanlığında kilit rol alan ebe ve sağlık profesyonellerinin kadınların sosyal medyadan gebeliği önleyici yöntemlerde daha iyi karar almalarını sağlayacak şekilde bu platformların güçlendirilmesine destek sağlamalarının önemli olacağı söylenebilir.

Araştırmanın sınırlılığı; bu araştırmaya tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapıldığından sonuçlar sadece araştırma örnekleminin görüşlerini yansıtmaktadır. Elde edilen veriler örneklem grubuna zaman ve bölgesel farklılıklara göre değişiklikler gösterebilir. Ayrıca sosyal medyada bireylerin gebelikten korunma yöntemleri hakkında bilgi edinmelerine yönelik yerli çalışma bulunmamıştır. Sağlık bilimi alanında bu konunun incelendiği daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

Sonuç

Bu çalışma, kadınların gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili olarak sosyal medyada nasıl etkileşimde buldukları açısından yeni bilgiler sağlamıştır. Çalışmada kadınların tamamının birden fazla sosyal medya platformu kullandıkları ve kadınların çoğunluğunun sosyal medyadan alınan bilgileri bir sağlık profesyoneli ile teyit ettiği, gebelikten korunma yöntemleri ile ilgili en çok aranan bilginin genel bilgisini arttırmaya yönelik olduğu belirlenmiştir.

Bu sonuçlara dayalı olarak, günümüzde artan bilgiyle birlikte sağlık hizmeti kuruluşları, yöneticiler, sağlık profesyonelleri, araştırmacılar ve politikacılar gibi kilit paydaşların gebelikten korunma yöntemlerine ilişkin kadınlara daha iyi sağlık hizmeti eşitliği sağlamak için işbirliğinde bulunmalıdırlar. Yine sağlık bilimi olarak sosyal medya aracılığıyla güvenilir bilgi kaynakları oluşturularak bireylerin eğitimlerle desteklenmeleri önemli olacaktır. Ayrıca kadınların sosyal medyadan kullandığı bilgi kaynaklarının belirlenerek incelenmesi ve bu bilgilerin doğruluğunun uzmanlar tarafından kontrolünün sağlanması önerilebilir.

Etik onam: Araştırma için S.B.Ü. Tepecik E.A.H. Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (23.09.2022 tarih ve 2022/09-23) etik onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.D, P.D.

Literatür Tarama: P.D., A.D, Ç.Y., B.U.

Tasarım: P.D., A.D, Ç.Y., B.U.

Veri toplama: P.D., A.D, Ç.Y., B.U.

Analiz ve yorum: P.D., A.D, Ç.Y.

Makale yazımı: P.D., A.D, Ç.Y.

Eleştirel incelenmesi: P.D., A.D, Ç.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

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

Kaynaklar

1. Çetinkaya A, Özsoy S. Gebeliği önleyici yöntem kullanımı: bir gömülü kuram çalışması. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2016;32 (1), 100-117.
2. Şantaş F, Çelik Y. Türkiye'de Gebeliği Önleyici Modern Yöntem Kullanımı. ACU Sağlık Bil Derg. , 2018;9(3),255-265.
3. Şenoğlu A, Çoban A, Karaçam Z. İstenmeyen Gebelikler ve İsteyerek Yapılan Düşüklerin Değerlendirilmesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2019;28(4),300-305.
4. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. (2010). Aile sağlığı hizmetlerinde kadın ve üreme sağlığı izlem ve danışmanlığı.
5. United Nations Population Fund (UNFPA). [homepage on the Internet]. (2015). Trends in Contraceptive Use Worldwide, United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division. [cited 16 February 2022]. Available from: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesapd_report_2015_trends_contraceptive_use.pdf
6. Çal ve Bahar. Bölüm 1: Üreme sağlığı ve aile planlaması hizmetleri. In: Doğurganlığın düzenlenmesi. Çal A., Ölçer Z. (Eds.). pp: 1-18. Vize Yayıncılık, 2021.
7. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Abortion. [cited 25 November 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/abortion>
8. Inter-Agency Working Group (IAWG) on Reproductive Health in Crises. [homepage on the Internet]. (2018). Kurumlar arası saha kılavuzu insani yardım koşullarında üreme sağlığı için. [cited 25 Aralık 2021]. Available from: <https://www.tapv.org.tr/portfolio/kurumlar-arasi-saha-kilavuzu/>
9. Dönmez A, Özkan Çoban A, Çitil Canbay F. İstenmeyen gebelik ve güvenli olmayan düşüklerin çözümünde ebenin rolü. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2016;15(5), 450-457.
10. United Nations Population Fund (UNFPA). [homepage on the Internet]. (2016). Yeni Kanıtlar, Dersler ve Uygulama Yapılandırılmış Cinsel Sağlık Eğitimi Küresel İnceleme. [cited 25 Aralık 2021]. Available from: <https://ergengelisimi.org/wp-content/uploads/2020/04/Yap%C4%B1land%C4%B1r%C4%B1m%C4%B1%C5%9F-Cinsel-Sa%C4%9Flu%C4%B1k-E%C4%9Fitimi-K%C3%BCresel-%C4%B0nceleme.pdf> (Erişim tarihi: Ekim 11, 2021).
11. Cinsel Sağlık Üreme Sağlığı Platformu. [homepage on the Internet]. (2021). Pandemi dönemlerinde cinsel sağlık ve üreme sağlığı (CSÜS) hizmetleri: toplum temelli hizmetler için rehber. [cited 23 Aralık 2021]. Available from: https://www.tapv.org.tr/wp-content/uploads/2021/07/CISU_Rehber_Tasarimi_Dijital.pdf
12. Karakaş N, Pehlivan E. Malatya'da iki hastanede düşük doğum aralıklı bebeklerde anneye ait doğurganlık ve prenatal dönem özelliklerinin incelenmesi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013;1, 34 - 38.8.
13. Yılmaz Doğru, H, Oktay G, Kunt İlgüder Ç, Özsoy AZ, Çakmak B, Delibaş İB, Çeltek Yıldız N. Yaş gruplarına göre kadınların aile planlamasına bakışları ve seçtikleri yöntemlerin değerlendirilmesi: Tersiyer tek merkez deneyimi. Dicle Tıp Dergisi, 2016;43 (3), 413-418.
14. Çeliker Sağıroğlu P, Karataş Eray İ, Yurdakul FE, Yavuz AF. Kadınların Kontraseptif Yöntem Tercihleri ve Yöntem Kullanırken Gebe Kalma Durumlarının Değerlendirilmesi. Ankara Med J, 2017;(1),21-8.
15. Aleni M, Mbalinda SN, and Muhindo R. Birth Intervals and Associated Factors among Women Attending Young Child Clinic in Yumbe Hospital, Uganda. International Journal of Reproductive Medicine, 2020;1-11.
16. Cihan EG, Özçarpıcı B, Özgür S. Son bir yıl içinde gebeliği sonlanmış olan tüm kadınların gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Zeugma Health Res., 2021;3(1),11-19.
17. Swaminathan A, Fell DB, Regan A, Walker M, Corsi DJ. Association between interpregnancy interval and subsequent stillbirth in 58 low-income and middle-income countries: a retrospective analysis using Demographic and Health Surveys. Lancet, 2020;8, 113-122.
18. World Health Organization [homepage on the Internet]. (2020). Family planning/contraception methods. [cited 16 February 2022]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.
19. Akalın A, Bostancı Ş. Aile planlaması yöntemi kullanan üreme çağındaki kadınlarda cinsel fonksiyonlar ve cinsel yaşam kalitesi. Androl Bul, 2022;24,110-117.
20. Avcı S, Mutlu S, Yiğit F. Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntem Tercihlerine Etki Eden Faktörler. Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2021;4(2),128-138.
21. United Nations Population Fund (UNFPA). Türkiye'de Karşılanmamış Aile Planlaması İhtiyacı Küresel Hedefler Yerel Koşullar. 2020.
22. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA). [homepage on the Internet]. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Ankara, Turkey; 2018. [cited 21 Aug 2022]. Available from: https://fs.hacettepe.edu.tr/hips/dosyalar/Ara%C5%9F%C4%B1rmalar%20-%20raporlar/2018%20TNSA/TNSA2018_ana_Rapor_compressed.pdf
23. Volkmer I. Social Media and COVID-19: a global study of digital crisis interaction among Gen Z and millennials. Australia: Wunderman Thompson, University Of Melbourne, Pollfish And The World Health Organization. 2021. doi: 10.46580/124367
24. Zinke-Allmang, A, Hassan R, Bhatia A, Gorur K, Shipow A, Ogolla C, Shirley S, Keizer K, Cislighi B. Use of digital media for family planning information by women and their social networks in Kenya: A qualitative study in peri-urban Nairobi. Front. Sociol, 2022;7:886548. 1-10.
25. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). [homepage on the Internet]. Hanehalkı Bilişim Teknolojileri (BT) Kullanım Araştırması, 2022. [cited 16 Aug 2022]. [https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-\(BT\)-Kullanim-Arastirmasi-2022-45587](https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-(BT)-Kullanim-Arastirmasi-2022-45587).

26. Baker B, Yang I. Social media as social support in pregnancy and the Postpartum. *Sex Reprod Healthc*, 2018;17,31-34.
27. Batman D. Gebe kadınların gebelikleriyle ilgili araştırdığı kaynaklar ve bilgi kaynakları; nitel bir çalışma. *KOU Sag Bil Derg*, 2018;4, 3, 63-69,.
28. Larsson M. A descriptive study of the use of the Internet by women seeking pregnancy-related information. *Midwifery*, 2009;25, 14–20.
29. Bjelke M, Martinsson A, Lendahls L, Oscarsson M. Using the Internet as a source of information during pregnancy — A descriptive cross-sectional study in Sweden. *Midwifery*, 2016;40, 187–91.
30. Kofinas JD, Varrey A, Sapra KJ, Kanj RV, Chervenak FA, Asfaw T. Adjunctive social media for more effective contraceptive counseling: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2014;123(4),763-70.
31. Skouteris H, Savaglio M. The Use of Social Media for Preconception Information and Pregnancy Planning among Young Women. *J Clin Med*, 2021;27;10(9),1892.
32. Merz AA, Gutierrez-Sacristan A, Bartz D, Williams NE, Ojo A, Schaefer KMr, Huang M, Li CY, Sandoval RS, Ye S Cathcart, AM, Starosta A, Avillach P. Population attitudes toward contraceptive methods over time on a social media platform. *Am J Obstet Gynecol*, 2021;224,597, 1-14.
33. Guendelman S, Denny C, Mauldonu J, Chetkovich C. Perceptions of hormonal contraceptive safety and side effects among low-income Latina and non-Latina women. *Matern Child Health J*, 2000;4(4),233-9.
34. Yee L, Simon M. The role of the social network in contraceptive decision-making among young, African American and Latina women. *J Adolesc Health*, 2010;47(4),374-80.
35. O'Donnell NM, Willoughby JF. Photo-sharing social media for eHealth: Analysing perceived message effectiveness of sexual health information on Instagram. *J. Vis. Commun. Med*, 2017;40, 149–159.
36. Yousef H, Al-Sheyab N, Nsour MA, Khader Y, Kattan MA, Bardus M, Alyahya M, Taha H, Amiri M. Perceptions Toward the Use of Digital Technology for Enhancing Family Planning Services: Focus Group Discussion With Beneficiaries and Key Informative Interview With Midwives. *Journal Of Medical Internet Research*. 2021;23,7,e25947, 1-11.
37. Foran T. Contraception and the media: lessons past, present and future. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2019;24(1),80-82.

Metakarp Kırıklarının Adli Tıbbi Açından Ele Alınması

Forensic Medical Assessment of Metacarp Fractures

Yusuf ATAN¹ , Emre GÜRBÜZ² 

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Bilecik TÜRKİYE

²Adli Tıp Kurumu Konya Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Konya, TÜRKİYE

Öz

Amaç: El kemik kırıklarının %20'sini beşinci metakarp boyun kırıkları oluşturmaktadır. Genelde yumruk atma neticesinde meydana geldiği için "boksör kırığı" olarak isimlendirilir. Metakarp kırık meydana gelen kişilerde adli tıbbi yaklaşımın nasıl olması gerektiğinin tartışmaya açılması ve en nihayetinde bu konuda bir uzlaşma zemininin sağlanması amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

Materyal ve metod: Çalışma, 2017-2022 yıllarında metakarp kırığı tanısı konularak haklarında adli rapor düzenlenen kişiler arasında yapılmış olup elde edilen veriler (nitel değişkenler) sayı ve yüzde (%) olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmada tamamı erkek olan 15 vaka değerlendirildi. Yaş aralığı 12-68 olup yaş ortalaması 36,26 idi. 11 vakada (%73,33) beşinci metakarp kırık olup 7 vakada da beşinci metakarp kırığı olan elin dominant el olduğu saptandı.

Sonuç: El travması nedeniyle metakarp kırığı tanısı konulan kişilerde direkt mekanizmalar neticesinde beşinci metakarp distali/boynu haricinde de kırık meydana gelebileceği ve Adli Tıp Uzmanı hekimlerin bu noktada anamnez-orijin-muayene-tahkikat dörtlüsü zemininde vakalara yaklaşması gereğinin önemi vurgulanmış olup dominant el faktörü ayrıca kritik edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Boksör kırığı, Metakarp fraktürü, El travması, Türk ceza kanunu, Adli tıp

Abstract

Background: 5th metacarpal neck fractures constitute 20% of hand bone fractures. It is called "boxer fracture" because it usually occurs as a result of punching. That is why, this study was carried out in order to begin a discussion on how the forensic medical approach should be in those cases and ultimately to provide a consensus on this issue.

Materials and Methods: The study was carried out among people who were diagnosed with metacarpal fracture and for whom a forensic report was issued in 2017-2022. The obtained data were analyzed as numbers and percentage.

Results: There were 15 case applications in total. All of the cases were male. The age range of the cases was between 12-68 and the mean age was 36.26. Fracture was found in the 5th metacarpal in 11 cases (73.33%). 5th metacarpal fracture was in the dominant hand in 7 cases.

Conclusions: It was emphasized that fractures can occur in other metacarpals by direct mechanisms as a result of hand trauma, and the importance of forensic medicine specialists to approach those cases on the basis of anamnesis-origin-examination-investigation quartet. On the other hand, the issue of the dominant hand was also critical.

Key Words: Boxer fracture, Metacarpal fracture, Hand trauma, Turkish penal code, Forensic medicine

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Yusuf ATAN

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Gülümbe, Merkez, Bilecik, TÜRKİYE

E-mail: dr.yusufatan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 28.09.2023

Kabul tarihi / Accepted: 12.10.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1368030

17.Adli Tıp Günleri Kongresi'nde tam metin gönderilmeksizin sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

El kemik kırıklarının yaklaşık 1/5'ini beşinci metakarp boyun kırıkları teşkil etmektedir (1). Her ne kadar direkt veya indirekt mekanizmalar söz konusu olsa da genelde yumruk atma neticesinde meydana geldiği için "boksör kırığı" olarak da isimlendirilen bu kırıklarda beşinci metakarp boynu palmar yüze doğru yer değiştirir (2, 3). Tanı için üç yönlü el grafisi (AP-Lateral-Oblik) büyük katkı sunar ve bu kırıklarda ekseriyetle konservatif yöntemlerle tedavi yeterli olmaktadır (4).

5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) ikinci kısmının ikinci bölümünde vücut dokunulmazlığına karşı suçlar ele alınmıştır. Bu bölümde kasten yaralama fiilini konu alan 86-87.maddelerden anlaşılan "bir kişinin başka bir kişi veya kişilerce yaralanması"dır (5). Ceza Hukuku'nda suçun maddi unsurlarından üçü fiil, sonuç ve illiyet bağıdır. Dolayısıyla kişide meydana gelen cismani zarar ile karşı tarafın fiili arasında illiyet (nedensellik bağı) olması; fiili suç vasfına bürünmesi için önemli bir eşittir (6). Bu bağlamda kişide meydana gelen zarar ile olay arasında illiyet bağı olmadığı takdirde; kişi mağdur sıfatından, karşı taraf da şüpheli/sanık/fail sıfatından sıyrılabilecektir.

TCK 87. madde 3.fıkraya göre; "Kasten yaralamanın vücutta kemik kırılmasına veya çıkığına neden olması halinde, yukarıdaki maddeye göre belirlenen ceza, kırık veya çıkığın hayat fonksiyonlarındaki etkisine göre, yarısına kadar artırılır" (5). Yani kişide kasten yaralama fiili neticesinde kemik kırığı olup olmadığının tespiti hukuki açıdan büyük önem arz etmektedir. Adli tıbbi olarak her kemiğin bölgesi ve kırık tipine göre bir skoru mevcuttur. Kati rapor düzenlenirken kemik kırığı varsa; kırığın vasfı ve derecesi (hafif-orta-ağır/1-6) belirtilir. Örneğin şahısta meydana gelen nondeplase lineer nazal fraktürün hayati fonksiyonlarını hafif (1) derecede etkileyecek olduğu şeklinde ifade edilir ve adli mercilerce ceza miktarının belirlenmesinde bu derece dikkate alınır (5, 7, 8).

El travması neticesinde direkt ve indirekt mekanizmalar ile hangi metakarpalarda fraktür meydana gelebileceğinin vurgulanması, bu vakalara adli tıbbi yaklaşımın nasıl olması gerektiğinin tartışmaya açılması ve en nihayetinde bu konuda bir standardizasyon zemininin sağlanması amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma için Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi'nden (11.05.2022 tarih ve 3 sayılı oturum kararı) etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Etik Deklerasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Son 5 yılda (2017-2022) dava konusu olay nedeniyle metakarp kırığı meydana gelen ve bu nedenle haklarında adli (kati) rapor düzenlenen 15 adet vaka; yaş, cinsiyet, kemik kırığının anatomik lokalizasyonu, anamnez-orijin, dominant el ve dava aşaması açısından retrospektif olarak irdelendi.

Dosya üzerinden rapor talep edilen kişilere telefon ile ulaşılarak gerekli sözlü onam alındıktan sonra ilgili bilgiler soruldu. Vakaların olay orijinine, muayene edilen kişilerde kişi beyanı ile; dosya üzerinden rapor tanzim edilen vakalarda ise adli

tahkikat dosyasından elde edilen veriler ışığında ulaşılmıştır. İstatistiksel analizde nitel değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak rapor edildi.

Bulgular

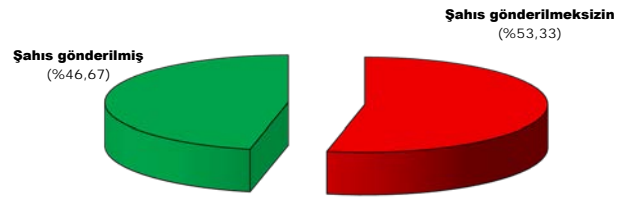
Çalışma kapsamında, metakarp kırığı tanısıyla adli (kati) rapor düzenlenmesi için başvuran 15 vakanın tamamı erkektir. Kimlik yaşı aralığı 12-68 arasında olup ortalaması 36,26'dır.

2018'de 1, 2019'da 2, 2020'de 3, 2021'de 5 ve 2022'de 4 adet el travması (metakarpal fraktür) olan vaka için (gerek evrak-dosya üzerinden gerekse de şahıs hazır edilerek) adli rapor düzenlenmesi istenmiştir (Tablo-1). 11 vaka (%73,33) için soruşturma aşamasında, 4 vaka (%26,67) için kovuşturma aşamasında adli rapor talebi olmuştur.

7 vaka muayene edilerek 8 vaka ise muayene edilmeksizin (evrak-dosya üzerinden) haklarında rapor düzenlenmiştir (Şekil-1).

Tablo 1. Yıllara Göre Dağılım

Yıl	Sayı
2018	1
2019	2
2020	3
2021	5
2022 (ilk 3 ay)	4
Toplam	15



Şekil 1. Hakkında Rapor Talep Edilen Şahsın Muayene İçin Gönderilip-Gönderilmemesine Göre Dağılım

Çalışma kapsamında 13 vaka kavga, 1 vaka yere düşme ve 1 vaka araç dışı trafik kazası orijinlidir. 15 vakadan 11'inde (%73,33) beşinci metakarpda, 2'sinde dördüncü metakarpda ve 1'inde dört-beşinci metakarpda kırık meydana gelmiştir. Orijini yere düşme olan geri kalan son vakada ise birinci metakarpda kırıklı çıkık saptanmıştır (Tablo-2).

El dominansı açısından bakıldığında 11 vakada (%73,33) dominant elde ve 4 vakada (%26,67) ise nondominant elde kırık meydana gelmiştir. Vakaların neredeyse yarısında (%46,67) dava konusu olay nedeniyle dominant el beşinci metakarpda fraktür meydana gelmiştir. Alınan tıbbi anamnez ve dava dosyasındaki evrak-bilgi-belgeye göre 5 vakada (%33,33) yumruk atarken kullanılan elde metakarp fraktürü (4 kişide beşinci metakarp distalinde, 1 kişide ise dördüncü metakarp proksimalinde) saptanmıştır. Vakalar dominansı-kırık lokalizasyonu olarak çaprazlandığında; vakaların %40'ında dominant el beşinci metakarp distal fraktürü mevcuttur (Tablo-3).

Tablo 2. Saptanan Kırığın Anatomik Lokalizasyonuna Göre Dağılımı

Anatomik Lokalizasyon	Sayı
5.metakarp distal kırığı	9
5.metakarp orta kısımda kırık	1
5.metakarp proksimal kırığı	1
4.metakarp orta kısımda kırık	1
4.metakarp proksimal kırığı	1
4-5.metakarp distalinde birlikte kırık	1
1.metakarp proksimalde kırıklı çıkık	1
Toplam	15

Tablo 3. El Dominansisi-Kırık Lokalizasyonu Olarak Çapraz Dağılım

Anatomik Lokalizasyon	El Dominansisi		Toplam sayı
	Dominant El	Nondominant El	
5.metakarp distal kırığı	6	3	9
5.metakarp orta kısımda kırık	1	-	1
5.metakarp proksimal kırığı	-	1	1
Ara toplam (yüzde olarak)	%46,67	%26,67	%73,33
4.metakarp orta kısımda kırık	1	-	1
4.metakarp proksimal kırığı	1	-	1
4-5.metakarp distalinde birlikte kırık	1	-	1
1.metakarp proksimalde kırıklı çıkık	1	-	1
Toplam sayı	11 (%73,33)	4	15

Tartışma

Metakarp kırıklarında doğrudan travma ile genellikle diyafiz ve boyun kırıkları meydana gelir. Boyun kırıkları en sık dördüncü ve beşinci metakarptaki görülür. Burkulma tarzı yaralanmalar veya açık el üzerine düşme, metakarp cisminde spiral ve oblik kırıklara neden olurken kaide kırıkları ve karpometakarpal kırıklı-çıkıklar ise genelde yüksek enerjili yüklenmeler neticesinde meydana gelir. Fizik muayenede hassasiyet, ödem, ekimoz, dermoabrazyon, deformite ve palpasyon ile krepitasyon saptanabilir (9-12). %80 oranında konservatif tedavi yeterli olmaktadır ancak konservatif tedavi ile düzeltilemeyen kırıklarda, çoklu metakarp kırıklarında, eklem içi kırıklarda ve cut-off değerinde açılanma gösteren kırıklarda cerrahi tedavi gerekebilir (9, 13).

Ülkemizde suç oranlarında önemli derecede artış izlenmektedir (14, 15). Göç meselesinin de etkili olduğu (16) hızlı ve düzensiz nüfus artışı ile gerek Adalet Bakanlığı'na gerekse de Sağlık Bakanlığı ve Yüksek Öğretim Kurumları'na (YÖK) bağlı adli tıp birimlerine başvuru sayısı giderek artmaktadır. Bu paralelde çalışma kapsamında 2018 yılından itibaren el travması nedeniyle başvuran vaka sayısında (Tablo-1'de belirtildiği üzere) düzenli bir artış izlenmektedir. İlerleyen yıllarda sayının daha artacağı düşünüldüğünde; çalışma konusunun önemi ayrıca ortaya çıkmaktadır. Öte yandan vakaların neredeyse 1/4'ünde kovuşturma (mahkeme) aşamasında rapor talep edilmiş olması önemli bir detaydır. Kişide kemik kırığı olması neticesinde dava konusu olayın TCK 87.maddesi kapsamına girerek şikayet müessesini ve dolayısıyla uzlaştırma faktörünü baypas etmesi (5) göz önüne alındığında; kovuşturma aşamasına geçilmeden önce -yani araştırma/inceleme/soruşturma aşamasında- bu tür vakalar için çalışmanın ana omurgası kapsamında bir değerlendirme yapılmasının

faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmadaki vakaların yarısından fazlası için dosya-evrak üzerinden rapor düzenlenmesi istenmiştir. Bu bağlamda hakkında rapor talep edilen kişiden anamnez alınamaması, metakarp kırığı olan vakalarda olayın demonstrasyonu ve orijini hakkında kanaat belirtmeye kısmen ket vurmaktadır. Dolayısıyla anamnez almanın ekstra önem arz ettiği bu tür vakalarda şahsın muayene için ilgili adli tıp birimine istenmesi gerektiği inancındayız.

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı hekimler tarafından boksör kırığı olarak adlandırılan beşinci metakarp kırığı (2, 3) bu çalışma kapsamında da tanımlamaya uygun olarak vakaların 3/4'ünü teşkil etmektedir. Greer ve Williams'ın yaptığı çalışmada 2 yıllık bir periyotta boksör kırığı tanısı ile başvuran 62 hastadan 38'inde (%61) bir nesne veya kişinin yumruklanması neticesinde boksör kırığı meydana geldiği saptanmıştır (17). Fakat çalışma kapsamında saptanan önemli hususlardan biri de orijini kavga olan ve bu kavgada yumruk attığını belirten 3 vakanın 2'sinde dördüncü metakarp, 1'inde de dördüncü ve beşinci metakarptaki birlikte fraktür saptanmış olmasıdır. Bu noktada boksör kırığı tanımlaması için klinik bakış açısından farklı olarak dördüncü metakarptaki veya dördüncü ve beşinci metakarptaki da yumruk atma neticesinde fraktür meydana gelebileceği şeklinde bir adli tıbbi yaklaşımın uygun olacağı düşünülmüştür.

Çalışmada ana eksenlerden biri olan dominant el faktörü konuya farklı bir derinlik katmaktadır. Kabaca kişinin gündelik hayatında sıklıkla kullandığı ele "dominant el" denmektedir (18). 15 vakanın 11'inde dominant elde fraktür saptanmıştır. 11 vakanın 7'sinde ise bu fraktür beşinci metakarptaki meydana gelmiştir. Dolayısıyla vakaların neredeyse yarısında do-

minant elde beşinci metakarp fraktürü saptanması; bu hususun adli tıbbi açıdan önemini göstermektedir. Mercan ve arkadaşlarının boksör fraktürü meydana gelen hastaların psikopatoloji ve kişilik özelliklerini irdelediği çalışmada başvuru sahibi 14 vakanın 12'sinin erkek ve 2'sinin kadın olduğu saptanmıştır (19). Çalışmamız kapsamında ise saptanan tüm vakaların erkek cinsiyette olmasından ötürü kadın cinsiyeti ve dominansi faktörü ile ilgili bir yorum yapılamamaktadır.

Adli Tıp Uzmanları olarak bizler adli mercilere tıbbi bilirkişilik yapan hekimleriz. Esas görev ve misyonumuz adli merciler ile tıbbi bilgi ve tecrübelerimizi paylaşmaktır (20, 21). Dolayısıyla hekim olarak anamnez-fizik muayene-gerekli konsültasyon sacayakları üzerinde mütalaamızı sunmamız ve geri kalan kısmını adli mercilere bırakmamız en isabetli yol yordam olacaktır. Fakat hukuk ve tıbbin birbirinden ayrılmasının çok zor olduğu bu kesişim alanında isabetli bir irdeleme ve yaklaşım, adaletin terazisine belki de denge getirecek yegâne unsurdur.

Uygulamada yaşanan sıkıntılar neticesinde rutin adli tıp uygulamalarında kullanılan kılavuzun mütemadiyen güncellenme ihtiyacı ışığında (22) kişinin kendi fiili neticesinde el veya ayağında meydana gelebilecek diğer fraktürler için (örneğin mallet finger?) başka çalışmalar yapılması gereği, sunulan çalışmanın akıllara getirdiği bir sorular silsilesinin başlangıcıdır. Nitekim bu boyut, vakalara salt bir klinik bakıştan ziyade adli tıbbi bir bakış ile yaklaşılması gereğinden doğmaktadır.

Her ne kadar bir spesifik konuda azımsanmayacak miktarda vaka sayısı ile çalışma yapılmış ise de nitelikli veriye erişebilmek adına yıl ve vaka sayısı sınırlı kalmıştır.

Bir flu alan olan metakarp fraktürleri konusunun tartışmaya açılarak adli tıp uzmanları, ortopedist ve fizyoterapistlerin dahil olduğu bir süreç ile mutabakat sağlanması ve en nihayetinde "Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi"nde yer bulabilmesi için; daha fazla vaka barındıran geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak -şuan için- *metakarp kırığı olan olguları değerlendirirken Adli Tıp Uzmanı olarak dikkat etmemiz gereken hususlar şu şekilde sıralanabilir:*

- Evrak-dosya üzerinden rapor düzenlemek yerine mümkünse kişinin muayene için istenmesi ve kişiden detaylı bir anamnez alınması,
- Anamnez esnasında şahsın kolluk ve adli mercilere verdiği beyan ile Adli Tıp Uzmanına verdiği dürüst ve samimi beyan arasında uyum olup olmadığının irdelenmesi, kişiye dominant elinin hangisi olduğunun muhakkak sorulması,
- Olay ile ilgili ana orijin (kavga, trafik kazası, iş kazası vs.) ve suborijinin (örneğin ana orijin kavga ise kavgada yumruk atma, el burkulması veya el üzerine düşme vb.) belirlenmesi,
- Dördüncü ve beşinci metakarp boyun kırıkları genelde yumruk atma neticesinde meydana gelirken corpus veya proksimal kırıkların burkulma tarzı yaralanmalar veya açık el üzerine düşme gibi durumlarda daha olası olduğunun dikkate alınması,

- Olay tarihli grafilerin iyi değerlendirilmesi ve gerekiyorsa ilgili bölümlerden (ortopedi-radyoloji) konsültasyon istenmesi,
- Boksör kırığı olarak sadece beşinci metakarp distalinde fraktür meydana gelmediğinin, beşinci metakarptan diğer kısımlarında veya diğer metakarplarda -müstakilen dördüncü metakarptan veya müştereken dördüncü ve beşinci metakarptan- da boksör kırığı meydana gelebileceğinin hatırlanması,
- Acil serviste boksör fraktürü tanısı konan vakalar için anamnez-fizik muayene-tetkik-gerekli konsültasyon silsilesi takip edilerek rutin adli rapor tutulması ve illiyet kısmının ilgili mercilere bırakılması.

Etik onam: Çalışma için Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi'nden (11.05.2022 tarih ve 3 sayılı oturum kararı) etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Etik Deklerasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.A.

Literatür Tarama: Y.A., E.G.

Tasarım: Y.A., E.G.

Veri toplama: Y.A., E.G.

Analiz ve yorum: Y.A., E.G.

Makale yazımı: Y.A., E.G.

Eleştirel incelenmesi: Y.A., E.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Hunter JM, Cowen NJ. Fifth metacarpal fractures in a compensation clinic population. A report on one hundred and thirty-three cases. J Bone Joint Surg Am 1970;52:1159-65.
2. Kılıç A, Sökücü S, Basılğan S, Yeniocak S, Çetinkaya E, Parmaksızoğlu AS ve ark. Dört farklı tespit yöntemi ile konservatif olarak tedavi edilen beşinci metakarp boyun kırıklarının sonuçları. Turkish Journal of Trauma&Emergency Surgery 2012;18(2):167-70.
3. Arıcan G, Öztürk A, Alemdaroğlu KB. Üst ekstremitte alçıları ve endikasyonları: önkol, el bilek, el seviyesi kırıklarına yönelik alçılar. TOTBİD Dergisi 2018;17:268-80.
4. Rettig AC. Athletic injuries of the wrist and hand. Am J Sports Med 2003;31(6):1038-48.
5. <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5237.html> Erişim tarihi: 06.09.2023
6. Havutçu A. Haksız fiil sorumluluğunda zamanaşımı sürelerinin başlangıcı. Dokuz Eylül Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi 2010;12:579-605.
7. Adli Tıp Ders Kitabı, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 2011.
8. Adli Tıp Uzmanları Derneği-Adli Tıp Kurumu Başkanlığı-Adli Tıp Derneği, Türk Ceza Kanunu'nda tanımlanan yaralama suçlarının adli tıp açısından değerlendirilmesi rehberi, 2019 (Güncelleme Editörleri; Balcı Y, Çolak B, Gürpınar K, Anolun NN);23-4.
9. Gereli A, Nalbantoğlu U, Türkmen M. Sporcularda görülen metakarp ve falanks kırıkları. TOTBİD Dergisi 2012;11(3):220-7.
10. Cain JE Jr, Shepler TR, Wilson MR. Hamatometacarpal fracture-dislocation: classification and treatment. J Hand Surg Am 1997;12(5 Pt 1):762-7.

11. Yoshida R, Shah MA, Patterson RM, Buford WL Jr, Knighten J, Viegas SF. Anatomy and pathomechanics of ring and small finger carpometacarpal joint injuries. *J Hand Surg Am* 2003;28(6):1035-43.
12. Armangil M, Kayıpmaz M, Bilgin S. Metakarp kırıkları (Derleme). *TOTBİD Dergisi* 2014;12:125-36.
13. Stern PJ. Fractures of the metacarpals and phalanges. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, Wolfe SW, editors. *Green's operative hand surgery*. Vol. 1, 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone 2005;277-341.
14. Boz B, Ünlü G. Adli Psikiyatri: 'De facto'-'De jure'. *Anatolian J of Psychiatry* 2016;17(5):430.
15. Yazar ME, Boz B. 2010-2016 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran cinsel istismar ve cinsel saldırı olgularının değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bülteni* 2019;24(1):43-50.
16. Sayın Y, Usanmaz A, Aslangiri F. Uluslararası göç olgusu ve yol açtığı etkiler: Suriye göçü örneği. *KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi* 2016;18(31):1-13.
17. Greer SE, Williams JM. Boxer's fracture: an indicator of intentional and recurrent injury. *Am J Emerg Med* 1999;17:357-60.
18. Narin S, Demirbüken İ, Özyürek S, Eraslan U. Dominant el kavrama ve parmak kavrama kuvvetinin önkol antropometrik ölçümlerle ilişkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;23(2):81-5.
19. Mercan S, Uzun M, Ertuğrul A, Öztürk İ, Demir B, Sulun T. Psychopathology and personality features in orthopedic patients with boxer's fractures. *General Hospital Psychiatry* 2005;27:13-7.
20. Gülmen MK, Çekin N, Hilal A, Alper B, Salaçin S. Ülkemizde adli tıp uygulamalarında bilirkişilik sisteminin etik ilkeler açısından tartışılması. *Adli Tıp Bülteni* 1998;3(2):57-60.
21. Koç S, Biçer Ü. Adli tıbbın tarihsel gelişimi, Türkiye'deki yapılanması ve sorunları. *Klinik Gelişim* 2009;1-5.
22. Aktaş EÖ, Kaya A. Yaralama suçlarının adli tıbbi değerlendirilmesinde kullanılan kılavuza bakış. *Adli Tıp Bülteni* 2017;22(1):45-53.

Protective Effects of Resveratrol Carbon Dots Against 6-OHDA-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells

Resveratrol Karbon Noktalarının SH-SY5Y İnsan Nöroblastoma Hücrelerinde 6-OHDA Kaynaklı Nöronal Hücre Ölümü Üzerinde Koruyucu Etkileri

Betül ÇİÇEK¹ , Betül DANIŞMAN² 

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yildirim University, Erzincan, TÜRKİYE

²Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, TÜRKİYE

Abstract

Background: We aimed to investigate the ability of resveratrol carbon dots (RES C-Dots) to protect SH-SY5Y cells from oxido-inflammatory stress and apoptosis caused by 6-hydroxydopamine (6-OHDA).

Materials and Methods: In vitro PD model was generated in SH-SY5Y cells by administering of 200 µM 6-OHDA for 24 hours. Different concentrations of RES C-Dots (12.5, 25, and 50 µg/mL) were applied to the cells 30 minutes before administration of 6-OHDA.

Results: We observed that application of RES C-Dots prevented cell death induced by 6-OHDA and maintained cell viability. As expected, RES C-Dots prevented oxidative damage induced by 6-OHDA - by strengthening the total amount of antioxidants and lowering the total amount of oxidants in SH-SY5Y cells. Similarly, RES C-Dots markedly alleviated the secretion of inflammatory factors (TNF-α and IL-1β) promoted by 6-OHDA. Furthermore, RES C-Dots prevented apoptosis induced by 6-OHDA by suppressing caspase-3 mRNA expression level.

Conclusions: RES C-Dots rescued SH-SY5Y cells from 6-OHDA-induced damage by modulating the oxido-inflammatory and apoptotic response. This report indicates enounces that RES-synthesised C-Dots may have promising curative potential for PD.

Key Words: Parkinson Disease, 6-OHDA, RES C-Dots, SH-SY5Y cells

Öz

Amaç: Bu çalışmada Resveratrol karbon noktalarının (RES-KN) 6-OHDA'nın SH-SY5Y insan nöroblastoma hücrelerinde neden olduğu oksidoinflamatuvar stres ve apoptozdan koruma potansiyelini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: SH-SY5Y hücreleri, in vitro PH modelini indüklemek için 24 saat boyunca 200 µM 6-OHDA'ya maruz bırakıldı. Hücrelere, 6-OHDA uygulamasından 30 dakika önce farklı konsantrasyonlarda RES KN (12.5, 25, and 50 µg/mL) uygulandı.

Bulgular: Özellikle, RES KN uygulaması sonucu 6-OHDA'nın neden olduğu hücre ölümü etkili bir şekilde engellendiğini ve SH-SY5Y hücrelerinde hücre canlılığı önemli ölçüde korunduğunu gözlemledik. RES-KN, SH-SY5Y hücrelerinde toplam antioksidanları güçlendirerek ve toplam oksidanları düşürerek 6-OHDA kaynaklı oksidatif hasarı önledi. Benzer şekilde, RES-KN, 6-OHDA kaynaklı inflamatuvar faktörlerin (TNF-α ve IL-1β) salınımını önemli ölçüde azalttı. Ayrıca RES-KN, kaspaz-3 mRNA ekspresyonunu baskılayarak 6-OHDA'nın neden olduğu apoptozu engelledi.

Sonuç: RES-KN'lar, oksido-inflamatuvar ve apoptotik yanıtı modüle ederek SH-SY5Y hücrelerini 6-OHDA kaynaklı nörotoksiteden kurtardı. Bu çalışma, RES'den sentezlenen KN'lerin PH tedavisinde umut verici terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: 6-OHDA, RES-KN, parkinson hastalığı, SH-SY5Y hücreleri

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Betül DANIŞMAN

Department of Biophysics, Faculty of Medicine Ataturk University, 25240, Erzurum, TÜRKİYE

E-mail: betul.danisman@atauni.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 22.06.2023

Accepted / Kabul tarihi: 03.10.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1318802

Introduction

Increases in reactive oxygen species (ROS) can lead to protein oxidation, DNA damage, alteration of ion channels, and disruption of mitochondrial membrane potential, ultimately resulting in neuronal cell death (1). The brain is particularly vulnerable to oxidative stress because it consumes large amounts of oxygen, contains high levels of fatty acids that are susceptible to peroxidation, and has a weak antioxidant capacity (2). The development of ROS has been associated with neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) (2, 3).

PD is one of the most common brain disorders that occur with age. Levodopa and/or dopamine agonists, used as the first choice in the therapy of PD, show their symptomatic effect (4). On the other hand, antioxidant therapy, although a hopeful option based on oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease, has largely failed to meet initial expectations (2). The potential application of flavonoids, plant-derived agents characterized by their antioxidant properties, and their combination with nanomedicine approaches could advance highly effective therapeutic strategies for the treatment of PD (5).

Resveratrol (RES) is a natural polyphenol found in grapes, peanuts, rhubarb, and many other plants (5). It has been stated that RES protects neurons from oxidative damage and toxicity and prevents apoptotic neuronal death (PD) (6, 7). Because of its poor water solubility, unstable chemical structure, short biological half-life, degradation by isomerization upon pH changes, rapid metabolism, and clearance (8), it has low bioavailability. Since successful treatment of PD relies on a high degree of bioavailability of the drug, new strategies are needed. These difficulties can be overcome by encapsulating the drug in a nanomaterial that can be made from a variety of materials (9).

Here, a new antioxidant strategy for the treatment of PD was investigated via carbon dots (C dots) synthesized using RES. C dots are very tiny nanoscale carbonaceous particles (<10 nm) presenting outstanding physicochemical features, including small size with large specific surface area, excellent drug loading and release, prolonged drug half-life, quality blood brain barrier infiltration and suitable protection against enzymatic degradation *e.t.c* (9, 10). Bioactive residues on C-dots' surfaces provide them with greater biological activity in comparison to the molecular precursors (10). It was informed, for example, that C-dots synthesized from aspirin exhibited greater anti-inflammatory features relative to the individual molecule aspirin (11).

6-hydroxydopamine (6-OHDA), a potent neurotoxin that damages dopaminergic neurons (DANs), is commonly employed to stimulate *in vivo* and *in vitro* experimental PD models. 6-OHDA generates intracellular ROS as well as other free radicals and prevents mitochondria to activate apoptosis cascades (12). The SH-SY5Y cells demonstrate many features of substantia nigra neurons and are so appropriate for utilization as an *in vitro* model to research the death of DANs

(13). Therefore, this study aimed to develop a PD model using SH-SY5Y cells.

As far as we know, the influence of RES C-dots on 6-OHDA-induced SH-SY5Y neurotoxicity has not been explored thus far. We hypothesized that RES C-dots might prevent neuronal cells from 6-OHDA-provoked oxidative damage by acting as both powerful antioxidant and antiapoptotic inducers. Also, we here report for the first time the potentiality of RES C-dots to prevent apoptotic death of 6-OHDA treated SH-SY5Y cells by reducing lipid peroxidation, strengthening antioxidant capacity, as well as by ameliorating neuronal inflammation.

Materials and Methods

Cell Cultures

The Homosapien Bone Marrow Neuroblastoma (SH-SY5Y) cell line was taken from Biology Department at Erzincan Binali Yildirim University (Erzincan, Turkey). 10% Fetal Bovine Serum (FBS) containing antibiotic solution was added to the cells in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) and kept at 37°C with 5% CO₂. To develop the PD model in SH-SY5Y cells, 200 µM 6-OHDA (Merck, Germany) was applied to each well for 24 h as in our previous study (14). The cells were pre-treated with 50 µM pure RES (Merck, Germany), and various dosages (12.5, 25, and 50 µg/mL) of RES C-Dots for half an hour before 6-OHDA-exposure. RES C-Dots, which were prepared with pure RES qua the single carbonaceous precursor via hydrothermal synthesis and had approximately 3nm diameters, were kindly donated by Assoc. Prof. Dr. Kemal Volkan Özdokur (Erzincan Binali Yildirim University, Erzincan, Turkey).

MTT assay

The cell viability was calculated by the 3-[4,5 dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) analysis. The MTT reagent (5 mg/ml; 20 µl; Sigma-Aldrich) was appended to all wells for 4h and then the medium was exchanged with 150 µm DMSO. Then, absorbance was assigned at 570 nm with a microplate reader (Multiskan GO, USA) (14).

Biochemical analysis

TAC and TOS levels were measured to estimate oxidative damage-induced. TAC and TOS concentrations were appraised at an emission of 660 nm and 530 nm, respectively with commercial kits (Rel assay Diagnostics, Turkey). Besides oxidative stress parameters, amounts of inflammatory markers including tumor necrosis factor (TNF)-α, and interleukin (IL)-1β in cells were detected with ELISA kits (Elabscience, USA), accompanied by the manufacturer's guidelines. The corresponding absorbance was specified at 450nm.

Molecular Analysis

Extraction of total mRNA and converting RNA to cDNA were performed with the RNeasy and cDNA synthesis kits, respectively (Thermo Scientific, USA) as in our previous study [14]. The level of caspase-3 relative mRNA expression was determined with Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Australia).

β -actin was utilized as the standard gene. Caspase-3 expression was compared with the β -actin gene using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method.

Statistical Analysis

All data were assessed with a one-way analysis of variance with the Tukey post hoc test (IBM SPSS 22.0) and $p < 0.05$ accepted meaningful. Findings are mean \pm SD.

Table 1. The sequence of the primers

Genes	Primer Sequence (5'–3')
Caspase-3	Forward; 5'-TTTTCAGTCCGGGGACAAAC3'
	Reverse; 5'-GGGCAGCCGAGAATAACAAT-3'
β -actin	Forward; 5'-CAAGGTGGGTGCTTTCTCTG-3'
	Reverse; 5'-GATCCACACGGAGTACTTGC-3'

Results

RES C-Dots Prevents 6-OHDA-Evoked Toxicity in SH-SY5Y Cells

Analysis of cell viability was carried out to evaluate whether the RES C-dots display considerable protective performance towards 6-OHDA causing neuronal damage. Figure 1. depicts the effect of the RES C-dots on cell viability in SH-SY5Y cells upon 6-OHDA exposure. As expected, 200 μ M 6-OHDA exposure markedly affected the viability of SH-SY5Y cells, in which viability was observed up to 51.4% ($p < 0.001$). Conversely, the pre-treatment of RES C-Dots markedly elevated the SH-SY5Y cells viability applied with 6-OHDA to the level of 66.9% ($p < 0.05$), 73.5% ($p < 0.001$), and 84.4% ($p < 0.001$) at 12.5, 25, and 50 μ g/mL concentrations, respectively.

RES C-Dots Alleviates 6-OHDA Promoted Oxidative Damage in SH-SY5Y Cells

The TAC levels were markedly lower ($p < 0.001$) in the 6-OHDA group than in the control cells while the TOS value was importantly elevated ($p < 0.001$) in comparison with the control cells. TAC levels in RES C-Dots at 12.5, 25, and 50 μ g/mL concentrations were remarkably higher than the 6-OHDA group ($p < 0.001$), whereas the TOS value of those groups was outstandingly lower than the 6-OHDA group.

RES C-Dots Diminished 6-OHDA-Related Inflammation in SH-SY5Y Cells

As shown in Figure 3, the highest TNF- α and IL-1 β levels were observed in the 6-OHDA group ($p < 0.001$). Same time the increase of TNF- α and IL-1 β levels caused by 6-OHDA decreased in all concentrations of RES C-Dots treatment groups. The reduction in the TNF- α and IL-1 β levels in the 12.5, 25, and 50 μ g/mL RES C-Dots groups were statistically significant compared 6-OHDA group ($p < 0.05$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$; respectively).

RES C-Dots Prevent 6-OHDA-Induced Elevation of Caspase-3 mRNA levels in SH-SY5Y Cells

The mRNA expression of caspase-3 was markedly up-regulated in the 6-OHDA group compared with the control group ($p < 0.001$). The transcription level of caspase-3 at 12.5, 25, and 50 μ g/mL concentrations of RES C-Dots were significantly

decreased in SH-SY5Y cells compared with that of the 6-OHDA group (Figure 4) ($p < 0.05$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$; respectively).

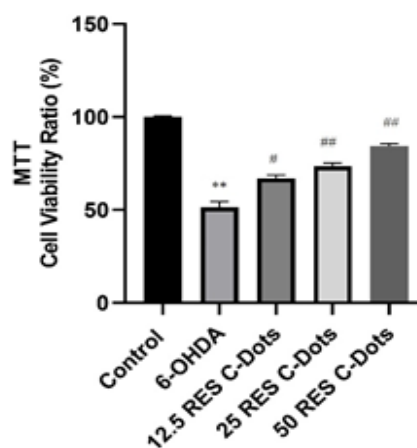


Figure 1. Effects of RES C-Dots on the SH-SY5Y cells viability. Findings are given as the means \pm SD. ** $p < 0.001$ vs control group, # $p < 0.05$ vs 6-OHDA group, ## $p < 0.001$ vs 6-OHDA group.

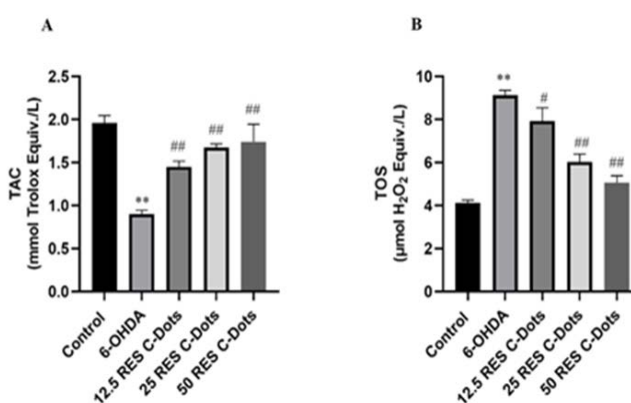


Figure 2. Effects of RES C-dots on the levels of TAS and TOS on SH-SY5Y cell. Findings are given as the means \pm SD. ** $p < 0.001$ vs control group, # $p < 0.05$ vs 6-OHDA group, ## $p < 0.001$ vs 6-OHDA group.

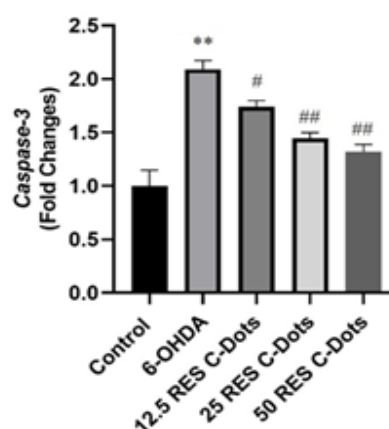


Figure 4. Effects of RES C-dots on the apoptosis of SH-SY5Y cells. Findings are given as the means \pm SD. ** $p < 0.001$ vs control group, # $p < 0.05$ vs 6-OHDA group, ## $p < 0.001$ vs 6-OHDA group.

Discussion

In this report, the neuroprotective effect of RES C-Dots was investigated in an in vitro PD model. 6-OHDA is a potent neurotoxin that enters DANs via the dopamine transporter, accumulates in the cell, and causes oxidative damage leading to cell death of DANs (12). In the present report, the protective effect of RES C-Dots on cell injury induced by 6-OHDA was investigated using an MTT assay. As expected, 200 μ M 6-OHDA exposure significantly impaired the viability of SH-SY5Y cells, with viability as low as 51.4% (Figure 1). The results shown in this study are consistent with previous reports (12, 14).

Conversely, pretreatment with RES C-Dots significantly increased the viability of SH-SY5Y cells treated with 6-OHDA. The increased cell viability demonstrates the potential protective role of RES C-Dots against 6-OHDA, which leads to cell damage in SH-SY5Y cells. These results highlight the specificity of RES C-Dots in protecting neuronal cells from 6-OHDA-induced damage.

6-OHDA has been shown to cause neurotoxicity through the formation of free radicals that trigger oxidative damage in DANs (15). The imbalance in physiological maintenance of redox potential in DANs impedes various biological processes and eventually leads to neuronal death (16). Decreased total antioxidant levels and increased total oxidant levels are biochemical indicators of cellular damage (12). Therefore, we determined the levels of TAS and TOS to estimate the extent of oxidative damage in cells.

TAC is an analyte commonly used to evaluate the antioxidant status of biological samples and to assess the antioxidant response to free radicals generated in a given disease (17). TOS another parameter, TAC, is used to estimate the cumulative oxidative influences of various oxidants in biological systems (18). It is well known that 6-OHDA can generate free radicals that cause oxidative damage to SH-SY5Y cells by decreasing antioxidant activity and increasing intracellular oxidants, thereby impairing mitochondrial function, leading to neuronal apoptosis (14). It was shown that 6-OHDA both decreased TAC levels (Figure 2A) and increased TOS levels (Figure 2B) in SH-SY5Y cells compared with control. In support of our findings, 6-OHDA has been reported to cause oxidative damage by altering the balance between the antioxidant defense system in SH-SY5Y cells in favor of oxidants (19, 20).

Pretreatment with RES C-dots at all concentrations significantly increased TAC levels and markedly decreased levels of TOS, indicating attenuation of oxidative stress. Overall, the results indicate that RES C-dots has been shown to reduce oxidative stress induced by 6-OHDA in SH-SY5Y cells and excellently protect them from oxidative damage. Moreover, the results in Figure 2 were consistent with the cell viability assay (Figure 1), which demonstrated the specific protective effect of RES C-dots on 6-OHDA-induced damage in SH-SY5Y.

PD is characterized by DANs dysfunction which would be associated with persistent neuroinflammation. When levels of free radicals are augmented, these can activate pro-inflammatory pathways further perpetuating the detrimental envi-

ronment for vulnerable neuronal cells (21). Therefore, targeting the inflammatory process has been recognized as a therapeutic target for Parkinson's disease (20). 6-OHDA was demonstrated to augment the levels of inflammatory cytokines including TNF- α and IL-6 in SH-SY5Y cells (22). Similar to the literature, in this study, increases in levels of TNF- α and IL-1 β were found as a result of 6-OHDA administration. Figure 3 reveals that following pre-incubation of SH-SY5Y with RES C-dots, levels of TNF- α and IL-1 β were remarkably diminished (Figure 3A-B). These findings suggested RES C-Dots may act as an anti-inflammatory agent for the management of the neurodegenerative processes in PD.

Apoptosis in DANs contributes seriously to movement disorders and death in PD patients. A considerable amount of documentation reported that 6-OHDA also instigates apoptosis via caspase activation following inflammation with excessive free radicals elevation (23, 24). Caspase-3 is a considerable component of the cysteine protease family in the mitochondrial apoptotic pathway (24). In this report, when cells were subjected to 6-OHDA, the mRNA expression of caspase-3 was markedly enhanced beckoning the 6-OHDA-induced apoptosis in SH-SY5Y cells, confirming previous studies (24, 25). In opposition, the RES C-Dots treatment at all concentrations down-regulated caspase-3 expression and showed antiapoptotic effects. RES C-Dots could prevent apoptosis of DANs and improve their resistance to 6-OHDA in vitro which demonstrated RES C-Dots exerted a protective impact by diminishing the apoptosis in PD.

Conclusion

The current study showed for the firstly time that C-dots synthesized from RES protect the viability of DANs from 6-OHDA toxicity by inhibiting oxido-inflammatory stress and apoptosis. Considering the low bioavailability of RES, these characteristics may make RES C-dots a feasibly potent new candidate for neuroprotection in PD.

Ethical Approval: There are no ethical issues regarding the publication of this study

Author Contributions:

Concept: B.Ç., B.D.

Literature Review: B.D.

Design : B.Ç., B.D.

Data acquisition: B.Ç., B.D.

Analysis and interpretation: B.Ç., B.D.

Writing manuscript: B.Ç., B.D.

Critical revision of manuscript: B.D.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña, E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int J Mol Sci*, 2021;22(9): 42-63.
2. Krunic M, Ristic B, Bošnjak M, Paunovic V, Tovilovic-Kovacevic G, Zogovic N, Trajkovic, V. Graphene quantum dot antioxidant

- and proautophagic actions protect SH-SY5Y neuroblastoma cells from oxidative stress-mediated apoptotic death. *Free Radic Biol Med*, 2021;177:167-180.
3. Lee K H, Cha M, Lee BH. Crosstalk between neuron and glial cells in oxidative injury and neuroprotection. *Int J Mol Sci*, 2021;22(24):15-32.
 4. Mouchaileh N, & Hughes AJ. Pharmacological management of Parkinson's disease in older people. *J Pharm Pract Res*, 2020; 50(5): 445-454.
 5. Ganesan P, Ko HM, Kim IS, & Choi DK. Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models. *Int J Nanomedicine*, 2015; 29(10):57-72.
 6. Dos Santos MG, Schimith LE, André-Miral C, Muccillo-Baisch AL, Arbo BD, & Hort M A. Neuroprotective effects of resveratrol in *in vivo* and *in vitro* experimental models of Parkinson's disease: A systematic review. *Neurotox Res*, 2022; 40:319–345.
 7. Zhang LF, Yu XL, Ji M, Liu SY, Wu XL, Wang YJ, et al. Resveratrol alleviates motor and cognitive deficits and neuropathology in the A53T α -synuclein mouse model of Parkinson's disease. *Food Funct*, 2018; 9(12): 6414-6426.
 8. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, & Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol*, 2017;1(1):35-46.
 9. Kim D, Yoo JM, Hwang H, Lee J, Lee SH, Yun SP, et al. Graphene quantum dots prevent α -synucleinopathy in Parkinson's disease. *Nat Nanotechnol*, 2018;13(9):812-818.
 10. Ben-Zichri S, Rajendran S, Bhunia SK, & Jelinek R. Resveratrol Carbon Dots Disrupt Mitochondrial Function in Cancer Cells. *Bioconjug Chem*, 2022;33(9):1663-1671.
 11. Xu X, Zhang K, Zhao L, Li C, Bu W, Shen Y, et al. Aspirin-based carbon dots, a good biocompatibility of material applied for bioimaging and anti-inflammation. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016; 8(48):32706-32716.
 12. Ferah Okay I, Okay U, Cicek B, Yilmaz A, Yesilyurt F, Mendil AS, et al. Neuroprotective effect of bromelain in 6-hydroxydopamine induced *in vitro* model of Parkinson's disease. *Mol Biol Rep*, 2021;48:7711-7717.
 13. Tiong CX, Lu M, & Bian JS. Protective effect of hydrogen sulphide against 6-OHDA-induced cell injury in SH-SY5Y cells involves PKC/PI3K/Akt pathway. *Br J Pharmacol*, 2010;161(2):467-480.
 14. Cicek B, & Danişman B. Cerium Oxide Nanoparticles Rescue Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease Model of SH-SY5Y Cells via Modulating Nrf2 Signaling and Ameliorating Apoptotic Cell Death. *ABC Research*, 2023;5(2):284-290.
 15. Lee GH, Lee WJ, Hur J, Kim E, Lee HG., & Seo HG. Ginsenoside Re mitigates 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress through upregulation of GPX4. *Mol*, 2020; 25(1):188-201.
 16. Raza C, & Anjum R. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci*, 2019; 226:77-90.
 17. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 2004;37(4): 277-285.
 18. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 2005; 38(12):1103-1111.
 19. Leatham A, Simone M, Dennis JM, & Witting PK. The Cyclic Nitroxide TEMPOL Ameliorates Oxidative Stress but Not Inflammation in a Cell Model of Parkinson's Disease. *Antioxid*, 2022;11(2);257-279.
 20. Kesh S, Kannan RR, Balakrishnan A. Naringenin alleviates 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in SHSY5Y cells and zebrafish model. *Comp Biochem Physiol Part - C: Toxicol Pharmacol*, 2021;239:1-7.
 21. Taylor JM, Main BS, & Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 2013; 62(5):803-819.
 22. Shao J, Liu X, Lian M, & Mao Y. Citronellol Prevents 6-OHDA-Induced Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis in Parkinson Disease Model of SH-SY5Y Cells via Modulating ROS-NO, MAPK/ERK, and PI3K/Akt Signaling Pathways. *Neurotox Res*, 2022; 40:1-17.
 23. Adebayo OG, Asiwe JN, Ben-Azu B, Aduema W, Onyeleonu I, Akpotu AE, et al. Ginkgo biloba protects striatal neurodegeneration and gut phagoinflammatory damage in rotenone-induced mice model of Parkinson's disease: Role of executioner caspase-3/Nrf2/ARE signaling. *J Food Biochem*, 2022; 46(9):1-18.
 24. Ahmad MH, Fatima M, Ali M, Rizvi MA, & Mondal AC. Naringenin alleviates paraquat-induced dopaminergic neuronal loss in SH-SY5Y cells and a rat model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 2021;201:1-14.
 25. Chen CH, Hsu PC, Hsu SW, Hong KT, Chen KY, He JL, et al. Protective Effects of Jujubosides on 6-OHDA-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y and SK-N-SH Cells. *Mol*, 2022; 27(13):4106-4123.

Examination of Lung and Thorax Volume of Patients with Covid 19 Positive

Covid 19 Pozitif Hastaların Akciğer ve Göğüs Hacminin İncelenmesi

Ayşe Gül KABAKCI¹ , Yeşim TAŞOVA² , Memduha Gülhal BOZKIR¹ 

¹Cukurova University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Adana, TÜRKİYE

²Cukurova University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiolog, Adana, TÜRKİYE

Abstract

Background: We aimed to reveal lung volume, lesion volume and thorax diameters in patients with Covid-19 positive in computed tomography images according to gender and presence of ground glass opacity.

Materials and Methods: We included computed tomography images of 113 people (male;58, female;55) diagnosed with Covid-19 positive in our study. Computed tomography images of each patient were imported the DICOM datasets and thorax diameter measurements were performed by using MicroDicom. Moreover, lung volume and lesion volume parameters were calculated from the computed tomography images using the three-dimensional imaging method (Vitrea). All measurement parameters were compared according to gender and ground glass opacity appearance.

Results: The 113 patients (male;58, female;55) with a mean age of 44.57±14.59 diagnosed with Covid-19 were included in our study. There was a significant difference between the gender in the mean values of lung volume (males; 3530.90±1454.99 ml and females; 3149.92±1335.16 ml) and lesion volume (males; 434.59±664.19 ml and females; 557.10±671.99 ml) parameters. In addition, a significant difference in lung volume and lesion volume was obtained between the groups with ground glass opacity and without ground glass opacity. Moreover, A significant difference in thorax anteroposterior diameter length was obtained between the groups the with/without ground glass opacity. However, there was no significant difference between genders in thorax diameters.

Conclusions: In our study, we found that in the females may have more lung damage from Covid-19. We believe that the findings of our study will contribute to early stages of the pandemic, in which vaccination has not yet, and the long-term effects of post-covid.

Key Words: Covid-19, Thorax diameters, Lung volume

Öz

Amaç: Covid-19 pozitif olan hastalarının bilgisayarlı tomografi görüntülerinde, cinsiyete ve buzlu cam opasitesi varlığına göre akciğer hacmi, lezyon hacmi ve toraks çaplarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Covid-19 pozitif tanılı 113 kişinin (Erkek;58, Kadın;55) bilgisayarlı tomografi görüntüleri dahil edilmiştir. Her hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüleri DICOM veri setlerine aktarılmıştır ve MicroDicom kullanılarak toraks çap ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca bilgisayarlı tomografi görüntülerinden üç boyutlu görüntüleme yöntemi (Vitrea) kullanılarak akciğer hacmi ve lezyon hacmi parametreleri hesaplanmıştır. Tüm ölçüm parametreleri cinsiyete ve buzlu cam opaklık görünümüne göre karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza yaş ortalaması 44,57±14,59 olan ve Covid-19 tanısı alan 113 hasta (erkek;58, kadın;55) dahil edildi. Akciğer hacmi (erkek; 3530,90±1454,99 ml ve kadın; 3149,92±1335,16 ml) ve lezyon hacmi (erkek; 434,59±664,19 ml ve kadın; 557,10±671,99 ml) parametrelerinin ortalama değerlerinde cinsiyete göre anlamlı fark elde edilmiştir. Ayrıca buzlu cam opasitesi olan ve olmayan gruplar arasında, akciğer hacmi ve lezyon hacmi parametrelerinde anlamlı fark elde edilmiştir. Buzlu cam opasitesi olan ve olmayan gruplar arasında toraks ön-arka çap uzunluğu parametresinde de anlamlı fark elde edilmiştir. Ancak göğüs çapları ölçümleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda kadınlarda, Covid-19 kaynaklı akciğer hasarının daha fazla olabileceğini bulduk. Çalışmamızın bulgularının aşılamanın henüz yapılmadığı pandeminin erken evrelerine ve uzun vadeli etkilerine katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Göğüs çapları, Akciğer hacmi

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Ayşe Gül KABAKCI

Cukurova University Faculty of Medicine
Department of Anatomy, Adana, TÜRKİYE

E-mail: akabakci@cu.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 08.05.2023

Accepted / Kabul tarihi: 31.08.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1293941

Introduction

In late December 2019, the Covid-19 pandemic began with several healthcare facilities in Wuhan, China, with patients showing symptoms of viral pneumonia, cough and chest discomfort, and in severe cases, shortness of breath on bilateral lung infiltration (1). In the early stages of the pandemic, humanity was caught much unprepared for Covid-19. In addition to the use of masks, protective equipment and disinfectants, vaccines that have been approved for emergency use since the end of 2020 have been used to prevent spread and transmission of Covid-19. At least one dose of Covid-19 vaccine has been administered to 31.2% of the world's population to date (2). Diseases are tried to be prevented by stimulating acquired immunity with vaccines. Therefore, in order to rule out the effects and side effects of the vaccine, we selected our study population retrospectively from the period when the vaccine was not yet used in Turkey.

Given the worldwide extent of viral spread and transmission of coronavirus, containing the severe acute respiratory syndrome were managed is very difficult (3). Chest X-ray and thorax computed tomography (CT) are the most commonly used radiological methods for imaging for COVID-19. Because CT method is a reliable method for detailed diagnosis, follow-up and staging of pneumonia (4). In the literature, the sensitivity of CT in the diagnosis of Covid-19 was found to be 98%, while the sensitivity of the Polymerase Chain Reaction (PCR) test was found to be 71% in the early period. (5).

We aimed to reveal presence of ground glass opacity appearance, lung volume, lesion volume and thorax diameters in patients with Covid-19 positive in this study. In addition, we compared the parameters in our study according to the presence of a ground glass image and gender. Therefore, with this study, we examined the degree of lung involvement from Covid-19 by evaluating thorax diameters and lung volume. We think that, the findings of our study will be a source of data on the long-term course after vaccination of Covid-19 and other pandemics that may occur. Thus, an important contribution will be made to the management of the pandemic in future pandemics.

Materials and Methods

This study was conducted from January, 2020 to November, 2020 retrospectively. Because the study was retrospective, informed consent was not requested and anonymous archival research findings were used in the evaluation. We included 113 people (male;58, female;55) diagnosed with Covid-19 positive in our study in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology at the time when Covid-19 vaccine studies had not started yet. First of all, a list of patients who were diagnosed with COVID-19 in January, 2020-November, 2020 from the Department of Infection And Clinical Microbiology was obtained.

Secondly, CT images were grouped as with and without lesions, and lung volume and lesion volume were analyzed by the same infection specialist with digital workstation. Then, the obtained CT images were transferred to MicroDicom program and thorax diameters were measured by the same anatomist. The relevant guidelines and regulations were strictly followed when conducting the study. Necessary permissions for the study were obtained from Cukurova University Medical Faculty, Non-invasive clinical research Ethic Board with conclusion number 132/30. In addition, necessary permissions were obtained from the collaborated with us in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. The experimental procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Measurement Protocol

Firstly, a list of patients who were diagnosed with Covid-19 positive for the period of January 2020- November 2020 was obtained in from the Infection and Clinical Microbiology Department. All CT images were obtained using a 160-slice MDCT scanner (Toshiba Aquilion™ PRIME; Otawara, Japan. Lung volume and lesion volume values were determined using a digital workstation (Vitrea CT workstation, Toshiba; Otawara, Japan). The DICOM datasets for each patient were imported and thorax diameter measurements were performed by using MicroDicom. In addition, the presence of ground glass opacity in CT images was also recorded in our study. Measurement parameters were compared according to gender and ground glass opacity appearance. The following measurements were made on the CT images.

Lung and lesion volume: The volume was calculated from the CT images using the three-dimensional imaging method (Vitrea). For example, the purple area in Figure 1 shows the lung volume and the orange area shows the lesion volume. The system performed volume measurements in these colors for each patient.

Thorax AP (Anteroposterior) diameter: Anteroposterior measurement was taken from the distance between the sternum and the thoracic vertebral corpus, at the widest point of the thorax by using MicroDicom (Figure 2a).

Thorax transvers diameter: Transverse diameter measurement was performed from the widest part of the thorax by using MicroDicom (Figure 2b).

Statistical Methods

Software package program (SPSS version 22.0) was used for all analyses. According to the Kolmogorov-Smirnov test, we accepted as $p > 0.05$ is normal distribution and $p < 0.05$ is not normal distribution. We found that the findings were not normally distributed. Mann-Whitney U Test which is non-parametric test was selected.

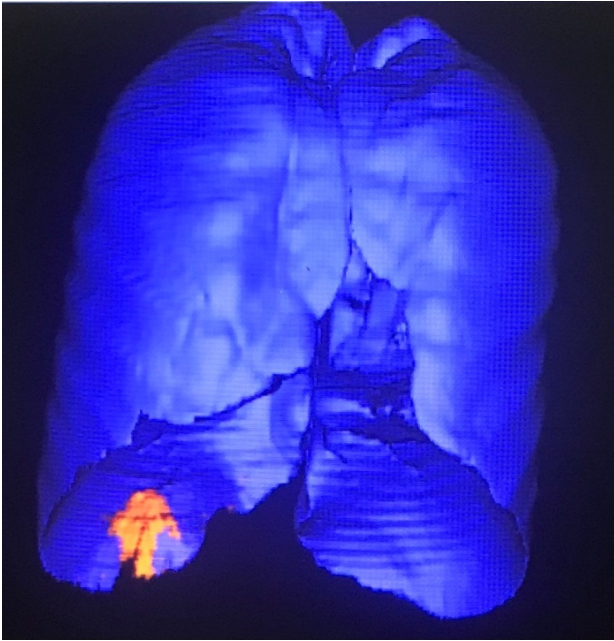


Figure 1. Lung volume and lesion volume in the CT images using the three-dimensional imaging method (Vitrea). (purple area) Lung volume. (orange area) Lesion volume.

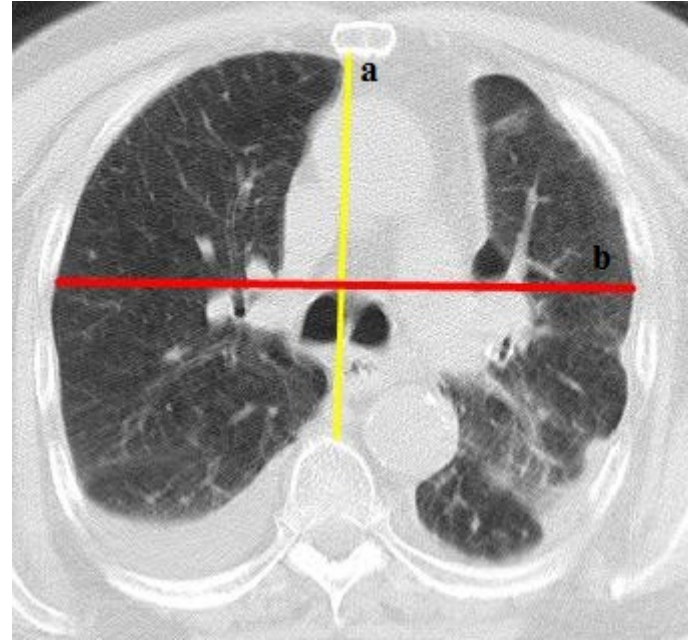


Figure 2. A diagram of the thorax showing each of the thoracic diameter measurements. (a) Anteroposterior diameter. (b) Transverse diameter.

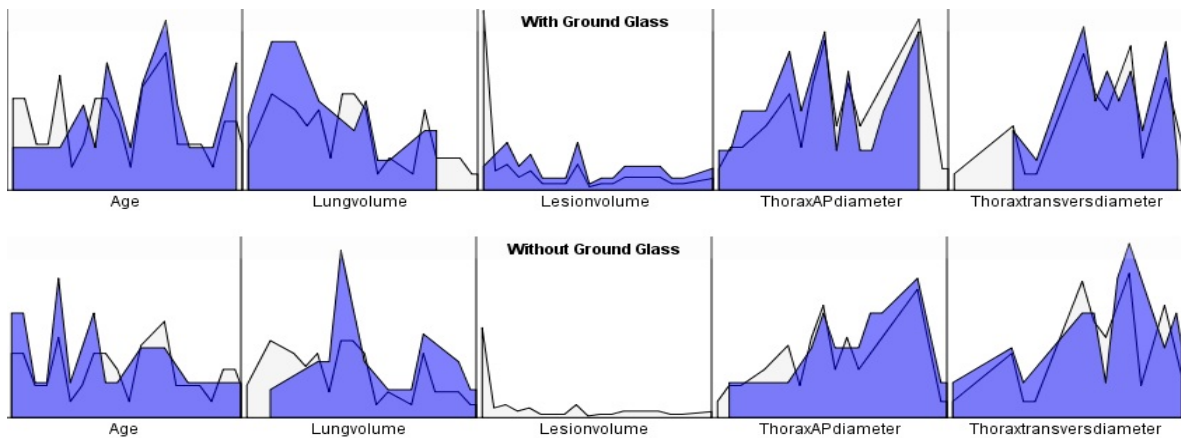


Figure 3. The distribution of the parameters in our study in the groups with and without the ground glass opacity.

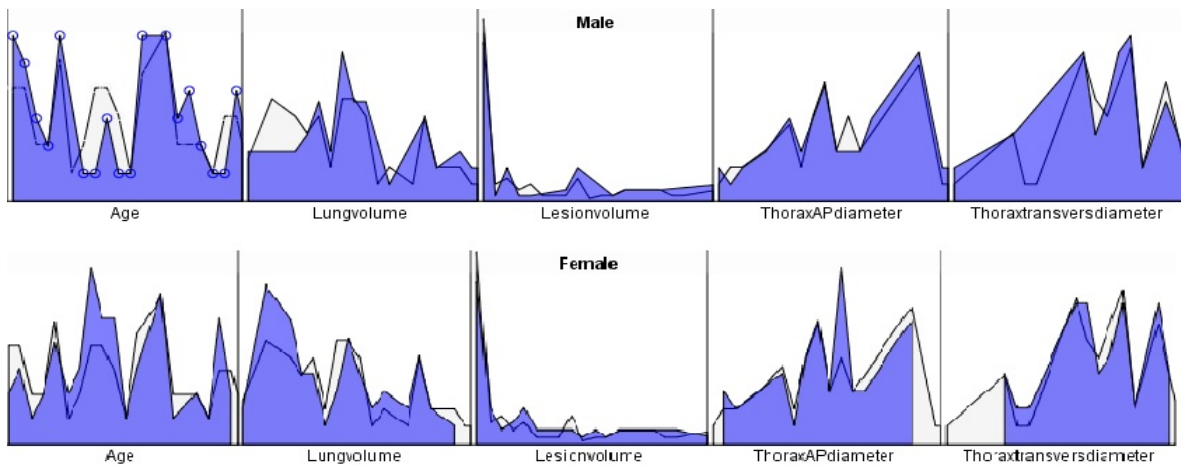


Figure 4. The distribution of the parameters in our study according to gender.

Results

The 113 patients (male;58, female;55) with a mean age of 44.57 ± 14.59 diagnosed with Covid-19 were included in our study. Ground glass opacity was found in 61 of the patients. We found that there were 25 males and 36 females with ground glass opacity, and 33 males and 19 females without a ground glass opacity. When we compared the parameters in our study according to the with/without ground glass opacity, a significant differ-

ence was obtained except for the thorax transverse diameter ($p=0.836$) parameter (Table 1) (Figure 3). Moreover, when we compared the parameters in our study according to gender, no significant difference was found except for the lesion volume ($p=0.044$) parameter (Table 2). Lesion volume value was found to be significantly higher in females (Figure 4). Moreover, we found significant different except thorax transvers diameter in parameters in this study between groups with and without ground glass opacity according to gender (Table 3).

Table 1. Distribution of age, lung volume, lesion volume and thorax diameters according to ground glass opacity

Parameters	With Ground Glass (n=61)	Without Ground Glass (n=52)	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Age	48.82 \pm 13.49	39.58 \pm 14.37	0.001
Lung volume (ml)	2835.17 \pm 1299.65	3944.08 \pm 1292.25	<0.001
Lesion volume (ml)	902.52 \pm 681.24	15.25 \pm 14.61	<0.001
Thorax AP diameter (mm)	259.90 \pm 13.08	267.99 \pm 12.68	0.001
Thorax transvers diameter (mm)	141.81 \pm 15.06	140.23 \pm 20.35	0.836

AP, anteroposterior; n, value of people; SD, standard deviation.

Table 2. Distribution of age, lung volume, lesion volume and thorax diameters according to gender

Parameters	Male (n= 58)	Female (n= 55)	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Age	44.31 \pm 15.99	44.84 \pm 13.08	0.872
Lung volume (ml)	3530.90 \pm 1454.99	3149.92 \pm 1335.16	0.196
Lesion volume (ml)	434.59 \pm 664.19	557.10 \pm 671.99	0.044
Thorax AP diameter (mm)	264.58 \pm 14.83	262.62 \pm 11.92	0.542
Thorax transvers diameter (mm)	141.56 \pm 18.40	140.59 \pm 16.92	0.542

AP, anteroposterior; n, value of people; SD, standard deviation.

Table 3. The examination of parameters in our study between groups with and without ground glass according to gender.

Parameters	With Ground Glass		Without Ground Glass		p
	Male Mean \pm SD	Female Mean \pm SD	Male Mean \pm SD	Female Mean \pm SD	
Age	49.72 \pm 14.42	48.19 \pm 12.98	40.21 \pm 16.12	38.47 \pm 10.99	0.026*
Lung volume (ml)	2811.98 \pm 1291.29	2851.27 \pm 1323.46	4075.53 \pm 1345.60	3715.77 \pm 1194.07	0.005**
Lesion volume (ml)	991.70 \pm 692.31	840.58 \pm 676.24	12.54 \pm 12.57	19.97 \pm 16.94	0.001*
Thorax AP diameter (mm)	259.59 \pm 14.53	260.12 \pm 12.19	268.35 \pm 14.11	267.37 \pm 10.06	0.034**
Thorax transvers diameter (mm)	141.53 \pm 16.29	142.01 \pm 14.38	141.57 \pm 20.11	137.90 \pm 21.11	0.000*
					0.000**
					0.021*
					0.010**
					0.632*
					0.790**

AP, anteroposterior; n, value of people; SD, standard deviation; *, significant value between with and without ground glass in males; **.

Discussion

CT is an early clinical marker in determining the prognosis of COVID-19 infection. Also, assessment of pathologic lung volumes is important for accurate staging of disease and prognosis. We evaluated the total lesion volume and total

lung volume in patients with Covid-19 in our study. Ground glass opacity was observed in 61 images of 113 images in our study. In group with ground glass opacity, 36 belonged to female and 25 belonged to male. Also, we found of the 52

images without ground glass opacity, 33 belonged to male and 19 belonged to female. We found that the mean age of male (49.72 ± 14.42) and female (48.19 ± 12.98) with ground glass opacity was significantly higher than male (40.21 ± 16.12) and female (38.47 ± 10.99) without ground glass opacity. In addition, while lung volume parameter was found to be significantly higher in both male ($p=0.001$) and female ($p=0.034$) in group without ground glass opacity, the lesion volume parameter was found to be significantly higher in both male ($p=0.000$) and female ($p=0.000$) in the group with ground glass opacity. Moreover, the mean lung volume of 113 Covid-19 positive patients in our study was found to be 3345.47 ± 1404.80 ml and the mean lesion volume was 494.22 ± 667.85 ml. The lung volume of 61 patients with the presence of ground glass opacity was 2835.17 ± 1299.65 ml, and the mean was 2811.98 ± 1291.29 ml in males and 2851.27 ± 1323.46 ml in females. Likewise, in the same patients, the lesion volume was 902.52 ± 681.24 ml, and it was found to be 991.70 ± 692.31 ml in males and 840.58 ± 676.24 ml in females. There was no significant difference between genders in lung volume ($p=0.994$) and lesion volume ($p=0.336$). Moreover, the lung volume of 52 patients without the presence of ground glass opacity was 3944.08 ± 1292.25 ml, and the mean was 4075.53 ± 1345.59 ml in males and 3715.77 ± 1194.07 ml in females. Likewise, in the same patients, the lesion volume was 15.25 ± 14.61 ml, and it was found to be 12.54 ± 12.57 ml in males and 19.97 ± 16.94 ml in females. There was no significant difference between genders in lung volume ($p=0.648$) and lesion volume ($p=0.254$). In line with these results, there was no significant difference between the sexes in lung volume and lesion volume parameters between the groups with ground glass opacity and without ground glass opacity. We think that this may be due to the small number of people in the subgroups. Because, there was a significant difference between the gender in the mean values of lung volume (males; 3530.90 ± 1454.99 ml and females; 3149.92 ± 1335.16 ml) and lesion volume (males; 434.59 ± 664.19 ml and females; 557.10 ± 671.99 ml) parameters. According to our findings, the lesion volume, which is found to be significantly higher in females, shows that females are more affected by Covid-19. The fact that the mean lung volume in males is higher than in females also supports this result. Gender is an important determination of health (7). In the literature, it is reported that women benefit from preventive care services more than men. In particular, it has been stated that women have worse outcomes than men in diseases such as asthma, diabetes and myocardial infarction (8). Xu et al., Li et al., and Silveyra et al. when they examined the effect of Covid-19 on the lungs, they stated that number of female patients were more (9-11). In our study, it was revealed that the health status of the female population was more affected. Therefore, gender can be a determining factor in being affected by the Covid-19 process. In addition, a significant difference in lung volume ($p<0.001$) and lesion volume ($p<0.001$) was obtained between the groups with ground glass opacity and

without ground glass opacity. In this finding, it was revealed similar to the literature that ground glass opacity is an important factor in determining the degree of exposure to Covid-19.

Furthermore, we also evaluated thorax diameters (thorax AP diameter and thorax transvers diameter) in CT images of patients with Covid-19 in our study. The mean thorax AP diameter of 113 Covid-19 positive patients in our study was found to be 263.63 ± 13.47 mm and the mean thorax transvers diameter was 141.08 ± 17.63 mm. The thorax AP diameter of 61 patients with the presence of ground glass opacity was 259.90 ± 13.08 mm, and the mean was 259.59 ± 14.53 mm in males and 260.12 ± 12.19 mm in females. Likewise, in the same patients, the thorax transvers diameter was 141.81 ± 15.06 mm, and it was found to be 141.53 ± 16.29 mm in males and 142.01 ± 14.38 mm in females. There was no significant difference between genders in thorax AP diameter ($p=0.889$) and thorax transvers diameter ($p=0.764$). Moreover, the thorax AP diameter of 52 patients without the presence of ground glass opacity was 267.99 ± 12.68 mm, and the mean was 268.35 ± 14.10 mm in males and 267.37 ± 10.06 mm in females. Likewise, in the same patients, the thorax transvers diameter was 140.23 ± 20.35 mm, and it was found to be 35141.57 ± 20.11 mm in males and 137.90 ± 21.10 mm in females. There was no significant difference between genders in thorax AP diameter ($p=0.746$) and thorax transvers diameter ($p=0.361$). However, a significant difference ($p=0.001$) was found between groups with and without the ground glass opacity appearance in the thorax AP diameter length parameter. According to this finding, we can say that patients with narrower thorax AP diameters may be more prone to Covid-19 induced lung damage. In the literature, Bekir et al. found the right lung volume to be 2642 ml and the left lung volume to be 2355.7 ml in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients, while they found the right lung volume to be 2346.6 ml and the left lung volume to be 2037.3 ml in the control group. There was no significant difference in right ($p=0.264$) and left ($p=0.292$) lung volumes between COPD patients and the control group. However, a significant difference ($p<0.001$) was found between the COPD patients (414.2 ml) and the control group (60.6) in the volumes of emphysema in the right and left lungs (12). In another study, Heussel et al. found the mean value of the right and left total lung volume in COPD patients to be 7200 ml, while they also found the mean value of the total emphysema volume to be 3200 ml (13). Similar to our study, pulmonary lesion volumes were found to be high in patients with COPD. Ippolito et al. found that total lung volume was 3861.79 ± 1241.72 and lesion volume was 860.01 ± 427.45 in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia (14). These results may indicate that thorax diameters will be a factor in being affected by Covid-19. We suggest that thorax diameters should be taken into consideration in patient follow-up.

Since there is no study in the literature examining the thorax diameters of Covid-19 patients, we were able to compare

our results with other recent literature studies. In the study of Obikili et al. on 303 Nigerians, they found that the length of the thorax transverse diameter in men; 29.00 cm and women; 27.1 cm (15). In addition, Ümit et al., in their study in which they examined the relationship between thoracic diameter and chest compression-related thoracoabdominal injury, found the average thorax anteroposterior diameter to be 126.40±18.80 mm and the average of thorax transverse diameter to be 245.70±20.10 mm (16). In another study revealed that the mean thorax AP diameter was 174.0 mm in the 2005 group and 175.4 mm in the 2010 group (17). Moreover, Pickard et al., were found that the mean of thorax AP diameter in adults in the United Kingdom was 253 mm in males, and 235 mm in females (18). The results in these studies show that the thorax AP diameter depth in the severe injury group was smaller. These results support our study result. In our study, the thorax AP diameter was found to be significantly narrower in the group with ground glass appearance.

Conclusion

As a result, we think that the lungs of people with a narrower thorax AP diameter and women may be more affected by Covid-19. However, one of the limitations of our study is that we included only patients diagnosed with Covid-19 before vaccination to rule out the effect of the vaccine. Therefore, we recommend that studies comparing the post-vaccination period should be conducted. Moreover, we recommend that similar studies including after the vaccination process with similar parameters and a higher number of CT images with Covid-19 positive.

Ethical Approval: Ethical agreement was acquired from Cukurova University Medical Faculty, Non-invasive clinical research Ethic Board (Project number: 132/30).

Author Contributions:

Concept: A.G.K, Y.T., M.G.B

Literature Review: A.G.K

Design : A.G.K, Y.T., M.G.B

Data acquisition: A.G.K, Y.T

Analysis and interpretation: A.G.K, Y.T., M.G.B

Writing manuscript: A.G.K

Critical revision of manuscript: A.G.K, Y.T., M.G.B

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Dayan S. Covid-19 ve aşı. *Dicle Tıp Dergisi.* 2021;48 (Özel Sayı):98-113.
- Lytras T, Tsioupras S. Lockdowns and the COVID-19 pandemic: What is the endgame? *Scand J Public Health.* 2021;49(1):37-40. doi: 10.1177/1403494820961293.
- Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4381-4389. doi:10.1007/s00330-020-06801-0.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296:115-7.
- Belfiore MP, Urraro F, Grassi R, Giacobbe G, Patelli G, Cappabianca S, et al. Artificial intelligence to codify lung CT in Covid-19 patients. *Radiol Med* 2020;125(5):500-504. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01195-x>.
- Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: essentials for investigators. *Endocr Rev.* 2018;39(4):424-439. doi:10.1210/er.2017-00246.
- Connor J, Madhavan S, Mokashi M, Amanuel H, Johnson NR, Pace LE, et al. Health risks and outcomes that disproportionately affect women during the Covid-19 pandemic: A review. *Soc Sci Med.* 2020;266:113364. doi:10.1016/j.socscimed.2020.113364.
- Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275-1280. doi:10.1007/s00259-020-04735-9.
- Silveyra P, Fuentes N, Rodriguez Bauza DE. Sex and gender differences in lung disease. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1304:227-258. doi: 10.1007/978-3-030-68748-9_14.
- Li X, Zeng W, Li X, Chen H, Shi L, Li X, Xiang H, et al. CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multicenter study in Southwest China. *J Transl Med.* 2020;18(1):154. doi: 10.1186/s12967-020-02324-w.
- Bekir SA, Ataç GK, Akpınar EE, Büyük E, Güngör S, Tunçay E, et al. The role of quantitative computed tomography in determining the phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Maltepe Medical Journal.* 2021;13(3):97-103. doi: <https://doi.org/10.35514/mtd.2021.56>.
- Heussel CP, Herth FJF, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function test and normal values. *Eur Radiol.* 2009;19: 2391-2402.
- Ippolito D, Ragusi M, Gandola D, Maino C, Pecorelli A, Terrani S, et al. Computed tomography semi-automated lung volume quantification in SARS-CoV-2-related pneumonia. *Eur Radiol.* 2021;31(5):2726-2736. doi: 10.1007/s00330-020-07271-0.
- Obikili EN, Okoye JJ. Transverse thoracic diameter in frontal chest radiographs of an adult Nigerian population. *West Afr J Med.* 2006;25(3):186-189. doi:10.4314/wajm.v25i3.28275.
- Ümit TB, Sogut O, Az A, Cakmak S, Demirel I. Relationship between measures of thoracic diameter and cardiopulmonary resuscitation-induced thoracoabdominal injury. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022;68(10):1470-1475. doi:10.1590/1806-9282.20220822.
- Oya S, Shinjo T, Fujii Y, Kamo J, Teruya H, Kinoshita H. CPR related thoracic injury: a comparison of CPR guidelines between 2005 and 2010. *Acute Med Surg.* 2016;3(4):351-355. doi: 10.1002/ams2.215.
- Pickard A, Darby M, Soar J. Radiological assessment of the adult chest: implications for chest compressions. *Resuscitation.* 2006; 71: 387-90.

Yaban Mersini Ekstresinin Metotreksat Kaynaklı Hepatotoksisite Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Investigation of the Effects of Bilberry Extract on Methotrexate-Induced Hepatotoxicity

Gökçen KERİMOĞLU¹, Gamze BİLGİN², Servet KERİMOĞLU³, Nihal TÜRKMEN ALEMDAR⁴, Selim DEMİR⁵, Yüksel ALİAZICIOĞLU⁶

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon, TÜRKİYE

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon, TÜRKİYE

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon, TÜRKİYE

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Trabzon, TÜRKİYE

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon, TÜRKİYE

⁶Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Trabzon, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Metotreksat (Mtx), kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak Mtx, kendisi gibi birçok kemoterapötiklerin metabolizmasından sorumlu olan karaciğerde toksisiteye neden olabilir. Yaban mersini (Ym) meyvesi, yapısında yoğun olarak bulunan fenolik bileşikler sayesinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Bu çalışma, Ym ekstresinin, Mtx kaynaklı hepatotoksisiteye olan etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve metod: Çalışma için 21 adet Sprague Dawley ırkı erişkin sıçan, sayıca eşit üç gruba bölündü. Bir gruba, deneyin ilk günü tek doz 30 mg/kg intraperitoneal (ip.) Mtx verildi (MtxG). Diğer gruba tek doz 30 mg/kg ip. Mtx ve beş gün boyunca günde bir kez oral gavajla 200 mg/kg Ym ekstresi verildi (Mtx+YmG). Kontrol grubuna ise herhangi bir işlem yapılmadı (KG). Deney sonunda alınan karaciğer dokularının bir kısmı histolojik olarak değerlendirilerek skorlanırken diğer kısmı da biyokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: MtxG'nin karaciğer dokularında malondialdehid (MDA) ve kaspaz 3 düzeyleri KG'ye göre yüksekti. KG'ye göre anlamlı olmamakla birlikte MtxG'de, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve oksidatif stres indeksi (OSİ)'nde artış; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve total antioksidan kapasite (TOS)'de ise azalma mevcuttu. Mtx+YmG'de MDA düzeyleri MtxG'ye göre azaldı. Bu grupta, kaspaz 3, OSİ ve 8-OHdG düzeylerinde de MtxG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan belirgin bir azalma görüldü. Ayrıca bu gruptaki SOD seviyesi KG'ye göre düşüken CAT ve total antioksidan kapasite (TAS) seviyeleri ise MtxG'ye göre istatistiksel anlamlı olmasa da yüksekti. MtxG'de; total hasar skorunda, hepatositlerdeki vakuolizasyon/dejenerasyon/piknoziste, Kupffer hücrelerinde ve vazodilatasyon/konjesyonda kontrole göre artış mevcuttu. Mtx+YmG'de ise tüm bu histopatolojik bulgular da ve total hasar skorunda azalma mevcuttu.

Sonuç: Oral yolla uygulanan Ym ekstresi, sıçan karaciğerindeki Mtx kaynaklı oksidatif stresi, apoptozu ve bunların neden olduğu hepatotoksisiteyi azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Metotreksat, Oksidatif stress, Yaban mersini

Abstract

Background: Methotrexate (Mtx) is widely used in the treatment of cancer and autoimmune diseases. But it can cause toxicity in the liver, which is responsible for the metabolism of many chemotherapeutics such as Mtx. Bilberry (Bb) fruit has antioxidant and anti-inflammatory effects thanks to the phenolic compounds it contains. This study aims to investigate the effects of oral Bb extract on Mtx-induced hepatotoxicity.

Materials and Methods: For the study, 21 Sprague Dawley adult rats were divided into three groups equal in number. One group was given a single dose of 30 mg/kg intraperitoneal (ip.) Mtx on the first day of the experiment (MtxG). The other group was given a single dose of 30 mg/kg ip. Mtx and 200 mg/kg Bb extract by oral gavage once a day for five days (Mtx+BbG). No procedure was applied to the control group (CG). While some of the liver tissues taken at the end of the experiment were evaluated and scored histologically, the other part was evaluated biochemically.

Results: Malondialdehyde (MDA) and caspase 3 levels were higher in liver tissues of MtxG than CG. Although it is not significant according to CG, there was an increase in 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and oxidative stress index (OSI), but a decrease in superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and total antioxidant capacity (TOS) in MtxG. In Mtx+BbG, MDA levels decreased compared to MtxG. In this group, a nonsignificant statistical decrease was also observed in caspase 3, OSI and 8-OHdG levels compared to MtxG. In addition, while the SOD level in this group was lower than in CG; CAT and total antioxidant status (TAS) levels were higher than in MtxG, although not statistically significant. In MtxG, there was an increase in total damage score, vacuolization/degeneration/pyknosis in hepatocytes, Kupffer cells and sinusoidal vasodilation/congestion compared to the control. In Mtx+BbG, there was a decrease in all these histopathological findings and the total damage score.

Conclusions: Orally administered Bb extract may reduce Mtx-induced oxidative stress, apoptosis, and the hepatotoxicity caused by them in rat liver.

Key Words: Liver, Methotrexate, Oxidative stress, Bilberry

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Gökçen KERİMOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon, TÜRKİYE

E-mail: gokcen_kaplan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 05.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 23.10.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1367773

Giriş

Karaciğer, kanser tedavisinde kullanılan bazı kemoterapötik ilaçlar da dahil olmak üzere çoğu ilacın metabolizmasından sorumlu bir organdır (1). Bu nedenle sisplatin, siklofosamid ve metotreksat (Mtx) gibi birçok kemoterapötik ajan, karaciğerde toksik etkilere neden olabilir (2-4). Hatta oluşan bu karaciğer hasarı, kullanılan ilacın metabolizmasını bozabilir ve bu durum hasarı daha da artırabilir (1). Mtx, uzun yıllardan beri lösemi ve akciğer kanseri gibi birçok kanser türünün yanında romatoid artrit ve psöriazis gibi otoimmün hastalıkların ve ektopik gebeliğin tedavisinde de kullanılan bir folat antagonisti kemoterapötiktir (5,6). Mtx kullanımı, kanser ve otoimmün hastalıklardaki faydalı etkilerinin yanında akciğer, böbrek ve karaciğer gibi organlarda toksik etkilere neden olabilir. Karaciğerdeki Mtx kaynaklı toksik etkinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber; dokulardaki reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif stres, enflamasyon, DNA hasarı ve apoptoz artışına bağlı olabilir (7). Literatürde Mtx kaynaklı karaciğer toksisitesini azaltmak amacıyla yapılan çalışmalarda; üzüm çekirdeği, limon otu ve siyah kaküle (amomum subulatum) gibi antioksidan ve antienflamatuvar özellikleri bilinen birçok farklı bitki ekstresi denenmiştir (8-10).

Yaban mersini (Ym) (*Vaccinium myrtillus*), genellikle taze olarak tüketilmekle birlikte; kurutulmuş, dondurularak ve meyve suyu ve reçel yapılarak da tüketilebilen bir meyvedir (11). Günümüzde hem kendisi hem de yaprakları, farmakolojik ve endüstriyel olarak gittikçe daha fazla ilgi çekmektedir (11,12). Ym yaprakları, içerdiği çok sayıda polifenolik bileşikten kaynaklandığı düşünülen tedavi edici etkileri nedeniyle birçok ülkede geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır (12). Ym meyvesinin de yapısında bulunan fenolik asitler ve flavanoidler gibi fenolik bileşikler yanı sıra gallik asit, klorojenik asit ve askorbik asit gibi organik asitler nedeniyle doğal antioksidan ve antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (11,13). Ym yapısında bol miktarda bulunan ve flavanoidlerden olan antosiyaninler sayesinde mavi-mor renkli, küçük bir meyvedir (11). Yapılan deneysel çalışmalarda, karbon tetraklorür ve yüksek yağ-kolesterol içeren diyet kaynaklı karaciğer hasarına karşı Ym'nin antioksidan ve antienflamatuvar etkileri gösterilmiştir (14,15). Ancak literatürde, Mtx kaynaklı hepatotoksisite üzerine Ym'nin etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu nedenle çalışmamızda; sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan Mtx kaynaklı hepatotoksisite üzerine oral yolla verilen Ym meyve ekstresinin etkilerinin biyokimyasal ve histolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız, Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapıldı (Onay no: 2022/49). Deney süresince tüm sıçanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde bulunan; ortalama 22±2°C sıcaklık, %50±5 nisbi nem ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip bir odadaki kafeslerde tutuldu. Bu çalışmada kullanılan 21 adet Sprague Dawley ırkı erişkin

dişi sıçan; her birinde eşit sayıda sıçan olacak şekilde rastgele üç gruba bölündü. İlk grup, kontrol grubu (KG) olup bu gruba hiçbir işlem uygulanmadı. Deneyin ilk günü intraperitoneal (ip.) tek doz 30 mg/kg Mtx uygulanan Mtx grubu (MtxG) bir diğer gruptu. Son grup ise Mtx ve Ym grubu (Mtx+YmG) olup bu gruba; deneyin ilk günü tek doz ip. 30 mg/kg Mtx ve ilave olarak beş gün süresince her gün aynı saate bir kez oral gavajla 200 mg/kg (literatüre göre belirlenen dozda) Ym ekstresi uygulandı (16). Deney sonunda, tüm sıçanlar 10 mg/kg ip. ksilazin hidroklorür (Rompun®; Bayer, Leverkusen, Almanya) ve 50 mg/kg ip. ketamin hidroklorür (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ile derin anestezi altında iken karaciğer dokuları alındı ve sonra kansızlaştırma yoluyla sakrifiye edildi. Alınan karaciğer dokularının bir kısmı, serum fizyolojik (SF) ile yıkayıp biyokimyasal analizler yapılmaya kadar -80°C'de tutulurken; bir kısmı da, histopatolojik analizler için % 10 luk formalin solüsyonunda tespit edildi.

Yaban mersini ekstresinin elde edilmesi

Olgun Ym meyveleri dallarından özenle toplandıktan sonra 45°C'de kurutuldu. Kurutulan meyveler, laboratuvar değirmeni (Retsch ZM200, Haan, Almanya) ile toz haline gelene kadar öğütüldü. Bu örnekten ayrılan 3 g toz Ym, 30 mL saf etanol ile iyice karıştırıldı. Daha sonra Ym tozu-etanol karışımı, 45°C'de 150 rpm'de sürekli çalkalanarak 24 saat boyunca inkübe edildi. Bu sürenin sonunda karışım; 10 dakika süresince 1800xg'de santrifüjlendi. Elde edilen süpernatant, süzgeç kağıdından süzülüp 0.2 µm'lik filtreden geçirildi. Son olarak bu etanollü ekstre, deneyde kullanılmak üzere ışık geçirmez malzemeyle kaplı kavanozda +4°C'de saklandı (17).

Histolojik analiz

%10'luk formalin solüsyonunda bekletilen dokular 3 günlük tespitten sonra artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (sırasıyla %70'lik, %90'lık, %96'lık ve absölu alkol) dehidrate edildi. Dokular, daha sonra sırasıyla ksilen ve yumuşak parafinle muamele edilerek 58°C'deki parafine gömüldü. Elde edilen bloklar; önce oda ısısında, parafin soğuyup sertleştikten sonra 4°C'de buzdolabında tutuldu. Buzdolabında soğutulan parafin bloklardan, yarı otomatik mikrotom yardımıyla (Leica RM 2255, Leica Instruments, Nussloch, Almanya) 4-5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Lam üzerine alınan kesitler, hematoksilen-eozin (HE) boyası ile boyanarak lamelle kapatıldı. Hazırlanan boyalı kesitler, ışık mikroskopunda (Olympus BX 51, Japonya) histopatolojik olarak incelendi ve fotoğraflar, mikroskoba entegre dijital fotoğraf makinesi (Olympus, DP 71, Japonya) ile çekildi. Kesitlerdeki karaciğer hasarını göstermek için 3 temel kriter (a. Hepatositlerde vakuolizasyon/piknoz/dejenerasyon b. Kupffer hücre aktivasyonu ve c. Sinüzoidlerde dilatasyon/konjesyon) belirlendi. Tüm boyalı kesitler, her bir kriter için 0 ile 3 arasında (0: hasar yok, 1: hafif hasar, 2: orta hasar ve 3: ciddi hasar) değerler verilerek maksimum total hasar skoru 9 olmak üzere skorlandı (2).

Biyokimyasal analiz

Karaciğer dokusundaki malondialdehit (MDA) ve 8 hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri; ELISA kitler (sırasıyla YLBiont, Cat No: YLA0029RA, Shanghai, Çin ve YLBiont, Cat No: YLA0061RA, Shanghai, Çin) kullanılarak belirlendi ve sonuçlar sırasıyla nmol/mg protein ve ng/mg protein olarak verildi. Doku örneklerindeki total oksidan kapasite (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAS) seviyeleri; kolorimetrik kitler (sırasıyla Rel Assay Diagnostics, Cat No: RL0024, Gaziantep, Türkiye ve Rel Assay Diagnostics, Cat No: RL0017, Gaziantep, Türkiye) yardımıyla belirlendi ve sonuçlar; sırasıyla $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L ve mmol TE/L birimiyle verildi. Oksidatif stres indeksi (OSİ) ise takip eden formül kullanılarak hesaplandı (OSİ=[(TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L)/(TAS, $\mu\text{mol TE/L}$)]x100) (18). Doku örneklerinin süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) seviyeleri, ELISA kitler (sırasıyla YLBiont, Cat No: YLA0115RA, Shanghai, Çin ve USCN, Cat No: SEC418Ra, Wuhan, Çin) kullanılarak ölçüldü ve sonuçlar ng/mg protein olarak verildi. Dokulardaki kaspaz-3 seviyeleri de, üretici firmanın tavsiyelerine göre ELISA kit (YLBiont, Cat No: YLA0017RA, Shanghai, Çin) ile ölçülerek sonuçlar, ng/mg protein şeklinde ifade edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 kullanılarak yapıldı. Parametrik olmayan veriler Kruskal-Wallis; parametrik veriler ANOVA ve post hoc Tukey testi ile analiz edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma (SD) şeklinde verildi ve istatistiksel olarak anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular**Biyokimyasal bulgular**

MtxG'de, MDA ve kaspaz 3 düzeylerinde KG'ye göre istatistiksel anlamlı artış görüldü. (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,02$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, MtxG'nin 8-OHdG ve OSİ düzeyleri KG'ye göre yüksek bulunurken; SOD, CAT ve TAS seviyeleri ise KG'ye göre azalmıştı.

Mtx+YmG'de, MDA düzeyinin MtxG'ye göre belirgin olarak azaldığı tespit edildi ($p=0,003$). Benzer şekilde Mtx+YmG'nin OSİ, 8-OHdG ve kaspaz 3 seviyelerinde de istatistiksel olarak fark yaratmasa da MtxG'ye göre belirgin düşüş vardı. İlave olarak, Mtx+YmG'nin CAT ve TAS seviyeleri de MtxG'ye göre istatistiksel anlamlı olmasa da yüksekti. Ancak Mtx+YmG'nin SOD seviyesinde, KG'ye göre bir azalma mevcuttu ($p=0,04$) (Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer dokusuna ait biyokimyasal veriler

	KG	MtxG	Mtx+YmG
MDA	12,5±5,9	32,8±8,30*	12,1±8,3**
8-OHdG	0,07±0,01	0,12±0,04	0,07±0,02
TOS	20,48±0,94	19,92±2,26	20,44±3,54
OSİ	6,89±1,30	9,23±2,97	7,24±3,45
TAS	0,30±0,04	0,24±0,06	0,29±0,12
SOD	0,45±0,18	0,27±0,03	0,23±0,09*
CAT	24,12±12,44	18,98±16,09	22,84±23,36
Kaspaz-3	0,06±0,00	0,12±0,04*	0,07±0,02

Malondialdehid (MDA), 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), total oksidan kapasite (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), total antioksidan kapasite (TAS), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT). Kontrol grubu (KG), metotreksat grubu (MtxG) ve metotreksat ve yaban mersini grubu (Mtx+YmG).

Veriler mean±SD olarak verilmiştir.

* $p<0,05$ KG'ye göre.

** $p<0,05$ MtxG'ye göre.

Histolojik bulgular

KG'ye ait karaciğer dokularında, santral vene doğru uzanan kordonlar şeklinde düzenlenmiş tek veya çift çekirdekli, normal görünümüne hepatositler ve hepatosit kordonları arasında doğal görünümüne sinüzoidler mevcuttu (Şekil 1A). KG ile kıyaslandığında MtxG'de; hepatositlerde vakuolizasyon/dejenerasyon/piknozis, Kupffer hücrelerinde artış ve

sinüzoidlerde dilatasyon/konjesyon mevcuttu. Ayrıca total hasar skoru da yüksekti (hepsi için $p<0,001$). İlave olarak MtxG'deki karaciğer dokularında yer yer nekroz ve hemoraji de mevcuttu (Şekil 1B). Mtx+YmG'de ise tüm bu patolojilerde belirgin azalma mevcut olup karaciğer dokusunun genel görünümünde düzelme mevcuttu (Şekil 1C) (Tablo 2).

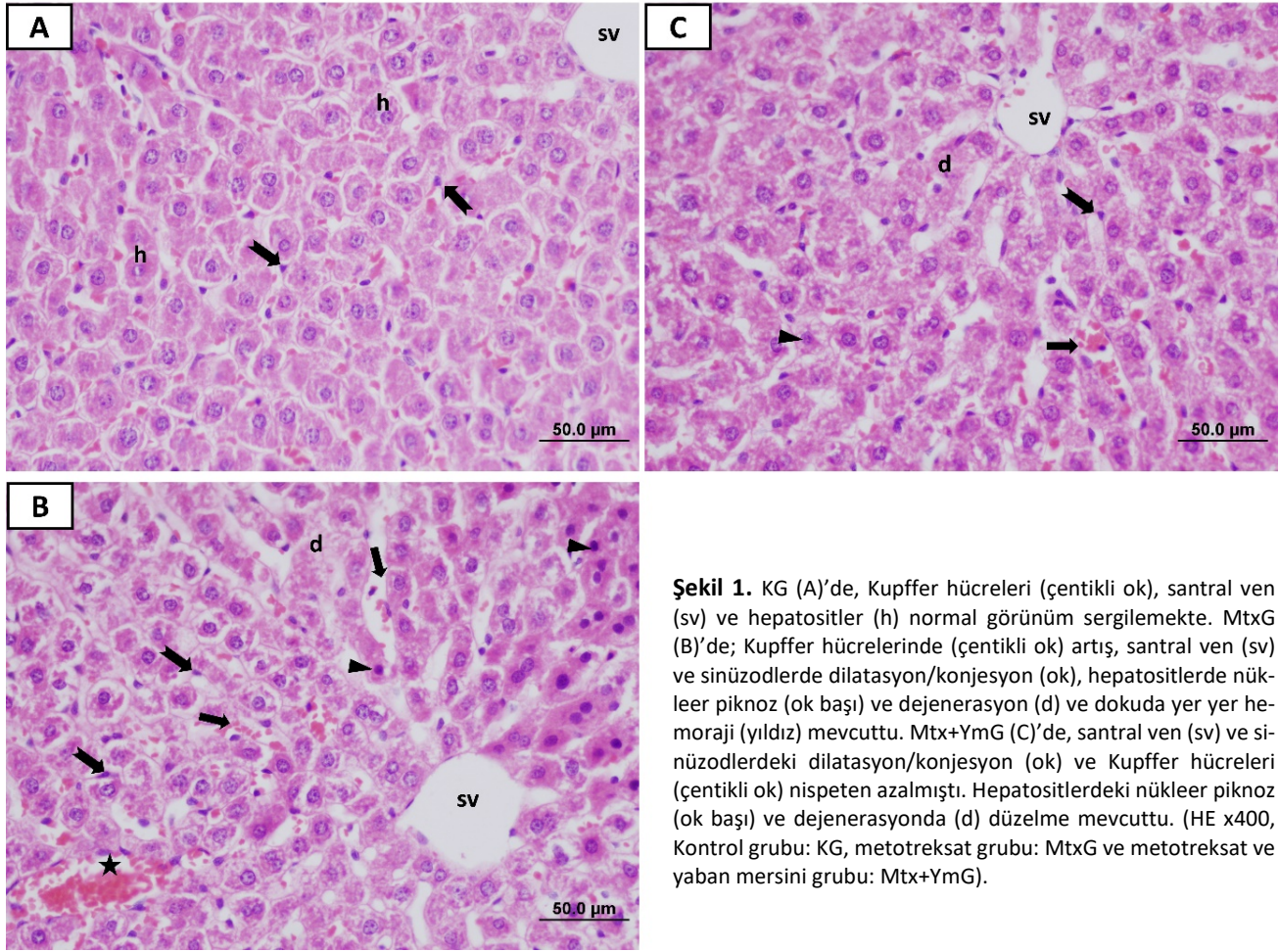
Tablo 2. Karaciğer dokusuna ait histopatolojik hasar skoru

	Hepatositlerde vakuolizasyon/ dejenerasyon/nükleer piknozis	Kupffer hücre aktivasyonu	Vazokonjesyon/ dilatasyon	Total skor
KG	0,42±0,53	0,14±0,37	0,71±0,48	1,14±0,37
MtxG	2,71±0,48*	2,28±0,48*	2,57±0,53*	7,57±0,53*
Mtx+YmG	1,71±0,48	1,42±0,53	1,85±0,37	5,14±0,69

Kontrol grubu (KG), metotreksat grubu (MtxG) ve metotreksat ve yaban mersini grubu (Mtx+YmG).

Veriler mean±SD olarak verilmiştir.

* $p<0,05$ KG'ye göre.



Şekil 1. KG (A)'de, Kupffer hücreleri (çentikli ok), santral ven (sv) ve hepatositler (h) normal görünüm sergilemekte. MtxG (B)'de; Kupffer hücrelerinde (çentikli ok) artış, santral ven (sv) ve sinüzodlerde dilatasyon/konjesyon (ok), hepatositlerde nükleer piknoz (ok başı) ve dejenerasyon (d) ve dokuda yer yer hemoraji (yıldız) mevcuttu. Mtx+YmG (C)'de, santral ven (sv) ve sinüzodlerdeki dilatasyon/konjesyon (ok) ve Kupffer hücreleri (çentikli ok) nispeten azalmıştı. Hepatositlerdeki nükleer piknoz (ok başı) ve dejenerasyonda (d) düzelleme mevcuttu. (HE x400, Kontrol grubu: KG, metotreksat grubu: MtxG ve metotreksat ve yaban mersini grubu: Mtx+YmG).

Tartışma

Mtx, farklı kanser türlerinden otoimmün hastalıklara kadar geniş kullanım alanına sahip olan folat antagonisti bir anti-metabolit kemoterapötiktir (19,20). Mtx, folata olan yapısal benzerliği sebebiyle, dihidrofolat enziminin çalışmasını bloke ederek pürin ve pirimidin bazlarının ve DNA'nın sentezini bozup dolaylı yoldan hücre ölümüne neden olur (19). Mtx, tedavi edici etkilerinin yanında nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi klinik kullanımını sınırlayan bazı istenmeyen etkilere de sahiptir (19,20). Mtx kaynaklı hepatotoksisitenin nedeni henüz tam olarak belirlenememiştir. Ancak Mtx'in, aralarında karaciğerin de olduğu birçok dokuda, hücre ölümünün yanında özellikle oksidatif stres, nitrozatif stres ve enflamasyonu artırarak hasara neden olabileceği bilinmektedir (20-22).

Oksidatif stres, normal durumda hücrede de üretilen ve bazı fizyolojik olaylarda da görev alan ROS gibi oksidanlar ile SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik veya glutatyon (GSH) gibi nonenzimatik endojen antioksidanlar arasındaki dengenin, oksidanlar lehine bozulması ile oluşur (23,24). Antioksidanlarca dengelenemeyen ROS, hücrede lipidlere, proteinlere ve DNA'ya hasar verebilir. ROS etkisi ile DNA'da oluşan hasar 8-OHdG ölçümü ve hücre lipidlerinde oluşan hasar ise MDA ölçümü ile gösterilebilir (24). Samdancı ve ark.'nın çalışması, tek doz Mtx uygulamasının sıçan

karaciğer dokularında MDA düzeyini artırdığını gösterdi (21). Başka çalışmalarda da farklı doz ve sürelerde Mtx uygulamasının doku MDA düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (22,25-27). Ayrıca Mtx karaciğer dokusunda oksidatif stres göstergelerinden olan TOS'ta da artışa neden olabilir (19,28). Çalışmamızda da MtxG'nin MDA ve istatistiksel anlamlı olmasa da TOS seviyelerinde literatürle uyumlu artış mevcuttu. Bu artışın, Mtx'in dokularda neden olduğu oksidatif stresten kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Mtx oksidatif stresi farklı yollarla artırabilir. Mtx metaboliti olan Mtx-poliglutamatlar (Mtx-PGs), oksidan seviyelerini artırmalarının yanında, antioksidanları da baskılayarak karaciğer dokusunda oksidatif stresi indükleyebilir (29). Mtx uygulamasının; SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan enzimlerde ve GSH'de azalmaya yol açtığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (27,30) ilave olarak Mtx TAS'ta da azalmaya neden olabilir (28). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MtxG'deki TAS, CAT ve SOD düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir düşüş saptadık.

Apoptoz, etkilenen hücrede yapısal olarak önce büzülme ve hücre çekirdeğinde piknozun görüldüğü sonra da hücre sitoplazmasının ve organellerinin membranla çevrili küçük parçacıklara ayrıldığı enerji gerektiren programlı hücre ölü-

müdür (29). Mtx kaynaklı oksidatif stres, hücrelerde apoptoza neden olabilir (22,27). Mtx-PGs de karaciğer hücrelerinde oksidatif strese neden olabildiği gibi, intrinsek yol üzerinden kaspaz 3'ü indükleyerek apoptoza da neden olabilir (7). Mtx'in karaciğer dokusunda yol açtığı kaspaz 3 ve apoptoz artışının gösterildiği birçok çalışma mevcuttur (22,27,31). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en yüksek kaspaz 3 düzeylerinin MtxG'de olduğunu gördük. Bu artışın, Mtx ve/veya Mtx-PGs tarafından indüklenen oksidatif stres ve apoptoza bağlı olabileceğini düşündük. Mtx, karaciğer hücrelerinde vakuolizasyon, dejenerasyon ve nükleer piknoza ve sinüzoidlerde dilatasyon ve konjesyona neden olabilir (20,22,25). İlave olarak Kupffer hücrelerinde artışa ve dokuda enflamasyona da yol açabilir (25,31). Mtx, bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde karaciğer sinüzoidlerinde dilatasyon/konjesyona, Kupffer hücrelerinde artışa, hepatositlerde vakuolizasyon/dejenerasyon/piknoz gibi patolojik değişikliklere neden oldu.

Yapısında fenolik bileşikler ve antosiyaninler gibi çok sayıda biyoaktif bileşik barındıran Ym meyvesi, antioksidan, anti-enflamatuvar, antimikrobiyal, hipoglisemik, ve kardiyoprotektif etkilere sahiptir (11). Özlem ve ark., ovarium iskemi reperfüzyon hasarı oluşturdukları sıçanların over dokularında Ym'nin MDA'da azalmaya; CAT ve SOD'da ise artışa yol açtığını gördüler (32). Propionibacterium acnes ve lipopolisakkarid ile karaciğer hasarının indüklendiği bir başka çalışmada; Ym'nin, oksidatif stres belirteci MDA ve birçok enflamatuvar belirteçte düşüşe neden olduğu bildirildi (33). Karbon tetraklorür (CCl4) ile indüklenen karaciğer hasarında Ym'nin, proenflamatuvar belirteçlerde düşüş ve antioksidan savunma kapasitesinde artış oluşturduğu gözlemlendi (14). Ayrıca, Ym ekstresinin kısıtlama stresi uygulanan farelerde artan ROS'u temizlediği ve karaciğerde bozulan mitokondriyal fonksiyonu düzelttiği bildirildi (34). Bizim çalışmamızda da Ym, literatürle uyumlu olarak karaciğer doku MDA'sında anlamlı düşüşe neden oldu. İlave olarak bu grupta istatistiksel anlamlı olmasa da 8-OHdG ve OSİ'de azalma ve TAS ve CAT'da artış mevcuttu. Bu durumun Ym ekstresinin sahip olduğu antioksidan kapasiteye bağlı olabileceğini düşündük. Ym ekstresinin, bir deneysel çalışmada kafa travması etkisiyle beyinde ve bir başka çalışmada ise ışık sebebiyle retinada artmış olan apoptozu azalttığı gösterilmiştir (35,36). Biz de Ym uygulanan gruptaki karaciğer dokularında apoptozun literatürle uyumlu olarak azaldığını tespit ettik. Ym, karaciğer dokusunda apoptozu azalttığı gibi enflamasyonu, Kupffer hücre sayısını ve nekrozu da azaltabilir (14). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Ym ekstresi karaciğerde görülen Mtx kaynaklı histopatolojik hasarı azalttı.

Sonuç olarak Ym ekstresi, sıçan karaciğerindeki Mtx kaynaklı oksidatif stres, apoptoz ve doku hasarını azaltabilir. Çalışmamızda da gösterilen antioksidan, anti-enflamatuvar ve antiapoptotik etkileri ile Ym meyvesi, Mtx kaynaklı hepatotoksisiteyi önlemek için muhtemel bir oral tamamlayıcı

tedavi olabilir ancak bunun için ilave deneysel ve klinik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Etik onam: Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay no: 2022/49).

Yazar Katkıları:

Konsept: G.K., G.B., S.K.

Literatür Tarama: G.K., G.B., S.K., N.T.A., S.D.

Tasarım: G.K., S.K., S.D., Y.A.

Veri toplama: G.K., S.K., G.B., N.T.A., S.D., Y.A.

Analiz ve yorum: G.K., G.B., N.T.A., S.D., Y.A.

Makale yazımı: G.K., S.K., S.D., Y.A.

Eleştirel incelenmesi: G.K., S.K., G.B., N.T.A., S.D., Y.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. Am J Cancer Res. 2021 Jul 15;11(7):3461-3474.
2. Işeri S, Ercan F, Gedik N, Yüksel M, Alican I. Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. Toxicology. 2007 Feb;230(2-3):256-264.
3. Gedikli S, Şengül E. Ratlarda Siklofosamid ile İndüklenen Hepatotoksisite Üzerine Kuersetinin Etkileri. Dicle Tıp Dergisi. 2019;46(1):41-50.
4. Özgöçmen M, Aşçı H, Doğan HK, İlhan İ, Pekköz Ş, Mustafaoğlu A. A study on Wistar Albino rats: investigating protective role of ramelteon on liver damage caused by methotrexate. Drug Chem Toxicol. 2022;45(6):2678-2685.
5. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. Cureus. 2022 Sep 23;14(9):e29518.
6. Koca I, Ucar M, Tutoglu A, Berhögü A, Boyacı A. Henschönlein Purpura induced by Low-Dose Methotrexate. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2014;11(3):316-320.
7. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. Toxicology. 2021 Jun 30;458:152840.
8. Abdul-Hamid M, Abdel-Reheim ES, Hegazy W, Allam A, Othman SI, Alwaele MA. Effect of gervinal in attenuating hepatotoxicity caused by methotrexate or azathioprine in adult albino rats. Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Jul;29(31):46788-46801
9. Shahani S, Mehraban N, Talebpour Amiri F, Abedi SM, Noaparast Z, Mohammadinia S. Melissa Officinalis L. aqueous extract pretreatment decreases methotrexate-induced hepatotoxicity at lower dose and increases^{99m}Tc-phytate liver uptake, as a probe of liver toxicity assessment, in rats. Ann Nucl Med. 2023 Mar;37(3):166-175.
10. Drishya S, Dhanisha SS, Guruvayoorappan C. Antioxidant-rich fraction of Amomum subulatum fruits mitigates experimental methotrexate-induced oxidative stress by regulating TNF- α , IL-1 β , and IL-6 proinflammatory cytokines. J Food Biochem. 2022 Apr;46(4):e13855.
11. Pires TCSP, Caleja C, Santos-Buelga C, Barros L, Ferreira ICFR. Vaccinium myrtillus L. Fruits as a Novel Source of Phenolic Compounds with Health Benefits and Industrial Applications

- A Review. *Curr Pharm Des.* 2020;26(16):1917-1928.
12. Ștefănescu R, Laczkó-Zöld E, Ósz BE, Vari CE. An Updated Systematic Review of *Vaccinium myrtillus* Leaves: Phytochemistry and Pharmacology. *Pharmaceutics.* 2022 Dec 21;15(1):16.
 13. Sharma A, Lee HJ. Anti-Inflammatory Activity of Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.). *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Sep 30;44(10):4570-4583.
 14. Popović D, Đukić D, Katić V, Jović Z, Jović M, Lalić J. Antioxidant and proapoptotic effects of anthocyanins from bilberry extract in rats exposed to hepatotoxic effects of carbon tetrachloride. *Life Sci.* 2016 Jul 15;157:168-177.
 15. Haga S, YiMin, Yamaki H, Jin S, Sogon T, Morita N. Extracts of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) fruits improve liver steatosis and injury in mice by preventing lipid accumulation and cell death. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019 Nov;83(11):2110-2120.
 16. Pandir D, Kara O. Chemopreventive effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) against cisplatin-induced oxidative stress and DNA damage as shown by the comet assay in peripheral blood of rats. *Biologia.* 2014;69:811-816
 17. Demir S, Turan I, Demir F, Ayazoglu Demir E, Aliyazicioglu Y. Cytotoxic Effect of *Laurocerasus officinalis* Extract on Human Cancer Cell Lines. *Marmara Pharmaceutical Journal.* 2017;21(1):121-126.
 18. Tusat M, Mentese A, Demir S, Alver A, Imamoglu M. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and testicular damage in an experimental model of testicular torsion in rats. *Int Braz J Urol.* 2017;43(6):1160-1166.
 19. Pekköz S, Asci H, Erzurumlu Y, Savran M, İlhan I, Hasseyid N. Nebivolol alleviates liver damage caused by methotrexate via AKT1/Hif1 α /eNOS signaling. *Drug Chem Toxicol.* 2022 Sep;45(5):2153-2159.
 20. Abdel-Daim MM, Khalifa HA, Abushouk AI, Dkhil MA, Al-Quraishy SA. Diosmin Attenuates Methotrexate-Induced Hepatic, Renal, and Cardiac Injury: A Biochemical and Histopathological Study in Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3281670.
 21. Samdanci ET, Huz M, Ozhan O, Tanbek K, Pamukcu E, Akatli AN. Cytoprotective effects of molsidomine against methotrexate-induced hepatotoxicity: an experimental rat study. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Dec 20;13:13-21.
 22. Al-Khawalde AAA, Abukhalil MH, Jghef MM, Alfwuaires MA, Alaryani FS, Aladaileh SH. Punicalagin Protects against the Development of Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Mice via Activating Nrf2 Signaling and Decreasing Oxidative Stress, Inflammation, and Cell Death. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 15;23(20):12334.
 23. Aslanköç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2019; 26(3): 362-369.
 24. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763.
 25. Ghoneum M, El-Gerbed MSA. Human placental extract ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in rats via regulating antioxidative and anti-inflammatory responses. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Dec;88(6):961-971.
 26. Türk S, Kazak F, Peker P, Kısaçam M.A. Rutin Attenuates Methotrexate-Induced Hepatic Oxidative Stress in Rats. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi.* 2021;16(3):291-297.
 27. Kızıl HE, Çağlayan C, Darendelioğlu E, Ayna A, Gür C, Kandemir FM, Küçükler S. Morin ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity via targeting Nrf2/HO-1 and Bax/Bcl2/Caspase-3 signaling pathways. *Mol Biol Rep.* 2023 Apr;50(4):3479-3488.
 28. Özgöçmen M, Yesilot S. The role of resveratrol in hepatotoxicity caused by methotrexate. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2021;6(2):57-63.
 29. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review. *Braz J Biol.* 2021;81(4):1133-1143.
 30. Gürel A, Kaya K. Bromelain has Antioxidant Effect on Methotrexate Hepatotoxicity and Nephrotoxicity. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2022;15(1):37-42.
 31. Parthasarathy M, Prince SE. *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees Alleviates Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Wistar Albino Rats. *Life (Basel).* 2023 May 12;13(5):1173.
 32. Ozlem K, Birkan Y, Mustafa K, Emin K. Protective effect of *Vaccinium myrtillus* on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018 Dec;57(6):836-841.
 33. Luo H, Lv XD, Wang GE, Li YF, Kurihara H, He RR. Anti-inflammatory effects of anthocyanins-rich extract from bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) on croton oil-induced ear edema and *Propionibacterium acnes* plus LPS-induced liver damage in mice. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(5):594-601.
 34. Bao L, Abe K, Tsang P, Xu JK, Yao XS, Liu HW. Bilberry extract protect restraint stress-induced liver damage through attenuating mitochondrial dysfunction. *Fitoterapia.* 2010 Dec;81(8):1094-101.
 35. Ozdemir A, Mercantepe T, Erdvanli B, Sen A, Mercantepe F, Tumkaya L. Neuroprotective effects of *Vaccinium myrtillus* on damage-related brain injury. *J Chem Neuroanat.* 2023 Jan;127:102193.
 36. Wang Y, Zhao L, Lu F, Yang X, Deng Q, Ji B. Retinoprotective Effects of Bilberry Anthocyanins via Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Mechanisms in a Visible Light-Induced Retinal Degeneration Model in Pigmented Rabbits. *Molecules.* 2015 Dec 14;20(12):22395-410.

Exploring the Potentials of Flavonoids on Brain Function: Effects of Three Phenolic Compounds on Brain Electrical Activity

Flavonoidlerin Beyin Fonksiyonu Üzerindeki Potansiyellerini Keşfetmek: Üç Fenolik Bileşiğin Beyin Elektriksel Aktivitesi Üzerindeki Etkileri

Hilal ÖZTÜRK¹ , Harun BAŞOĞLU¹ , Selcen AYDIN-ABİDİN¹ , İsmail ABİDİN¹ 

¹Department of Biophysics, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Trabzon, TÜRKİYE

Abstract

Background: The most common polyphenolic compounds taken up by the organism through the food chain are flavonoids. Known to cross the blood-brain barrier, 7,8-DHF, L-theanine and Fisetin are reported to have neuronal effects as well as therapeutic potential for neurodegenerative diseases. However, little is known on their acute effects of neuronal function. This study aims to describe the effects of the mentioned flavonoids on the total ECoG activities and band analyzes of healthy mice.

Materials and Methods: For this purpose, 3 different groups consisting of 7 subjects were created for each flavonoid administration. After the baseline electrophysiological recordings, flavonoid administration was performed and acute effects were determined.

Results: 7,8-DHF increased the theta, alpha and beta band activities while decreasing the total ECoG power. L-theanine and Fisetin did not significantly alter the total ECoG activity. However, L-theanine statistically increased theta, alpha and beta band activities.

Conclusions: In conclusion, our data showed that flavonoids could acutely modulate the ECoG responses in a band specific manner. They can be considered as candidate molecules for drug discovery studies for central nervous system disorders.

Key Words: Flavonoids, Electroencephalography, Band activities

Öz

Amaç: Organizma tarafından besin zinciri yoluyla alınan en yaygın polifenolik bileşikler flavonoidlerdir. Kan-beyin bariyerini geçtiği bilinen 7,8-DHF, L-theanine ve Fisetin'in nörodejeneratif hastalıklar için terapötik potansiyellerinin yanı sıra nöronal etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, nöronal fonksiyon üzerindeki akut etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışma, söz konusu flavonoidlerin sağlıklı farelerin toplam ECoG aktiviteleri ve bant analizleri üzerindeki etkilerini açıklamayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Bu amaçla her bir flavonoid uygulaması için 7 hayvandan oluşan 3 farklı grup oluşturulmuştur. Bazal elektrofizyolojik kayıtların ardından flavonoid uygulaması yapılmış ve akut etkiler belirlenmiştir.

Bulgular: 7,8-DHF, toplam ECoG gücünü düşürürken teta, alfa ve beta bant aktivitelerini artırdı. L-theanine ve Fisetin, toplam ECoG aktivitesini önemli ölçüde değiştirmedir. Bununla birlikte, L-theanine teta, alfa ve beta bant aktivitelerini istatistiksel olarak artırdı.

Sonuç: Sonuç olarak, verilerimiz flavonoidlerin akut ECoG yanıtlarını bantta özgü bir şekilde modüle edebildiğini gösterdi. Merkezi sinir sistemi bozuklukları için ilaç keşif çalışmalarında aday moleküller olarak kabul edilebilirler.

Anahtar Kelimeler: Flavonoidler, Elektrokortikografi, Bant aktiviteleri

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Hilal ÖZTÜRK

Department of Biophysics, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Trabzon, TÜRKİYE

E-mail: hilal.ozturk@ktu.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 17.07.2023

Accepted / Kabul tarihi: 06.09.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1328652

Introduction

Plants produce polyphenols that contain single or multiple hydroxyl (OH) groups attached to them as well as one or more aromatic ring structures. Polyphenol molecules, classified as secondary metabolic byproducts, considered highly essential functional foods in our diet. The polyphenolic compound most commonly taken up by the organism through the food chain is flavonoids (1). Based on a large body of the findings obtained from in vivo and in vitro experimental studies, flavonoids have a broad spectrum of biological activities. Many of these activities bear therapeutic properties such as antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, antihypertensive, anti-diabetic effects and immune modulator (2-5). In this context, they have been studied to reduce chronic disease factors and as antioxidant agents in certain specific disease states (e.g., cancer, diabetes) (6-8). The forementioned studies have shown that phenolic compounds have poor absorption in the small intestine, pass 5-10% into the bloodstream and can be transported to other tissues. However, there is a lack of experimental evidence as to whether flavonoids can cross the BBB (9). Studies on some flavonoids, which are thought to be able to show their therapeutic effects especially against neurodegenerative diseases and to be used in the fight against neuronal disorders, shed light on this issue.

Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone), whose chemical formula was explained by Josef Herzig in 1891, is a flavonoid that has been used for a long time as a phytomedicine compound (10). With an average daily intake of 0.4 mg, fisetin is found in the highest concentration in strawberry (160 µg/g) (11). While fisetin is partially soluble in aqueous buffer solution, it is noticeably soluble in DMSO (dimethyl sulfoxide) at 25°C at approximately 30 mg/ml and emits a yellow color (10). After oral or intraperitoneal administration, fisetin can rapidly pass through blood vessels and be distributed to the brain parenchyma. In addition, fisetin has chemo-preventive, anti-metastatic, antioxidant and anti-inflammatory effects.

7,8-Dihydroxyflavone (7,8-DHF) is a natural flavonoid derivative found in the leaves of *Godmania aesculifolia*, *Tridax procumbens* and *Primula halleri* (12). The compound has also been identified in the whole plant *Lepisorus ussuriensis*, a traditional Chinese medicine for antipyretic and detoxification (13). 7,8-DHF crosses the blood-brain barrier (BBB). Due to its potential to activate TrkB (Tropomyosin receptor kinase B), it can be used effectively to combat neuropsychiatric disorders. This compound has been shown to be neuroprotective in various disease conditions such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Rett syndrome, and Huntington's disease (14).

Theanine, (γ -glutamethylamide), is a non-protein amino acid found in *Camellia* species and the edible laurel boletes mushroom *Xerocomus badius*, but otherwise rare in nature. It is the main amino acid in tea and is thought to be a

flavoring component of tea leaves (15). It makes up 1% to 2% of the dry weight of tea, which corresponds to 25-60mg per 200ml serving. The dominant form of theanine in tea is the L isomer. It is thought that L-theanine crosses the blood-brain barrier and shows its effects directly on the brain within 30 minutes (16).

Studies have shown that a number of flavonoids exhibit direct effects on neurological function considering the neurodegenerative disease. However, most of existing studies have used in vitro models, ignoring the metabolism and matrix axis. Most in vivo studies consist of epidemiological studies and some clinical applications. In vivo animal experiments with the continuity of physiological and metabolic functions are important for understanding the contribution of flavonoids to neurological function in pathological neuroconditions.

In this study, it is aimed to determine the short time effects of the three flavonoids, 7,8-DHF, L-theanine and fisetin, on brain function in mice through in vivo ElectroCorticoGraphy (ECOG) recordings. Results revealed that two of the molecules have a strong modulatory effect of the power of signals and this effect was band specific.

Materials and Methods

Subjects

3 month old male C57BL/6 wild type (WT) mice were used. Mice were obtained from the KTU Medical Faculty Surgical Research Center, where they were housed and bred. Mice weighing 20-25 grams were maintained on a 12:12 hour light-dark cycle (light on at 7:00 am) and room temperature 20 ± 2 °C. Standard feed pellets and tap water were available ad libitum throughout the experiment. No protocol was applied to the animals before the experiments. All maintenance and experimental procedures were approved by the Animal Ethics Committee of Karadeniz Technical University. (Approval No: 2023/26).

Experimental Design and Application

Three different groups of 7 animals were formed for the administration of fisetin, 7,8-DHF and L-theanine. The animals in each group were primarily administered urethane anesthesia. For this, urethane was dissolved in sterile isotonic saline solution as a 25 % solution and injected intraperitoneally a dose of 1.75 gr/kg. Sleep status of all anesthetized animals was controlled by finger pinch method. The right cerebral cortex was carefully exposed by craniotomy, than the head of the animal was fixed by using standart stereotaxic methods as shown in Figure 1. Body temperature was maintained at 37°C with a homeothermic blanket system (Harvard Homeothermic Blanket, USA). Ag/AgCl ball electrodes were placed in the cortical region of the right hemisphere (electrodes coordinates: first electrode, 1.5 mm lateral to sagittal suture and 1 mm anterior to bregma; second electrode, 1.5 mm lateral to sagittal suture 3 mm posterior to bregma). The grounding electrode was placed on the tail.

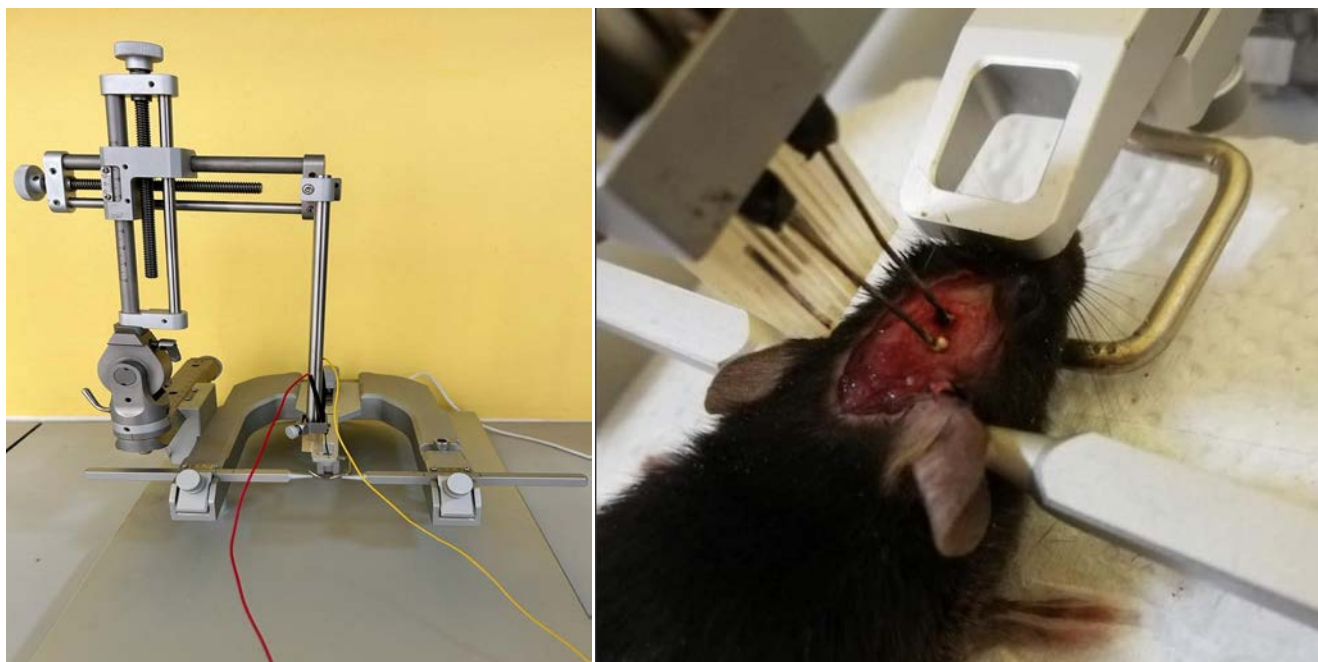


Figure 1. Stereotaxic frame was used to fix the head of animal and Ag/AgCl ball electrodes were placed in the cortex as shown.

First of all, basal ECoG recordings were taken for 10 minutes from all animals in this way, and then drug administration was performed depending on the group they belonged to. The groups are as described below;

Group 1; It consists of 7 animals. After basal records 7,8-DHF was injected intraperitoneally at a dose of 10 mg/kg. 7,8-DHF (7,8-DHF; Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA) was dissolved in 17% DMSO/PBS. After waiting for the physiological distribution of the drug, ECoG recording was taken for 20 minutes.

Group 2; It consists of 7 animals. Following baseline recordings, 100 mg/kg L-theanine (L-theanine; Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA) was injected intraperitoneally and ECoG recording was taken for 20 minutes after drug distribution.

Group 3; It consists of 7 animals. After baseline recordings, 250 mg/kg fisetin (Fisetin; MedChem Express) was injected intraperitoneally. Fisetin was dissolved in 0.1% DMSO/PBS. After waiting for the distribution of fisetin, 20 min ECoG recording was taken in the same procedure.

While determining the acute drug doses applied in the study, an average value was chosen based on the studies in the literature (17-19). After all procedures, animals were decapitated.

Electrophysiologic Techniques

Multi-channel data acquisition system (Axon CNS digidata 1440A) was used to record the electrical activity of cortex. The signals from the electrodes were amplified (x10k) and filtered (0.1-50 Hz bandpass) using A-M Systems Differential AC Amplifier 1700. They were digitized at a sampling rate of 1 kHz. All recordings were stored on a computer.

Data Analysis

EEG analyzes (power spectrum and EEG band analyzes) of the obtained data were performed offline using Clampfit 10 software. Fast Fourier Transform (FFTs) of signals of 15 minutes recordings were calculated as power by using Hamming windows function. The spectral resolution was 1.22 Hz. The values of 1 s windows were averaged without omitting or excluding any of the windows. 0.5-50 Hz range of all spectra was used for further analysis. EEG power was computed in the selected frequency bands; delta band (0.5-4 Hz), theta band (4-8 Hz), alpha band (8-13 Hz), beta band (13-30 Hz), and gamma band (30-50 Hz). Absolute power was calculated for each frequency band.

Statistical Analysis

Statistical intragroup comparisons were made using GraphPad Prism 6 and paired t-test (Wilcoxon test). Statistical significance was set at $p < 0.05$. The results are given as the means \pm SEM.

Results

In this study, the effect of three flavonoids on basal EEG activity in adult mice was investigated. For this purpose, EEG recordings of animals were taken before the application and immediately after the application of 7,8-DHF, L-theanine and fisetin to separate animal group. Based on the results of the obtained data, it was found that 7,8-DHF application had a significantly reduced the total power ($p = 0.0156$). L-theanine and fisetin administration caused a general decrease when compared to basal recordings, but it was not statistically significant. Examples of recordings are shown in Figure 2.

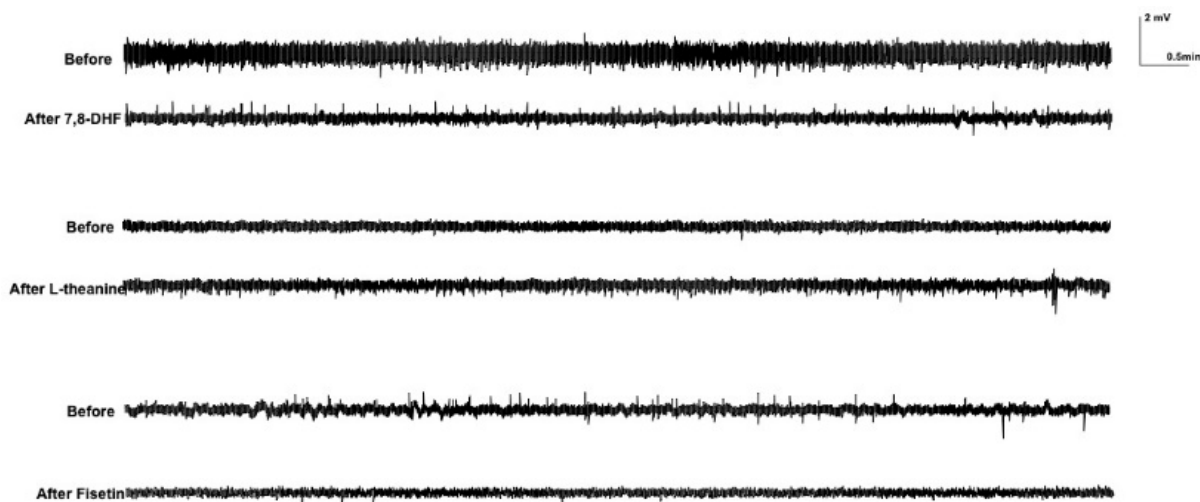


Figure 2. Sample traces of the original electrocortigraphy recordings before and after flavonoids administration. All recordings were obtained from cortex and presented at 10 minutes.

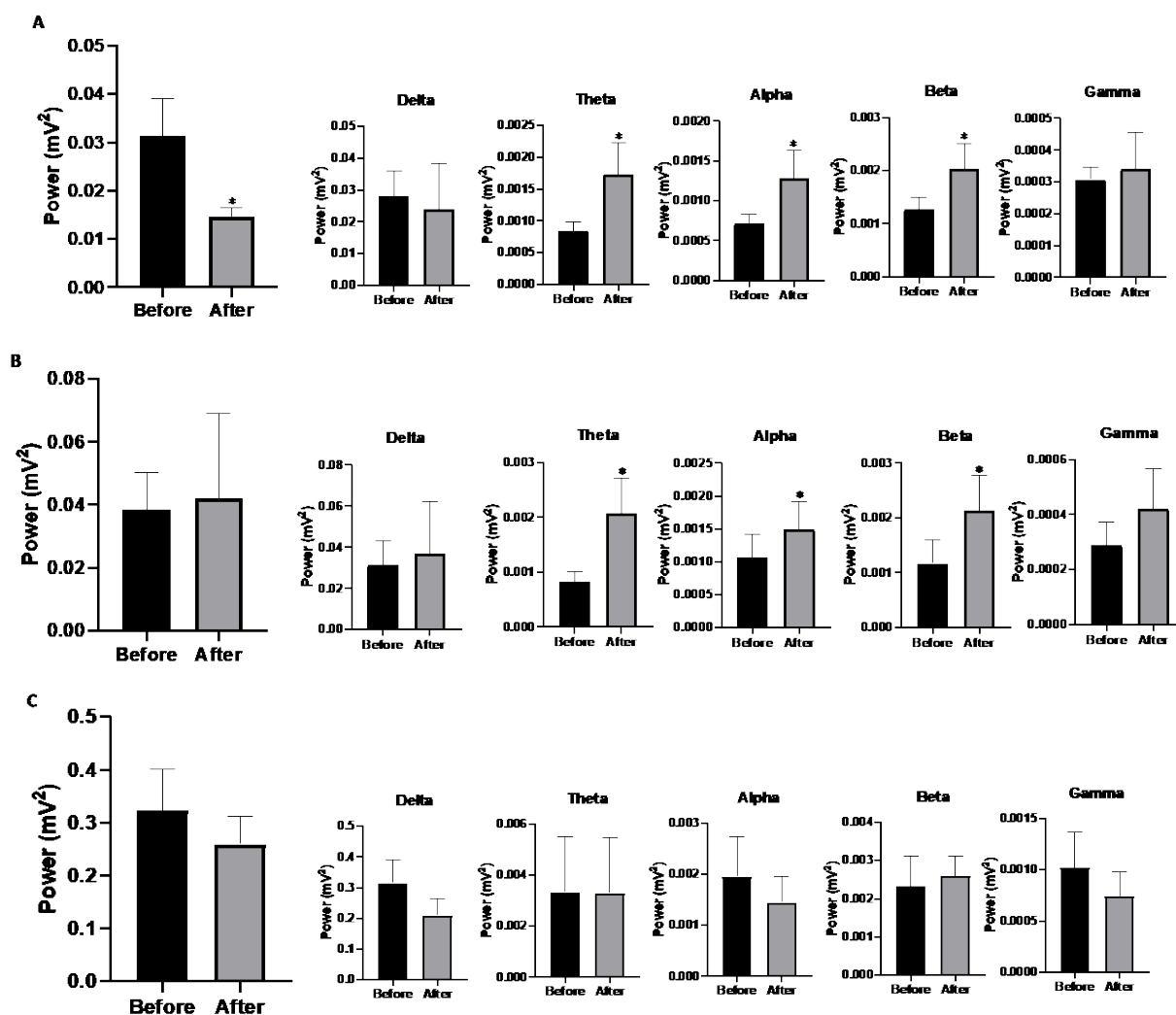
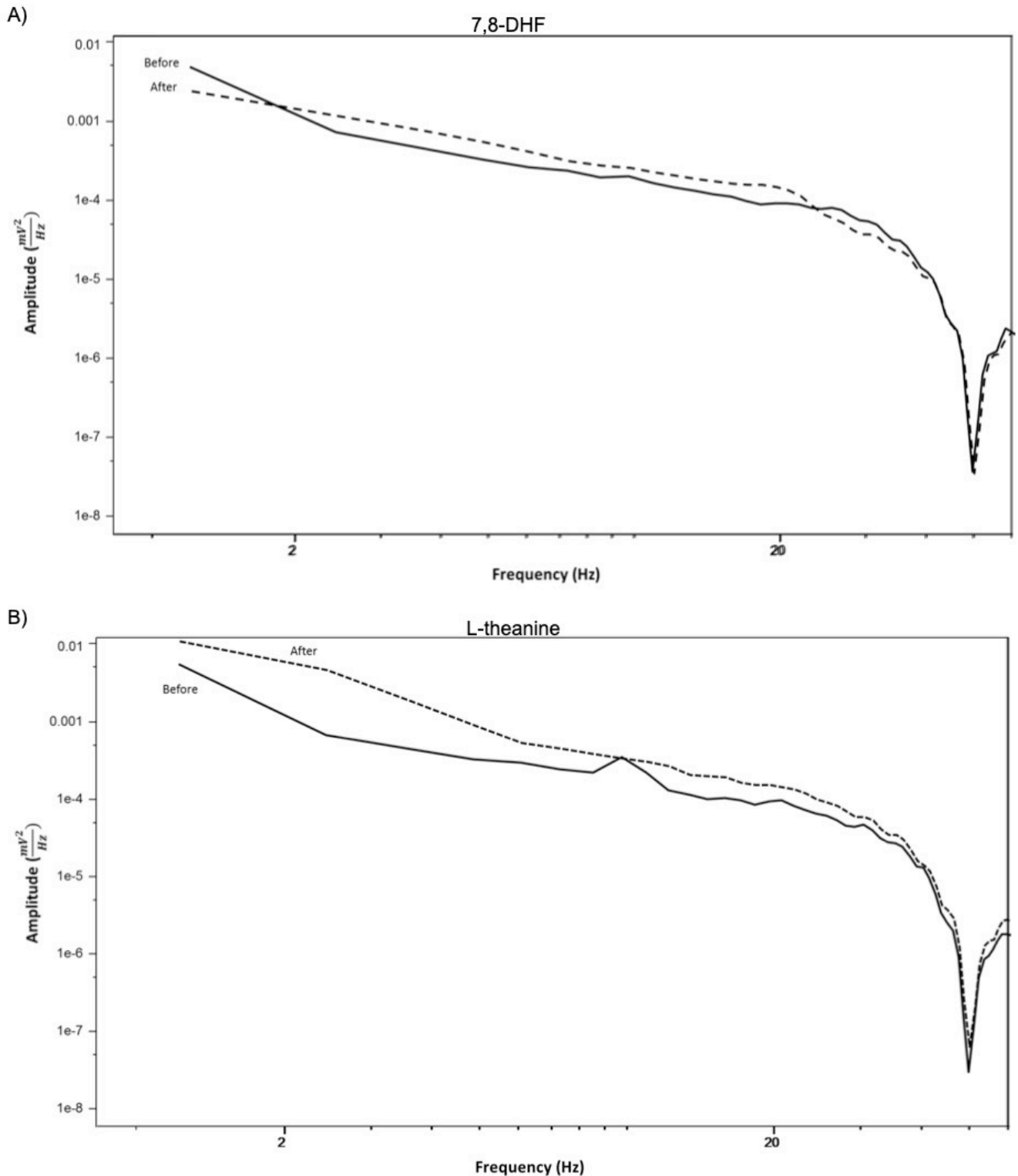


Figure 3. Spectral power analysis of ECoG recorded experimental groups. Asterix indicate significant differences between bars (* $p < .05$). A) The absolute power of each EEG band. The acute application of 7,8-DHF altered the absolute power and bands of theta, alpha, beta significantly. B) The absolute power of each EEG band. The acute application of L-theanine altered power of theta, alpha and beta bands significantly. C) The absolute power of each EEG band. The acute application of fisetin did not alter power of any EEG band significantly

In addition, delta, theta, alpha, beta and gamma band analyzes were performed in EEG recordings. Especially after 7,8-DHF and L-theanine applications, a significant increase was detected in the total power analysis in theta, alpha and beta bands. However, there was no significant change in band analysis after fisetin application.

Bar graphs are presented in Figure 3.

The graphic representation of the EEG recordings of each flavonoid application, especially the band frequencies, clearly shows the changes in the total power averages of the recordings in Figure 4.



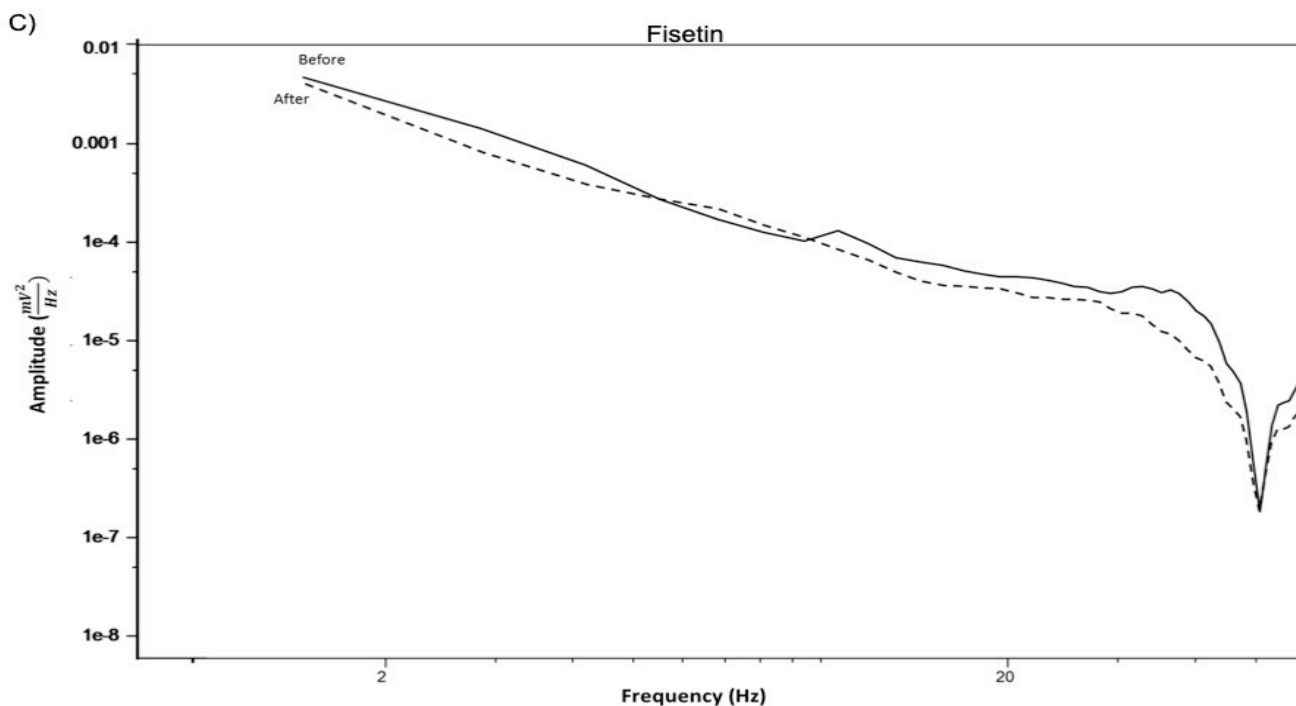


Figure 4. Basal and A) 7,8-DHF (10 mg/kg, i.p.) B) L-theanine (100 mg/kg, i.p.) and C) Fisetin (250 mg/kg, i.p.) administered average power spectrum.

Discussion

Phenolic compounds that cross the blood-brain barrier may interact with neurological targets. Therefore, they have been extensively studied and some of them have been proposed as therapeutic agents in various neurological disorders. To be able to provide a better insight to the acute modulation of neuronal functions by phenolic compounds, current study investigated changes in cortical ECoG spectral power (alpha, beta, etc. oscillations) in healthy mice, in response to 7,8-DHF, L-theanine, and fisetin administration. Although there was no significant change in fisetin administration, exposure to 7,8-DHF and L-theanine significantly increased the powers of the theta, alpha, and beta bands in particular.

ECoG band power analyzes consist of 5 bands, each of which is in a different frequency range, representing specific brain activity. Delta wave activity in the 0.5-4 Hz frequency range is an important component for deep sleep. In its most general definition, it gives information about sleep quality (20-22). Theta wave activity, which is in the 4-8 Hz frequency range, is a band observed in both sleep (REM) and wakefulness states, and its relationship with learning and memory has been defined in the literature (23-25). The alpha band, defined as the 8-13 Hz frequency range, is associated with quiet waking. Finally, beta (13-30 Hz) and gamma (30-50 Hz) band activities with higher frequency range were matched with attention and other cognitive activities (26-28).

Studies have found that fisetin, which is known to bind to HCN2 channels with high affinity, significantly reduces ictal discharge duration, especially in mice with epilepsy models

(29). In addition, there are studies providing evidence that fisetin is neuroprotective in animal models of different disease models and cell culture studies. The therapeutic effects of fisetin lie in its antioxidant properties as well as its interaction with many pathways associated with neurological disease (30). According to a study on the cognitive and behavioral effects of fisetin depending on age, the relative spectral power of α and the relative spectral power of β was higher in aged fisetin supplemented rats than aged controls. This study demonstrates that fisetin's role in improving electrical communication is regulatory (31). However, this study conducted in healthy adult mice, no significant change was found due to fisetin administration. Therefore, in addition to studies proving the neuroprotective and neurotherapeutic effect of fisetin, especially in pathological conditions, we can say that it does not have a significant effect on EEG bands under normal conditions.

7,8-DHF, a TrkB agonist that can mimic BDNF, has been extensively investigated in various neurologic disease models. It exhibits physiological functions such as promoting neuronal survival, enhancing synaptogenesis, learning and memory. In addition, its therapeutic effect in neurological diseases has been studied and demonstrated for many models. However, in a fresh brain slice study, it was determined that epileptic discharges caused a significant increase and showed that excessive activation of the TrkB pathway could

lead to devastating results (32). In addition to studies showing that BDNF microinjections increase slow wave activity, it has been determined that 7,8-DHF application significantly

increases the powers of alpha and sigma bands, especially in EEG bands (33, 34). This is consistent with the results of our study. In healthy mice, dose-dependent 7,8-DHF treatment significantly increased slow wave activity. This may be due to the active role of the TrkB pathway in excitability. There are studies suggesting that L-theanine exhibits neuroprotective effects against neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. In addition, opinions about the need for further investigation of its neuroeffective properties have also been reported (35). Besides, there are studies reported the relation between L-theanine and electrophysiological alterations. A human study conducted to examine the effect of GABA (gamma-aminobutyric acid) administration showed that L-theanine increased alpha band power compared to basal activity (36). A different study supports the higher alpha band activity of administered L-theanine versus placebo (37). Similarly, an EEG study showed that acute administration of L-theanine increased alpha activity (38). In line with those findings, our results showed that alpha activity is increased by L-theanine administration. The obtained results verified the effect in an animal model.

Conclusion

This study, in which electrophysiological band analyzes and total power activities are presented, contains new information in terms of the effect of phenolic compounds 7,8-DHF, L-theanine and fisetin on the basal recordings of healthy mice. It fills the gap in the literature in terms of determining its contributions not only to disease states but also to healthy individuals. We would like to draw attention to the fact that flavonoids, which are known to exist in abundant types and amounts in nature, may easily cross blood-brain barrier and interact with neuronal targets. Hence, they are precious molecules with a potential to be utilized in drug discovery research and will contribute to the treatment of various neurological diseases.

Ethical Approval: Ethical committee approval of this study was obtained from "Animal Ethics Committee of Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye" (Approval No: 2023/26).

Author Contributions:

Concept: H.Ö., İ.A.

Literature Review: H.Ö., H.B.

Design : H.Ö., İ.A., S.A.

Data acquisition: H.Ö., H.B.

Analysis and interpretation: H.Ö., S.A.

Writing manuscript: H.Ö.

Critical revision of manuscript: İ.A., S.A., H.B.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Huyut Z, Beydemir Ş, Gülçin İ. Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds. *Biochemistry Research International*. 2017;1–10. DOI:10.1155/2017/7616791
- Khan H, Reale M, Ullah H, Sureda A, Tejada S, Wang Y, Zhang Z J, Xiao J. Anti-cancer effects of polyphenols via targeting p53 signaling pathway: Updates and future directions. *Biotechnology Advances* 2020;38: 107385. DOI:10.1016/j.biotechadv.2019.04.007
- Chaurasia JK, Mishra A, Tripathi YB. Immunomodulation property of hexane fraction of leaves of *Cinnamomum tamala* Linn. [SEP] in rats. *Cell Biochem. Funct*. 2010, 28, 454–460. [SEP]
- Li Y, Zhou A, Cui X, Zhang Y, Xie J. 6"-p-Coumaroylspinosin protects PC12 neuronal cells from acrylamide-induced [SEP] oxidative stress and apoptosis. *J. Food Biochem*. 2020, 44, e13321
- Maher P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3056.
- Stockley C, Teissedre P-L, Boban M, Di Lorenzo C, Restani P. Bioavailability of wine-derived phenolic compounds in humans: A review. *Food & Function*. 2012;3(10): 995–1007. DOI:10.1039/c2fo10208k
- Compaore M, Bakasso S, Meda R, Nacoulma O. Antioxidant and anti-inflammatory activities of fractions from *Bidens engleri* O.E. Schulz (Asteraceae) and *Boerhavia erecta* L. (Nyctaginaceae). *Medicines*. 2018;5(2): 53. DOI:10.3390/medicines5020053
- Ding S, Xu S, Fang J, Jiang H. The protective effect of polyphenols for colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11: 1407. DOI:10.3389/fimmu.2020.01407
- Schaffer S, Halliwell B. Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations. *Genes Nutr*. 2012; 7: 99–109. [SEP]
- Pal HC, Pearlman RL, Afaq F. Fisetin and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 928:213-244.
- Kimira M, Arai Y, Shimoi K, Watanabe S. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J Epidemiol*. 1998; 8:168-175.
- Du X, Hill RA. 7,8-Dihydroxyflavone as a pro-neurotrophic treatment for neurodevelopmental disorders. *Neurochem Int*. 2015; 89:170-180.
- Luo J, Zhou W, Cao S, Jin m, Zhang C, Jin X, Cui J, Li G. A new biflavonoid from the whole herb of *Lepisorus ussuriensis*. *Nat Prod Res*. 2016; 30(13):1470-1476.
- Wang J, Gao F, Cui S, Yang S, Gao F, Wang X, Zhu G. Utility of 7,8-dihydroxyflavone in preventing astrocytic and synaptic deficits in the hippocampus elicited by PTSD. *Pharmacological Research*. 2022; 176:106079.
- Casimir J, Jadot J, Renard M. Separation and characterization of N-ethyl-gamma-glutamine from *Xerocomus badius*. *Biochim Biophys Acta*. 1960; 39:462-468.
- Nobre AC, Rao A, Owen GN. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(S1):167-168.
- Rawlings-Mortimer F, Lazari A, Tisca C, Tachrount M, Martins-Bach AB, Miller KL, Lerch JP, Johansen-Berg H. 7,8-dihydroxyflavone enhances long-term spatial memory and alters brain volume in wildtype mice. *Systems neuroscience*. 2023; 1-9.
- Touil YS, Auzeil N, Boulinguez F, Saighi H, Regazzetti A, Scherman D, Chabot GG. Fisetin disposition and metabolism in mice: identification of geraldol as an active metabolite. *Biochemical Pharmacology*. 2011; 82:1731-1739.
- Liu K, Liu E, Lin L, Hu Y, Yuan Y, Xiao W. L-theanine mediates the p38MAPK signaling pathway to alleviate heat-induced

- oxidative stress and inflammation in mice. *Food Funct.* 2022; 13(4):2120-2130.
20. Feinberg I, Floyd TC, March JD. Effects of sleep loss on delta (0.3-3 Hz) EEG and eye movement density: new observations and hypotheses. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1987; 67:217e221.
 21. Gath I, Bar-On E. Classical sleep stages and the spectral content of the EEG signal. *Int. J. Neurosci.* 1983; 22:147e155.
 22. Ktonas PY, Gosalia AP. Spectral analysis vs. period-amplitude analysis of narrowband EEG activity: a comparison based on the sleep delta-frequency band. *Sleep.* 1981; 4:193e206.
 23. Gaztelu JM, Romero-Vives M, Abaira V, Garcia-Austt E. Hippocampal EEG theta power density is similar during slow-wave sleep and paradoxical sleep. A long-term study in rats. *Neurosci. Lett.* 1994; 172: 31e34.
 24. Reiner M, Rozengurt R, Barnea A. Better than sleep: theta neurofeedback training accelerates memory consolidation. *Biol. Psychol.* 2014; 95:45e53.
 25. Zakrzewska MZ, Brzezicka A. Working memory capacity as a moderator of load-related frontal midline theta variability in Sternberg task. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8:399.
 26. Ishii R, Canuet L, Ishihara T, Aoki Y, Ikeda S, Hata M, et al. Frontal midline theta rhythm and gamma power changes during focused attention on mental calculation: an MEG beamformer analysis. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8:406.
 27. Moratti S, Mendez-Bertolo C, Del-Pozo F, Strange BA. Dynamic gamma frequency feedback coupling between higher and lower order visual cortices underlies perceptual completion in humans. *Neuroimage.* 2014; 86:470e479.
 28. Suazo V, Diez A, Montes C, Molina V. Structural correlates of cognitive deficit and elevated gamma noise power in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014; 68:206e215.
 29. Ozturk H, Basoglu H, Yorulmaz N, Aydin-Abidin S, Abidin I. Fisetin decreases the duration of ictal-like discharges in mouse hippocampal slices. *Biol Phys.* 2022; 48(3):355-368.
 30. Maher P. Preventing and treating neurological disorders with the flavonol fisetin. *Brain Plast.* 2020; 6(2): 155–166.
 31. Das J, Singh R, Ladol S, Nayak SK, Sharma D. Fisetin prevents the aging-associated decline in relative spectral power of α , β and linked MUA in the cortex and behavioral alterations. *Experimental Gerontology.* 2020; 138:111006.
 32. Aydin-Abidin S, Abidin I. 7,8-Dihydroxyflavone potentiates ongoing epileptiform activity in mice brain slices. *Neurosci Lett.* 2019; 703: 25-31.
 33. Faraguna U, Vyazovskiy VV, Nelson AB, Tononi G, Cirelli C. A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. *J. Neurosci.* 2008; 28: 4088e4095.
 34. Feng P, Akladios AA, Hu Y, Raslan Y, Feng J, Smith PJ. 7,8-Dihydroxyflavone reduces sleep during dark phase and suppresses orexin A but not orexin B in mice. *Journal of Psychiatric Research.* 2015; 69:110-119.
 35. Akbarialiabad H, Dahrud MD, Khazaei MM, Razmeh S, Zarshenas MM. Green tea, a medicinal food with promising neurological benefits. *Current neuropharmacology.* 2021; 19:349-359.
 36. Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, Kim M, Hatta H, Yokogoshi H. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *BioFactors.* 2006; 26:201-208.
 37. White DJ, de Klerk S, Woods W, Gondalia S, Noonan C, Scholey AB. Anti-stress, behavioural and magnetoencephalography effects of an L-theanine-based nutrient drink: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Nutrients.* 2016; 8:53.
 38. Lu K, Gray MA, Oliver C, Liley DT, Harrison BJ, Bartholomeusz CF, Phan KL, Nathan PJ. The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans. *Hum. Psychopharmacol.* 2004; 19: 457–465.

Akut Rockwood Tip 5 Akromioklaviküler Eklem Çıkıklarında Uygulanan Çift Düğme İmplantı Tekniğinin Fonksiyonel ve Radyolojik Sonuçları

Functional and Radiologic Results of Tight Rope Technique in Acute Rockwood Type 5 Acromioclavicular Separations

Ozan ALTUN¹, Yılmaz ERGİŞİ², Mehmet Baran USLU¹, Erdi ÖZDEMİR², Uygur DAŞAR²

¹ Çankırı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Çankırı, Türkiye

² Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Karabük, Türkiye

Öz

Amaç: Akut tip 5 akromioklaviküler eklem çıkıklarında çift düğme implantı tekniğinin orta dönemde klinik, fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarını ortaya koymayı hedefledik.

Materyal ve metod: Kliniğimizde Ocak 2019- Haziran 2021 tarihleri arasında akromioklaviküler eklem çıkığı nedeniyle çift düğme implantı tekniği kullanılarak cerrahi tedavi edilmiş hastalar geriye dönük olarak tarandı. Son poliklinik kontrollerinde hastaların omuz radyografilerinden etkilenmemiş omuzda korakoklaviküler mesafeleri ile çift düğme implantı tekniği uygulanan omuzdaki korakoklaviküler mesafeleri ölçüldü. Aynı zamanda hastaların omuz radyografileri incelenerek redüksiyon kaliteleri ve akromioklaviküler eklem Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre osteoartrit durumu not edildi. Hastaların son poliklinik kontrollerinde; ağrı durumları Visual Analog Score, fonksiyonel durumları Constant-Murley omuz skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 15'i erkek, 1'i kadın olmak üzere toplam 16 hasta dâhil edildi. Dâhil edilen hastaların yaş ortalaması 42,1 (19-66) idi. Ortalama takip süresi 28.0 (15-44) ay idi. Son poliklinik kontrolünde, etkilenmemiş omuzda ölçülen korakoklaviküler mesafe ortalama 7,7±1.0 mm, düğme implantı tekniği uygulanan omuzda ortalama korakoklaviküler mesafe 8,4± 2.0 mm olarak ölçüldü. Redüksiyon kalitesi dağılımı; 1 hastada tip 4, 2 hastada tip 2, 1 hastada tip 3, 12 hastada ise tip 1 olarak görüldü. Hastalardan 1'inde evre 2 ve 2'sinde ise evre 3 olmak üzere toplam 3 hastada akromioklaviküler eklem osteoartriti gelişimi gözlenirken 13 hastada osteoartrit gelişimi gözlenmedi. Ameliyat sonrası son poliklinik kontrollerinde ortalama Visual analog ağrı skoru 1,3 (0-4), ortalama modifiye Constant skoru ise 86,1 (73-93) olarak ölçüldü.

Sonuç: Akut tip 5 akromioklaviküler eklem çıkıklarında uygulanan çift düğme implantı tekniğinin başarılı ve güvenli bir cerrahi prosedürdür.

Anahtar Kelimeler: Akromioklaviküler eklem çıkığı, Rockwood, Çift düğme implantı, Cerrahi tedavi, Korakoklaviküler mesafe

Abstract

Background: We aimed to reveal clinical, functional and radiological mid-term results of double button implant technique in acute type 5 acromioclavicular joint separations.

Materials and Methods: Patients who were surgically treated in our clinic for acromioclavicular joint separation by using the double-button implant technique between January 2019 and June 2021 were retrospectively analyzed. At the final outpatient follow-up, coracoclavicular distances of both the operated shoulder double button implant technique and the unaffected shoulder were measured from shoulder radiographs. Radiographs were simultaneously examined for the reduction quality and acromioclavicular joint osteoarthritis status. Also in the final follow-up, pain status, as well as functional status were evaluated by Visual Analog Score and Constant-Murley shoulder scoring system, respectively.

Results: A total of 16 patients, 15 male and 1 female, were included in the study. The mean age of the included patients was 42.1 (19-66). The mean follow-up period was 28.0 (15-44) months. Mean coracoclavicular distance of the unaffected and operated shoulders were 7.7 mm ±1.0 and 8.4 mm ± 2.0, respectively. Reduction quality distribution was seen as type 4 in 1 patient, type 2 in 2 patients, type 3 in 1 patient, and type 1 in 12 patients. While acromioclavicular joint osteoarthritis developed in 3 patients, 1 of which was stage 2 and 2 of which was stage 3, rest of the patients had no osteoarthritis. The mean Visual analog pain score was 1.3 (0-4) and the mean modified Constant score was 86.1 (73-93) in the final follow-up.

Conclusions: Results of this study suggests that the double button implant technique can be considered in acute type 5 acromioclavicular joint separations as a reliable and a successful surgical procedure.

Key Words: Acromioclavicular joint dislocation, Rockwood, Surgical treatment, Tightrope, Coracoclavicular distance

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Ozan ALTUN

Çankırı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Merkez/ Çankırı
18200/TÜRKİYE

E-mail: drozanaltun@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 07.08.2023

Kabul tarihi / Accepted: 31.10.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1339247

Giriş

Omuz kuşağı yaralanmalarının %9 ila %12'sinde gözlenen akromioklaviküler (AK) eklem çıkıkları, ortopedi pratiğinde en sık görülen üst ekstremitte yaralanmalarından birini oluşturmaktadır (1). Özellikle sporla ilişkili omuz yaralanmalarının da %30-50'sinde gözleniyor olması sebebi ile AK eklem çıkığı olgularına yaklaşım yaralanma öncesi aktivite düzeyine ulaşma açısından önem arz etmektedir (2, 3).

Yaygın olarak kullanılan Rockwood sınıflaması ile altı alt gruba ayrılan AK eklem çıkıklarında (1, 4), tip 1 ve 2 yaralanmalı hastalar genellikle konservatif olarak başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir (4-7). Literatürde tedavisi tartışmalı olan tip 3 AK eklem çıkığı olgularında ise; komorbiditeleri fazla olan ve sedanter yaşam tarzı benimseyen hastalarda konservatif tedavi ön planda iken profesyonel sporcular ile aktif yaşam tarzına sahip hastalarda cerrahi tedavi tercih edilmektedir (8). Yüksek enerjili travmayı da işaret eden tip 4,5 ve 6 olgularda ise altın standart olarak cerrahi tedavi tercih edilmektedir (9-11).

Akut AK eklem çıkıklarında cerrahi tedavi yöntemi hala tartışmalı olup K teli ile fiksasyon, anatomik rekonstrüksiyon, Weaver-Dunn tekniği, klavikula hook plaklar, çift düğme implantı tekniği ve Bosworth vidası gibi çeşitli yöntemler tercih edilebilmektedir (2, 12-14). En çok kullanılan cerrahi tedavi yöntemlerinden biri olan klavikula hook plaklarının en büyük avantajı kolay redüksiyon ve rijit fiksasyon sağlamasıdır (15). Ancak rotator manşet yırtığı, akromion kırığı ve subakromial osteoliz gibi komplikasyonlara yol açabilmesi (16), plak varlığının, implantın çıkarılması gerekliliği doğuracak kadar, fiziksel aktivite sırasında ağrıya neden olabilmesi tekniğin kullanımını sınırlamaktadır (17). Otagreft yada allogreft kullanılarak anatomik rekonstrüksiyonda ise tek ya da çift tünel açılarak trapezoid ve konoid ligamanların fonksiyonlarının taklit edilmesi hedeflenmektedir (18). Ancak anatomik rekonstrüksiyonların redüksiyon kaybı oranlarının yüksek oluşu, donör saha morbiditesi özellikle çift tünel açılan vakalarda artmış korokoid kırığı riski gibi dezavantajları mevcuttur (18-20).

Son yıllarda kullanımı yaygın şekilde artmaya başlayan çift düğme implantı tekniği (21) daha az yumuşak doku hasarı ve daha iyi kozmetik sonuçlarla ilişkilidir (22). Hook plaklarda karşılaşılan implant çıkarılma gerekliliği ve k teli fiksasyonundaki implant migrasyonu gibi komplikasyonların görülmemesi çift düğme tekniğinin en önemli avantajlarını oluştururken (23) rijit fiksasyon sağlamaması ve redüksiyon kaybı gelişme ihtimali gibi nedenler ise tekniğin dezavantajı olarak bahsedilebilecek etmenlerdir (24). AK eklem çıkıklarında çift düğme implantı kullanımı giderek yaygınlaşsa da orta uzun dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını inceleyen çalışma sayısı halen yeterli miktarda değildir.

Bu çalışmada, yüksek enerjili travmaya bağlı olarak gözlenen tip 5 AK eklem çıkıklarında çift düğme implantı tekniğinin orta dönemde klinik, fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod

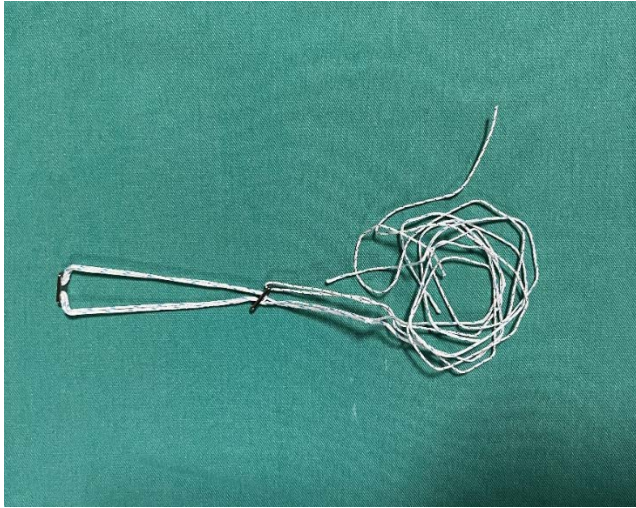
Kliniğimizde Ocak 2019- Haziran 2021 tarihleri arasında AK eklem çıkığı nedeniyle çift düğme tekniği kullanılarak cerrahi tedavi edilmiş hastalar geriye dönük olarak tarandı. Karabük Üniversitesi etik kurulundan 2023/1373 Nolu Karar ile çalışmanın etik onayı alınmıştır. Aynı üst ekstremitede eşlik eden başka yaralanması olmayan, akut travmatik tip 5 çıkıklar, 18 yaş üstü hastalar ve en az 12 ay takip süresi olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Açık yaralanması olan hastalar, eşlik eden akromion kırığı, eşlik eden klavikula kırığı, eşlik eden glenoid kırığı olan hastalar, daha önce omuz cerrahisi öyküsü olan hastalar ve travmanın üzerinden 2 haftadan daha fazla süre geçen olgular çalışma dışında bırakıldı. Ameliyatlarda deneyimli iki cerrah tarafından gerçekleştirildi.

AK çıkığı nedeniyle hastalar şezlong pozisyonunda genel anestezi altında ameliyat edildi. Klavikula distal ucu ile korakoid çıkıntısının ön kenarına doğru mini insizyon yapıldı. Korakoid çıkıntısının tabanı ortaya koyuldu. AK eklem 2.5 cm medialinden klavikula ortalanacak şekilde korakoid çıkıntısının tabanına doğru kılavuz pin yerleştirildi. Kılavuz pin üzerinden 4.5 mm kanüllü drill ile tünel açıldı. Daha sonra taşıyıcı ip yardımıyla açılan tünelden çift düğme implantı geçirildi. AK eklem redükte pozisyonda iken çift düğme implantı (Liftfix®) (Tulpar medikal, Ankara, Türkiye) (Resim 1) ile sabitlendi. Floroskopi ile AK eklem redüksiyonu ve çift düğme implantının pozisyonu kontrol edildi.

Ameliyat sonrası hemen tüm hastalara vello bandaj uygulandı. 4. Haftada vello bandaj sonlandırılıp pasif omuz eklem hareket açıklığı egzersizlerine 6. Haftada aktif eklem hareket açıklığı egzersizlerine başlandı ve 8. Haftadan itibaren ise aktif rezistif egzersizlerle devam edildi.

Son poliklinik kontrollerinde hastaların omuz radyografilerinden etkilenmemiş omuzda korakoklaviküler (KK) mesafeleri ile çift düğme implantı tekniği uygulanan omuzdaki KK mesafeleri ölçüldü. Aynı zamanda hastaların omuz radyografileri incelenerek redüksiyon kaliteleri ve AK eklem osteoartriti durumu değerlendirildi (Resim 2). Osteoartrit varlığı, Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre tespit edildi. Redüksiyon kalitesinin değerlendirilmesinde ameliyat sonrası omuz radyografilerinde akromion ve klavikulanın temas yüzdesi esas alındı (8). Buna göre redüksiyon kalitesi 4 gruba ayrıldı. %25'ten az temas tip 4, %25-50 temas tip 3, %50-75 temas tip 2 ve %75-100 temas tip 1 olarak kabul edildi (8). Bu radyografik ölçümler tek cerrah tarafından yapıldı.

Hastaların son poliklinik kontrollerinde ağrı durumları, Visual Analog Score (VAS) ile değerlendirildi. Hastaların ameliyat sonrası fonksiyonel durumları, Constant-Murley omuz skorlama sistemi (CMS) kullanılarak değerlendirildi. Constant skorunun dört parametresi mevcuttur. Bu parametreler; ağrı (20 puan), günlük aktiviteler (20 puan), kas gücü (25 puan) ve eklem hareket açıklığı (40 puan) şeklindedir (25). Constant skorlamasına göre 90-100 puan arası mükemmel, 80-90 arası iyi, 70-79 arası orta, 70 puan altı ise kötü olarak ayrılmaktadır (26). Yüksek skor puanı daha yüksek fonksiyonellik anlamına gelmektedir (26). Ameliyat sonrası komplikasyonlar not edildi.



Resim 1. Çift düğme implantı (Liftfix®) (Tulpar medikal, Ankara, Türkiye)

Bulgular

Çalışmaya 15'i (%93,8) erkek, 1'i (%6,2) kadın olmak üzere toplam 16 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 42,1 (19-66) idi. Ortalama takip süresi 28,0 (15-44) ay idi. Hastaların 5'i (%31,2) sol taraftan 11'i (%68,7) ise sağ taraftan ameliyat edildi.

Etkilenmemiş omuzda ölçülen KK mesafe ortalama $7,7 \pm 1,0$ mm iken yaralanma sonrası düğme implantı tekniği uygulanan omuzda ortalama KK mesafe $8,4 \pm 2,0$ mm idi ve bu değerler istatistiksel anlamlı farka ulaştı ($p=0,016$) (Tablo1). Redüksiyon kalitesi dağılımı ve osteoartrit gelişimi tablo 1'de gösterildi.

Ameliyat sonrası son poliklinik kontrollerinde ortalama VAS score 1,3 (0-4) olarak görüldü. Ortalama modifiye Constant skoru ise 86,1 (73-93) olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası takipte hiçbir hasta da redüksiyon kaybı gelişmedi ve herhangi bir nedene bağlı revizyon cerrahisi uygulanmadı. Hiçbir hastada nörovasküler komplikasyon gelişmedi. Hiçbir hastada yüzeysel ya da derin enfeksiyon görülmedi.

Tartışma

Akut AK eklem çıkıklarının tedavi şekli konusunda henüz bir mutabakat sağlanamamıştır. Konservatif olarak tedavi edilen birçok hastanın uzun süren omuz problemleri nedeniyle alternatif tedavi arayışlarına girdiği bilinmektedir (13). Cerrahi tedavi kanadında ise 150'den fazla teknik tarif edilmiş, her birinin kendine özgü komplikasyonları ortaya çıkmış ve aralarından herhangi bir teknik belirgin olarak ön plana çıkarak daha başarılı olarak addedilememiştir (27, 28). Bu bilgiler ışığında gerçekleştirdiğimiz çalışmamız akut tip 5 AK eklem çıkıklarında uygulanan çift düğme implantı tekniğinin klinik, fonksiyonel ve radyolojik olarak oldukça başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir. İmplant çıkarma gerekliliği olmaması bu tekniği kullanılabilir kılmaktadır. Yine, çalışmamızda hastaların son poliklinik kontrollerinde ortalama Constant Murley Skoru 86,12 ve ortalama VAS değeri 1,37 olarak gözlemlendi. Komplikasyonlardan kaçınılması, daha

tercih edilen cerrahi prosedürün tipine göre %60'a kadar varan komplikasyon oranları göz önünde bulundurulduğunda;

Tablo 1. İncelenen parametrelerin ortalama sonuçları

Parametre	Değer
Ortalama yaş	42,1 (19-66)
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	1
<i>Erkek</i>	15
Taraf	
<i>Sağ</i>	11
<i>Sol</i>	5
Ortalama takip süresi (ay)	28 (15-44)
Ortalama VAS	1,3 (0-4)
Ortalama CMS	86,1 (73-93)
Ortalama KK mesafesi (Etkilenmemiş omuz) (mm)	$7,7 \pm 1,0$
Ortalama KK mesafesi (Etkilenmiş omuz) (mm)	$8,4 \pm 2,0$
Artrit gelişimi	
<i>Evre 2</i>	1
<i>Evre 3</i>	2
Redüksiyon kalitesi dağılımı	
<i>Tip 1</i>	12
<i>Tip 2</i>	2
<i>Tip 3</i>	1
<i>Tip 4</i>	1

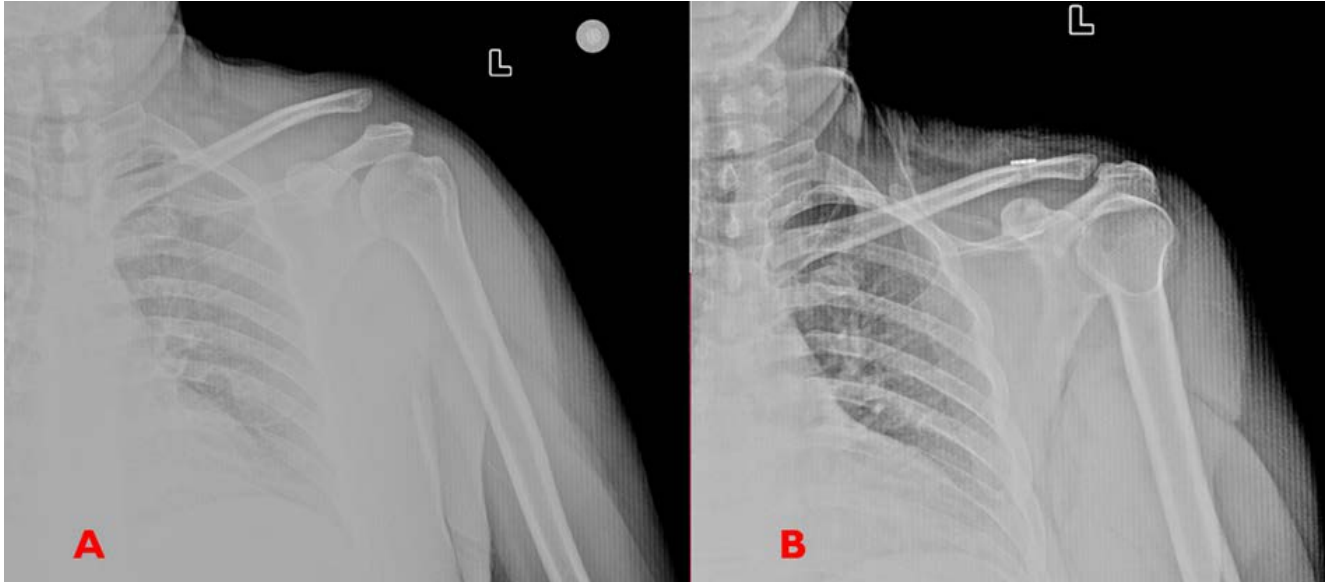
(CMS: Constant Murley Skoru, KK: koraklaviküler mesafe, VAS: Visual analog skoru)

çift düğme implantı tekniğinin güvenilir olduğundan bahsetmek yanlış olmayacaktır. Zira çalışmamızda nörovasküler hasar, enfeksiyon ve implant yetmezliği gibi komplikasyonların hiç görülmemiş olması ve yalnızca 1 hastada redüksiyon kaybı gelişmesi bu görüşümüzü desteklemektedir.

Akut AK eklem çıkıklarının cerrahi tedavisinde kullanılan popüler yöntemlerden birisi de hook plak yöntemidir. Gültaş ve arkadaşları hook plak ve çift düğme implantı tekniğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, fonksiyonel ve radyolojik sonuçların benzer olduğuna sonucuna varmışlar ve yazarlar minimal invaziv cerrahi ve implant çıkarma ihtiyacı olmaması hasebiyle çift düğme implantı tekniğini daha kullanışlı bulduklarını beyan etmiştir (8). Çin'de 2016 yılında Hu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hook plak uygulanan hastalar ile çift düğme implantı tekniği kullanılan olguların sonuçlarını kıyaslamış olup hook plak grubunun çoğunda (32/49) kısıtlı ve ağrılı eklem hareket açıklığı görülmüş ve 43 hastada implant çıkarılması gerektiğini ancak çift düğme implantı tekniği uygulanan hastaların hiçbirinde (0/32) ağrılı eklem hareketi şikâyetine rastlanılmadığını bildirmişlerdir (29). Qi ve ark. Larının yapmış olduğu 732 hastalık bir meta analizde de çift düğme implantı tekniğinin hook plaklara göre daha üstün sonuçlara yol açtığı belirtilmiştir (24). Bizim iyi kozmetik görüntü ve iyi fonksiyonel sonuçlar elde edildiğinin gözlenmesi çift düğme implantı tekniğinin güvenle tercih edilebilirliğini göstermektedir.

Çift düğme implantı tekniğinin getirdiği en önemli endişeler; bölgedeki kuvvetlere karşı yeterli direncin sağlanamayacağı, korakoklavikuler mesafenin takip sürecinde korunamayarak redüksiyon kaybı gelişebileceği, implant migrasyonu olabileceği gibi olası komplikasyonlardır. Walz ve arkadaşlarının bu bağlamda yapmış oldukları in vitro biyomekanik çalışmalarında çift düğme implantı tekniğinin deforme edici kuvvetlere karşı doğal bağlara eşit ve hatta daha fazla direnç gösterdiği gözlenmiştir (30). Bunun yanı sıra anatomik olmayan bu tekniğin biyomekanik olarak yetersiz kaldığını belirten çalışmalar da mevcuttur (30). Scheibel ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışma ile çift düğme implantı tekniği kullanımı ile klavikula, korakoid ya da her ikisine de implant migrasyonu olabileceğini ve hatta bu komplikasyon oranının %89'lara kadar çıktığını belirtmişlerdir (31). Jensen ve ark. Ları ise çift düğme implantı kullanımı sonrası vertikal ve horizontal instabilite sebebiyle 26 hastadan 4'ünde olog greft

ile revizyon cerrahi gereksinimi olduğunu bildirmiştir (22). Çalışmamızda, yalnızca 2 hastada redüksiyon kalitesinin kötü olduğu, ortalama 28 ay takip süresine sahip hastalarımızın son poliklinik kontrollerinde KK mesafelerinin korunduğunu ve sonuç olarak yüksek enerjili travma sonrası gözlenen tip 5 AK eklem çıkıklarında dahi çift düğme implantı tekniğinin ile redüksiyonun korunduğunu gözlemledik. Yalnızca 1 hastamızda KK mesafenin arttığını ve redüksiyon kaybı olduğunu gözlemledik. Bu durumun Resim 3'te gösterildiği gibi teknik hata nedeniyle düğme implantının anatomik lokalizasyonlardan daha mediale yerleştirilmesine ve kuvvet arkının bozulmasına bağlı olarak geliştiği kanaatindeyiz. Nie ve arkadaşlarının da bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek derece AK eklem çıkıklarında çift düğme implantı kullanımı ile iyi fonksiyonel sonuçlar bildirmiş olmaları, uygun cerrahi teknik ile bu yöntemin endişe verici komplikasyonlarından kaçınmanın zor olmadığını göstermektedir (32).

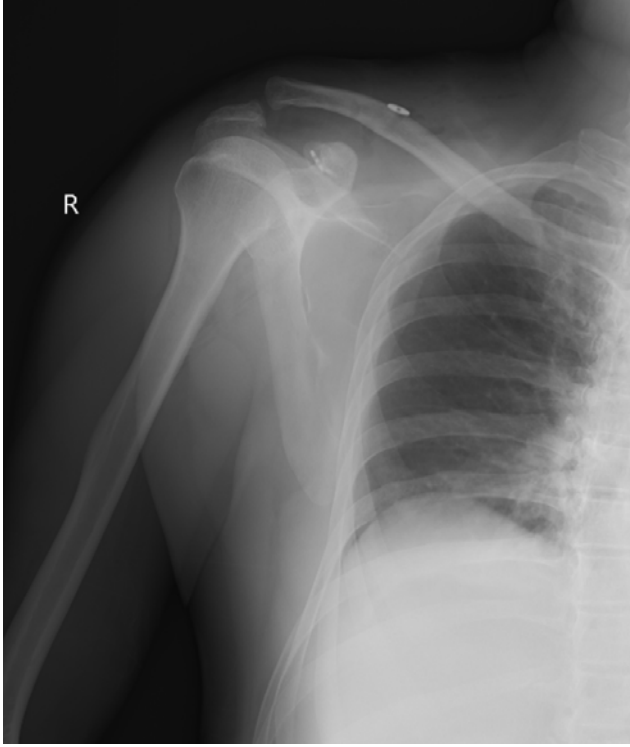


Resim 2. Akromioklaviküler eklem çıkığı nedeniyle çift düğme implantı tekniği kullanılarak ameliyat edilmiş olgunun ameliyat öncesi (A) ve ameliyat sonrası (B) omuz radyografileri

Anatomik rekonstrüksiyon teknikleri akut ve kronik AK eklem çıkıklarında tercih edilen diğer prosedürlerdendir (20). Anatomik rekonstrüksiyon ile trapezoid ve konoid ligamentlerinin yeri tek ya da çift tünel kullanılarak otojen ya da allojen greftler ile doldurulmaya çalışılır ve bu sayede daha iyi redüksiyon, biyomekanik olarak daha güçlü fiksasyon ve neticede daha iyi fonksiyonel sonuçlar oluşacağı öngörülmüştür (18). Ancak birçok çalışma sonucunda anatomik rekonstrüksiyon tekniklerinde %17 ila %80 oranlarında redüksiyon kaybı bildirilmiştir (18, 33-36). Bununla birlikte bu yüksek düzeyde redüksiyon kaybına rağmen fonksiyonel sonuçların iyi olduğu da bildirilmiştir (18). Bunların yanı sıra anatomik rekonstrüksiyonlarda özellikle çift tünel tercih edildiğinde artmış korakoid kırığı riski mevcuttur (19). Ologreft kullanımı nedeniyle donör saha morbiditesi de yine göz önünde bulundurulması gereken bir diğer unsur olarak göze çarpmaktadır (20). Ayrıca 2018 yılında Gowd ve arkaptığı bir

meta-analizde çift düğme implantı tekniği ile ligament rekonstrüksiyon teknikleri karşılaştırılmış, teknikler arasında redüksiyon kaybı ve fonksiyonel sonuçlar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır(37). Bu bağlamda benzer etkinlik, minimal invaziv cerrahi, daha kısa ameliyat süresi, donör saha morbiditesinin olmaması gibi unsurlar ibreyi çift düğme implantı tekniğine doğru çevirecek gibi gözükmektedir.

Çift düğme implantı tekniğinde, tünellerin yanlış pozisyonlanmasına sekonder klavikula kırığı ve korakoid çıkıntıda kırık meydana gelebilmektedir (38). Her ne kadar bizim çalışmamızda kırıkla karşılaşmamız olsak dahi çift düğme implantı tekniği cerrahisi sırasında kırık meydana gelebileceği akılda bulundurulması ve tünellerin hazırlanması sırasında dikkatli olunması gerekmektedir.



Resim 3. Çift düğme implantının aşırı mediale yerleştirilmesine bağlı redüksiyon kaybı gelişen hastanın ameliyat sonrası omuz radyografisi

Gültaç ve ark. çalışmalarında AK eklem çıkığı nedeniyle opere edilen hastaları çift düğme implantı yapılan hastalar (n=21) ile hook plak yapılan hastaları (n=14) iki gruba ayırmış olup çift düğme implantı uygulanan hastaların %57.14'ünde ameliyat sonrası AK eklemde osteoartrit geliştiğini, hook plak uygulanan hastaların ise %50'sinde osteoartrit geliştiğini ve bu değerlerin istatistiksel anlamlı farka ulaşmadığını bildirmişlerdir (8). Bu çalışmada çift düğme implantı uygulanan 24 hastanın redüksiyon kalitesi dağılımı; 8 hastada tip 1, 1 hastada tip 2, 6 hastada tip 3, ve 6 hastada tip 4 olarak dağılım göstermiş olup hook plak uygulanan hastaların redüksiyon kalitesi dağılımı ise 12 hastada tip1, 2 hastada tip 4 olarak bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda ise redüksiyon kalitesi; 12 hasta tip 1, 2 hasta tip 2, 1 hasta tip 3 ve 1 hasta tip 4 olarak dağılım göstermiş olup 1 hastada KL evre 2 ve 2 hastada evre 3 osteoartrit geliştiği gözlenmiştir. Gültaç ve arkadaşlarının çalışmalarında çift düğme implantı uygulanan grupta erken dönem osteoartrit gelişimi oranının %57.14 iken bizim çalışmamızda ise %18.75 olarak gözlenmesini çalışmalardaki hastaların redüksiyon kalitesi dağılımına bağlamaktayız.

Çalışmamızın eksik yönleri geriye dönük olması, örneklem sayımızın az olması, tek merkezli çalışma olması ve kontrol gruplarla karşılaştırılma yapılmamış olması idi.

Sonuç olarak, Akut tip 5 AK eklem çıkıklarında çift düğme implantı tekniğinin başarılı ve güvenli bir cerrahi prosedür olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte altın standart tedavi yönteminin tespiti için daha uzun takip süresine sahip

ve örneklem sayısı fazla olan prospektif randomize çalışmalar olduğu aşikârdır.

Etik onam: Karabük Üniversitesi etik kurulundan 08/05/2023 tarih ve 2023/1373 nolu karar ile çalışmanın etik onamı alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: O.A

Literatür Tarama: O.A, M.B.U

Tasarım: O.A, E.Ö

Veri toplama: O.A, E.Ö

Analiz ve yorum: O.A, Y.E, U.D

Makale yazımı: O.A, E.Ö, Y.E

Eleştirel incelenmesi: Y.E, U.D

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışma beyan edilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu makalenin araştırması, yazarlığı ve/veya yayınlanması için herhangi bir mali destek almamıştır



Kaynaklar

1. Horst K, Dienstknecht T, Andruszkow H, Gradl G, Kobbe P, Pape HC. Radiographic changes in the operative treatment of acute acromioclavicular joint dislocation - tight rope technique vs. K-wire fixation. *Pol J Radiol.* 2013;78(4):15-20.
2. Weiser L, Nuchtern JV, Sellenschloh K, Puschel K, Morlock MM, Rueger JM, et al. Acromioclavicular joint dislocations: coracoclavicular reconstruction with and without additional direct acromioclavicular repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(7):2025-31.
3. Horst K, Dienstknecht T, Pishnamaz M, Sellei RM, Kobbe P, Pape HC. Operative treatment of acute acromioclavicular joint injuries graded Rockwood III and IV: risks and benefits in tight rope technique vs. k-wire fixation. *Patient Saf Surg.* 2013;7:18.
4. LA GOV, Visco A, Daneu Fernandes LF, NG GOC. Arthroscopic Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation by Tight Rope Technique (Arthrex((R))). *Rev Bras Ortop.* 2009;44(1):52-6.
5. Lemos MJ. The evaluation and treatment of the injured acromioclavicular joint in athletes. *Am J Sports Med.* 1998;26(1):137-44.
6. Dias JJ, Steingold RF, Richardson RA, Tesfayohannes B, Gregg PJ. The conservative treatment of acromioclavicular dislocation. Review after five years. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69(5):719-22.
7. Cox JS. The fate of the acromioclavicular joint in athletic injuries. *Am J Sports Med.* 1981;9(1):50-3.
8. Gultac E, Can FI, Kilinc CY, Aydogmus H, Topsakal FE, Acan AE, et al. Comparison of the Radiological and Functional Results of Tight Rope and Clavicular Hook Plate Technique in the Treatment of Acute Acromioclavicular Joint Dislocation. *J Invest Surg.* 2022;35(3):693-6.
9. Sloan SM, Budoff JE, Hipp JA, Nguyen L. Coracoclavicular ligament reconstruction using the lateral half of the conjoined tendon. *J Shoulder Elbow Surg.* 2004;13(2):186-90.
10. Larsen E, Bjerg-Nielsen A, Christensen P. Conservative or surgical treatment of acromioclavicular dislocation. A prospective, controlled, randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(4):552-5.
11. Bannister GC, Wallace WA, Stableforth PG, Hutson MA. The management of acute acromioclavicular dislocation. A randomised prospective controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.*

- 1989;71(5):848-50.
12. Vrgoc G, Japjec M, Jurina P, Gulan G, Jankovic S, Sebecic B, et al. Operative treatment of acute acromioclavicular dislocations Rockwood III and V-Comparative study between K-wires combined with FiberTape((R)) vs. TightRope System((R)). *Injury*. 2015;46 Suppl 6:S107-12.
 13. Hann C, Kraus N, Minkus M, Maziak N, Scheibel M. Combined arthroscopically assisted coraco- and acromioclavicular stabilization of acute high-grade acromioclavicular joint separations. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26(1):212-20.
 14. Fraser-Moodie JA, Shortt NL, Robinson CM. Injuries to the acromioclavicular joint. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(6):697-707.
 15. Ejam S, Lind T, Falkenberg B. Surgical treatment of acute and chronic acromioclavicular dislocation Tossy type III and V using the Hook plate. *Acta Orthop Belg*. 2008;74(4):441-5.
 16. Hackenberger J, Schmidt J, Altmann T. [The effects of hook plates on the subacromial space--a clinical and MRT study]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2004;142(5):603-10.
 17. Kienast B, Thietje R, Queitsch C, Gille J, Schulz AP, Meiners J. Mid-term results after operative treatment of rockwood grade III-V acromioclavicular joint dislocations with an AC-hook-plate. *Eur J Med Res*. 2011;16(2):52-6.
 18. Choi NH, Lim SM, Lee SY, Lim TK. Loss of reduction and complications of coracoclavicular ligament reconstruction with autogenous tendon graft in acute acromioclavicular dislocations. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017;26(4):692-8.
 19. Hou Z, Graham J, Zhang Y, Strohecker K, Feldmann D, Bowen TR, et al. Comparison of single and two-tunnel techniques during open treatment of acromioclavicular joint disruption. *BMC Surg*. 2014;14:53.
 20. Saraglis G, Prinja A, To K, Khan W, Singh J. Surgical treatments for acute unstable acromioclavicular joint dislocations. *SICOT J*. 2022;8:38.
 21. Bin Abd Razak HR, Yeo EN, Yeo W, Lie TD. Short-term outcomes of arthroscopic TightRope((R)) fixation are better than hook plate fixation in acute unstable acromioclavicular joint dislocations. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(5):869-75.
 22. Jensen G, Katthagen JC, Alvarado LE, Lill H, Voigt C. Has the arthroscopically assisted reduction of acute AC joint separations with the double tight-rope technique advantages over the clavicular hook plate fixation? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(2):422-30.
 23. Mares O, Luneau S, Staquet V, Beltrand E, Bousquet PJ, Maynou C. Acute grade III and IV acromioclavicular dislocations: outcomes and pitfalls of reconstruction procedures using a synthetic ligament. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010;96(7):721-6.
 24. Qi W, Xu Y, Yan Z, Zhan J, Lin J, Pan X, et al. The Tight-Rope Technique versus Clavicular Hook Plate for Treatment of Acute Acromioclavicular Joint Dislocation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2021;34(1):20-9.
 25. Celik D. Turkish version of the modified Constant-Murley score and standardized test protocol: reliability and validity. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016;50(1):69-75.
 26. Conboy VB, Morris RW, Kiss J, Carr AJ. An evaluation of the Constant-Murley shoulder assessment. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(2):229-32.
 27. Lu D, Wang T, Chen H, Sun LJ. A comparison of double Endobutton and triple Endobutton techniques for acute acromioclavicular joint dislocation. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016;102(7):891-5.
 28. Panagopoulos A, Fandridis E, Rose GD, Ranieri R, Castagna A, Kokkalis ZT, et al. Long-term stability of coracoclavicular suture fixation for acute acromioclavicular joint separation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021;29(7):2103-9.
 29. Hu JT, Lu JW, Fu LF. [Case control study on the treatment of acromioclavicular dislocation with Endobutton plates combined with an anchor]. *Zhongguo Gu Shang*. 2016;29(9):841-6.
 30. Walz L, Salzmann GM, Fabbro T, Eichhorn S, Imhoff AB. The anatomic reconstruction of acromioclavicular joint dislocations using 2 TightRope devices: a biomechanical study. *Am J Sports Med*. 2008;36(12):2398-406.
 31. Scheibel M, Droschel S, Gerhardt C, Kraus N. Arthroscopically assisted stabilization of acute high-grade acromioclavicular joint separations. *Am J Sports Med*. 2011;39(7):1507-16.
 32. Nie S, Lan M. Comparison of clinical efficacy between arthroscopically assisted Tight-Rope technique and clavicular hook plate fixation in treating acute high-grade acromioclavicular joint separations. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2021;29(2):23094990211010562.
 33. Shin SJ, Kim NK. Complications after arthroscopic coracoclavicular reconstruction using a single adjustable-loop-length suspensory fixation device in acute acromioclavicular joint dislocation. *Arthroscopy*. 2015;31(5):816-24.
 34. Milewski MD, Tompkins M, Giugale JM, Carson EW, Miller MD, Diduch DR. Complications related to anatomic reconstruction of the coracoclavicular ligaments. *Am J Sports Med*. 2012;40(7):1628-34.
 35. Martetschlager F, Horan MP, Warth RJ, Millett PJ. Complications after anatomic fixation and reconstruction of the coracoclavicular ligaments. *Am J Sports Med*. 2013;41(12):2896-903.
 36. Cook JB, Shaha JS, Rowles DJ, Bottoni CR, Shaha SH, Tokish JM. Early failures with single clavicular transosseous coracoclavicular ligament reconstruction. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012;21(12):1746-52.
 37. Gowd AK, Liu JN, Cabarcas BC, Cvetanovich GL, Garcia GH, Manderle BJ, et al. Current Concepts in the Operative Management of Acromioclavicular Dislocations: A Systematic Review and Meta-analysis of Operative Techniques. *Am J Sports Med*. 2019;47(11):2745-58.
 38. Gu F, Tan L, Wang T, Wen Q, Su Z, Sui Z, et al. Comparison of single versus double TightRope system in the treatment of acute acromioclavicular joint dislocation. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021;30(8):1915-23.

Lumbar Discectomy Using the Destandau Technique Provides Better Results in the Short Term

Destandau Tekniğiyle Lomber Diskektomi Kısa Vadede Daha İyi Sonuçlar Veriyor

Halil GÖK¹ , Alim Can BAYMURAT² 

¹Ankara Etlik City Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara, TÜRKİYE

²Gazi University Medical Faculty, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara, TÜRKİYE

Abstract

Background: The long-term results of patients who underwent lumbar discectomy using the Destandau technique (EDDT) and standard open technique (SOD) were compared.

Materials and Methods: A retrospective screening was made of patients, aged 18-70 years, who underwent single-level lumbar discectomy between 2007 and 2011. A total of 52 patients met the study criteria and were separated into 2 groups according to the surgical technique used, the EDDT group (n: 27) and the SOD group (n:25). All patients were compared using Visual Analogue Scale (VAS), Oswestry Disability Index (ODI) and modified MacNab criteria.

Results: The mean follow-up period was calculated as 158.2±9.2 months in the EDDT group and 161.2±11.1 months in the SOD group. The preoperative VAS and ODI values were observed to be similar in both groups (p=0.829); p=0.120 respectively). At the early postoperative visit, VAS and ODI values were lower in the EDDT group (VAS: EDDT: 2.2±0.6; SOD: 4.1±0.8, p<0.001; ODI: EDDT: 15.4±1.6, SOD: 29.1±1.9, p<0.001, respectively), however, there was no significant difference in VAS and ODI scores between the two groups at the last control (VAS: EDDT: 2.1±0.4, SOD: 2.4±0.5, p=0.078; ODI: EDDT: 14.6±2.1, SOD: 15.1±1.2, p=0.033, respectively). According to the modified MacNab criteria, good and excellent results were obtained in 88% of the SOD group and 92% of the EDDT group.

Conclusions: The study found that the long-term results of both techniques were similar. However, the Destandau technique had better early results. The endoscopic method seems to be better in terms of early return to daily activities.

Key Words: Destandau technique, Open discectomy, Endoscopic discectomy, Lumbar disc herniation

Öz

Amaç: Destandau tekniği (EDDT) ve standart açık teknik (SOD) kullanılarak lomber diskektomi yapılan hastaların uzun dönem sonuçları karşılaştırıldı.

Materyal ve Metod: 2007-2011 yılları arasında tek seviyeli lomber diskektomi yapılan 18-70 yaş arası hastalar retrospektif olarak tarandı. Toplam 52 hasta çalışma kriterlerini karşıladı ve kullanılan cerrahi tekniğe göre EDDT grubu (n:27) ve SOD grubu (n:25) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalar Görsel Analog Skala (GAS), Oswestry Engellilik İndeksi (ODI) ve modifiye MacNab kriterleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama takip süresi EDDT grubunda 158.2±9.2 ay, SOD grubunda 161.2±11.1 ay olarak hesaplandı. Ameliyat öncesi VAS ve ODI değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu görüldü (sırasıyla p=0.829; p=0.120). Ameliyat sonrası erken dönemde VAS ve ODI değerleri EDDT grubunda daha düşüktü (VAS: EDDT: 2.2±0.6; SOD: 4.1±0.8, p<0.001; ODI: EDDT: 15.4±1.6, SOD: 29.1±1.9, p<0.001, sırasıyla), ancak son kontrolde iki grup arasında VAS ve ODI skorlarında anlamlı bir fark yoktu (VAS: EDDT: 2.1±0.4, SOD: 2.4±0.5, p=0.078; ODI: EDDT: 14.6±2.1, SOD: 15.1±1.2, p=0.033, sırasıyla). Modifiye MacNab kriterlerine göre, SOD grubunun %88'inde ve EDDT grubunun %92'sinde iyi ve mükemmel sonuçlar elde edildi.

Sonuç: Çalışmada her iki tekniğin uzun dönem sonuçları benzer bulunmuştur. Ancak Destandau tekniğinin erken dönem sonuçları daha iyiydi. Endoskopik yöntem günlük aktivitelere erken dönüş açısından daha iyi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Destandau tekniği, Açık diskektomi, Endoskopik diskektomi, Lomber disk hernisi

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Alim Can BAYMURAT

Gazi University Medical Faculty, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: alimcanbaymurat@yahoo.com

Received / Geliş tarihi: 25.10.2023

Accepted / Kabul tarihi: 08.11.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1380865

Introduction

Chronic low back pain that does not recover with conservative treatments not only has a negative effect on quality of life, but is also one of the main causes of disability in adults (1). Lumbar disc hernias that do not recover with conservative methods, severe pain spreading to the legs and radicular pain causing loss of strength are treated with surgical methods. Although good results have been reported from open discectomies, minimally invasive methods have currently become more widely used surgical methods. Endoscopic discectomy has started to be preferred by spine surgeons, as there is a smaller skin incision, less muscle damage, less blood loss and shorter hospital stay (2, 3).

Endoscopic discectomy procedures are performed percutaneously using the fully endoscopic method or the endoscopic-assisted discectomy method. The Destandau technique (Endospine) is one of the percutaneous endoscopic discectomy techniques. In 1993, Destandau described his own endoscopic discectomy technique, and in 1999, excellent results were reported in 78 of 91 patients (4). In a later study in 2004, it was reported that excellent results were obtained in 90% of 191 patients treated with the same technique (5).

There are many studies in the literature related to standard open discectomy and endoscopic techniques in lumbar disc hernia surgery. However, no study could be found that has compared the Destandau technique with standard open discectomy.

The purpose of this study was to compare the minimum 12-year follow-up outcomes of patients who underwent endoscopic lumbar discectomy using the Destandau method and patients who underwent standard open discectomy using quality-of-life assessment methods including VAS, ODI, and modified MacNab criteria.

Materials and Methods

Approval for this study was granted by the Local Ethics Committee of our institution (decision no: 13, dated:11.07.2023). From the personal archives of a single experienced spine surgeon, a retrospective screening was made of patients who underwent standard open discectomy (SOD) or endoscopic lumbar discectomy with the Destandau method (EDDT) between 2007 and 2011 because of a lumbar disc hernia. From an initial sample of 98 patients following the screening, 52 patients with clinical and radiological follow-up data were included in the study. The 52 patients were separated into 2 groups as 25 who underwent SOD and 27 who underwent EDDT.

The study inclusion criteria were defined as age in the range of 18-70 years, and having undergone unilateral discectomy for a single-level lumbar disc hernia. Patients were excluded from the study if they had a history of other spinal surgery, if they had findings of bilateral radiculopathy and/or lumbar disc herniation at two or more levels, or spinal stenosis, and those who underwent

reoperation for recurrence after disc surgery. The first 20 patients were also excluded as they were considered to be in the initial learning curve.

The surgical indications for SOD and EDDT were the same: 1) sciatica (Laségue test) with radicular pain not improving with 6 weeks of conservative treatment, and/or a positive femoral nerve tension test (Duncan-Ely test), and 2) the development of progressive neurological deficit together with severe radicular pain (6).

In the physical examinations of all the patients when performing the preoperative clinical and radiological evaluations, attention was paid to the conformity of the radiculopathy of the patients with the radiological neurological findings.

In the radiological evaluation, standing anterior-posterior and lateral radiographs were taken of the whole spine. Lateral radiographs of the lumbosacral region were taken with the foot in flexion and extension, in respect of instability in the lumbar region. Lumbosacral magnetic resonance imaging (MRI) study was also performed to all of the patients preoperatively.

All of the patients were called for follow-up examinations at 2 and 6 weeks postoperatively, then at 3, 6, and 12 months, and annually.

To assess quality of life, a Visual Analog Scale (VAS) and the Oswestry Disability Index (ODI) were administered to patients preoperatively, at 6 weeks postoperatively, and at the final follow-up. Patients were also evaluated according to the modified MacNab criteria at the final follow-up.

Surgical Technique

The surgical procedures were performed under general anaesthesia in all the cases. The patients were positioned prone on a radiolucent operating table with both hips and knees in approximately 50°-60° flexion. Silicone pads were placed appropriately, both for bleeding control, and anti-embolism stockings were placed on both lower extremity. Following sterile draping of the surgical site, the surgical level determined with fluoroscopy and anterior-posterior and lateral radiographs was marked with a skin marker pen.

Endoscopic lumbar discectomy with the Destandau method

In the Destandau method, a 1.5-2cm skin incision was made at the marked level extending 5mm lateral of the midline. Subcutaneous tissue and the fascia were opened with a no.15 scalpel. Periosteal stripping to a width of 12mm was used to elevate paraspinal muscles from the spinous process and the superior lamina and to expose the interlaminar window. The tube was placed by pushing it to the interlaminar area with trochars, and then the trochars were withdrawn. After confirmation of the entry site with fluoroscopy, the soft tissues at the end of the

tube were cleaned with a punch to provide a visual area. Bleeding control was made with bipolar cautery and a working cannula was placed within the endoscope. There are 4 portals of the working cannula: the first is 4mm for standard 0° optic, the second is 9mm at a slope of 20° to the optic portal for the working instruments, the third is 4mm as the drainage portal, and the fourth is within the nerve retractor, the depth of which can be adjusted by sliding up and down. Then a 0° optic video camera was attached to the endoscope. Resection of the inferior edge of the superior lamina and excision of the ligamentum flavum were performed using Kerrison forceps, and the dural sac and nerve root were exposed. The disc space was

reached by gently retracting the nerve root medially. Performing anulotomy with a dissector and when necessary with a no. 11 scalpel, the disc space was reached and discectomy was performed. Free disc fragments were removed. The disc space was washed with isotonic saline. That sufficient decompression of the nerve root had been obtained was checked with a probe as far as the foramen. Then the tube was withdrawn together with the working cannula. The surgical site was washed with saline, bleeding control was checked, and the fascia, subcutaneous tissues, and the skin were closed anatomically (Figures 1-4).



Figure 1. 32-year-old male patient. MR images of the patient who was scheduled to undergo endoscopic discectomy using the Destandau technique for a lumbar disc herniation (left paracentral extruded disc herniation at L5-S1 level).



Figure 2. Placement of the endoscope in the L5-S1 interlaminar space.

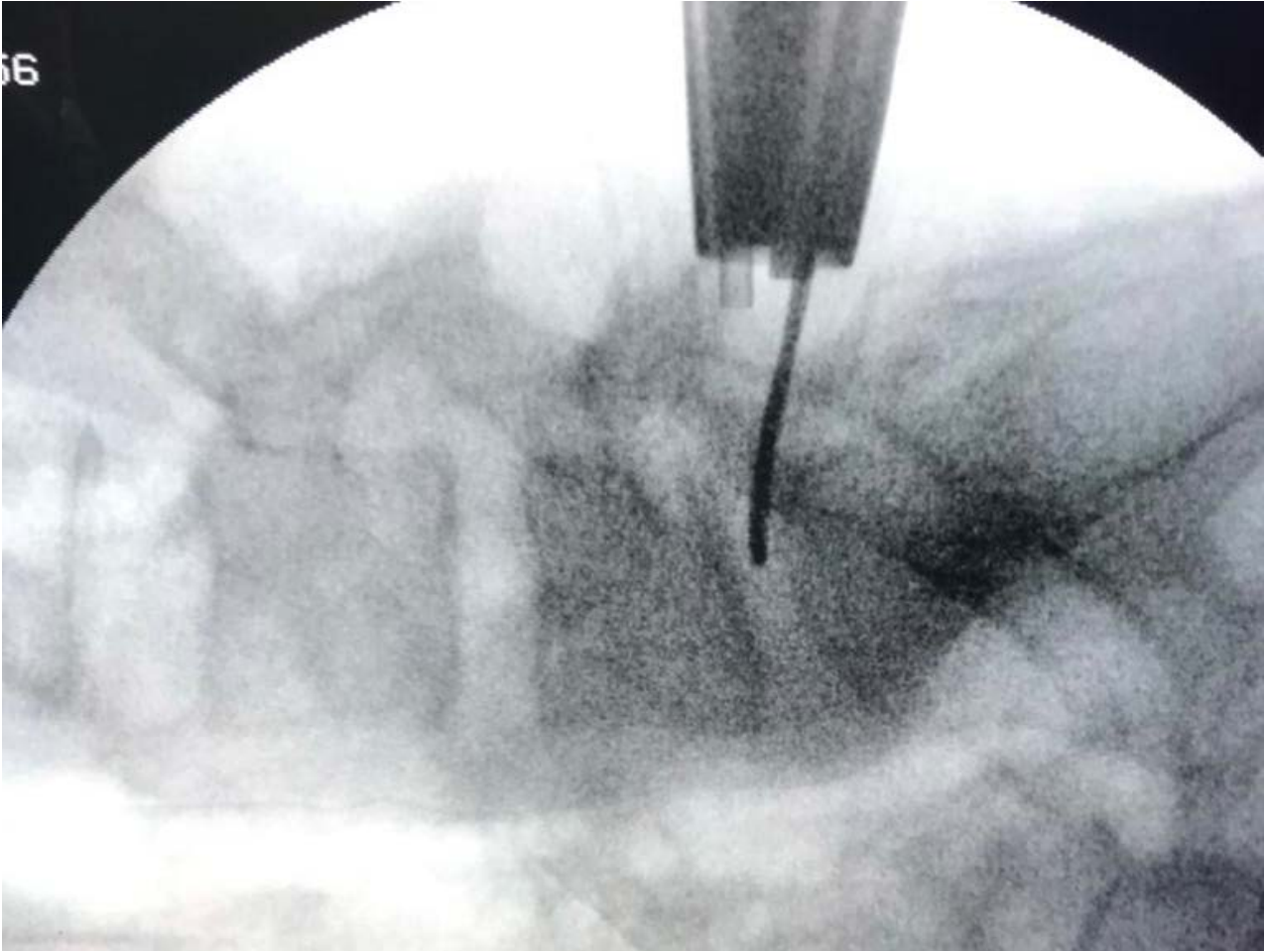


Figure 3. Fluoroscopic verification of the level by inserting a probe into the L5-S1 disc space.

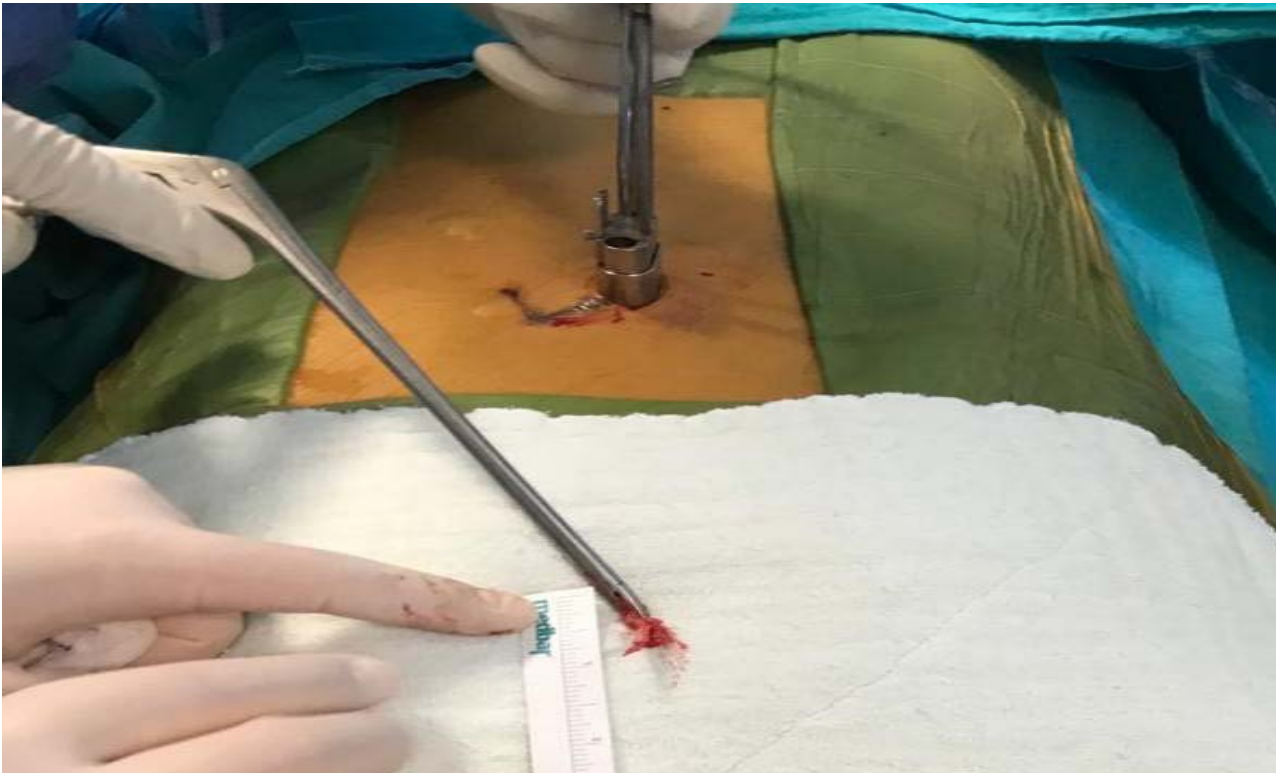


Figure 4. Removal of the extruded disc.

Standard open lumbar discectomy

For the patients undergoing standard open discectomy, the surgery level was determined with fluoroscopy, then entry was made with a 6-10cm long incision. After passing through skin, subcutaneous tissue and the fascia, the paraspinal muscles were stripped subperiosteally from the spinous process and lamina. Reaching the interlaminar space, partial superior and inferior laminectomy was performed with Kerrison forceps. Following excision of the ligamentum flavum, the nerve root was identified. With the help of a nerve hook, examination was made around the nerve root. By pushing the nerve root medially, the herniated disc was reached and removed. Entering the disc space, free disc fragments were removed. Sufficient decompression was seen to have been obtained by tracing the nerve root as far as the foramen. The surgical site was washed with isotonic saline. Bleeding control was checked then the layers were closed anatomically. Postoperative in-bed movement was permitted and at the 6th hour, the patient was seated bedside. Patients who were hemodynamically stable were mobilised on the evening of the same day.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), and significance was determined with a threshold of $p < 0.05$. Descriptive statistics were employed to present continuous variables, including mean and standard

deviation (SD), while categorical variables were expressed as numbers and percentages. To compare categorical variables across different groups, chi-squared tests were performed. To assess the normal distribution of continuous variables, both visual methods (such as histograms and probability graphs) and analytical methods (including Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests) were employed. For normally distributed datasets, independent samples t-tests were utilized, whereas the Mann-Whitney U test was applied for variables with a non-normal distribution. Additionally, the Wilcoxon signed-rank test was used to compare preoperative and final data.

Results

The 27 patients in the EDDT group comprised 11 (41%) females and 16 (59%) males with a mean age of 49.92 ± 2.06 years (range, 18-67) and mean follow-up of 158.2 ± 9.2 months (range, 146-188). Right-side discectomy was performed on 8 (30%) patients and left-side discectomy on 19 (70%). The 25 patients in the SOD group comprised 9 (36%) females and 16 (64%) males with a mean age of 44.9 ± 3.52 years (range, 21-70) and mean follow-up of 161.2 ± 11.1 months (range, 151-184). Right-side discectomy was performed on 17 (68%) patients and left-side discectomy on 8 (32%). In both groups the discectomy level was L4-L5 and L5-S1 in >70% of the patients (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics and basic information of the patients

Variables	SOD (n=25)	EDDT (n=27)
Age, year	44.9±3.52 (range, 21-70)	49.92±2.06 (range, 18-67)
Gender F/M, n (%)	9 (%36) /16 (%64)	11 (%41) / 16 (%59)
Follow-up time, month	161.2±11.1 (151-184)	158.2±9.2 (146-188)
Side R/L, n (%)	17 (%68) / 8 (%32)	8 (%30) /19 (%70)
Level Of Discectomy		
	SOD, n (%)	EDDT, n (%)
L1-L2	1 (%4)	1 (%3.7)
L2-L3	1 (%4)	3 (%11)
L3-L4	5 (%20)	1 (%3.7)
L4-L5	9 (%36)	10 (%37)
L5-S1	9 (%36)	12 (%44)

SOD: standard open discectomy; EDDT: endoscopic discectomy with Destandau's technique; F: female; M: male; R: right; L: left

The mean VAS values of the EDDT patients were observed to be 8.1 ± 0.8 (range, 6-10) preoperatively, 2.2 ± 0.6 (range, 1-4) at 6 weeks postoperatively, and 2.1 ± 0.4 (range, 1-3) at the final follow-up examination. The mean VAS values of the SOD patients were observed to be 8.2 ± 0.6 (range, 6-10) preoperatively, 4.1 ± 0.8 (range, 2-6) at 6 weeks postoperatively, and 2.4 ± 0.5 (range, 1-4) at

the final follow-up examination (Table 2). When comparing the VAS values between the two cohorts, it was observed that the preoperative scores were similar ($p=0.829$). At the early post-operative assessment at week 6, a statistically significant reduction in VAS values was observed in the EDDT group ($p<0.001$). However, there was no statistically significant difference between the two groups at the final follow-up assessment ($p=0.078$) (Table 2).

Table 2. Statistical analysis of VAS values for EDDT and SOD patients (*Mann Whitney U test)

Variables	SOD (n=25)	EDDT (n=27)	p
PO			0.829*
Mean±sd	8.2±0.6	8.1±0.8	
Median(min-max)	8.3 (6-10)	8.6 (6-10)	
EPO			<0.001*
Mean±sd	4.1±0.8	2.2±0.6	
Median(min-max)	4.3 (2-6)	2.4 (1-4)	
LC			0.078*
Mean±sd	2.4±0.5	2.1±0.4	
Median(min-max)	2.6 (1-4)	2.3 (1-3)	

SOD: standard open discectomy; EDDT: endoscopic discectomy with Destandau's technique; PO: preoperative; EPO: early postoperative; LC: last control; ODI: Oswestry disability index

The ODI values of the EDDT patients were determined to improve from mean 69.2±2.1 (range, 61-79) preoperatively to 15.4±1.6 (range, 10-29) at 6 weeks postoperatively and mean 14.6±2.1 (range, 8-29) at the final follow-up examination. The ODI values of the SOD patients were determined to be mean 68.7±1.6 (range, 60-79) preoperatively, 29.1±1.9 (range, 16-39) at 6 weeks postoperatively and 15.1±1.2 (range, 10-33) at the final follow-up examination (Table 3). When examining the ODI scores

within the two different study cohorts, it was apparent that the preoperative scores showed a significant degree of similarity (p=0.120). At the first post-operative assessment at week six, a statistically significant reduction in ODI scores was observed in the EDDT-treated cohort (p<0.001). However, there was no statistically significant difference between the two study cohorts at the final follow-up assessment (p=0.033) (Table 3).

Table 3. Statistical analysis of ODI values for EDDT and SOD patients (*Mann Whitney U test)

Variables	SOD (n=25)	EDDT (n=27)	p
PO			0.120*
Mean±sd	68.7±1.6	69.2±2.1	
Median(min-max)	69.1 (60-79)	69.6 (61-79)	
EPO			<0.001*
Mean±sd	29.1±1.9	15.4±1.6	
Median(min-max)	31.3 (16-39)	16.9 (10-29)	
LC			0.033*
Mean±sd	15.1±1.2	14.6±2.1	
Median(min-max)	16.1 (10-33)	14.9 (8-29)	

SOD: standard open discectomy; EDDT: endoscopic discectomy with Destandau's technique; PO: preoperative; EPO: early postoperative; LC: last control; ODI: Oswestry disability index

In the evaluations made according to the modified MacNab criteria, the results obtained in the SOD group were evaluated as excellent in 19 (76%), good in 2 (12%), fair in 1 (4%) and poor in 2 (8%). In the EDDT group, the results were evaluated as excellent in 22 (81%), good in 4 (11%), fair in 1 (3.7%) and poor in 1 (3.7%) (Table 4).

Incidental dural tear was seen in the EDDT group, which did not require repair, and with tight closure of the fascia, no problems were seen during follow-up of the patient.

In 1 patient, a symptomatic herniated disc recurred in the same localization as the surgery at 3 months postoperatively. Follow-up was conservative as the patient refused surgery.

In the SOD group, repair of a dura injury was performed in a patient. In 2 patients, recurrence of symptomatic disc hernia occurred at 6 and 9 months, respectively. Revision discectomy was performed to a patient and the other was followed up conservatively.

Table 4. Results of evaluation according to modified MacNab criteria.

Variables	SOD n (%)	EDDT n (%)
Excellent	19 (%76)	22 (%81)
Good	3 (%12)	4 (%11)
Fair	1 (%4)	1 (%3.7)
Poor	2 (%8)	1 (%3.7)

SOD: standard open discectomy; EDDT: endoscopic discectomy with Destandau's technique;

Discussion

In this study, compared at least 12-year clinical outcomes of patients who underwent standard open lumbar discectomy with endoscopic lumbar discectomy using the Destandau method.

Discectomy surgery is a frequently applied treatment method for symptomatic lumbar disc hernias. For many years, standard open discectomy was applied as the gold standard in lumbar disc hernias, and success rates have been reported as mean 73% (7).

In 1975, Sadahisa Hijikata first described the percutaneous endoscopic discectomy method. It was reported that the percutaneous endoscopic discectomy procedure can be performed to patients under local anaesthesia or general anaesthesia as outpatients or inpatients. It was also reported that patients can be discharged after 24 hours or staying one night (8). It has been shown that 72.2% of patients undergoing microdiscectomy and 95% of patients undergoing endoscopic discectomy can return to their previous occupation. In studies that have compared endoscopic discectomy and microdiscectomy, the endoscopic method has been reported to be better in respect of both muscle damage and nerve conduction studies (9-11).

Compared to open surgery, there is less soft tissue cutting during surgery in the endoscopic method and less postoperative pain with less blood loss. Thus early postoperative ambulation results in a shorter stay in hospital and an earlier return to work. In addition, as it is a mobile system that can be controlled with both hands, it provides a good surgical field of vision and because it can be fixed in the upper and lower positions, it allows safe surgery. Moreover, the learning curve develops with experience such as accustomisation to the 2-dimensional view of the endoscopic camera, orientation, depth perception, and hand-eye-co-ordination. Therefore, the first 20 cases, which were at the stage of the learning curve, were excluded from this study.

The Destandau method is one of the techniques used in endoscopic disc surgery. In his first cases of endoscopic disc surgery, Destandau reported a success rate of 78% to 90%. While the existing literature includes studies reporting that 78% to 96% of patients achieve excellent results and return to work using the Destandau method, there is a notable lack of long-term studies comparing its results to those of open discectomy (3, 12-17).

In a study by Dey et al., 614 patients applied with discectomy with the Destandau technique were evaluated at 24 hours, 1 month, and 1 year postoperatively according to VAS values, ODI scores and the MacNab criteria. Most patients were mobilised in the evening of the same day, and 51% were discharged on the same day, 44% on the first day postoperatively, and 5% on the second day. According to the modified MacNab criteria, the results were evaluated as 78% excellent, 19% good, 3% fair, and 1% poor. At 1 year postoperatively, 96% of patients reported

that pain had completely recovered (13). In the current study, the mean follow-up of our patients was longer compared to the study of Dey et al. (SOD: 161.2±11.1; EDDT: 158.2±9.2 months). However, our number of patients was small (52 patients in total) and our study is a comparative study with standard open discectomy. In our study, patients who underwent Destandau technique had better outcomes in terms of VAS and ODI values at early postoperative follow-up (week 6), but there was no significant difference between the two groups in terms of VAS and ODI values at long-term follow-up (Table). According to the modified MacNab criteria, Dey et al. reported 97% excellent good outcome after a mean follow-up of 36.08 months, whereas in our study 88% of SOD and 92% of EDDT patients had excellent good outcome at long-term follow-up.

Kaushal et al. presented the results of 300 patients who underwent endoscopic discectomy using the Destandau technique with a minimum follow-up of 12 months and a maximum follow-up of 24 months (14). In 5 patients there was a minor dura tear, superficial delayed wound healing in 20, and discitis in 6. Of the total patients, 285 were discharged from hospital in the evening of the same day as surgery. The treatment applied was reported to be successful according to the MacNab criteria and other evaluation scales, and the ability of the patients to return to their previous work. The results were evaluated as 90% excellent and good, 8% fair, and 2% poor. Kaushal et al. presented the results of a study that focused primarily on short-term outcomes. In contrast, our study found that 92% of patients who underwent discectomy using the Destandau method had excellent or good results; however, these results were evident only after a minimum follow-up of 12 years. In our study, one patient in the EDDT group experienced a small intraoperative dural tear that did not require surgical intervention. Subsequently, the fascia was securely closed and no complications were observed during the follow-up period. In a separate case within this group, a symptomatic disc herniation recurred after 3 months. However, the patient declined further surgical intervention and was managed conservatively. In the SOD group, one patient experienced a dural injury requiring repair. In addition, two patients experienced recurrence of symptomatic disc herniation at 6 and 9 months postoperatively, respectively. As a result, one patient underwent revision discectomy, while the second patient elected conservative management. Similarly, Mostofi et al. conducted a study of 359 patients evaluating lumbar discectomy using the Destandau method (15). Their results showed an impressive 95% rate of excellent or good results when judged by the MacNab criteria. However, it is important to note that these results are short term, similar to the studies conducted by Dey (13) and Kaushal (14).

There are no long-term studies in the literature directly

comparing the Destandau technique with the open discectomy technique. In a multicenter retrospective study published in 2021, Rajamani et al. conducted a comparative analysis of the 2-year outcomes of various discectomy procedures (3). These procedures included open discectomy, microdiscectomy, microendoscopic discectomy, interlaminar endoscopic lumbar discectomy, transforaminal endoscopic lumbar discectomy, and the Destandau technique. According to the data presented in this study, the Destandau method was associated with shorter operative durations, reduced hospitalization periods, smaller incision sizes, and diminished blood loss in comparison to open discectomy. In the study, it was reported that during the 6-month follow-up period, there was a statistically significant elevation in VAS back scores for both open discectomy and microdiscectomy procedures when compared with the Destandau technique and other discectomy methods. However, there were no statistically significant differences observed in VAS leg scores and ODI scores among all discectomy methods at this time point. Furthermore, at the second-year evaluation, the study findings indicated that there were no significant differences observed in both back and leg VAS scores and ODI scores among all discectomy methods (3). In Rajamani's study, the reported outcomes spanned 6 months, 1 year, and 2 years. While endoscopic approaches exhibited comparable results to open techniques in the medium and long term, they appeared to yield superior outcomes in the immediate postoperative phase. In our own investigation, during the early postoperative period, notably better results were observed in terms of ODI and VAS scores with the Destandau method as compared to open discectomy. However, upon final evaluation, VAS and ODI scores, as well as modified MacNab scores, demonstrated no significant differences between the two approaches.

In the current study, the mean VAS values at 6 weeks postoperatively were 2.2 ± 0.6 in the patients who underwent discectomy with the Destandau technique, and 4.1 ± 0.8 in the patients who underwent standard open discectomy. The difference between the two groups was determined to be statistically significant (Table 2). At 6 weeks postoperatively, there was seen to be a greater decrease in the level of pain in the EDDT group patients compared to the SOD patients. This result was considered to be important in respect of both reducing the need for postoperative analgesia and in enabling an early return to work.

When ODI scores were examined in the current study, preoperative scores were similar between the two groups, and at 6 weeks postoperatively, the mean score in the EDDT group was found to be significantly lower than that in the SOD group (Table 3). The significant decrease in ODI values at 6 weeks post-operatively in the patients who underwent discectomy using the Dandau technique is important in terms of returning to previous

activity levels in the early post-operative period (Table 3). When the results were evaluated according to the MacNab criteria, it was seen that excellent results were obtained in 81% and good results in 11% of the EDDT patients and excellent results in 76% and good results in 12% of the SOD patients.

This study had several limitations, primarily due to its retrospective design and the relatively small patient cohort. A second limitation was the lack of randomization in the selection of surgical techniques, as the choice was made by the patients themselves. Finally, important data such as duration of surgery and blood loss could not be included in the study due to lack of documentation.

In conclusion, the results of this study demonstrated that although the long-term clinical results were similar for both the endoscopic lumbar discectomy with the Destandau technique and the standard open lumbar discectomy, the endoscopic lumbar discectomy with the Destandau technique seems to be more advantageous in terms of less pain in the early postoperative period and an early return to daily life. However, prospective, controlled studies with larger sample sizes are needed to determine whether the Destandau technique is superior to alternative open or endoscopic approaches.

Acknowledgments

The authors wish to extend their appreciation to Prof. Alpaslan Şenköylü M.D. for his valuable scientific contributions to this research study.

Ethical Approval: Approval for this study was granted by the Local Ethics Committee of our institution (decision no: 13, dated:11.07.2023).

Author Contributions:

Concept: H..G., A.C.B.

Literature Review: H.G., A.C.B.

Design : H.G., A.C.B.

Data acquisition: H.G.

Analysis and interpretation: A.C.B.

Writing manuscript: H.G., A.C.B.

Critical revision of manuscript: H.G., A.C.B.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Gibson JN, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4(2):CD001350.
2. Zhang J, Gao Y, Zhao B, Li H, Hou X, Yin L. Comparison of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy and open lumbar discectomy for lumbar disc herniations: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2022; 9(11):984868.
3. Rajamani PA, Goparaju P, Kulkarni AG, Bhojraj SY, Rajasekaran S, Chhabra HS, et al. A 2-Year Outcomes and Complications of Various Techniques of Lumbar Discectomy: A Multicentric Retrospective Study. *World Neurosurg.* 2021;

- 156(12):319-328.
4. Destandau J. A special device for endoscopic surgery of lumbar disc herniation. *Neurol Res.* 1999; 21(1):39-42.
 5. Destandau J. Aspects techniques de la chirurgie endoscopique des hernies discales foraminales lombaires. A propos de 191 cas [Technical features of endoscopic surgery for lumbar disc herniation: 191 patients]. *Neurochirurgie.* 2004; 50(1):6-10.
 6. Awad JN, Moskovich R. Lumbar disc herniations: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 443(2):183-197.
 7. Yorimitsu E, Chiba K, Toyama Y, Hirabayashi K. Long-term outcomes of standard discectomy for lumbar disc herniation: a follow-up study of more than 10 years. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001; 26(6):652-657.
 8. Dezawa A. Development of percutaneous endoscopic approach for lumbar disc herniations. *Nihon Rinsho.* 2010; 68(7):1383-1390. Japanese.
 9. See DH, Kraft GH. Electromyography in paraspinal muscles following surgery for root compression. *Arch Phys Med Rehabil.* 1975; 56(2):80-83.
 10. Schick U, Döhnert J, Richter A, König A, Vitzthum HE. Microendoscopic lumbar discectomy versus open surgery: an intraoperative EMG study. *Eur Spine J.* 2002; 11(1):20-26.
 11. Shin DA, Kim KN, Shin HC, Yoon DH. The efficacy of microendoscopic discectomy in reducing iatrogenic muscle injury. *J Neurosurg Spine.* 2008; 8(1):39-43.
 12. Gupta S, Marathe N, Chhabra HS, Destandau J. Long-Term Functional Outcomes of Endoscopic Decompression with Destandau Technique for Lumbar Canal Stenosis. *Asian Spine J.* 2021; 15(4):431-440.
 13. Dey PC, Nanda SN. Functional Outcome after Endoscopic Lumbar Discectomy by Destandau's Technique: A Prospective Study of 614 Patients. *Asian Spine J.* 2019; 13(5):786-792.
 14. Kaushal M, Sen R. Posterior endoscopic discectomy: Results in 300 patients. *Indian J Orthop.* 2012; 46(1):81-85.
 15. Mostofi K, Khouzani RK. Preliminary results of lumbar disk herniation surgery by Endoscopic Destandau Method. *J Clin Orthop Trauma.* 2018; 9(1):149-151.
 16. Bhaisare R, Kamble B, Patond K. Long-Term Results of Endoscopic Lumbar Discectomy by "Destandau's Technique". *Asian Spine J.* 2016; 10(2):289-297.
 17. Lysoń T, Mariak Z, Jadeszko M, Kochanowicz J, Lewko J. Results of Destandau microendoscopic lumbar discectomy. *Neurol Neurochir Pol.* 2008; 42(2):105-111.

The Contribution of Contrast Enhanced CT to FDG PET on Characterization of Liver Lesions and It's Quantitative Effects

Kontrastlı BT'nin Karaciğer Lezyonlarının Karakterizasyonunda FDG PET'e Katkısı ve Kantitatif Etkileri

Mutlay KESKİN¹, Şeyda TÜRKÖLMEZ², Elif ÖZDEMİR², Nilüfer YILDIRIM², Zuhale KANDEMİR³

¹Department of Nuclear Medicine, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin, TÜRKİYE

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

³Department of Nuclear Medicine, Ankara City Training and Research Hospital, Ankara, TÜRKİYE

Abstract

Background: The goals of this study was to evaluate the diagnostic capability of enhanced/unenhanced 18F-FDG-PET/CT scans for identifying primary-secondary liver malignancies in terms of size and localization, to decide the quantitative impact of contrast agent on the SUVmax values of liver lesions and normal liver tissue, and to assess the impact in SUVmax metrics following contrast substance administration.

Materials and Methods: This was a prospective research that included patients with suspicious primary and secondary hepatic cancers. Patients had non-enhanced & enhanced regional PET/CT examinations. The dimension, position, densities (HU), visually assessment outcome, and SUVmax values for all pathological lesions were recorded, as well as the HU and SUVmax data of normal hepatic tissue.

Results: There were 97 liver lesions in total. Visually assessment outcome of lesions, the introduction of a contrast substance considerably enhanced the HU and SUVmax measurements for normal hepatic tissue. The HU measurements for lesions bigger than 1cm increased statistically significantly, as did the SUVmax levels of centralized lesions bigger than 1cm. The attenuation adjustment procedures, resulted in an average inaccuracy in computed SUVmax values at the ratio of %5 for normal liver tissue and %6 for all hepatic pathologies following the contrast substance delivery.

Conclusions: The inclusion of contrast substance increases the identification, localization, and characterization of the liver lesions with PET/CT substantially.

Key Words: Contrast material, PET/CT, Liver lesion

Öz

Amaç: Çalışmadaki amaçlarımız, primer-sekonder karaciğer malignitelerinin boyut, lokalizasyon açısından saptanması için kontrastlı/kontrastsız 18F-FDG-PET/BT taramalarının tanısal etkinliğini karşılaştırmak, kontrast maddenin karaciğer lezyonlarının ve normal karaciğer dokusunun SUVmaks değerlerindeki kantitatif etkilerini araştırmak, kontrast madde uygulamasından sonra SUVmaks ölçümlerindeki hata düzeyini belirlemektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, primer-sekonder karaciğer malignitesi şüphesi olan bireyleri içeren prospektif çalışmadır. Hastalara bölgesel kontrastsız ve kontrastlı PET/BT taramaları yapılmıştır. Malign kabul edilen lezyonların boyutu, lokalizasyonu, dansitesi, görsel derecelendirme skoru, SUVmaks değerleri ile normal karaciğer dokusunun HU, SUVmaks değerleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Toplam 97 karaciğer lezyonu tespit edildi. Lezyonların görsel derecelendirme skorları, normal karaciğer dokusu için HU ve SUVmaks değerleri kontrast madde verilmesiyle anlamlı olarak arttı. 1cm'den büyük lezyonların HU değerlerinde ve 1cm'den büyük santral yerleşimli lezyonların SUVmaks değerlerinde istatistiksel anlamlı artış vardı. Atenüasyon düzeltme algoritmaları ile kontrast madde uygulamasından sonra hesaplanan SUVmaks değerlerinde normal karaciğer dokusu için ortalama %5 ve karaciğer lezyonları için %6 hatalı artış vardı.

Sonuç: Kontrast madde kullanımı, PET/BT ile hepatic lezyonların saptanmasını, lokalizasyonunu ve karakterizasyonunu önemli ölçüde iyileştirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde, PET/BT, Karaciğer lezyonu

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Mutlay KESKİN

Department of Nuclear Medicine, Mersin City Training and Research Hospital, Mersin, TÜRKİYE

E-mail: mutlaykeskin@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 25.10.2023

Accepted / Kabul tarihi: 14.11.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1380745

Bu çalışma Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir. Çalışma, 10-14 Mayıs 2017 Regnum Carya Hotel, Belek-Antalya'da gerçekleşen 29. Ulusal Nükleer Tıp Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuş ve "Genç Araştırmacı Ödülü" ne layık bulunmuştur.

Introduction

Noninvasive detection of liver malignancies is a crucial step in the decision and also in the application of treatments such as surgery or chemotherapy. For example, it has been demonstrated that surgery may be curable in individuals with colon cancer liver metastasis, particularly when the lesion is localized into the liver and is resectable. As a result, traditional anatomic examinations such as radiography, computerized tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) have been utilized to identify the hepatic disease noninvasively (1, 2). When employed alone, nevertheless, these traditional imaging methods may give mediocre findings. Thus, in recent years, standard protocols have been developed for the administration of intravenous (iv.) contrast substances to increase the image quality in CT and MRI practice. With these advances, the sensitivity for the detection of liver tumors via CT and MRI has increased to over 80% (3-6).

The Positron Emission Tomography (PET) imaging is particularly effective at identifying cancer recurrence and metastatic tumors in the preclinical phase, earlier they become visible in traditional diagnostic methods such as CT and MRI. But since PET does not offer anatomical details, it is hard to pinpoint the specific location of any worrisome lesion(s). To overcome this issue, combined PET/CT scanners have been created, which combine a full-ring detection PET scanner and a multidetector column spiral CT scanner. These systems provide both metabolic and anatomical imaging data with a single device in a single session, enabling precise localization of the lesions and areas with increased FDG uptake (7, 8). Previous studies have shown that the use of iv. contrast material in PET/CT yields clinically relevant additional information, aiding the diagnostic and therapeutic approach to these lesions. The greatest benefit of diagnostic PET/CT is arguably the improvements in regard to local tumor staging, which cause significant changes in the clinical management of 21% of cases, often due to the ability to better plan interventions. The determination of the enhancement characteristics with iv. contrast materials also enables the discrimination of benign and malignant liver lesions, further aiding physicians in the diagnosis and treatment of patients (9-11).

In spite of the advantages, non-modifiable administration of contrast agent use protocols for CT and MRI examinations for PET/CT can cause errors, including the masking or mimicking of a number of contrast-related pathologies. Today, there is still no general consensus on the role of iv. contrast agents and their use in the imaging of such lesions and available studies are limited. However, it has also been shown that errors may be prevented by utilizing appropriate techniques (9, 11, 12). The goal of this research is to assess the diagnostic performance of enhanced and non-enhanced 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT imaging for detecting primary and secondary liver cancers in terms of size and location. Furthermore, we intended examine at the quantitative effects of contrast substances on maximum standardized uptake values (SUVmax) and find any inaccuracies in the SUVmax measures following contrast substance injection.

Materials and Methods

Study group

This study was conducted as a cross-sectional study in patients with primary or secondary liver malignancies (n=23). One patient (case 12) was not included in the statistical evaluation because it was not possible to perform quantitative evaluation of normal liver parenchyma due to the excessive spread of malignant tissue in the liver. Individuals had non-enhanced whole-body PET/CT imaging accompanied by enhanced and non-enhanced localized (the upper abdomen) portal phase PET/CT imaging. Using both enhanced and non-enhanced 18F-FDG PET/CT examinations the size, location, density (HU), visual assessment score, and SUVmax values for every cancerous lesion, in addition to the HU and SUVmax measurements of normal liver tissue, were collected.

Patient Preparation and Imaging Procedures

A hybrid PET/CT scanner (Biograph, Sensation 16 PET/CT system, Siemens AG, Erlangen, Germany) was used for whole-body scanning with the MDCT scan ranged across the head to the mid-thigh. Oral intake was stopped and patients fasted for at least 6 hours prior to PET/CT. Four diabetic patients (cases 6, 14, 19, 21) were administered a low-carbohydrate diet the night before the examination and were instructed not to use insulin for 4 hours before imaging. The maximum blood glucose level was determined to be 180 mg/dl. Only one diabetic patient (case 19) was treated with 10U crystallized insulin within the aforementioned 4-hour duration.

In regard to imaging, patients received an iv. injection of 144 μ Ci/kg FDG. Inspection limits were designated based on pilot images. The non-contrast CT scan was performed from the vertex to the proximal of the thigh with a collimation of 80mA, 110kV and 0.75mm. PET and CT images were reconstructed with a 5 mm slice thickness and axial, sagittal and coronal planes. Late PET/CT imaging with monophasic contrast was performed from the dome of the diaphragm to the lower pole of the liver, without application of contrast material. Whole body PET/CT and late PET/CT imaging times ranged between 31 and 112 minutes (mean 64 minutes). Monophasic contrast-enhanced CT images were obtained in the portal phase after a 70-second delay following the injection of 100 mL of iomeprol. CT parameters in late imaging (without contrast and portal phase contrast) were adjusted accordingly to the parameters of whole body CT scans.

All PET/CT images were evaluated on the same workstation (Siemens Medical Systems). Each liver lesion was evaluated visually and quantitatively using late PET/CT (non-contrast and portal phase contrast) images. Selectivity, localization, size, density (HU) and SUVmax parameters were recorded in all lesions that were determined to be malignant via FDG assessment. The final image qualities were evaluated by using the non-contrast and contrast-enhanced CT images of the lesions, and each image was classified as follows: undistinguishable, moderately selective, and well selective.

In regard to localization, a central lesion was classified as any lesion at least 1 cm away from the liver border, and a subcapsular lesion was defined when the lesion was closer than 1 cm to the liver border. The dimensions of the lesions were measured on CT images and divided into two groups as ≤ 1 cm and >1 cm. The density (HU) and SUVmax values of the lesions were measured by manually placing the ROI ring in the position with maximum FDG uptake in PET images.

Data

Statistical analyses were performed with SPSS (version 20, IBM Corp., Armonk, USA) and SAS computer software (version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The mean attenuation of all CT data sets (HU) and the SUVmean and SUVmax values of all PET reconstructions were summarized by the arithmetic mean

and corresponding standard deviation (SD), and the relative differences of SUVmean and SUVmax were calculated using the Wilcoxon signed-rank test. P values lower or equal to 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

We included 22 patients (18 males and 4 females) in our study; the mean age was 59.8 ± 13.2 years. Localization of malignancy was known in 15 patients (8 patients with colorectal carcinoma, 2 with prostate cancer, 3 with lung cancer, 1 with pancreatic cancer, 1 with gastric cancer, 1 hepatocellular carcinoma). Six patients had carcinoma of unknown origin. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

Case	Age	Gender	Diagnosis	Weight(kg)	Injection dose (mCi)	Interval (minutes)
1	72	M	Lung Epidermoid Carcinoma	72	10.86	65
2	35	F	Unknown Malignancy	65	10.9	64
3	57	M	Prostate Adenocarcinoma	64	10.68	62
4	73	M	Unknown Malignancy	80	12.92	31
5	49	M	Prostate Adenocarcinoma	59	10.64	78
6	66	M	Sigmoid Colon Adenocarcinoma	81	13.5	68
7	61	M	Unknown Malignancy	85	12.71	69
8	49	M	Unknown Malignancy	80	11.71	80
9	52	M	Unknown Malignancy	82	12.19	56
10	69	M	Rectum Adenocarcinoma	69	10.85	112
11	61	M	Gastric Adenocarcinoma	51	9.4	60
12	61	M	Unknown Malignancy	65	9.7	41
13	70	M	Small Cell Lung Carcinoma	50	9.83	74
14	75	M	Colon Adenocarcinoma	75	12.57	32
15	43	F	Unknown Malignancy	56	10.57	62
16	59	M	Hepatocellular Carcinoma	60	10.03	42
17	55	M	Sigmoid Colon Adenocarcinoma	76	12.11	53
18	74	M	Lung Epidermoid Carcinoma	80	12.64	100
19	71	M	Pancreas Adenocarcinoma	68	10.63	75
20	27	F	Rectum Adenocarcinoma	68	10.67	75
21	72	M	Rectum Epidermoid Carcinoma	83	13.67	55
22	70	F	Colon Adenocarcinoma	65	10.96	32
23	56	M	Rectum Adenocarcinoma	55	10.57	46

M: Male ; F:Female; Interval: Time from last scan to full-body scans

A total of 97 liver lesions (89 malignant, 8 benign) were detected. The mean size of malignant lesions was 2 ± 1.6 cm (range: 0.6-7.2 cm). Thirty lesions (33.7%) were measured to be ≤ 1 cm in size, while 59 lesions (66.3%) were measured to be >1 cm in size. Fifty-one of the lesions were centrally located and 38 were found to be subcapsular.

The size of 50 lesions could be measured via contrast-enhanced PET/CT, but not via non-contrast images. The borders of 33 lesions were determined to be obscure, but relatively accurate size measurements could be performed in 10 of them. Six lesions were clearly visualized and their dimensions were determined in both contrast-free and contrast-enhanced PET/CT images. The visual selectivity of all lesions increased after iv. contrast agent injection, regardless of size

and location ($p < 0.05$ for all measurements) (Table 2) (Figure 1).

After contrast injection, normal liver parenchyma ($n = 22$), HU and SUVmax values were found to be increased in a statistically significant manner ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). Furthermore, compared to non-contrast images, iv. contrast injection was found to cause a statistically significant increase in HU values in both subcapsular ($n = 17$, $p = 0.028$) and central ($n = 42$, $p < 0.001$) lesions larger than 1 cm (Table 3 and 4). Contrast injection also caused a significant increase in the SUVmax values of central lesions larger than 1 cm ($p < 0.001$), but there was no significant difference in the SUVmax values of subcapsular lesions larger than 1 cm ($p = 0.170$) (Table 4).

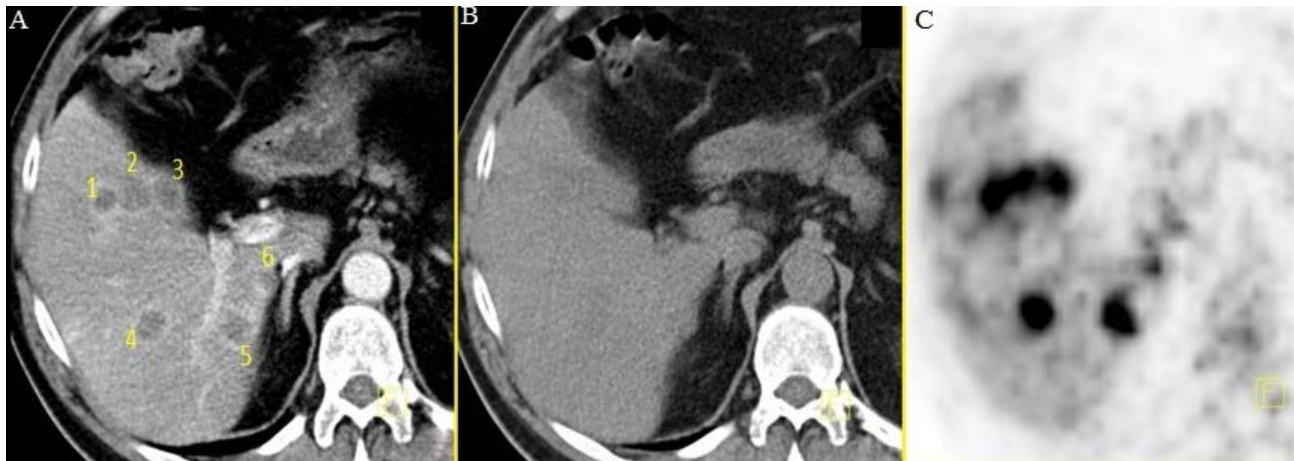


Figure 1. Contrast and non-contrast PET and CT findings of the number, size, and localization of metastatic lesions
 A: Hypodense 6 metastatic lesion in contrast CT
 B: The lesion, which shows a density difference in non-contrast CT, cannot be selected.
 C: Increased pathological metabolic focal activity in metastatic foci in contrast CT

Table 2. Visual Selectability of Malignant Lesions

		Subcapsular		Central	
		≤1cm	>1cm	≤1cm	>1cm
Undistinguishable	Contrast (-) PET / CT	1	1	1	1
	Contrast (+) PET / CT	3	3	3	3
Middle	Contrast (-) PET / CT	1	1	1	2
	Contrast (+) PET / CT	3	3	3	3
Well selected	Contrast (-) PET / CT	2	3	2	3
	Contrast (+) PET / CT	3	3	3	3

Table 3. HU and SUVmax values of normal liver parenchyma

	Normal Liver Parenchyma	
	SUVmax (Mean ± SD)	HU (Mean ± SD)
Contrast (-) PET / CT	2.6±0.6	54.3±5.2
Contrast (+) PET / CT	2.8±0.7	88.7±15.2
p value	0.004	<0.001

A total of eight benign lesions were detected. Two of these lesions were isometabolic with normal liver tissue (2 hemangiomas), whereas six were hypometabolic (5 simple cysts and 1 focal fatty area). A size larger than 1cm was observed in 1 simple cyst (subcapsular), 2 hemangiomas (1 subcapsular, 1 central), and 1 focal fatty area, while 4 simple cysts were measured to be ≤1cm (3 subcapsular, 1 central).

While the visual selectivity of simple cysts and focal fat area did not show a statistically significant difference in contrast-free and contrast-enhanced PET/CT images, the visual selectivity of hemangiomas increased significantly with contrast utilization. The appearance of benign lesions with contrast-enhanced and non-contrast PET/CT are shown in Figure 2.

Table 4. Distribution of HU and SUVmax values in subcapsular and central malignant lesions

	Contrast (-) PET / CT	Contrast (+) PET / CT	p value
HU (Mean ± SD)			
Subcapsular	40.5±6.5	49.5±12.4	0.028
Central	36.5±9.9	46.2±18.2	<0.001
SUV max(Mean ± SD)			
Subcapsular	8.3±2.9	8.7±3.5	0.170
Central	11.5±6	12.3±6.3	<0.001

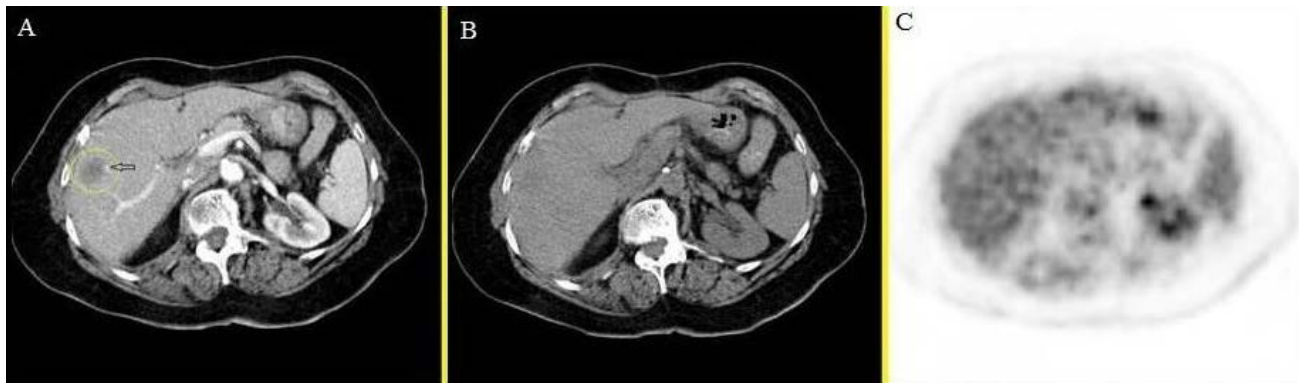


Figure 2. Hemangioma appearance with contrast and non-contrast PET/CT.

A: Typical peripheral nodular contrast area for hypodense lesion (yellow circle) and hemangioma in contrasted CT (arrow)

B: The lesion, which shows a density difference in non-contrast CT, cannot be selected.

C: The distribution of isometabolic activity in the area of hemangioma (SUVmax: 3,21).

Discussion

In the current study, we have found that the visualization of various types of lesions are made simpler with the use of contrast materials. Although contrast injection was also found to increase the HU and SUVmax values of normal tissues, we found that visual selectivity was also increased; a finding that supports the notion that contrast application is beneficial for the accurate assessment of such lesions, with the exception of simple cysts and local fat deposits.

Early diagnosis of primary or metastatic liver malignancies and accurate characterization of these lesions are crucial to achieving the goal of improving the survival of patients who require various therapies for treatment, such as partial hepatic resection, intrahepatic arterial infusion chemotherapy, radiofrequency ablation, laser treatment, cryotherapy, intrahepatic arterial radionuclide infusion and systemic chemotherapy (13–15). CT and MRI are among the most commonly used and accessible imaging modalities in today's medicine. The literature on this topic strongly suggests that the use of contrast agents greatly increases the detection and characterization of lesions (4-6, 16, 17). In patients with cancer, whole-body FDG-PET/CT scans are used to determine disease stage or grade, re-staging, and therapy efficacy. The most important advantage is that, with the 18-F FDG PET/CT modality, the metabolic and anatomical data of lesions are obtained simultaneously, leading to early detection, accurate assessment, and also the determination of prognosis (18, 19).

In this study, we found that the use of contrast agents provides a significant increase in the visual selectivity of various types of lesions. Thus, we can conclude that the localization and dimensions of the lesions can be more clearly defined and more definitive interpretations can be made about the lesion size, which are important for the determination of progression, regression and/or response to treatment. Our findings are similar to those in the international literature. In a retrospective study by Cantwell et al., it was shown that contrast-enhanced PET/CT and MRI were superior to non-

contrast PET/CT in detecting lesions in patients with liver

metastases (11). Similarly, Badiee et al., in another retrospective study, showed that contrast-enhanced PET/CT images were superior to non-contrast PET/CT in the detection of lesions (20).

In our study, when the contrast agent was applied, the SUVmax increase observed in liver tissue was 6.4%, which was a statistically significant increase ($p < 0,01$). Similarly, Berthelsen et al. also reported that the SUVmean value of liver tissue was increased by 5.8%, while SUVmax value was increased by 6.1% (21).

Bunyaviroch et al. examined 2 mediastinal lymph nodes, 2 liver masses, 1 abdominal mass, 1 inguinal mass and 8 abdominal lymph nodes in their study and reported that mean SUV values of these lesions increased by 3.4%. Although they found that this increase was statistically significant, they suggested that this increase was not influential on clinical evaluation (22). Similarly, in our study, the mean SUVmax values of lesions were significantly increased by 5.4% ($p < 0.001$). However, when examined in subgroups according to size and location, there was a statistically significant increase in SUVmax values in only centrally located lesions larger than 1cm (6.5% increase, $p < 0.001$). This result was attributed to the neovascularization or perfusion of pathological tissues which would cause relevant discrepancies in imaging results, and also to the possible increase of errors in attenuation correction caused by higher contrast levels (23, 24).

In a study in which the effects of contrast agent on SUVmax values were investigated, the approximate error rate for SUV was found to be 0.1% for 1 HU (25). In our study, the SUVmax error rate for 100HU was calculated for all lesions and normal liver tissue. We found that a 100 HU increase caused a 5% error in the SUVmax value of normal liver parenchyma and a 6% error in lesions.

Limitations of the study

There are various limitations in our study. Firstly, we did not confirm the histopathological findings of some lesions due to the absence of data, which limited our evaluations to clin-

ical and radiological results. Another limitation is the difference in primary tumor location of the patients included in the study which could have affected the characteristics of lesions significantly. In addition, as we performed manual injection of contrast agent, there may have been uncontrollable but slight differences due to human error in the images.

Conclusion

In conclusion, the use of intravenous contrast substance increases the identification, location, and characterization of liver pathologies using the PET/CT imaging modality. The level of inaccuracy that we have determined in the SUVmax values with contrast material administration does not seem to affect the interpretation of PET/CT images and can feasibly be considered clinically insignificant errors.

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 Ankara Atatürk Training and Research Hospital (İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Koordinatörlüğü /26.12.2012 /B.30.2. YBÜ.006.06.01/125) and the individuals who agreed to participate in the research.

Author Contributions:

Concept: M.K., Ş.T.

Literature Review: M.K., E.Ö., N.Y., Z.K.

Design : M.K.

Data acquisition: M.K.

Analysis and interpretation: M.K.

Writing manuscript: M.K.

Critical revision of manuscript: M.K.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.


References

- Nakamura S, Suzuki S, Baba S. Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. *World J Surg.* 1997 Sep;21(7):741-7.
- Tsili AC, Alexiou G, Naka C, Argyropoulou MI. Imaging of colorectal cancer liver metastases using contrast-enhanced US, multidetector CT, MRI, and FDG PET/CT: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2021 Mar;62(3):302-312.
- Refaat R, Basha MAA, Hassan MS, Hussein RS, El Sammak AA, El Sammak DAEA, et al., Efficacy of contrast-enhanced FDG PET/CT in patients awaiting liver transplantation with rising alpha-fetoprotein after bridge therapy of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2018 Dec;28(12):5356-5367.
- Awai K, Hori S. Effect of contrast injection protocol with dose tailored to patient weight and fixed injection duration on aortic and hepatic enhancement at multidetector-row helical CT. *Eur Radiol.* 2003 Sep;13(9):2155-60.
- Numminen K, Isoniemi H, Halavaara J, Tervahartiala P, Makisalo H, Laasonen L, et al., Preoperative assessment of focal liver lesions: multidetector computed tomography challenges magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2005 Feb;46(1):9-15.
- Furuhata T, Okita K, Tsuruma T, Hata F, Kimura Y, Katsuramaki T, et al., Efficacy of SPIO-MR imaging in the diagnosis of liver metastases from colorectal carcinomas. *Dig Surg.* 2003;20(4):321-5.
- Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al., Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med.* 2003 Aug;44(8):1200-9.
- Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2003 Nov;44(11):1797-803.
- Pfannenber AC, Aschoff P, Brechtel K, Müller M, Klein M, Bares R, et al., Value of contrast-enhanced multiphase CT in combined PET/CT protocols for oncological imaging. *Br J Radiol.* 2007 Jun;80(954):437-45.
- Pfannenber AC, Aschoff P, Brechtel K, Müller M, Bares R, Paulsen F, et al., Low dose non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Jan;34(1):36-44.
- Cantwell CP, Setty BN, Holalkere N, Sahani DV, Fischman AJ, Blake MA. Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer: a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 2008 Sep-Oct;32(5):738-44.
- Dizendorf E, Hany TF, Buck A, von Schulthess GK, Burger C. Cause and magnitude of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med.* 2003 May;44(5):732-8.
- Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, et al., Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum.* 2002 Apr;45(4):476-84.
- Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, et al., Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics.* 2000 Jan-Feb;20(1):9-27.
- Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer.* 2002 May;38(7):1023-33.
- Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP, et al., Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):170-80.
- Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M, et al., Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol.* 2003 Feb;13(2):262-72.
- Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):748-56.
- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al., Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):123-31.
- Badiee S, Franc BL, Webb EM, Chu B, Hawkins RA, Coakley F, et al., Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Nov;191(5):1436-9.
- Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen TL, Andersen F, Højgaard L. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl*

- Med Mol Imaging. 2005 Oct;32(10):1167-75.
22. Bunyaviroch T, Turkington TG, Wong TZ, Wilson JW, Colsher JG, Coleman RE. Quantitative effects of contrast enhanced CT attenuation correction on PET SUV measurements. *Mol Imaging Biol.* 2008 Mar-Apr;10(2):107-13.
 23. Murakami T, Kim T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Federle MP, et al., Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology.* 2001 Mar;218(3):763-7.
 24. Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. *Radiology.* 1997 Nov;205(2):471-8.
 25. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med.* 2003 Jul;33(3):166-79.

Evaluation of Kidneys with Renal Doppler Ultrasonography and Ultrasound Elastography in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Böbreklerin Renal Doppler Ultrasonografi ve Ultrason Elastografi ile Değerlendirilmesi

Atakan KIRTEKE¹ , Sunay Sibel KARAYOL² , Abdurrahim DUSAK² 
Canan ÇELEBİ³ , Hatice İNCEBİYİK⁴ 

¹Özel Nev Hospital, Department of Radiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Diyarbakır Padiatry Hospital, Department of Radiology, Diyarbakır, TÜRKİYE

⁴Şanlıurfa Training and Research Hospital, Department of Endocrinology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: In this study, we aimed to detect diabetic nephropathy at an early stage by comparing the findings of Shear-Wave Elastography and Color Doppler Ultrasonography of both kidney parenchyma of patients with Type 2 Diabetes Mellitus and healthy volunteers.

Materials and Methods: This study included 100 patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus and without additional chronic disease (Hypertension etc.) (49 females over 18 years old, 51 males over 18 years old) and 100 healthy volunteers (45 females over 18 years old, 55 males over 18 years old). Shear wave elastography examination and renal artery Resistive Index values were obtained from both kidney parenchyma. All SWE examinations and measurements with Color Doppler were performed using Philips Epiq 7. Measurements were made with a 1-5 MHz convex ultrasonography probe. During the elastography method, shear waves were created by successive pressures applied to the skin tissue with the ultrasound probe. As a result of these processes, values in kPa (kilopascal) were obtained. Resistive Index values were obtained in the examination performed with Color Doppler Ultrasonography.

Results: In the patient group, the elastography values were measured as 7.02 ± 2.15 kPa (kilopascal) in the right kidney parenchyma and 6.90 ± 2.09 kPa in the left. In the control group, the elasticity values were measured as 4.14 ± 0.98 kPa in the right kidney parenchyma and 4.11 ± 0.85 kPa in the left. Both kidney parenchyma elasto values were found to be higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the right and left kidney parenchyma elasto values in both groups ($p > 0.05$). The RI (Resistive Index) mean values were determined as 0.59 ± 0.05 in the right kidney and 0.59 ± 0.04 in the left kidney in the patient group and 0.52 ± 0.05 in the right kidney and 0.52 ± 0.05 in the left kidney in the control group. Resistive index values of both kidneys were found to be higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the right and left kidney resistive index values in both groups ($p > 0.05$).

Conclusions: The elastography values and the RI values were significantly higher in the patients with Type 2 DM than in the control group. However, there are many studies in the literature on shear-wave elastography results of renal pathologies. We hope that our study will lead to more comprehensive and controlled studies on this subject.

Key Words: Shear wave elastography, kidney, Doppler, Type II Diabetes Mellitus

Öz

Amaç: Bu çalışmada Tip 2 Diabetes Mellitus olan hastalarla sağlıklı gönüllülerin her iki böbrek parankiminin Shear-Wave Elastografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi bulguları ile karşılaştırarak diyabetik nefropatiyi erken dönemde saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya 100 Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı alan ve ek kronik hastalığı olmayan (Hipertansiyon vb.) hasta (18 yaş üstü 49 kadın, 18 yaş üstü 51 erkek) ve 100 sağlıklı gönüllü (18 yaş üstü 45 kadın, 18 yaş üstü 55 erkek) dahil edildi. Her iki böbrek parankiminden shear wave elastografi incelemesi ve renal arter Resistive Index değerleri alındı. Bütün SWE ile yapılan incelemeler ve Renkli Doppler ile yapılan ölçümler Philips Epiq 7 cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. 1-5 MHz konveks ultrasonografi probuyla ölçümler yapıldı. Elastografi yöntemi sırasında kayma dalgaları (shear-wave), ultrason probu ile ardarda cilt dokusuna uygulanan basılar ile oluşturuldu. Bu işlemler sonucunda kPa (kilopaskal) cinsinden değerler elde edildi. Renkli Doppler Ultrasonografi ile yapılan incelemede ise Rezistif İndeks değerleri elde edildi.

Bulgular: Hasta grubunda elastografi değerleri sağ böbrek parankiminde $7,02 \pm 2,15$ kPa (kilopaskal), solda $6,90 \pm 2,09$ kPa olarak ölçüldü. Kontrol grubunda elastite değerleri sağ böbrek parankiminde $4,14 \pm 0,98$ kPa, solda $4,11 \pm 0,85$ kPa olarak ölçüldü. Her iki böbrek parankim elasto değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Her iki grupta da sağ ve sol böbrek parankim elasto değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). RI (Rezistif İndeks) ortalama değerleri hasta grubunda sağ böbrekte $0,59 \pm 0,05$ ve sol böbrekte $0,59 \pm 0,04$, kontrol grubunda sağ böbrekte $0,52 \pm 0,05$ ve sol böbrekte $0,52 \pm 0,05$ olarak belirlendi. Her iki böbrek rezistif indeks değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Her iki grupta da sağ ve sol böbrek rezistif indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Tip 2 DM'li hastalarda elastografi değerleri ve RI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Fakat literatürde renal patolojilerin shear-wave elastografi sonuçları ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Yaptığımız çalışmanın bu konu üzerinde daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara yol göstereceğini umut ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Shear wave elastografi, böbrek, Doppler, Tip II Diabetes Mellitus

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Atakan KIRTEKE
Özel Nev Hospital, Radiology, Şanlıurfa,
TÜRKİYE

E-mail: atakankirteke@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 26.06.2023

Accepted / Kabul tarihi: 06.08.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1320159

Introduction

Despite all the preventative measures taken, diabetes mellitus (DM) continues to increase worldwide as a healthcare problem with severe effects on individual health. The most recently published study according to their information, the International Diabetes Federation and WHO will be reached in the 2030s it seems to have already reached its predicted prevalence (1, 2). With diabetes mellitus if glucose intolerance and impaired fasting glucose are also taken into account, almost 25-30 % of the population are affected (2). Acute complications caused by DM include diabetic ketoacidosis, lactic acidosis, hyperglycemic hyperosmolar state and hypoglycemia. Further complications are the negative effects of diabetes in the non-vascular and vascular systems, and thereby in all organ systems, which are proportional to the degree and duration of hyperglycemia in the disease process. By creating organ dysfunction, these changes cause morbidity in diabetic patients and increase mortality rates (3). As a major microvascular complication of diabetes, diabetic nephropathy (DN) is a significant cause of increased morbidity and mortality (4). In the majority of developed countries, DN is a serious public health problem, which is the leading cause of end-stage renal failure and is seen together with increased cardiovascular disease. (5).

Ultrasound elastography is a method that was developed to visualise the degree of soft tissue stiffness. Shear-wave elastography (SWE) is more reliable, objective and repeatable than older methods, like compressive elastography (6). Another property of shear-wave elastography is that it can differentiate local lesions and tissues according to the degree of tissue stiffness (7).

Doppler ultrasound is an ultrasonography technique which determines the direction and rate of blood flow and provides information about vascular structures. Renal Doppler US is an extremely valuable method in identifying renal vascular pathologies. In some cases, even if there is felt to be a need for methods such as CT, MRI, and angiography, renal Doppler US is an extremely reliable first-stage diagnostic method as it is non-invasive, does not require a contrast agent and works on the principle of sound waves (8).

The aim of the current study was to use SWE to obtain quantitative data of kPa units of the degree of stiffness of the parenchyma in both kidneys of patients with Type 2 DM and of the vascular resistance of both kidneys with the RI formula using the colour Doppler US technique, and to compare these data with those of a healthy population to determine early stage renal fibrosis.

Materials and Methods

This prospective study included 100 patients (49 females over 18 years old, 51 males over 18 years old) diagnosed with Type 2 diabetes mellitus and without additional chronic disease (Hypertension, etc.) who were referred to the Radiology Department between January 2019 and June 2019, and as the control group, it consisted of 100 volunteers (45

females over 18 years old, 55 males over 18 years old). Control group consisted of 100 healthy volunteers with similar demographic characteristics without a known disease. Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee (decision no:21/12/2018-E.50134). Written informed consent was obtained from all the participants.

No drugs or contrast agents were administered for visualisation during the procedure to both groups. Neither patients nor healthy volunteers were exposed to radiation with the use of this method. The examinations were made with the patient supine and in the lateral decubitus position, and while holding the breath. During the procedure, first B-mode imaging was applied to visualise the kidneys, then the transfer was made to elastography mode synchronised with the B-mode imaging technique. Following the elastography procedure, the Resistive Index values were measured with spectral Doppler ultrasonography examination.

Measurements were taken of the bilateral middle renal cortical parenchyma of the patients diagnosed with Type 2 DM and the healthy control group from SWE examination with B-mode US visualisation. The Resistive Index (RI) values were examined with the spectral Doppler US technique in both groups. All the SWE examinations and measurements taken with colour Doppler were performed on a ultrasound device (Philips Epic 7, Philips Medical System, The Netherlands). The measurements were taken using a 5 MHz convex ultrasonography probe (Figure 1-2).



Figure 1. ROI placed in the middle pole of the right kidney in a patient with Type 2 Diabetes Mellitus and parenchyma measurement of elasticity.

The real-time SWE and colour Doppler US examinations were performed by a single radiologist with 5 years of experience. In each examined case, three measurement was made of the bilateral kidneys of a region of interest (ROI) 15 x 10mm in size in the mid-section of the cortex parenchyma. A standard rectangular ROI was used. As a result of these procedures, values were obtained as kilopascal (kPa) units.

Data obtained in the study were analysed statistically using SPSS vn. 20.0 software. Conformity of the data to normal dist-

tribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. The Student's t-test was applied to parameters with normal distribution. The Mann Whitney-U test was applied to parameters with non-normally distributed. Continuous variables were stated as mean ± standard deviation values. The Pearson Chi-square test was applied to categorical data. A value of p<0.05 was accepted as statistically significant.



Figure 2. Parenchymal flexibility in a healthy adult can be determined by ROI placed at the mid pole of the right kidney measurement.

Results

Evaluation was made of a total of 200 subjects, as 100 patients and 100 control subjects. The patient group comprised

51% males and 49% females with a mean age of 49.11 (min.40, max. 63) years. The control group comprised 55% males and 45% females with a mean age of 48.38 (min. 38, max. 65) years. As the age and gender values of the two groups were homogenous (Table 1). It was thought that effects on the measured values arising from age or gender-related confounding factors could be eliminated and this can be considered a strength of the study

In the patient group, the mean elastography values were measured as 7.02±2.15 kPa in the right kidney parenchyma and 6.90±2.09 kPa in the left. In the control group, the elasticity mean values were measured as 4.14±0.98 kPa in the right kidney parenchyma and 4.11±0.85 kPa in the left (Table 2). The elastography values of the parenchyma in both kidneys were determined to be statistically significantly higher in the patient group than in the control group (p<0.05). In both groups, no statistically significant difference was determined between the elastography values of the right and left kidney parenchyma (p>0.05).

The RI mean values were determined as 0.59±0.05 in the right kidney and 0.59±0.04 in the left kidney in the patient group and 0.52±0.05 in the right kidney and 0.52±0.05 in the left kidney in the control group (Table 2). In the results of the current study, the RI values of the patients with Type 2 DM were found to be statistically significantly higher than those of the healthy control group (p<0.05). At the same time, in both groups, no significant difference was determined between the RI values of both kidneys (p>0.05).

Table 1. Distribution of groups by gender

	Patient (n=100)	Control (n=100)	Total
Gender (%)			
Male	51(48.1%)	55 (51.9%)	106 (53.0%)
Female	49 (52.1%)	45 (47.9%)	94 (47.0%)

Table 2. The descriptive and comparative statistics of the parameters belonging patient and control groups

	Patient (n=100)	Control (n=100)	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age, years	49.11 ± 6.76	48.38 ± 6.83	-
Right Kidney Elastography (kPa)	7.02 ± 2.15	4.14 ± 0.98	<0.05
Left Kidney Elastography (kPa)	6.90 ± 2.09	4.11 ± 0.85	<0.05
Right Kidney Resistive Indeks	0.59 ± 0.05	0.52 ± 0.05	<0.05
Left Kidney Resistive Indeks	0.59 ± 0.04	0.52 ± 0.05	<0.05

M (Mean), SD (Standart deviation)

Discussion

In our study, elastography values and RI values were significantly higher in patients with Type 2 DM compared to the control group. Thus, it can be said that it is possible to determine kidney fibrosis and to predict the possibility of developing diabetic nephropathy without the need for biopsy with non-invasive SWE and color Doppler US methods. However, more comprehensive and controlled studies are needed on this subject.

DN is a significant health problem as an increasing number of patients develop end-stage renal failure. DN is defined as

continuous urine albumin stick positivity or >300 mg albumin excretion in a diabetic patient with no other kidney disease (9). The prevalence of DN in all diabetics has been reported as 4-8%. The incidence of DN seen 20 years after diagnosis in Type 2 DM patients is 25%. Up to 20% of these patients have progressive renal failure within 10 years and progress to end-stage renal failure (10). In chronic renal disease and progression, fibrosis developing in the interstitium and glomerules plays an important role. Renal fibrosis is thought to be one of the main reasons in the pathophysiology and progression of chronic renal disease (11). Put simply, renal fibrosis can be defined as chronic damage in the kidney becoming a failed

wound healing process (12). Researchers have investigated this topic of the link between renal fibrosis and chronic renal disease. Although it is possible to identify renal fibrosis in the early period with biopsy, the risks engendered by the invasive nature of this procedure make it difficult to use as a diagnostic method. Therefore, the search for non-invasive methods which could show renal fibrosis has become the subject of new studies (13).

Of the non-invasive methods for the determination of renal fibrosis, evaluation of tissue stiffness with US is a method which can be used. The elasticity of tissues with US can be examined with Shear wave elastography (4). Previous studies have determined that together with fibrosis development in the process of chronic renal disease, vascular resistance also increases (14). It is possible to determine renal vascular resistance with the renal artery spectral Doppler US method. Vascular resistance is calculated with the RI formula $[(V_{max} - V_{min})/V_{max}]$ (5).

No study could be found in literature in which the bilateral kidneys of Type 2 DM patients were evaluated with SWE and the RI value with the colour Doppler US technique. However, there are several studies that have elastographically evaluated kidneys affected by various diseases, including DM, and normal kidneys.

In a study by Koç et al (15) of 52 patients with Type 2 DM, and 53 patients with no DM, the renal elasticity values measured with shear-wave ultrasonography were determined to be higher in Type 2 DM patients than in those without Type 2. Kamal et al (16) compared renal elasticity values with the shear-wave ultrasonography technique in patients with grade 3-4 chronic kidney disease associated with diabetic kidney disease and in 23 healthy volunteers. Renal elasticity values were measured as 23.72 ± 14.33 kPa in patients with chronic renal disease associated with diabetic kidney disease and as 9.02 ± 2.42 in the healthy control group, and the difference was determined to be statistically significant. In a study by Samir et al (17), 25 patients with chronic renal disease were compared with a control group of 20 healthy subjects. Elasticity values evaluated with shear-wave elastography were determined to be increased in the patients with chronic renal disease.

In the current study, no statistically significant difference was determined between the elastography measurements according to age and gender ($p > 0.05$). In a study by Grass et al of a healthy paediatric age group and young adults, there was no significant relationship between the elastography values and gender, similar to the current study (18).

Fiorini et al measured the intrarenal RI values in patients with Type 1 and Type 2 DM with diabetic nephropathy, and the RI values of the Type 2 DM patients were determined to be significantly higher than those of the Type 1 DM patients (19). In a study by Tatsuo et al, renal RI values were found to be higher than those of a healthy control group (20). In another study by Toledo et al, the elevated RI values of patients with chronic kidney disease were found to be associated

with increased mortality (21). Yuko et al evaluated the relationship between RI values and the etiology of chronic kidney disease. The study with a control group included a total of 245 subjects, and patients were grouped according to the etiology of chronic kidney disease. Higher RI values were determined in the group with diabetic nephropathy compared to the other groups. This result was thought to be due to increased systemic atherosclerosis in diabetic patients (22). Similar to many previous studies, the RI values in the current study patient group were determined to be significantly higher than those of the control group. These results were initially thought to be related to the predominance of renal fibrosis but they could also be associated with atherosclerosis in diabetic patients. RI values examined with colour Doppler ultrasonography can be considered a parameter of importance in the follow-up of chronic kidney disease, and especially in patients with diabetic nephropathy.

The limitations of our study, the diagnosis of diabetic nephropathy were made only clinically and laboratory. Patients were not performed renal biopsy.

Ethical Approval: Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee (decision no:21/12/2018-E.50134). Written informed consent was obtained from all the participants.

Author Contributions:

Concept: A.K., S.S.K.

Literature Review: A.K., S.S.K.

Design : A.K., S.S.K.

Data acquisition: A.K., S.S.K., H.İ.

Analysis and interpretation: A.K., S.S.K.

Writing manuscript: A.K., S.S.K., C.Ç.

Critical revision of manuscript: A.K., S.S.K., A.D.

Conflict of Interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.






References

1. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TUR-DEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
2. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S, et al. The TURDEP-II Study Group, Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Poster: A-11-2498. 47th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept 2011, Lisbon, Portugal. *Diabetologia* 2011; 2498-2499.
3. El Nahas AM. Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int Suppl* 1992;36: 15-20.
4. Balleyguier C, Ciolovan L, Ammari S, et al. Breast elastography: The technical process and its applications. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94: 503-513.
5. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: Where do we stand? *Am J Roentgenol* 2003;180:885-892.
6. Taş S, Onur MR, Yilmaz S, et al. Shear Wave Elastography Is a

- Reliable and Repeatable Method for Measuring the Elastic Modulus of the Rectus Femoris Muscle and Patellar Tendon. *J Ultrasound Med* 2017;36: 565-570.
7. Rübenthaler J, Müller-Peltzer K, Reiser M, et al. [Sonoelastography in daily clinical routine] *Radiologe* 2017; 17: 17-224.
 8. Dr. A.Yiğit Göktay, Dr. Adnan Kabaalioğlu, Dr. Cem Yücel DDA. Renal Renkli Doppler Ultrasonografi İncelemesi Uygulama Kılavuzu. *Tıbbi Ultrason Derneği*. 2006.
 9. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32: 64-78.
 10. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. *Joslin's Diabetes Mellitus* Yukmuk M (çev.ed) İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008; 331-339.
 11. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1875-1891.
 12. Akahashi T, Wang F, Quarles CC, et al. Current MRI Techniques for the Assessment of Renal Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;24: 217-223.
 13. Sar MA. Elastography Usage in Renal Patients Turkish Nephrol Dial Transplant J 2017; 26: 18-20.
 14. Galesić K, Sabljarić Matovinović M, Tomić M BB. Renal Vascular Resistance in Glomerular Diseases – Correlation of Resistance Index with Biopsy Findings. *Coll Antropol* 2004;28: 667- 674.
 15. Koc, AS & Sumbul, HE *J Ultrason* 2018; 21: 279-80.
 16. Hassan K, Loberant N, Abbas N, et al. Shear wave elastography imaging for assessing the chronic pathologic changes in advanced diabetic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12: 1615-1622.
 17. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, et al. Shear wave elastography in chronic kidney disease: A pilot experience in native kidneys. *BMC Nephrol* 2015;16: 119-120.
 18. Grass, L., Szekely, N., Alrajab, A, et al. Point shear wave elastography (pSWE) using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging: a feasibility study and norm values for renal parenchymal stiffness in healthy children and adolescents *Medical Ultrasonography* 2017;19: 366-373.
 19. Fiorini F, Barozzi L. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy. *J Ultrasound* 2007;10:161-167.
 20. Tatsuo Kawai, Kei Kamide, Miyuki Onishi, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26:3256-3262
 21. Toledo C, Thomas G, Schold JD, et al. Renal Resistive Index and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 2015.
 22. Ohta Y, Fujii K, Arima H, et al. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens* 2015;23: 1905-1911.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşları ve Dört Yıllık Direnç Profilleri

Acinetobacter baumannii Strains Isolated from Various Clinical Samples of Patients Admitted to the Intensive Care Unit and Four-Year Resistance Profiles

Arzu KAYIŞ¹ , Zerife ORHAN¹ , Burak KÜÇÜK² , Adem DOĞANER³ , Murat ARAL⁴ 

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

²Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, TÜRKİYE

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

⁴Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Yoğun bakım üniteleri *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların en sık görüldüğü alanlardır. Hızlı bir şekilde antimikrobiyal direnç geliştirme eğilimi nedeniyle ciddi terapötik sorunlara yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının dört yıllık süredeki antibiyotik duyarlılıklarını belirlemektir.

Materyal ve metod: Ocak 2018–Aralık 2021 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinden tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri standart mikrobiyolojik yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik direncinde 2018 ile 2021 yılları arası veriler Ki-Kare ve Fisher Exact test ile karşılaştırılmış ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Toplam 1900 *A. baumannii* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu suşlar en sık trakeal aspirat kültür örneklerinden (1011; %53) izole edilmiştir. Yoğun bakım üniteleri arasında da en sık Anesteziyoloji ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinden (697; %37) izole edildiği saptanmıştır. *A. baumannii*'de 2018 yılı ile 2021 yılı karşılaştırıldığında antibiyotiklere karşı direnç oranının arttığı görülmüştür. İstatistiksel olarak en anlamlı direnç artışı amikasin, trimetoprim/ sulfametoksazol ve levofloksasinde saptanmıştır (p<0.001).

Sonuç: Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarında antibiyotiklere direncin yüksek olduğu görülmektedir. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının düzenli olarak takip edilmesi ve raporlanması, hekimlerin antibiyotik kullanım politikalarını belirlemelerine ve enfeksiyon kontrol önlemleri almalarına olanak tanıyacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, Yoğun bakım üniteleri, Antibiyotik direnci

Abstract

Background: Intensive care units are the most frequently affected areas by infections caused by *Acinetobacter baumannii*. Due to its rapid development of antimicrobial resistance, causes serious therapeutic problems. The aim of this study is to determine antibiotic susceptibilities of *A. baumannii* strains isolated from intensive care units over a four-year period.

Materials and Methods: *A. baumannii* strains isolated from various samples sent from intensive care units to the medical microbiology laboratory between January 2018 and December 2021 were included in the study. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using standard microbiological methods and automated systems. Antibiotic resistance data from 2018 to 2021 were compared using the Chi-square and Fisher's Exact test, and p<0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 1900 *A. baumannii* strains were included in the study. These strains were most commonly isolated from tracheal aspirate culture samples (1011; 53%). Among the intensive care units, it was determined that it was most frequently isolated from the Anesthesiology and Reanimation intensive care unit (697; 37%). When comparing the years 2018 and 2021, an increase in antibiotic resistance was observed in *A. baumannii*. The most significant resistance increase was found in amikacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, and levofloxacin (p<0.001).

Conclusions: Our study revealed high antibiotic resistance among *A. baumannii* strains. Regular monitoring and reporting of antibiotic susceptibility results will enable physicians to establish antibiotic usage policies and take infection control measures.

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, Intensive care units, Antibiotic resistance

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Zerife ORHAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

E-mail: zarife70@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.08.2023

Kabul tarihi / Accepted: 09.10.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1336319

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) nün en tehlikeli patojenler listesine aldığı *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), dünya çapında halk sağlığı hizmetlerinin bir önceliği olarak kabul edilmiştir (1). Ventilatörle ilişkili pnömoni, septisemi ve cerrahi yara enfeksiyonları başta olmak üzere özellikle de bağışıklığı baskılanmış hastalarda çok çeşitli fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2). *A. baumannii* enfeksiyonlarının bulaşmasında çevresel kontaminasyonun önemli rolü bulunmaktadır (3). *A. baumannii*, çeşitli sıcaklık ve pH koşullarında kolaylıkla üreyebilme yeteneğine sahiptir. Hastane ortamlarında uzun süre kalma ve geniş spektrumlu antibiyotiklere direnç kazanma konusunda benzersiz bir yeteneğe sahiptir ki, bu durum da *Acinetobacter* enfeksiyonlarının kontrol ve tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır (4). Çok çeşitli antibiyotik direnç belirleyicileri gösterme ve aynı şekilde sık sık modifikasyonlara uğrama yeteneği nedeniyle, tıp camiası için önemli bir sorundur (5). *A. baumannii*, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından dünya çapında hastanelerdeki en önemli altı çoklu ilaca dirençli altı mikroorganizmadan biri olarak sınıflandırılmıştır (6). Bu çalışmanın amacı hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ) izole edilen *A. baumannii* suşlarının dört yıllık sonuçlarını örnek tipleri, yoğun bakımlar arası dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları açısından retrospektif olarak değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında YBÜ'lerde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden tanımlanan *A. baumannii* suşlarını içermektedir.

Bakteri tanımlama yöntemi ve antibiyotik duyarlılık testi

Hastalara ait Endotrakeal aspirat (ETA), kan, yara, idrar, Beyin omurilik sıvısı (BOS), Bronko Alveolar Lavaj (BAL), balgam ve diğer örnekler (kateter, apse, dren sıvısı vs.) %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen suşlar standart mikrobiyolojik yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyama, oksidaz testi vb.) ve BD Phoenix 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile tanımlanmıştır. Kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. İzolatların *in-vitro* antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri temel alınarak Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi ile tespit edilmiştir. Bu çalışmada amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) antibiyotikleri değerlendirilmiş olup, kolistin EUCAST kriterlerine göre çalışılmadığından değerlendirme dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesi için nitel değişkenlerde frekans dağılımları arasındaki farklılık Chi Square test ve Fisher Exact test ile incelenmiştir. İstatistik parametreleri n(%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edilmektedir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve R.3.3.2 yazılımlarından yararlanılmıştır.

Bulgular

Ocak 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında YBÜ'lerde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden toplamda 1900 *A. baumannii* suşu izole edilmiş olup bunların 1101'i (%58) erkek, 799'u (%42) ise kadın hastalardan elde edilmiştir (Tablo 1). Çalışmaya alınan *A. baumannii* suşları en sık trakeal aspirat kültür örneklerinden (1011; %53) izole edilirken, bunu kan (422; %22) ve yara (154; %8) örnekleri takip etmiştir (Tablo 2). Suşların izole edildiği YBÜ'ler arasında *A. baumannii* izolasyon oranı en yüksek olarak Anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'lerinde (697; %37) tedavi gören hastalarda görüldükçe, bunu beyin cerrahi YBÜ (326; %17) ve dahiliye YBÜ (251; %13) izlemiştir (Tablo 3).

Dört yıllık süreçte *A. baumannii* suşlarında test edilen bütün antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç saptanmıştır. Antibiyotik direncinde istatistiksel olarak anlamlı artış TMP-SXT (2018'de %56 olan direnç oranı 2021'de %88'e yükselmiştir), amikasin (2018'de %89 olan direnç oranı 2021'de %97'ye yükselmiştir) ve levofloksasinde (2019'da %92 olan direnç oranı 2021'de %98'e yükselmiştir) saptanmıştır (p<0.001). Meropenem ve siprofloksasin hariç test edilen diğer antibiyotiklerde de 2018 ile 2021 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TMP-SXT'nin 2018 yılında %56 olan direnç oranı 2021 yılında %88'e yükselmesine rağmen test edilen antibiyotikler içinde duyarlılığı en yüksek olan (%12) antibiyotik olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 1. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarının cinsiyete ve yıllara göre dağılımı

Suşların cinsiyete göre dağılımı	
Cinsiyet	n (%)
Erkek	1101 (58)
Kadın	799 (42)
Suşların yıllara göre dağılımı	
Yıllar	n (%)
2018	438 (23)
2019	396 (21)
2020	440 (23)
2021	626 (33)
Toplam	1900 (100)

Tablo 2. Kültür örneklerinin yıllara göre dağılımları

Kültür Örnekleri	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Toplam n (%)
Trakeal aspirat	265 (61)	210 (53)	228 (52)	308 (49)	1011 (53)
Kan	64 (15)	80 (20)	110 (25)	168 (27)	422 (22)
Yara	37 (8)	33 (8)	30 (7)	54 (9)	154 (8)
İdrar	20 (5)	25 (6)	15 (3)	21 (3)	81 (4)
BAL	8 (2)	14 (4)	16 (4)	32 (5)	70 (4)
BOS	11 (3)	11 (3)	23 (5)	19 (3)	64 (3)
Balgam	6 (1)	11 (3)	3 (1)	12 (2)	32 (2)
Vücut sıvısı/Biyopsi sıvısı	9 (2)	6 (2)	11 (3)	6 (1)	32 (2)
Diğer	18 (4)	6 (2)	4 (1)	6 (1)	34 (2)

Tablo 3. Yoğun bakım ünitelerindeki *A. baumannii* üremesinin yıllara göre dağılımları

Yoğun Bakım Üniteleri	2018 n (%)	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	Toplam n (%)
Anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ	173 (39)	161 (41)	109 (25)	254 (41)	697 (37)
Beyin cerrahi YBÜ	33 (8)	50 (13)	121 (28)	122 (19)	326 (17)
Dahiliye YBÜ	26 (6)	50 (13)	84 (19)	91 (15)	251 (13)
Göğüs hastalıkları YBÜ	49 (11)	42 (11)	42 (10)	73 (12)	206 (11)
Çocuk hastalıkları/ Çocuk cerrahisi YBÜ	74 (17)	31 (8)	26 (6)	24 (4)	155 (8)
Nöroloji YBÜ	51 (12)	33 (8)	23 (5)	31 (5)	138 (7)
Genel cerrahi YBÜ	18 (4)	12 (3)	6 (1)	14 (2)	50 (3)
Yenidoğan YBÜ	13 (3)	12 (3)	22 (5)	6 (1)	53 (3)
Kalp damar cerrahisi/ Kardiyoloji YBÜ	1 (0.2)	5 (1)	7 (2)	11 (2)	24 (1)

Tablo 4. *A. baumannii*'nin 2018 yılı ile 2021 yılı antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

Antibiyotikler	Yıllar	Dirençli		Duyarlı		p
		n	%	n	%	
Amikasin	2018	394	89	50	11	p<0.001*
	2021	611	97	18	3	
Gentamisin	2018	424	96	19	4	0.032*
	2021	622	98	13	2	
İmipenem	2018	427	97	17	3	0,021*
	2021	617	99	10	1	
Meropenem	2018	429	97	14	3	0.256
	2021	618	98	13	2	
Siprofloksasin	2018	420	97	12	3	0.195
	2021	609	99	10	2	
**Levofloksasin	2018	231	92	20	8	p<0.001*
	2021	617	98	11	2	
Trimetoprim/ sulfametoksazol	2018	249	56	193	44	p<0.001*
	2021	552	88	78	12	

*Chi Square test; p<0.05; yıllara göre dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı

**Levofloksasin 2018 verileri olmadığı için 2019 verileri 2021 yılı verileri ile karşılaştırılmıştır.

Tartışma

A. baumannii, tüm dünyada, YBÜ'lerde yatan kritik hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan hastane patojeni olarak kabul edilmektedir (7). Literatürde, *A. baumannii* izolasyon sıklığının diğer ortamlara kıyasla yoğun bakım hastaları arasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda YBÜ'ler arasında *A. baumannii* en sık anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'den izole edilmiştir. Çalışkan ve Kirişçi (9) yapmış oldukları çalışmada da bu etkenin, YBÜ'ler arasında en sık anestezi YBÜ'de saptandığını

bildirmişlerdir. Bu durum, diğer YBÜ'lerine göre anesteziyoloji ve reanimasyon YBÜ'sünde yatan hastalara yapılan tıbbi müdahale sayısının fazlalığından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda dört yıllık süreçte YBÜ'lerden toplam 1900 *A. baumannii* suşu izole edilmiştir. Üreme saptanan örneklerin dağılımı incelendiğinde en sık trakeal aspirat kültür örneklerinde *A. baumannii* izole edilirken, bunu kan örneklerinin takip etmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda ve SENTRY programında yapılan çalışmada da çalışmamızla

uyumlu olarak *A. baumannii* en sık trakeal aspirat kültür örneklerinden izole edilirken bunu kan örnekleri takip etmiştir (9-11). Bu çalışmada cinsiyet olarak *A. baumannii* %58 oranında erkek hastalardan izole edilmiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak benzer yapılan çalışmalarda da erkek cinsiyeti kadın cinsiyetinden daha yüksek oranda tespit edilmiştir (12,13).

A. baumannii, son derece hızlı bir şekilde antibiyotik direnci geliştirme eğilimi gösterdiği gibi aynı zamanda direnç oranları da yüksektir. Bu durum da ciddi terapötik sorunlara yol açmaktadır. Hasta başına ve yüzey alanı başına antibiyotik kullanımı önemli ölçüde daha fazla olan YBÜ'lerdeki uygulamalar *A. baumannii*'de antibiyotik direncinin gelişmesine ve artmasına neden olmaktadır (14).

A. baumannii'de yıllar içerisinde antibiyotik direnç artışı (12) ve dünya çapında bu patojene bağlı enfeksiyon insidansında genel bir artış eğilimi olmuştur (15). Bu çalışmada, *A. baumannii* suşlarının test edilen antibiyotiklerin hepsine karşı yüksek düzeyde bir dirence sahip olduğu ve 2018-2021 döneminde yıl bazında izolasyon sıklığında ve suşların direnç oranlarında artma olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, çalışmamızın aksine İran'dan yapılan benzer bir araştırmada, 2012 ile 2017 yılları arasında izolasyon sıklığında kademeli bir düşüş olduğu ve çalışma süresi boyunca antibiyotik direnç paterninde hafif bir dalgalanma olduğu bildirilmiştir (16).

İmipenem ve meropenem gibi karbapenemler, neredeyse çeyrek asırdır *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat dünya çapında bildirilen %50 ile %100 arasında değişen karbapenem direncine ilişkin aşırı derecede artan bir eğilim, terapötik seçenekleri büyük ölçüde sınırladığı için ciddi endişe kaynağıdır (2). Brezilya, Goiânia'da YBÜ'lerdeki hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarının %76.7'sinin meropenem ve imipeneme dirençli olduğu bildirilmiştir (13). Yunanistan'da hastanelerin YBÜ'lerinde yatan hastalardan elde edilen *A. baumannii* suşlarında imipenem direnci 1996'da %0'dan 2006'da %91'e yükseldiği bildirilmiştir (17). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığının hazırladığı "Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2020" raporunda imipenem direnç oranı %90, meropenem direnç oranı ise %88 olarak bildirilmiştir (18). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise %99.7 oranında imipenem direnci tespit edilmiştir (19). Çalışmamızda da ülkemizin verileri ile uyumlu olarak karbapenem direncinde artış saptanmış olup 2018 yılında %97 olan imipenem direnci 2021 yılında %99'a, 2018 yılında %97 olan meropenem direnci ise 2021 yılında %98'e yükselmiştir. Karbapenemler, *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlar için sık tercih edilen antibiyotiklerdir ve karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarının yüksek oranı endişe vericidir. Bu sebeple karbapenem direncine karşı acil önlem alınması önem arz etmektedir.

Ülkemizde ve çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı oranlarda aminoglikozid direnci saptanmıştır. Türkiye'de

Arslan Gülen ve ark. (19) gentamisin direnç oranını %83.1, amikasin direnç oranını ise %91.6 olarak bildirmişlerdir. Tayvan'da *A. baumannii* suşlarında gentamisin direnç oranı %100, amikasin direnç oranı ise %96 (20), Cezayir'de gentamisin direnç oranı %87, amikasin direnç oranı ise %79 olarak bildirilmiştir (21). Bazı çalışmalarda aminoglikozit grubu antibiyotiklere karşı *A. baumannii* suşlarında yıllar içerisinde direnç azalması olduğu bildirilmiştir. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 2010-2014 yılları arasında gentamisin direnç oranı %80'lerde seyretmiştir. Amikasin direnç oranı ise 2010 yılında %80 civarında seyrederken, 2014 yılında %43'e gerileyerek anlamlı bir düşüş meydana geldiği rapor edilmiştir (22). Türkiye'de yapılan benzer bazı çalışmalarda da yıllar içinde aminoglikozitlere karşı giderek artan duyarlılık bildirilmiştir (9,23). *A. baumannii* suşlarında aminoglikozidlere karşı direncin yıllar içerisinde arttığı gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Duran ve ark. (10) 2015 yılında amikasin ve gentamisin direnç oranlarını sırasıyla %33.6 ve %65.4 olarak saptarken 2019 yılına gelindiğinde bu oranlar %94.7 ve %96'ya yükselmiştir. Özekinci ve ark. (24) 2015 yılında amikasin ve gentamisin direnç oranlarını sırasıyla %38.8 ve %49 olarak saptarken 2018 yılında bu antibiyotiklerdeki direnç oranlarının sırasıyla %60.3 ve %63.8'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da *A. baumannii* izolatlarında aminoglikozidlere karşı direncin yıllar içerisinde arttığı gözlenmiştir. Amikasin ve gentamisin direnç oranları 2018 yılında sırasıyla %89, %96 olarak saptanırken, 2021 yılında bu oranlar %97 ve %98'e yükselmiştir. Bu çalışmada aminoglikozidlere karşı direnç oranlarının yüksek olarak saptanması daha akılcı antibiyotik kullanımının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Florokinolonlar, çeşitli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan geniş spektrumlu bakterisidal etkiye sahip ajanlardır. Florokinolonlar, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için uygun alternatifler olarak ortaya çıkmıştır. Fakat florokinolon direncinin klinik insidansı artmaya devam etmektedir (25). Yurtdışında yapılan bir çalışmada Latin Amerika, Avrupa ve Orta Doğu'da kinolon direnç oranının %90'ların üzerinde olduğu bildirilmiştir (26). Brezilya'da siprofloksasin direnç oranı %91 iken levofloksasin direnç oranı %35.7 olarak saptanmıştır (13). Türkiye'de Tokat'ta yapılan benzer bir çalışmada yüksek oranda kinolon direnci tespit edilmiştir (siprofloksasin %99.6, levofloksasin %100) (27). Uğur ve Genç (28) siprofloksasin direncini %97 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak yüksek kinolon direnci saptanmış olup 2018 yılında %97 olan siprofloksasin direnç oranı 2021 yılında %99'a, 2019 yılında %92 olan levofloksasin direnç oranı ise 2021 yılına gelindiğinde %7 artışla %99'a yükselmiştir ($p < 0.001$).

Bazı çalışmalarda *A. baumannii* suşlarında TMP-SXT direncinde yıllar içinde azalma olduğu bildirilmiştir (24,29). Fakat yıllar içinde direnç artmasını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Duran ve ark., (10) yaptıkları çalışmada TMP-SXT'yi en duyarlı antibiyotik olarak saptamışlardır. Fakat bu antibiyotiğe de yüksek oranda direnç geliştiğini bil-

dirmişlerdir 2015 yılında %40.9 olan TMP-SXT direnç oranı 2019 yılında %87.4'e yükselmiştir. Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarında TMP-SXT en duyarlı antibiyotik olduğu saptanmıştır. Fakat bu antibiyotiğe de yıllar içinde ciddi direnç geliştiği, 2018 yılında %56 iken 2021 yılında %31.29 oranında artarak %88'e yükseldiği gözlenmiştir. Çalışmamızdaki TMP-SXT'nin yıllar içindeki direnç artış sebebi, bu antibiyotik duyarlılığının diğer antibiyotiklere göre yüksek olmasından dolayı *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılması olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda *A. baumannii*'nin en duyarlı olduğu antibiyotik TMP-SXT'dir. Fakat 2021 yılına gelindiğinde bu antibiyotiğe karşı da direncin arttığı görülmektedir. Direncin giderek artması, *A. baumannii* enfeksiyonlarında tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır. Kontrolsüz, yanlış ya da fazla antibiyotik kullanımı, direncin artmasının en önemli nedenleridir (30). Gereksiz antibiyotik tedavisinden kaçınmak için antibiyotik duyarlılık sonuçlarının düzenli olarak takip edilmesi ve raporlanması, hekimlerin kendi antibiyotik kullanım politikalarını belirlemelerine ve enfeksiyon kontrol önlemleri almalarına olanak tanır. YBÜ'lerinde patojenlerin dağılımının ve antibiyotik direnç profillerinin aktif sürveyans ile takip edilmesi, buna uygun olarak yataklı servis ve YBÜ'lerine göre tedavi rehberlerinin belirlenmesinin direnç gelişimi ve yayılımının önüne geçilmesine yönelik katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Etik onam: Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 20.09.2022, 25 nolu oturum karar no:08).

Yazar Katkıları:

Konsept: Z.O., M.A

Literatür Tarama: Z.O., A.K.

Tasarım: B.K., A.K

Veri toplama: B.K., M.A

Analiz ve yorum: A.D.

Makale yazımı: Z.O., A.K.

Eleştirel incelenmesi: M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

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




Kaynaklar

1. Gallego L. *Acinetobacter baumannii*: Factors Involved in its High Adaptability to Adverse Environmental Conditions. J Microbiol Exp. 2016;3:00085.
2. Sannathimmappa MB, Nambiar V, Aravindakshan R. Antibiotic Resistance Pattern of *Acinetobacter baumannii* Strains: A Retrospective Study from Oman. Saudi J Med Med Sci. 2021;9:254–60.
3. Hrenovic J, Durn G, Goic-Barisic I, Kovacic A. Occurrence of an environmental *Acinetobacter baumannii* strain similar to a clinical isolate in paleosol from Croatia. Appl Environ Microbiol. 2014;80:2860–6.
4. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis. 2005;11:22–9.
5. Ashuthosh KC, Hegde A, Rao P, Manipura R. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – The modern menace: a retrospective study in a tertiary hospital in Mangalore. Infect Drug Resist. 2020;13:2181–7.
6. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. Pathog Dis. 2014;71:292–301.
7. Uwingabiye J, Lemnouer A, Baidoo S, Frikh M, Kasouati J, Maleb A, et al. Intensive care unit-acquired *Acinetobacter baumannii* infections in a Moroccan teaching hospital: Epidemiology, risk factors and outcome. Germs. 2017;7:193–205.
8. Ashuthosh KC, Hegde A, Rao P, Manipura R. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – The modern menace: A retrospective study in a tertiary hospital in Mangalore. Infect Drug Resist. 2020;13:2181–7.
9. Çalışkan A, Kirişçi O. Antibiotic sensitivity and multiple antibiotic resistance of *Acinetobacter* infections in a state hospital in the period 2013–2018. Turk Hij ve Deney Biyol Derg. 2020;77:487–92.
10. Duran H, Ceken N, Atik B. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Direnç Profili: Beş Yıllık Çalışma. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg. 2021;12:199–204.
11. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2016). Open Forum Infect Dis. 2019;6:S34–46.
12. Savcı Ü, Özveren G, Yenişehirli G, Bulut Y, Özdaş S. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının invitro duyarlılık durumları. Turk Journal of Clin and Lab. 2015;6:24–9.
13. Castilho SRA, Godoy CSDM, Guilarde AO, Cardoso JL, André MCP, Junqueira-Kipnis AP, et al. *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. PLoS One. 2017;12:1–13.
14. Cisneros JM, Rodriguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect. 2002;8:687–93.
15. Ntusi NB, Badri M, Khalifeh H, Whitelaw A, Oliver S, Piercy J, et al. ICU-associated *Acinetobacter baumannii* colonisation/infection in a high HIV prevalence resource-poor setting. PLoS One. 2012;7:e52452.
16. Rezaee P, Hamzeh A, Mohammadi M. *Acinetobacter baumannii* antibiotics resistance in Iran. J Bacteriol Mycol Open Access. 2019;7:159–62.
17. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Polemis M, Vatsopoulos AC, Greek System for Surveillance of Antimicrobial Resistance Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitalised patients in Greece and treatment implications. Clin Microbiol Infect. 2007;13:816–819.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHIESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2020. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2020.pdf. 2021. p. 1–42.
19. Arslan Gülen T, İmre A, Ödemiş İ, Kayabaş Ü. *Acinetobacter baumannii* Infections and Antibiotic Resistance in Hospitalized Patients in an Education and Research Hospital: A Six-Year

- Analysis. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol.* 2020;25:563–71.
20. Liu JY, Wang FD, Ho MW, Lee CH, Liu JW, Wang JT, et al. In vitro activity of aminoglycosides against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii complex* and other nonfermentative Gram-negative bacilli causing healthcare-associated bloodstream infections in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49:918–23.
 21. Benamrouche N, Lafer O, Benmahdi L, Benslimani A, Amhis W, Ammari H, et al. Phenotypic and genotypic characterization of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in Algerian hospitals. *J Infect Dev Ctries.* 2021;14:1395–401.
 22. Maraki S, Mantadakis E, Mavromanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G. A 5-year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital. *Infect Chemother.* 2016;48:190-8.
 23. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Derici YK, Hancı SY, Bayram A, Şamlıoğlu, P. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin yıllar içindeki değişimi. *Int J Clin Exp Med.* 2015;6:279-285.
 24. Özekinci T, Habip Z, Önder N, Koçoğlu ME. 2015-2018 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci. *Van Tıp Derg.* 2020;27:340-4.
 25. Chopra S, Galande A. A fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii* without the quinolone resistance-determining region mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2668–70.
 26. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47:317-23.
 27. Şay Coşkun US. Investigation of antibiotic resistance in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Ankem Derg.* 2018;32:37–44.
 28. Uğur M, Genç S. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Üç Yıllık Direnç Profili. *Turk J Intensive Care.* 2019;17:130-7
 29. Dursun A, Özsoylu S, Kılıç H, Ulu Kılıç A, Akyıldız BN. Antibiotic Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Patients in the Pediatric Intensive Care Unit. *Turk J Intensive Care.* 2018;16:109–14.
 30. Çolakoğlu Ş, Alışkan HE, Göçmen JS. The Antibiotic Susceptibility Profile of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from the Blood Cultures (2012-2014). *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2014;44:132–8.

Can the Systemic Inflammatory Index, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Detect Pediatric Covid-19 Variants?

Sistemik İnflamatuar İndeks, Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit Oranı Pediatrik Covid-19 Varyantlarını Saptayabilir mi?

Nurgül ATAŞ¹ , Emrullah KILINÇ² , Ömer YALÇIN² 

¹ Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Gaziantep, TÜRKİYE

² Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Sanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Covid-19 has undergone many mutations over time. The most prominent variants have been the Alpha, Beta, Delta, Gamma, and finally, the Omicron variants. This study aims to determine the availability of neutrophil/lymphocyte rate (NLR), platelet/lymphocyte rate (PLR) and Systemic Inflammatory Index (SII), prognostic and diagnostic significance, in the differentiation of variants in pediatric Covid-19 patients.

Materials and Methods: In this retrospective study, 141 pediatric patients who were found to be positive for Covid-19 in Harran University Medical Faculty Hospital between January 2021 and April 2022 were included. A control group was formed from 107 healthy children selected from among those who applied to the general pediatric outpatient clinic for routine health evaluations.

Results: When the age distribution of the patients was examined, the median was 7.0 (0.1-18) years. When the variants were compared, there was a significant difference between lymphocyte values, while leukocyte, neutrophil, C-reactive protein (CRP) and Mean Platelet Volume (MPV) did not change significantly. At the same time, there was a statistically significant difference between NLR, PLR and SII variants in Covid-19 positive patients ($p<0.05$); it was found that CRP, CRP/albumin rate (CAR), and MPV values did not change significantly between variants ($p>0.05$). It was observed that the NLR, PLR and SII delta variants increased significantly compared to the omicron variant ($p<0.05$). CRP and CAR were significantly increased in the severe clinical course compared to the asymptomatic group ($p<0.05$).

Conclusions: In our study, it was seen that patients with delta variant had higher NLR, PLR and SII values compared to omicron variant when viewed from the point of view of Covid-19 variants. Therefore, we think that during the diagnosis of Covid-19 accompanied by these parameters, variant analysis can be performed, especially in terms of the delta variant, and it will shed light on the differential diagnosis, appropriate treatment, and measures to be taken by early and simple means.

Key Words: Covid-19, delta variant, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammatory Index

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Nurgül ATAŞ

Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: nurguldag@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 25.09.2023

Accepted / Kabul tarihi: 13.11.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1365963

Öz

Amaç: Covid-19 zaman içinde pek çok mutasyona uğradı. En öne çıkan varyantlar Alfa, Beta, Delta, Gamma ve son olarak Omicron varyantları olmuştur. Bu çalışma, pediatrik Covid-19 hastalarında varyantların ayırımında nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve sistemik inflammatuar index (SII)'nin varlığını, prognostik ve tanısal önemini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Covid-19 pozitif olduğu tespit edilen 141 çocuk hasta dahil edildi. Genel pediatri polikliniğine rutin sağlık kontrolleri için başvurular arasında seçilen 107 sağlıklı çocuktan kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde ortancanın 7,0 (0,1-18) yıl olduğu görüldü. Varyantlar karşılaştırıldığında lenfosit değerlerinde anlamlı fark bulunurken lökosit, nötrofil, C-reaktif protein (CRP) ve mean trombosit volümü (MPV)'de anlamlı değişiklik olmadı. Aynı zamanda Covid-19 pozitif hastalarda NLR, PLR ve SII varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$); CRP, CRP/albumin oranı (CAR) ve MPV değerlerinin varyantlar arasında anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$). NLR, PLR ve SII delta varyantlarının omikron varyantına göre anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($p<0,05$). Ağır klinik seyirde asemptomatik gruba göre CRP ve CAR anlamlı düzeyde arttı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda Covid-19 varyantları açısından bakıldığında delta varyantlı hastaların NLR, PLR ve SII değerlerinin omicron varyantına göre daha yüksek olduğu görüldü. Dolayısıyla bu parametreler eşliğinde Covid-19 tanısı sırasında özellikle delta varyantı açısından varyant analizi yapılabileceğini, erken ve basit yollarla ayırıcı tanı, uygun tedavi ve alınacak önlemler açısından ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı, delta varyantı, Sistemik İnflamatuar İndeks

Introduction

Covid-19 (coronavirus disease 2019) is a multisystem infectious disease that affects the whole world. Along with the many problems it has caused humanity, it has directly or indirectly affected everyone. Covid-19 has undergone many mutations over time. Since some of these mutations were small-scale, they affected a certain geography and were declared a partial epidemic. Some mutations, on the other hand, are called by special names because they affect humanity on a global scale, having several different characteristics in themselves, and therefore have become a global epidemic (1).

Although the number of variants resulting from mutations is high; Among the most prominent variants, Alpha in the UK in September 2020, Beta in South Africa in September 2020, Delta in India in September 2020, Gamma in Brazil in January 2020, and finally Omicron in South Africa in November 2021. It was detected in Africa and came onto the agenda of the world public opinion (1).

It has been shown that Covid-19 affects many hematological parameters. In the studies conducted, it was noted that neutrophil/lymphocyte rate (NLR) and platelet/lymphocyte rate (PLR) are important signals in predicting the morbidity and mortality of the disease in Covid-19 patients (2-4). Neutrophil to lymphocyte rate (NLR), platelet to lymphocyte rate (PLR), and C-reactive protein (CRP) albumin rate (CAR) has high sensitivity and specificity in demonstrating inflammation. In research, it has been revealed that NLR, PLR, CAR, Systemic Inflammatory Index (SII) were independent markers of prognosis in many diseases (5-8). As a marker of SII inflammatory process, it has found a wide place as a prognostic factor, especially in malignancies (9). It has also been shown that when MPV and lymphocyte parameters are evaluated together, it can increase the success of diagnosis in asymptomatic Covid-19 cases (10).

This work aims to determine the availability of NLR, PLR and SII which are cheap, easily measurable, and repeatable test parameters and have prognostic and diagnostic significance in the differentiation of variants in pediatric Covid-19 patients.

Materials and Methods

A total of 141 pediatric patients admitted to Harran University Medical Faculty Health Center between January 2021 and April 2022 were inclusive in this retrospective work. Patients who were found positive for Covid-19 were included in the work. Data were obtained from patient files and the hospital information management system. The identification of Covid-19 was confirmed by a positive reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test result from nasopharyngeal swab samples. The control category consisted of 107 children selected from among those who applied to the general pediatric outpatient clinic for routine health control.

Demographic characteristics, vital and clinical findings, laboratory test results of Covid-19 patients were recorded. In

addition NLR, PLR, CAR and SII values of the patients were calculated.

Inclusion Criteria: They were patients younger than 18 years of age with RT-PCR-confirmed Covid-19 infection.

Exclusion Criteria: Patients who had a negative RT-PCR test, started treatment with a positive RT-PCR result, but had a history of chronic disease, malignancy, immunodeficiency, and patients who did not have a laboratory evaluation at the time of admission were excluded from the work.

The results obtained from the blood samples taken from all people included in the study at their first admission to the hospital before starting any treatment were used retrospectively.

Statistical analysis

The SPSS 28.0 package program was used to analyze the data obtained during the work. Whether there was a difference between the distribution of continuous data and the normal distribution was tested by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk methods. While the Mann-Whitney U test was used for the comparison of non-normally distributed continuous variables between two independent categories, the Kruskal-Wallis H test was used for comparison between more than two categories. ROC curves were generated for the variant categories and the area under the curve (AUC) was calculated for each marker (Figure 1). Sensitivity and specificity were calculated relative to the cut-off point determined by the ROC curves. $P < 0.05$ was considered important.

Ethics committee approval was obtained for this work. All operations in the work were performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (Session no. 11, dated 06.06.2022, decision no. 16).

Results

A total of 248 children, 107 (43.1%) girls and 141 (56.9%) boys, were evaluated with 141 Covid-19 positive patients and 107 healthy children in the control category (range, 0-18 years). Considering the age distribution of the patients, the median was 7.0 (0.1-18) age. No statistically important variation was found between the two categories in terms of age and gender (Table 1).

When the distribution of Covid-19 variants in the patient category was examined, it was seen that 51.8% had the original strain, 18.4% had the delta, 18.4% had the alpha, and 11.3% had the omicron variant. The patients were separated into categories as asymptomatic, mild, moderate and severe based on their clinical findings. 41.8% of the patients were found to be asymptomatic, 27.7% were mild, 17% were moderate, and 13.4% were in the severe category.

When the variants were compared, there was an important difference between lymphocyte values, but no important difference was observed in leukocyte, neutrophil, CRP and MPV. When delta and original strain, delta and omicron variant were compared, it was seen that lymphocyte grades

were lower in delta variant category ($p=0.001$, $p<0.001$, respectively). Compared to the original strain alpha and omicron strain, lower lymphocyte grades were observed in the original strain category ($p=0.001$, $p<0.001$, respectively).

It was determined that the NLR, PLR, CRP, CAR, MPV and SII measurements were importantly higher in Covid-19 positive patients ($p<0.05$) (Table 1). While there was a statistically important difference between NLR, PLR and SII vari-

ants in Covid-19 positive patients ($p<0.05$), it was determined that CRP, CAR and MPV values did not change between variants ($p>0.05$), according to the post-hoc H test, it was observed that the NLR and PLR delta variants increased importantly compared to the omicron strain ($p<0.05$). When SII grades were compared delta with the original strain, and delta with the omicron variant, SII grades were higher in the delta variant category ($p=0.01$) (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics and laboratory findings of the participants

	COVID-19 (+) (n = 141) median (min-max)	COVID-19 (-) (n = 107) median (min-max)	P
Age (y)	5 (0.1-17)	8 (1-17)	0.13 *
Sex n (%)			
Male	76 (53.9)	65 (60.7)	
Female	65 (46.1)	42 (39.3)	0.28 #
LYM (10e3/uL)	2.54 (0.05-14.2)	3.08 (1.29-12.1)	0.02 *
NEU (10e3/uL)	3.5 (0.04-20.6)	3.2 (1.01-11.8)	0.17 *
MPV (fl)	7.3 (4.3-19.4)	7.1 (2.5-9.4)	0.016 *
CRP (mg/dL)	0.29 (0.01-22.8)	0.05 (0.01-0.82)	<0.001 *
NLR	1.5 (0.01-27.8)	0.97 (0.18-8.5)	0.002 *
PLR	121 (10-3560)	106 (29-569)	0.004 *
CAR	0.06 (0-6)	0.01 (0-6)	<0.001 *
SII	432 (4-17927)	355 (51-6279)	0.013 *

* Mann-Whitney U test

Pearson Chi-square test

LYM, Lymphocyte; NEU, Neutrophil; MPV, mean platelet volume; CRP, C-reactive protein; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; CAR, CRP albumin ratio; SII, systemic inflammatory index; COVID-19, coronavirus disease 2019.

Table 2. Laboratory findings of Covid-19 variant groups

	Original strain (n = 73) median (min-max)	Delta (n = 26) median (min-max)	Alfa (n = 26) median (min-max)	Omicron (n = 16) median (min-max)	P
NLR	1.6 (0.01-27)	2.9 (0.5-22)	2.9 (0.2-10)	0.4 (0.1-13)	0.005*
PLR	121 (10-2125)	175 (40-3560)	107 (45-302)	108 (32-469)	0.045*
MPV	7.4 (5.4-13)	7.5 (5.8-19)	7.3 (4.3-11)	7 (5.2-9.9)	0.46*
CAR	0.4 (0-4.2)	0.1 (0.01-4.1)	0.3 (0.01-1.4)	0.08 (0.01-6)	0.43*
SII	424 (4-17927)	838 (105-6784)	427 (64-4360)	258 (63-4132)	0.03*

*Kruskal Wallis test

MPV, mean platelet volume; CRP, C-reactive protein; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; CAR, CRP albumin ratio; SII, systemic inflammatory index

In the case of comparing Covid-19 patients according to clinical grade, while CRP and CAR differ statistically importantly according to clinical grade ($p<0.05$), it was found that NLR, PLR, MPV and SII did not differ importantly between clinical grades ($p>0.05$). According to the post-hoc H test, CRP and CAR were found to be importantly higher in the category with severe clinical course than in the asymptomatic category ($p<0.05$).

AUC in ROC analysis for NLR between the delta variant and the other variants was 0.683; When the cut-off value was taken as 1.784, it was calculated as 61.5% sensitivity and 61.7% specificity ($p=0.004$). AUC in ROC analysis for PLR is 0.648; When the cut-off value was taken as 134.5, it was calculated as 61.5% sensitivity and 61.7% specificity ($p=0.01$). AUC in ROC analysis for grade II is 0.674; When the cut-off value was 507.5, it was calculated as 61.5% sensitivity and 61.7% specificity ($p=0.006$) (Table 3) (Figure 1).

Table 3. Diagnostic performance of systemic inflammatory indices to distinguish Covid-19 Delta variant from other variants

Parameter	Cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)	95% confidence interval	p
NLR	1.784	61.5	61.7	0.683	0.571-0.795	0.004*
PLR	134.5	61.5	61.7	0.648	0.519-0.777	0.01*
SII	507.5	61.5	61.7	0.674	0.558-0.791	0.006*

NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; SII, systemic inflammatory index; AUC, under the curve

* $p<0.05$

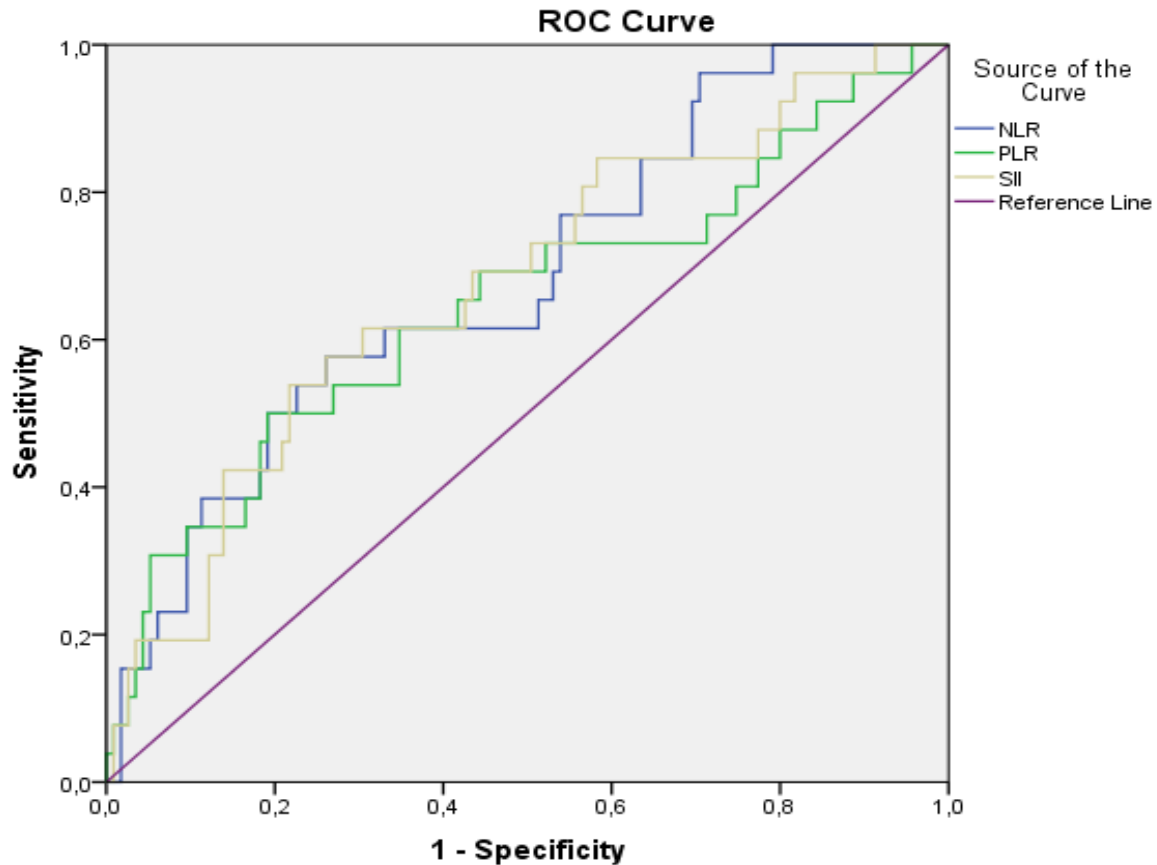


Figure 1. ROC curve for NLR, PLR and SII between Covid-19 delta variant and other variants

NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; SII, systemic inflammatory index; ROC, receiver operating characteristic

Discussion

The information obtained in this work showed that the easily accessible NLR and PLR have an important place in the diagnosis of the Covid-19 variant. In recent years, hematological markers, sepsis, bacteremia, and urinary tract infections such as many diseases in the detection, early warning, and risk classification, have attracted attention as potential indicators that will help (11,12).

Lymphopenia is a common laboratory parameter in Covid-19 disease. In a work of approximately 1,000 Covid-19 adult patients from different parts of China, 83.2% of the patients were found to have lymphopenia at presentation (13). In a work involving 5,700 patients in the USA, 60% of the patients were found to have lymphopenia at the time of admission (14). According to Gümüş et al. (10) in their work, in which they compared the asymptomatic children infected with Covid-19 and the healthy control category, they showed that MPV values were importantly upwards of and lymphocyte values were importantly lower, but there was no difference between the categories in terms of CRP grade, leukocyte and platelet counts. Gao et al. (15) concluded that IL-6 increases in proportion to the severity of the disease in adult patient with a diagnosis of Covid-19 and that MPV can be used as an inflammatory marker in the diagnosis of Covid-19, explaining this increase with MPV elevation. In our

work, while the lymphocyte values in Covid-19 patients were importantly lower, CRP and MPV values were importantly higher. Leukocyte, neutrophil and thrombocyte grades measured by hemogram parameters were lower than the control category, but this decrease was not statistically important ($p>0.05$).

When Covid-19 variants were compared in terms of lymphocyte values, there was an important difference. When delta and original strain, delta and omicron variant were compared, it was seen that lymphocyte grades were lower in delta variant category ($p=0.001$, $p<0.001$, respectively). When the original strain was compared with the alpha and omicron variant, lymphocyte grades were found to be lower in the original strain category ($p=0.001$, $p<0.001$, respectively).

In some studies, NLR has been reported to be a diagnostic indicator, as in conditions such as acute and chronic hepatitis B and liver failure. It has also been used as a death risk factor for many malignancies, acute coronary syndrome and cerebral hemorrhage (3,14). Recent research suggests NLR as an early indicator of critical illness in Covid-19 infection. A prospective single-center work conducted in Beijing, China showed that NLR was the most important prognostic factor for disease progression, followed by patient age (3). In a retrospective cohort work conducted at Wuhan University,

high NLR grades were found in hospitalized Covid-19 patients and this condition was shown to be importantly associated with an increased risk of death (16).

NLR grade is calculated practically from routine hemogram test. Helps clinicians identify high-risk patients early, prioritize critically ill patients, and use medical resources where they are most needed (3,16). When the patient and control categories were examined in our work, NLR grades were importantly higher in the patient category ($p=0.002$). While no important difference was found in the comparison of NLR according to disease severity in our work, NLR grades in the delta category were found to be importantly higher than in the omicron category ($p=0.005$). The results obtained in our work are consistent with many studies. Although there is no definitive predictor marker for Covid-19 disease, we believe that the NLR parameter can be used as a predictor for the delta variant.

Thrombocytopenia seen in Covid-19 patients is less common than lymphopenia. Detected thrombocytopenia rates range from 5% to 53.6% (17-19). In the case series of 30 hospitalized Covid-19 patients, the prognostic value of changes in platelet count was evaluated. In conclusion, it has been shown that higher PLR values are associated with longer hospital stay, and the change in PLR triggers inflammation, causing platelet stimulation and release, and is more pronounced in severe patients (20). Yang et al. (21) reported that age category, leukocyte value, NLR, lymphocyte-monocyte rate (LMR), PLR and CRP number were importantly higher and lymphocyte grades were importantly lower in severe patients. In our work, while there was no important variance in the comparison of PLR according to the severity of the disease, it was determined that it increased importantly in the Covid-19 patient category compared to the control category ($p=0.004$). In the comparison between variants, it was observed that the PLR delta variant increased importantly compared to the omicron variant.

SII consists of three peripheral blood parameters including neutrophil, platelet, and lymphocyte counts that comprehensively recapitulate the host's immunological and inflammatory state balance. In patients with sepsis, it has already been proposed as a prognostic biomarker (22). It has also been associated with a lower chance of survival in cancers such as SII, small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, and stomach cancer (23-25). Recently, SII grades were found to be importantly higher in Covid-19 patients compared to healthy controls. This result suggests that the SII grade is a diagnostic tool for patients infected with Covid-19 (26). Zhang et al. (27) reported that NLR and SII values increased by 94.5% and 89.2%, respectively, at the time of diagnosis in Covid-19 patients. In addition, Usul et al. (28) showed that NLR and SII can be used in the diagnosis of Covid-19, as well as accepted as a predictive biomarker for in-hospital mortality and intensive care unit admission (29). In our research, there was no important difference in the SII comparison according to the severity of the disease, but it was found to be importantly higher in the Covid-19 patient

category than in the control category ($p=0.013$). In comparison between variants, it was observed that the SII value increased importantly in the delta variant compared to the omicron variant and original strain ($p=0.01$). In our opinion, the SII parameter may have diagnostic value, especially for delta variants in Covid-19 disease.

Among the Covid-19 variant categories, NLR, PLR and SII rates were found to be importantly higher in patients in the delta variant category, with a sensitivity of 61.5% and a specificity of 61.7%. We think that NLR, PLR and SII can be a predictive index in determining variants in Covid-19 patients in order to prevent unnecessary or inappropriate use of health resources.

CAR, on the other hand, is a dynamic index that is more reliable to use than CRP alone or serum albumin alone (30,31). In their work on 131 adult Covid-19 patients, Kayhan et al. (32) found CAR to be higher in critically ill patients and emphasized that CAR could be detected as a potential parameter in differentiating critical Covid-19 patients in need of intensive care. Karakoyun et al. (33) in their retrospective work including 197 patients, they found the CAR value to be higher in the severe Covid-19 patient category than in the non-severe category, and they stated that this rate could be a useful marker for recognizing the hardness of the disease at an early phase. In our work, CAR measured in Covid-19 patients was importantly higher than in the control category ($p<0.001$). The CAR value differed importantly according to the clinical grade of the patients ($p=0.003$). It was found to be importantly higher in patients in the clinically severe category than in asymptomatic patients ($p=0.003$). However, CAR value did not differ importantly according to variant strains. Therefore, we think that CAR will be a useful and simple parameter in the early diagnosis of the disease.

In summary, there have been remarkable haematological and biochemical manifestations of Covid-19 disease. As a result of the work, we determined that increasing values of NLR, PLR, CRP, CAR, MPV and SII parameters examined at the time of admission have high diagnostic value for Covid-19 patients. We have shown that in Covid-19 patients, these values are reliable markers for distinguishing infected children from healthy children and also have an important place in the diagnosis of Covid-19.

Conclusion

In our work, it was seen that patients with delta variant had higher NLR, PLR and SII values compared to omicron variant when compared in terms of Covid-19 variants. In addition, we think that variant analysis can be performed using NLR, PLR, and SII parameters, which have high sensitivity and specificity in distinguishing the delta variant from other variants, and it will shed light on early and simple ways of differential diagnosis, appropriate treatment and precautions to be taken. However, more works with larger patient categories are needed to fully establish the variant relationship with these parameters in Covid-19 patients.

Ethical Approval: Ethics committee approval was obtained for this work. All operations in the work were performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (Session no. 11, dated 06.06.2022, decision no. 16).

Author Contributions:

Concept: A.N., K.E., Y.O.

Literature Review: A.N., Y.O.

Design : A.N., K.E., Y.O.

Data acquisition: K.E., Y.O.

Analysis and interpretation: A.N., K.E.

Writing manuscript: A.N., Y.O.

Critical revision of manuscript: A.N., K.E., Y.O.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.











References

- Eraslan E. Omicron'un Tanımı, Yazımı ve Okunuşuna Dair Düşünceler. *Asya Studies*.6(19):95-100.
- Suastika NKW, Suega K. Diagnostic Value of Neutrophil To Lymphocyte Ratio For Assessing The Disease Severity In Covid-19 Patients. *Eastern Journal of Medicine*. 2021;26(2):199-203.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*. 2020;18(1):1-12.
- Feng D-Y, Zhou Y-Q, Zhou M, Zou X-L, Wang Y-H, Zhang T-T. Risk factors for mortality due to ventilator-associated pneumonia in a Chinese hospital: a retrospective study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:7660.
- Hamidi N, Süer E, Gökçe Mİ, BEDÜK MY. Lokalize Renal Hücreli Kanser Nedeniyle Nefrektomi Yapılan Olgularda Ameliyat Öncesi Bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranının Uzak Metastaz ve Hastalığa Özgü Sağ Kalım Üzerine Etkisi. *Van Tıp Dergisi*. 2017;24(3):135-40.
- Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(2):646-54.
- Tanriverdi Z, Gungoren F, Tascanov MB, Besli F, Altıparmak İH. Comparing the diagnostic value of the C-reactive protein to albumin ratio with other inflammatory markers in patients with stable angina pectoris. *Angiology*. 2020;71(4):360-5.
- Wang C, Jin S, Xu S, Cao S. High systemic immune-inflammation index (SII) represents an unfavorable prognostic factor for small cell lung cancer treated with etoposide and platinum-based chemotherapy. *Lung*. 2020;198(2):405-14.
- Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(23):6212-22.
- Gumus H, Demir A, Yükkaldıran A. Is mean platelet volume a predictive marker for the diagnosis of Covid-19 in children? *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(4):e13892.
- Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CP, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019;78(5):339-48.
- Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, Lewis C, Collins HH, Shabto JM, et al. The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy. *Cancer*. 2019;125(1):127-34.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With Covid-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.
- 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. 2020;92(7):791-6.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with Covid-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6-e12.
- 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):388-93.
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):e005.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533-41.
- Yang A-P, Liu J-p, Tao W-q, Li H-mJli. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in Covid-19 patients. 2020;84:106504.
- Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González J, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I, et al. Systemic immune inflammatory index in sepsis. *Medicina interna de México*. 2017;33(3):303-9.
- Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2015;236(4):297-304.
- Dong M, Shi Y, Yang J, Zhou Q, Lian Y, Wang D, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2020;12:1758835920937425.
- Hirahara N, Matsubara T, Fujii Y, Kaji S, Kawabata Y, Hyakudomi R, et al. Comparison of the prognostic value of immunoinflammation-based biomarkers in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2020;11(27):2625.
- Usul E, Şan İ, Bekgöz B, Şahin A. Role of hematological parameters in Covid-19 patients in the emergency room. *Biomarkers in Medicine*. 2020;14(13):1207-15.
- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from Covid-19. *PloS one*. 2020;15(7) e0235458.

28. 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. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):762-8.
29. Nalbant A, Demirci T, Kaya T, Aydın A, Altındış M, Güçlü E. Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in Covid-19? *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(10): e14544
30. Yap F, Joynt G, Buckley T, Wong E. Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2002;30(2):202-7.
31. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is albumin predictor of mortality in Covid-19? *Antioxidants & redox signaling*. 2021; 139-142.
32. Kayhan S, Kozan H. Kritik Covid-19 Hastalarında C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Prediktif Rolü. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.18(3):361-4.
33. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe Covid-19 patients. *International immunopharmacology*. 2021;91:107285.

Koronavirüs (COVID-19) Pandemisinde Türk Toplumunun Dijital Teknoloji Kullanımı, Fiziksel Aktivite Düzeyi, Ruhsal Sağlığı ve Uyku Kalitesi

Digital Technology Use, Physical Activity Level, Mental Health and Sleep Quality of Turkish Society in the Coronavirus (COVID-19) Pandemic

Rüstem MUSTAFAOĞLU¹ , Zeynal YASACI² , Emel KIRIKÇU¹ , Filiz ÖREN¹ , Mizgin TEKİN³ ,
Ramazan ÖZPAZAR¹ , Yasemin TANRIKULU¹ , Şevval UZMA¹ , Duygulu BUYURAN¹ , Hasan DENİZ¹ 

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Türkiye’de COVID-19 salgını sürecinde toplumdaki bireylerin teknoloji kullanım alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, ruhsal sağlığı ve uyku kalitesini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu çalışma COVID-19 pandemisinde Türkiye genelinde 18 yaş ve üzeri 931 gönüllü kişi üzerinde çevrimiçi veri toplama yöntemiyle gerçekleştirilmiş bir anket çalışmasıdır. Araştırmada veri toplama aracı olarak alanında uzman kişilerin onayından geçmiş yarı yapılandırılmış değerlendirme formu kullanılmıştır. Değerlendirme formu bireylerin demografik bilgileri, teknolojik cihaz kullanım alışkanlıkları, fiziksel aktivite, ruhsal sağlık ve uyku kalitesini sorgulamak üzere üç bölümden oluşmaktadır.

Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamaları 26,56 ± 8,01 yıl ve %69,8’i kadın idi. Katılımcıların pandemi sürecinde en sık kullandıkları teknolojik cihazlar sırasıyla; telefon (%92,9), televizyon (%72,3) ve bilgisayar (%59) idi. Katılımcıların gün içerisinde ortalama olarak 6,23 ± 2,95 saat teknolojik cihaz kullandıkları ve pandemi öncesine göre teknolojik cihaz kullanma sürelerinin ortalama olarak 3,28 ± 2,1 saat arttığı saptandı. Pandemi sürecinde katılımcıların %92,8’i sağlık durumlarının etkilendiğini ve %60,5’inde stres, %45,1’inde iştah artışı, %31,6’sında depresyon ve %28,9’unda ise takıntı gibi ruhsal problemler olduğu görüldü. Pandemi döneminde evinde sedanter şekilde vaktini oturarak ya da uzanarak geçirenlerin oranının %46,3 olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, katılımcıların %74,2’nin pandemi sürecinde uyku kalitelerinin etkilendiğini, uyuma ve uyanma saatleri değişenlerin oranının ise %79,9 olduğu saptandı.

Sonuç: Katılımcıların salgın sürecinde en fazla kullandıkları teknolojik cihazın akıllı telefon olduğu ve pandemi döneminde teknolojik cihaz kullanım süresinin yaklaşık olarak iki kat arttığı saptandı. Pandemi nedeniyle oluşan ruhsal sağlık problemlerinin başında stres gelirken, fiziksel aktivite durumunun ve uyku kalitesinin de etkilendiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Pandemi, Covid-19, Teknoloji, Ruhsal sağlık, Uyku

Abstract

Background: To investigate technology usage habits, physical activity status, mental health, and sleep quality of individuals in the society during the COVID-19 epidemic in Turkey.

Materials and Methods: This study is a survey study conducted with online data collection method on 931 volunteers in the 18 years and over across Turkey during the COVID-19 pandemic. In the research, a semi-structured evaluation form approved by experts in the field was used as a data collection tool. The evaluation form consists of three parts to question the demographic information of individuals, technological device usage habits, physical activity, mental health, and sleep quality.

Results: The mean age of the individuals participating in the study was 26.56 ± 8.01 years and 69.8% of them were women. The most frequently used technological devices by the participants during the pandemic were; telephone (92.9%), television (72.3%) and computer (59%). It was found that the duration of use of technological devices during the day of the participants was on average 6.23 ± 2.95 hours and increased by 3.28 ± 2.1 hours compared to the pre-pandemic. During the pandemic, 92.8% of the participants reported that their health status was affected and 60.5% had mental problems such as stress, 45.1% increased appetite, 31.6% depression and 28.9% obsession. It has been observed that the rate of those who spend their time sitting or lying down sedentary at home during the pandemic period is 46.3%. However, it was determined that 74.2% of the participants were affected by their sleep quality during the pandemic, and the rate of those whose sleeping and waking hours changed was 79.9%.

Conclusions: It was determined that the most used technological device by the participants during the epidemic process was the smart phone, and the duration of the use of technological devices increased approximately two times during the pandemic period. Stress was one of the main mental health problems caused by the pandemic, while physical activity and sleep quality were also affected.

Key Words: Pandemic, Covid-19, Technology, Mental health, Sleep

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Rüstem MUSTAFAOĞLU
Alkent 2000 Yerleşkesi,
Yiğittürk Caddesi No:5/9/1, 34500,
Büyükkçekmece, İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: rustem.mustafaoglu@iuc.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 25.04.2023

Kabul tarihi / Accepted: 20.11.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1286600

Giriş

Koronavirüs 2019 hastalığı (COVID-19) yeni tanımlanan enfeksiyöz bir hastalıktır. 2019 yılının Aralık ayında Çin’de ortaya çıkan ve epidemi olarak algılanan COVID-19, ülkeler arasında hızlıca yayılım göstermiş ve ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir (1). COVID-19’un yayılmasını önleyen en önemli faktörlerin gerekli hijyenin sağlanması, maske kullanımı ve kişiler arası temasın azaltılması olduğu bildirilmektedir (2). Bu doğrultuda hastalığın yayılmasını önlemek ve salgın eğrisini düzleştirmek için ülkeler “evde kal” ve “karantina” politikalarını uygulamaya başlamış ve bu durum insanların sosyal yaşamında büyük değişikliklere neden olmuştur. Bu kapsamda ülkemizde de 16 Mart 2020 tarihi itibarıyla okul öncesi, ilköğretim, ortaöğretim ve üniversitelerde yüz yüze eğitime ara verilmiş, çalışanların bir bölümü evden çalışma sistemine geçirilmiştir. İlerleyen tarihlerde başlangıçta 65 yaş üstü ve 20 yaş altı bireylerin, sonrasında da hafta sonları tüm yaş gruplarını kapsayan sokağa çıkma yasağı ilan edilmiştir. Katı karantina koşulları, bazı bölgesel değişikliklerle beraber sonraki aylarda gevşetilmiştir. Günümüzde ise COVID-19 etkisini nispeten azaltması nedeniyle tam serbestlik uygulamasına geçilmiştir.

Herhangi bir bulaşıcı hastalık salgını sırasında bireylerin psikolojik durumları, hem hastalığın yayılmasını hem de salgın sırasında ve sonrasında emosyonel ve sosyal problemlerin ortaya çıkmasında kritik bir rol oynamaktadır (3). Yeni hastalıkla birlikte bu şiddetli ve yoğun sosyal kısıtlamalar bireylerin ruh sağlığını etkileyebilecek potansiyel stres faktörlerinde artışa neden olmuştur (4, 5). Hastalığa yakalanma korkusu, ekonomideki durgunluk ve bunun sonucunda işsiz kalma korkusu, evde eğitim, fiziksel inaktivite, güneş ışığına maruziyetin azalması ve karantina nedeniyle oluşan yalnızlık başlıca stres faktörleridir (6). 2003 yılında pandemi olarak ilan edilen şiddetli akut solunum yolu sendromunun (SARS-CoV) hem enfekte olan hastalarda hem de enfekte olmayan kişilerde anksiyete, depresyon, stres ve travma sonrası stres bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (7, 8). Pandemi sürecinde dijital medya araçlarının (Televizyon, telefon, internet) hastalıkla ilgili bilgileri sağlaması nedeniyle bireyler ve ülkeler tarafından “kurtarıcı” olarak görülebilir. Ayrıca fiziksel mesafelerin olduğu bu dönemde dijital medya araçları sosyal desteği sürdürmenin yanı sıra sağlık bilgileri, tele tıp ve çevrimiçi psikolojik danışmanlık sağlayarak COVID-19’un olumsuz etkilerini nispeten azaltabilmektedir (9, 10). Ancak evde geçirilen sürenin ve stres faktörlerinin artması, kurtarıcı olarak görülen dijital medya araçlarının kullanımında istenmeyen davranışlar sergilenmesine neden olabilmektedir. Artmış dijital medya kullanım süresinin de birçok sağlık problemlerini beraberinde getirdiği bilinmektedir (11). Bu nedenle çalışmamızın amacı, Türkiye’de COVID-19 pandemisi sürecinde Türk toplumunun dijital teknoloji kullanım alışkanlıklarını, fiziksel aktivite düzeylerini, ruhsal sağlığını ve uyku kalitesini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Ulusal kesitsel nitelikteki çalışmamız, karantina uygulamasının devam ettiği 1 Ocak- 25 Mart 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Türkiye genelinde yürüttüğümüz bu çalışmada Karadeniz, Marmara, Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu, İç Anadolu, Ege ve Akdeniz olmak üzere 7 coğrafi bölgesinden veri toplandı. Çalışmada her bölgeden sağlıklı veri elde edilebilmesi için bu coğrafi bölgelerde ikamet eden birer kişi araştırmacı olarak çalışmaya dahil edildi. Her araştırmacı ikamet ettiği bölgeden en az 100 katılımcıya değerlendirme formunu Google forms kullanarak uyguladı. Katılımcılardan anket formunu doldurmadan önce, katılımcılara çalışmanın amacı açıklanmış ve elde edilen verilerin depolama ve raporlama teknikleri sırasında gizliliği ve anonimliği korunacağı konusunda güvence verilerek bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30/12/2020 tarih ve 169760 sayılı yazı ile onayı alınarak ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş ve üzerinde olma, teknolojik cihaz kullanma ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmaktır. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise 18 yaşından küçük olma ve değerlendirme formlarını eksik doldurma idi. Elde edilen veriler araştırmacılar tarafından incelenmiş ve katılımcıların dışlanma kriterlerinden birini karşılaması durumunda veriler çalışmada kullanılmamıştır. Çalışmaya 968 gönüllü katılımcı katıldı. Değerlendirme formlarını eksik dolduran 37 katılımcı çalışmadan dışlandı. Çalışma 931 gönüllü bireyle tamamlandı.

Veri Toplama Araçları

Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden araştırmacılar tarafından konuyla ilgili literatür taranarak hazırlanan geçerliliği olan ancak güvenilirlik testi yapılmayan yarı yapılandırılmış değerlendirme formunu doldurmaları istendi. Değerlendirme formu oluşturulurken literatürde bireylerin dijital teknoloji kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi, ruhsal sağlığı ve uyku kalitesinin değerlendirildiği yarı yapılandırılmış değerlendirme formu kullanan yayınlardan ilgili sorular alınarak soru havuzu oluşturuldu. Ruhsal sağlık ve uyku kalitesini sorgulayan sorular uzman psikolog tarafından gözden geçirilerek havuzdan çekilmiştir. Dijital teknoloji kullanımı ve fiziksel aktiviteyi sorgulayan sorular ise bu alanda akademik çalışmalarını yapan iki fizyoterapist tarafından değerlendirilerek havuzdan çekilmiştir. Uzmanların uygun olarak onay verdiği sorulardan yarı yapılandırılmış değerlendirme formu oluşturuldu. Oluşturulan bu form anlaşılabilirlik açısından online ortamda 10 kişiye uygulandı. Ön teste katılan bireylerden gelen geribildirimler ile değerlendirme formunun daha sade ve anlaşılabilir hale getirilerek çalışmada kullanıma hazır hale getirildi. Değerlendirme formu üç bölümden oluşmaktadır; (1) demografik bilgiler, (2) teknolojik cihaz kullanımı ve (3) fiziksel aktivite durumu, ruhsal sağlık ve uyku kalitesi.

Demografik bilgiler bölümünde bireyin yaşı, cinsiyeti ve eğitim düzeyi gibi bilgiler 6 adet soru ile; Teknolojik cihaz kullanım bölümünde, en sık kullanılan teknolojik cihazlar, kullanımında en fazla artış gösteren cihazlar, gün içerisinde kullanım süreleri ve kullanım amacı gibi bilgileri sorgulayan toplam 5 adet soru ile; Fiziksel aktivite, ruhsal sağlık ve uyku kalitesi bölümünde ise pandemi döneminde bireyin sağlık durumlarının etkilenip etkilenmediği, bireylerin en sık karşılaştığı ruhsal sağlık sorunları, fiziksel aktivite durumları ve uyku kalitelerinin, uyuma ve uyanma saatlerinin etkilenip etkilenmediği ve uyku kalitesini etkilediğini düşündükleri faktörler gibi bilgiler 6 adet soru ile sorgulanarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerinin istatistiksel analizi "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) Version 22,0 (SPSS

inc. Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Çalışmanın istatistiksel analizinde, değerlendirmeye alınan değişkenler ortalama (Ort), standart sapma (SS) ve yüzde (%) değerleri ile tanımlandı.

Bulgular

Demografik bilgiler

Çalışma 931 gönüllü bireylerden elde edilen veriler doğrultusunda analiz edildi. Çalışmaya katılan bireylerin %69,8'i kadın, yaş ortalamaları $26,56 \pm 8,01$ yıl ve beden kütle indeksi ortalamaları ise $23,55 \pm 4,28$ kg/m² idi. Katılımcıların eğitim durumları incelendiğinde %72,9'unun üniversite mezunu olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri ve eğitim durumu

		Frekans (n) veya	Yüzde (%)
		En az-En Çok	Veya Ort±SS
Cinsiyet	Kadın	653	69,8
	Erkek	278	29,7
Yaş, yıl		18-93	26,56±8,01
Kilo, kg		39-180	66,28±14,69
Boy, cm		140-198	167,35±8,60
BKİ, kg/m ²		15,63-58,78	23,55±4,28
Eğitim durumu	İlkokul	19	2
	Ortaokul	36	3,9
	Lise	143	15,3
	Üniversite	682	72,9
	Lisansüstü	55	5,9

BKİ, beden kütle indeksi; kg, kilogram; cm, santimetre; m, metre; Ort, ortalama; SS, standart sapma

Teknolojik cihaz kullanımı durumu

Çalışmaya katılan bireylerin pandemi sürecinde en çok tercih ettikleri teknolojik cihazlar sırasıyla; telefon (%92,9), televizyon (%72,3) ve bilgisayar (%59) olduğu saptandı (Şekil 1). Pandemi süresince gün içerisinde kullanım sıklığı en çok artan teknolojik cihazlar ise sırasıyla; telefon (%87,1), bilgisayar (%69,4) ve televizyon (%62,3) idi (Şekil 2).

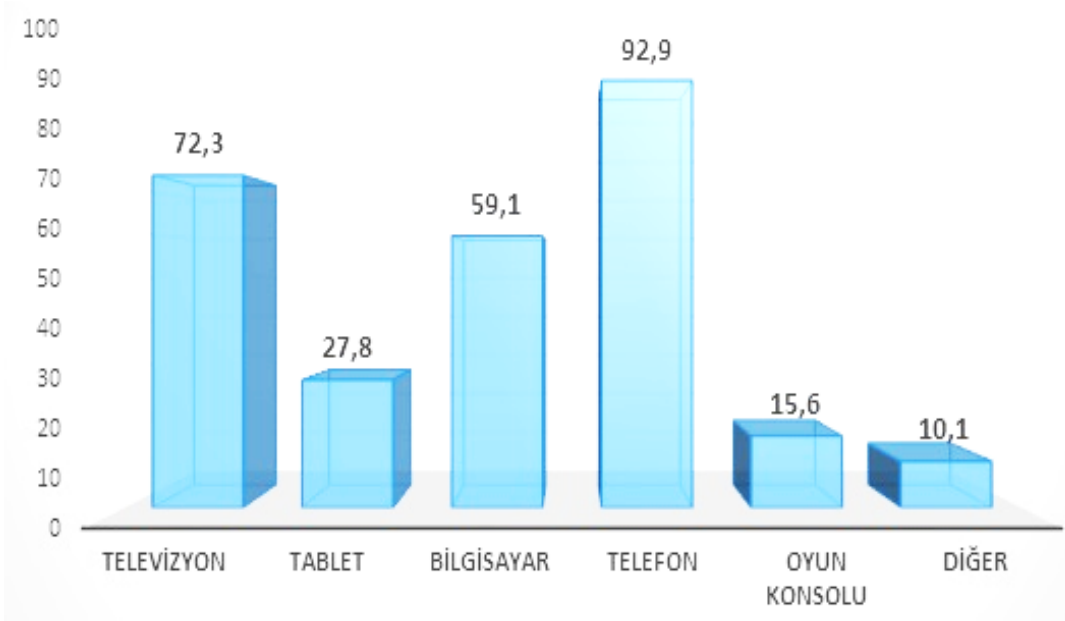
Katılımcıların pandemi döneminde bu teknolojik cihazları kullanma amaçları ise, hastalıkla ilgili gelişmeleri ve gündemi

takip etme (%60,6), zaman geçirmek amacıyla film (%54,5) ve dizi (%54,3) izleme, görüntülü iletişim kurma (%45), müzik dinleme (%44,6), çevrimiçi oyun oynama (%27,1) ve çevrimiçi eğitim (%20,4) olduğu saptandı. Katılımcıların gün içerisinde ortalama olarak $6,23 \pm 2,95$ saat teknolojik cihaz kullandıkları ve pandemi öncesine göre pandemi döneminde gün içerisinde teknolojik cihaz kullanma sürelerinin ortalama olarak $3,28 \pm 2,1$ saat arttığı saptandı (Tablo 2).

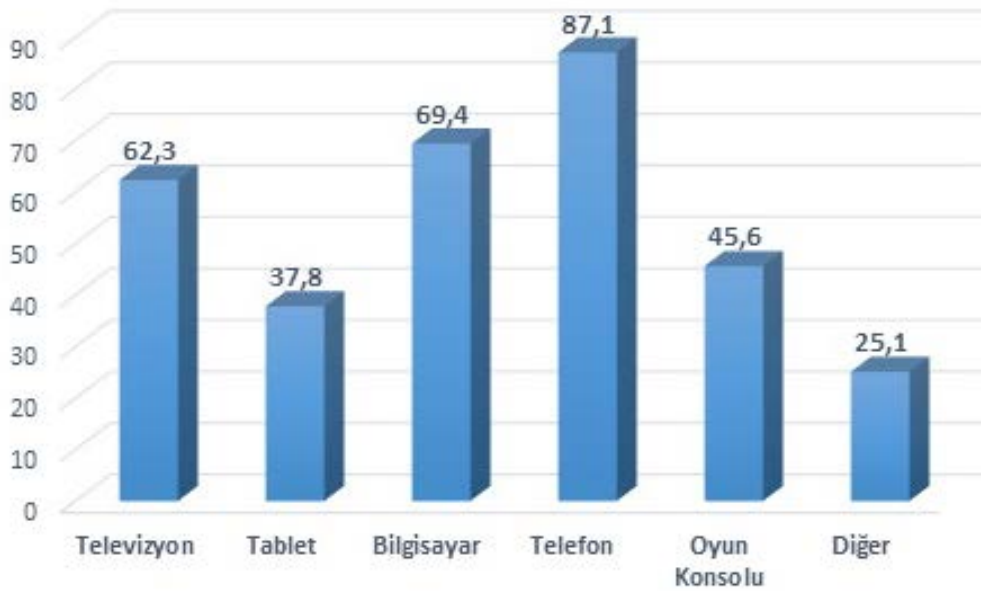
Tablo 2. Pandemiye katılan kişilerin günlük teknolojik cihaz kullanım sürelerindeki değişim

	En az	En çok	Ort	SS
Pandemide günlük teknolojik cihaz kullanım süresi (saat)	1	18	6,23	2,95
Pandemi öncesine göre günlük teknolojik cihaz kullanım süresindeki artış (saat)	0	15	3,28	2,1

Ort, ortalama; SS, standart sapma



Şekil 1. Katılımcıların kullandıkları teknolojik cihazların dağılımı



Şekil 2. Pandemide gün içerisinde kullanım sıklığı artan teknolojik cihazlar

Fiziksel aktivite, Ruhsal sağlık ve Uyku kalitesi

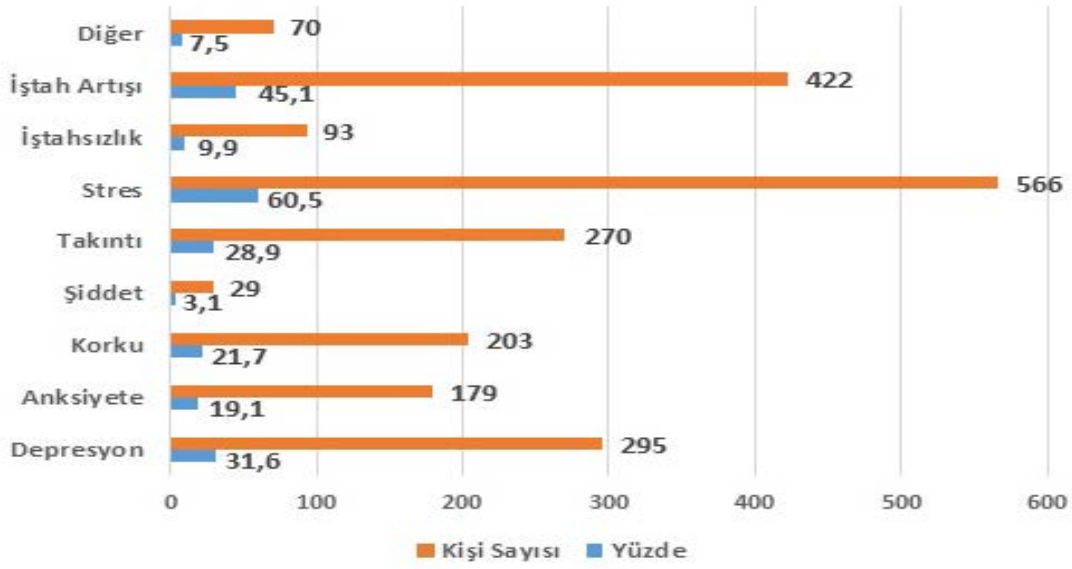
Çalışmada, katılımcıların ev içinde fiziksel aktivitelerini arttırmak için, katılımcıların %22,4'ü evde düzenli egzersiz yaptığını, %29,5'i ev içinde yürüyüş yaptığını, %15,5'i kısa süreli dışarı çıkıp yürüyüş yaptığını belirtmiştir. Pandemi döneminde evinde sedanter şekilde vaktini oturarak ya da uzanarak geçirenlerin oranı ise %46,3 olarak görülmüştür (Şekil 3).

Pandemi nedeniyle evde zaman geçiren katılımcıların sağlık durumları sorgulandığında, katılımcıların %33'ünün yüksek derecede, %37,9'un orta derecede, %21,9'un düşük derecede ve %7,2'nin ise herhangi bir etkilenim yaşamadıkları

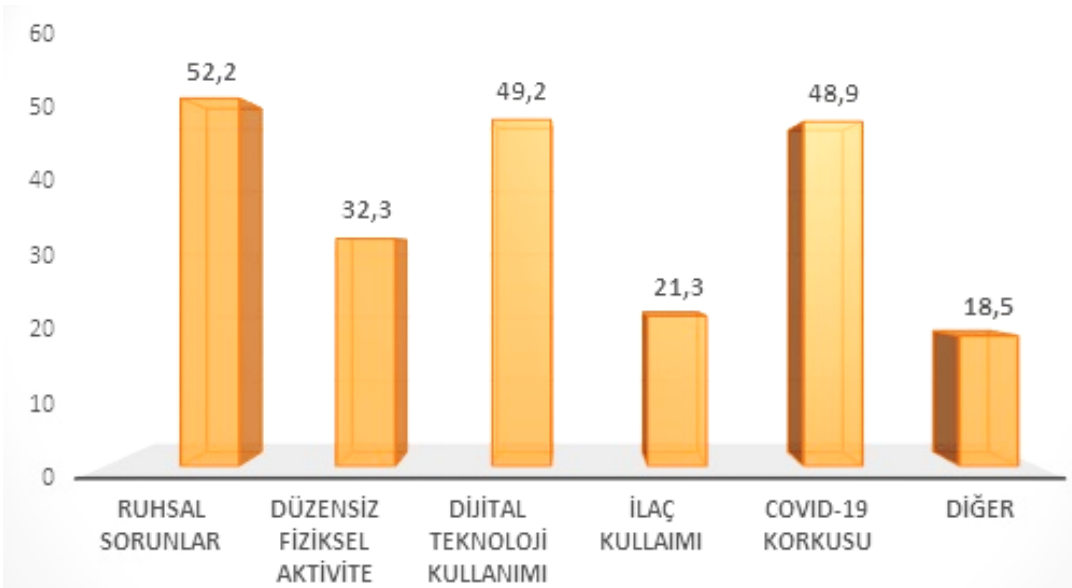
saptanmıştır. Katılımcıların pandemi sürecinde %60,5'inde stres, %45,1'inde iştah artışı, %31,6'sında depresyon ve %28,9'unda ise takıntı gibi ruhsal problemlere neden olduğu görüldü (Şekil 4). Bununla birlikte, katılımcıların %74,2'nin pandemi döneminde uyku kalitelerinin etkilendiğini düşünmekte idi. Uyuma ve uyanma saatleri değişenlerin oranının ise %79,9 olduğu saptandı. Ayrıca, katılımcıların uykuya dalma sürelerinin ortalama olarak 28 ± 14 dakika olduğu görüldü. Katılımcılara göre ruhsal sorunlar (%52,2), COVID-19 korkusu, dijital teknoloji kullanımı (%49) ve düzensiz fiziksel aktivite (%32,1) uyku kalitesini etkileyen önemli faktörlerdir (Şekil 5).



Şekil 3. Pandemi sürecinde fiziksel aktivite düzeyi



Şekil 4. Pandemi nedeniyle oluşan ruhsal sağlık sorunlarının dağılımı



Şekil 5. Pandemi sürecinde uyku problemlerine neden olan temel faktörler

Tartışma

Pandemi öncesi döneme göre pandemi sırasında ülkemizde evde karantina sürecinin toplumdaki bireylerin teknoloji kullanım alışkanlıkları, ruhsal sağlığı ve uyku kalitesi üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, pandemi sürecinde bireylerin gün içinde teknolojik cihaz kullanım sürelerinin arttığı, katılımcıların tamamına yakının sağlık sorunu yaşadığı özellikle stres başta olmak üzere önemli ruhsal sorunların ortaya çıktığı, yarısına yakın katılımcının ise fiziksel inaktif olduğu ve uyku kalitelerinin etkilendiği görüldü.

Pandemi sürecinde geniş kitlelere bilgi iletişim teknolojileri sayesinde salgın hakkında doğru bilginin ulaşılması ve paylaşılması sağlanmaktadır. COVID-19 pandemisi sürecinde, bireylerin hastalık semptomlarını öğrenmesi ve hastalığa karşı alınacak önlemler hakkında zamanında ve güvenilir bilgiye erişmesi oldukça önemlidir. Günümüzdeki bireyler bu bilgilere ulaşmak amacıyla teknolojik cihazları kullanarak sosyal medya araçlarını yaygın olarak kullanma eğilimindedirler (12). Bu dönemde günün tamamını evde geçiren bireyler sosyalleşme ihtiyacını gidermek, hastalık hakkında bilgiye erişmek ve artan zamanını harcamak amacıyla interneti ve sosyal medya ağlarını yoğun olarak kullanmaktadır (13-15). Bu dönemde çocuklar ve gençler, tabletler, akıllı telefonlar, masaüstü bilgisayarlar ve televizyonlar gibi ekranların önünde aşırı zaman geçirmeye açık hale gelmektedirler. Diğer taraftan pandemi sürecinde yaşanan stres ve kaygıyı azaltmak için televizyon izleme, dizi izleme, sosyal medya kullanımı, iletişim kurma ve video oyunları oynama gibi davranışlar sergilenmektedir (16).

Pandemi sürecinde teknolojik cihaz kullanımını ile ilgili yürütülen çalışmalar incelendiğinde, Çinde yapılan bir çalışmada COVID-19 pandemisi sürecinde katılımcıların %46,8'inin internet bağımlılığının arttığı rapor edilmiş. İnternet bağımlılığı prevalansının COVID-19 pandemisi öncesine göre %3,5 den %4,3'e çıkarak %23 arttığı bildirilmiştir (17). COVID-19'a ilişkin haberleri günde bir veya iki kez takip edenlerin %60,8 ve üç veya daha fazla kez takip edenlerin ise %35 olduğu belirtilmiştir (18). Balhara ve ark.,(19) çalışmalarında katılımcıların %50,8'inin dijital oyun oynama davranışlarında artış olduğu rapor etmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada pandemi sürecinde televizyon, radyo, gazete, çevrimiçi web siteleri ve sosyal medya kullanımı süresinin günde en az 4 saat olduğu belirtilmiştir (20). Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer olarak Türk toplumunda da pandemi sürecinde gün içerisinde en çok artan teknolojik cihazların akıllı telefon, dizüstü bilgisayar ve televizyon olduğu görüldü. Çalışmamızda bu teknolojik cihazların kullanım sıklığındaki artışın hastalıkla ilgili gelişmeleri ve gündemi takip etme, zaman geçirmek amacıyla film ve dizi izleme ve çevrimiçi oyun oynama gibi nedenlerden kaynaklandığı görülmüştür. Gün içerisinde bu teknolojik cihazlara ayrılan sürenin ortalama olarak 6,23 saat olduğu görülmüştür. Çalışmamızda akıllı telefon kullanımının diğer teknolojik cihazlara göre daha fazla artmasının temel nedeninin günümüz teknoloji çağı olması ve buna ayak uydurma isteğinin oluşması, erişiminin maliyet açısından daha erişilebilir olması, istenilen her şeye bir dokunuşla ulaşılması,

iletişim aracı olması, fotoğraf-video çekme, Instagram, Facebook, Whatsapp vb. uygulamalara erişimin daha kolay olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca, çalışmamızda katılımcıların pandemi dönemindeki teknolojik cihaz kullanım süresinin pandemi öncesine göre yaklaşık olarak 2 kat artmasının kişilerin sosyal izolasyon nedeniyle zamanını evde geçirmesi, işyerlerinin kapanması veya evde çalışma sistemine geçilmesi, uygulanan sokağa çıkma yasağından dolayı sınırlı etkinlik ve sosyalleşme olanaklarının olması olarak sayabiliriz. Buna bağlı olarak televizyon kanalları ve internet destekli siteler aracılığıyla bilgi almak, uygulamalar sayesinde mesajlaşma ve sesli sohbetle iletişim kurup sosyalleşip eğlenmek gibi temel ihtiyaçların karşılanması, eğitimin devamını sağlamak için çeşitli uygulamaların, televizyon kanallarının ve üniversitelere ait eğitim platformlarının kullanımının artması olarak düşünmekteyiz. Özellikle pandemi süreci eğitim kurumlarında farklılaşmaların yaşanmasını zorunlu kılmıştır. Sosyal izolasyon ve karantina gibi önlemlerin uygulanmasını gerekli kılan bu olağanüstü durumda eğitim kurumlarında uygulanan alternatif yollardan biri olursak uzaktan eğitim uygulamaları olmuştur(21). Uzaktan eğitim; zamanın ve mekânın sınırlarını ortadan kaldırarak, bireylerin kendi öğrenme hızlarında ilerlemesini destekleyen eğitimlerin, eğitim materyallerinin ve kaynaklarının elektronik ortamda katılımcılara sunulduğu etkili bir yöntem olarak tanımlanmaktadır(22). Pandemi sürecinde ülkemizde tüm eğitim kurumlarında 16 Mart 2020 tarihinden itibaren öncelikle üç haftalık ara verilmiş, ilk ve orta dereceli okullarda eğitime ikinci haftadan itibaren uzaktan eğitimle devam edilmiştir (23). Fakat salgının artmasından dolayı alınan kararların ardından bahar dönemi boyunca örgün eğitimden tamamen vazgeçilmiş ve tüm dönem uzaktan eğitimle devam edilmesine karar verilmiştir. Bu karar ile yükseköğretim kurumları da eğitimlerine uzaktan eğitimle devam etmiştir. Üniversiteler tüm dersleri uzaktan eğitim yöntemiyle sürdürmeye başlamışlardır (21, 24). Uzaktan eğitim modeli alternatif eğitim modeli geliştirilmesi açısından pandeminin nadir faydalarından olarak kabul edilebilir. Fakat uzun süreler bilgisayar başında geçirilen süreler bireylerin fiziksel ve ruhsal sağlığı açısından sorunlar ortaya çıkarma potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle pandemi sürecinde bireylerin teknolojik cihaza maruziyeti artırdığını düşünmekteyiz. Pandemi dönemde bireylerin virüse yakalanma korkusuna ek olarak, virüsün yayılmasını kontrol altına almak amacıyla uygulanan kısıtlamalar, bireylerin rutin yaşamlarında büyük değişikliklere neden olmuştur. Yaşanan bu değişikliklerle birlikte salgın ile ortaya çıkan belirsizlik, korku, kafa karışıklığı, panik gibi duyguların bireylerde anksiyete, depresyon ve uyku bozukluklarına neden olduğu belirtilmektedir (13, 25). Özellikle olgu sayılarındaki artışın devamlılığı, etkin tedavinin henüz belirlenmemiş olması ve karantina süreçlerinin bireylerde ciddi ruh sağlığı sorunlarına yol açtığı düşünülmektedir (26, 27). Literatür, bireylerde sağlık kaygısının, mali kaygıların, depresif belirtilerin ve stresin arttığını göstermektedir (28, 29). COVID-19 sebebiyle karantina sürecinde kalan bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, evde kalmanın sağlık ve

finansal kaygıları, depresif belirtileri ve stresi arttırdığı rapor edilmiştir (28, 30). Krings ve ark., (31) evde kalmak zorunda olan bireylerde hastalıktan kaynaklanan korku, geleceğe dair belirsizlik, finansal güvensizlik, stres ve endişe düzeyinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Daha önceki pandemilerde bireylerin stres, anksiyete ve depresyon düzeylerinde yüksek oranda artış olduğu rapor edilmektedir. Benzer şekilde COVID-19 salgınında da bireylerin depresyon düzeylerinde yüksek bir artış olduğu belirlenmiştir (32). Çalışmamızda katılımcıların %92,8'nin sağlık durumlarının kötü yönde etkilendiği ve bireylerin %60,5'te stres, %45,1'de iştah artışı, %31,6'da depresyon gibi ruhsal sorunlar yaşadıklarını bildirmişlerdir. Bu sorunları iletişim eksikliği, ölüm korkusu, fiziksel inaktivite, işini kaybetme, ekonomik zorluk, yakınına kaybetme korkusu, belirsizlik gibi etkenlerin tetiklediğini düşünebiliriz. En çok da geleceğin öngörülemezliği ve bu belirsizlik toplumda en önemli stres kaynağı olduğu düşünülebilir. Uyku sağlıklı bir yaşam için en önemli bileşendir. Uyku kalitesi, kişinin bilişsel, fiziksel ve sosyal yaşamını etkileyen faktörlerden biridir. Uyku kalitesini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Pandemi sırasında ortaya çıkan yeni yaşam tarzı ve salgını kontrol altına almak için alınan önlemlerin uyku kalitesi üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Sürecin yol açtığı belirsizliğe tahammülsüzlükle birlikte işleyen bu bilişsel süreçler, bireylerin sürekli sosyal platformları takibi ve elde edilen bilgilerin bilişsel yapıda sürekli olarak işlenmesi yoluyla uyku-uyanıklık düzeylerinin bozulmasına ve depresyon gibi ruh sağlığı sorunları yaşamalarına neden olabilmektedir (27, 33). Bireylerin kaygı düzeyleri uyku alışkanlıkları ile ilişkilendirilmektedir. Kaygı düzeyi yüksek olan bireylerin uyku düzenleri (geç uyuma, erken kalkma, az uyku, uykuya dalma süresinde artış vb.) bozulmaktadır (34). Pandemi döneminde yapılan çalışmalarda uyku düzeni bozulan ve uyumakta güçlük çeken bireylerin mevcut uyku sorunlarının kaygıdan kaynaklandığı görülmektedir (35-37). Çıtak ve Pekdemir (38) çalışmalarında, katılımcıların büyük bir kısmının yüksek kaygı düzeyine sahip olduğu ve bireylerin uyku alışkanlıklarının değiştiği ve uyumakta güçlük çektiklerini bildirmişlerdir. Uyku saatinin değişikliği, gündüz aktivitelerinin azalması, internet kullanımının artması bunun nedenleri olarak sıralanabilir. Yaşanan stresin ve yaşam tarzı değişikliğinin uyku kalitesini olumsuz etkilediğini söylemek mümkündür. COVID-19 pandemisi sırasında yaşanan stresin de uyku kalitesi ve uykusuzluk şiddeti üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir (36). Sünbül ve ark., (39) çalışmalarında katılımcıların pandemiden önce ortalama uyku sürelerinin 6,8 saat iken, pandemi sürecinde ortalama uyku sürelerinin 5,9 saate düştüğü ve katılımcıların %24,5'nün uyku süresinin kıaldığı, %37,7 bireyin uykusuzluk şikayeti pandemi döneminde başladığını bildirmişlerdir. Ayrıca, katılımcıların %90'nunun uykuya dalmada güçlük çektiği belirtilmiştir. Cellini ve ark., (40) çalışmalarında pandemi sürecinde uyku yapısını, zaman algısını ve elektronik cihaz kullanımını değerlendirmiş ve yatmadan önce sosyal medya kullanımında artış olduğunu bildirmişlerdir. İnsanların daha geç saatlerde yattıklarını, daha geç saat-

lerde kalktıklarını ve yatakta daha çok vakit geçirdiklerini, dolayısıyla uyku kalitesinin kötü yönde etkilendiğini rapor etmişlerdir. Alp ve ark., (41) çalışmalarında COVID-19 pandemisi sırasında karantina tedbirlerinin uyku sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu rapor etmişlerdir. Katılımcılar uyku saatlerinin gecenin ileri saatlerine kaydığını, geç saatte uyanıklarını ve bireylerin %76,2'si uyku problemi yaşadığının farkında olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da literatüre benzer olarak, katılımcıların pandemi döneminde uyku kalitelerinin etkilendiğini düşünenlerin oranının %74,2 olduğu, uyuma ve uyanma saatleri değişenlerin oranının ise %79,9 olduğu görülmüştür. Uyku kalitesindeki bozulmanın psikolojik sorunlar (anksiyete, depresyon, korku vb.), dijital teknoloji/sosyal medya kullanımındaki artış ve düzensiz fiziksel aktivite (evde kalma, dışarıya çok kısıtlı sürelerde çıkabilme, inaktif yaşam şekli vb.) gibi faktörler olduğu ileri sürülmüştür. Pandemi öncesinde ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada Türk toplumunda %21,8 oranında uyku kalitesinde bozulma, %34 oranında uykuya dalmada zorluk ve erken uyanma problemi olduğu rapor edilmiştir (42). Bu çalışma sonuçlarıyla çalışma sonuçlarımız karşılaştırıldığında pandemi sürecinin Türk toplumunda pandemi öncesi sürece göre iki kat daha fazla uyku sorunlarına neden olduğu aşıkardır. Fiziksel aktivitenin düşük olduğu bir yaşam tarzının sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Televizyon izleme, uzun süre oturma ve akıllı telefon kullanımı başta olmak üzere hareket-siz davranışlar, artan obezite, hipertansiyon ve tip 2 diyabet riski ile ilişkilidir. COVID-19 semptomları gösteren bireylerin çoğunluğu da diyabet (%10-20), hipertansiyon (%16,9), obezite ve kronik inflamasyon ve diğer metabolik hastalıklara (%53,7) sahiptir(43). Bulguroğlu ve ark., (44) çalışmalarında üniversite öğrencilerinin pandemi döneminde fiziksel aktivite düzeylerinin düşük olduğu, özellikle %30,7'sinin fiziksel inaktif olduklarını tespit etmişlerdir. Çalışmaya katılan 332 öğrencinin sadece %32,53'nün pande öncesinde düzenli fiziksel aktivite yaparken, pandemic dönemde bu öğrencilerin %94,4'ünün fiziksel aktivite düzeylerinin etkilendiğini bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada, katılımcıların %49,3'nün pandemi sürecinde düzenli fiziksel aktivite yaptığı, %50,7'nin ise yapmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, katılımcıların %67,9'nun pandemi sürecinde fiziksel aktivite düzeylerinin olumsuz yönde etkilendiğini belirtmişlerdir. Katılımcıların, pandemi sürecinde evlerinde yaptıkları fiziksel aktiviteler ise, %26,1'i yoga, %8,7'si pilates, %7,2'si fitness, %37,7'si mat egzersizleri, %18,8'i yürüyüş ve %1,4'ü ise dövüş sporu olduğu saptanmıştır(45). Çalışmamızda da literature benzer olarak, pandemi döneminde evinde sedanter şekilde vakit geçirenlerin oranı %46,3 olduğu görülmüştür. Katılımcıların ev içinde fiziksel aktivitelerini arttırmak için, %22,4'ünün evde düzenli egzersiz yaptığı, %29,5'inin ev içinde yürüyüş yaptığı, %15,5'inin kısa süreli dışarı çıkıp yürüyüş yaptığı görülmüştür.

Sonuç

Çalışma sonuçlarına göre katılımcıların salgın sürecinde en fazla kullandıkları teknolojik cihazın akıllı telefon olduğu ve

pandemi döneminde teknolojik cihaz kullanım süresinin yaklaşık olarak iki kat arttığı görüldü. Ayrıca, katılımcıların tamamına yakının sağlık sorunu yaşadığı özellikle stres başta olmak üzere önemli ruhsal sorunların ortaya çıktığı, yarısına yakın katılımcının ise fiziksel inaktif olduğu ve uyku kalitelerinin etkilendiği görüldü.

Etik onam: Çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30/12/2020 tarih ve 169760 sayılı yazı ile onayı alınarak ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Yazar Katkıları:

Konsept: R.M., Z.Y., E.K., F.Ö.

Literatür Tarama: R.M., Z.Y., M.T., R.Ö., Y.T., Ş.U.

Tasarım: R.M., Z.Y., E.K., F.Ö., M.T., R.Ö.

Veri toplama: E.K., F.Ö., M.T., R.Ö., Y.T., Ş.U., D.B., H.D.

Analiz ve yorum: R.M., Z.Y.

Makale yazımı: R.M., Z.Y., M.T., R.Ö., Y.T., Ş.U.

Eleştirel incelenmesi: R. M., Z.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.


Kaynaklar

1. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 86. 2020.
2. Özçakmak S, Işıl V. Covid-19 salgınının yayılmasını önleyici hijyen uygulamaları. Akademik Gıda. 2020;18(4):433-41.
3. Taylor S. The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease: Cambridge Scholars Publishing; 2019.
4. Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. Public health. 2017;152:157-71.
5. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. The lancet. 2020;395(10227):912-20.
6. Kocabaş A. COVID-19 pandemisi ve sağlığın sosyal bileşenleri. Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi. 2020.
7. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styr R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. Emerging infectious diseases. 2004;10(7):1206.
8. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies. 2005;18(1):39-42.
9. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. International journal of environmental research and public health. 2020;17(5):1729.
10. Chao M, Xue D, Liu T, Yang H, Hall BJ. Media use and acute psychological outcomes during COVID-19 outbreak in China. Journal of Anxiety Disorders. 2020;74:102248.
11. Mustafaoglu R, Zirek E, Yasaci Z, Razak Özdiñler A. The negative effects of digital technology usage on children's development and health. Addicta: the Turkish Journal on addictions. 2018;5(2):13-21.
12. Bastani P, Bahrami MA. COVID-19 related misinformation on social media: A Qualitative Study from Iran. Journal of medical Internet research. 2020.
13. Garcia-Priego BA, Triana-Romero A, Pinto-Galvez SM, Duran-Ramos C, Salas-Nolasco O, Reyes MM, et al. Anxiety, depression, attitudes, and internet addiction during the initial phase of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic: A cross-sectional study in Mexico. MedRxiv. 2020.05.10.20095844
14. Kouzy R, Abi Jaoude J, Kraitem A, El Alam MB, Karam B, Adib E, et al. Coronavirus goes viral: quantifying the COVID-19 misinformation epidemic on Twitter. Cureus. 2020;12(3),1863-4.
15. Dikmen M. COVID-19 pandemisinde üniversite öğrencilerinin depresyon düzeyleri ile sosyal medya bağımlılıkları arasındaki ilişki: Bir Yapısal Eşitlik Modeli. Bağımlılık Dergisi, 2021;22(1), 20-30.
16. Gökler ME, Turan Ş. COVID-19 pandemisi sürecinde problemler teknoloji kullanımı. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2020;5:108-14.
17. Sun Y, Li Y, Bao Y, Meng S, Sun Y, Schumann G, et al. Brief report: increased addictive internet and substance use behavior during the COVID-19 pandemic in China. The American Journal on Addictions. 2020;29(4):268-70.
18. Bozdağ F. Pandemi sürecinde psikolojik sağlamlık. Electronic Turkish Studies. 2020;15(6),247-257.
19. Balhara YPS, Kattula D, Singh S, Chukkali S, Bhargava R. Impact of lockdown following COVID-19 on the gaming behavior of college students. Indian journal of public health. 2020;64(6):172 -S176.
20. Yao H. The more exposure to media information about COVID-19, the more distressed you will feel. Brain, behavior, and immunity. 2020;87:167-169.
21. Kahraman ME. COVID-19 salgınının uygulamalı derslere etkisi ve bu derslerin uzaktan eğitimle yürütülmesi: Temel tasarım dersi örneği. Medeniyet Sanat Dergisi. 2020;6(1):44-56.
22. Telli SG, Altun D. Koronavirüs ve çevrimiçi (online) eğitimin önlenemeyen yükselişi. Üniversite Araştırmaları Dergisi. 2020;3(1):25-34.
23. Baysal EA, Gürbüz O, Ergun M, Yurtseven R. Ortaöğretimde uzaktan eğitim aracı olarak EBA ve EBA TV kullanımına ilişkin öğrenci, öğretmen ve veli görüşleri. Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2022;24(1):82-96.
24. Ozkaya G, Aydın MO. Transition to web-based asynchronous education in biostatistics education during the Covid-19 Pandemic: A Case of Bursa Uludag University. International Journal of Current Medical and Biological Sciences. 2022;2(2):103-10.
25. Fardin MA. COVID-19 and anxiety: A review of psychological impacts of infectious disease outbreaks. Archives of clinical infectious diseases. 2020;(15):e102779.
26. Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, Mao Y, Chen S, et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. Plos one. 2020;15(4):e0231924.
27. Kwok KO, Li KK, Chan HH, Yi YY, Tang A, Wei WI, et al. Community responses during the early phase of the COVID-19 epidemic in Hong Kong: risk perception, information exposure and preventive measures. MedRxiv. 2020;26(7), 1575
28. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoia-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. Cadernos de saude publica. 2020;36:e00054020.

29. Parmet WE, Sinha MS. Covid-19—the law and limits of quarantine. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):e28.
30. Tull MT, Edmonds KA, Scamaldo KM, Richmond JR, Rose JP, Gratz KL. Psychological outcomes associated with stay-at-home orders and the perceived impact of COVID-19 on daily life. *Psychiatry research*. 2020;289:113098.
31. Krings A, Heeren A, Fontaine P, Blairy S. Attentional biases in depression: Relation to disorder severity, rumination, and anhedonia. *Comprehensive psychiatry*. 2020;100:152173.
32. Newby JM, O'Moore K, Tang S, Christensen H, Faasse K. Acute mental health responses during the COVID-19 pandemic in Australia. *PloS one*. 2020;15(7):e0236562.
33. Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*. 2017;27(14):R713-R5.
34. Çimen İD, Çetin E, Fındık H, Memik NÇ. Pandemi döneminde çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuklarda uyku bozukluğu ve ilişkili faktörler. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2023;10:26-35
35. Zhang C, Yang L, Liu S, Ma S, Wang Y, Cai Z, et al. Survey of insomnia and related social psychological factors among medical staff involved in the 2019 novel coronavirus disease outbreak. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:306.
36. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry research*. 2020;288:112954.
37. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep medicine*. 2020. 70:124.
38. ÇITAK Ş, Pekdemir Ü. An analysis on sleep habits and generalized anxiety levels of individuals during the COVID-19 pandemic. *Journal of Family Counseling and Education*. 2020;5(1):60-73.
39. Sünbül EA, Karaci R, Domaç FM. A reason for admission to the sleep outpatient clinic during COVID-19 Pandemic: Insomnia. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*.22(Special Issue):29-33.
40. Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *Journal of Sleep Research*. 2020;29(4):e13074.
41. Alp Sİ, Deveci M, Erdal B, Akalın RB, Terzi D. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVİD 19) döneminde üniversite öğrencilerinde uyku kalitesi ve insomni şiddeti. *Namık Kemal Tıp Dergisi*.2020; 8(3):288-95.
42. Demir AU, Ardic S, Firat H, Karadeniz D, Aksu M, Ucar ZZ, et al. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. *Sleep and Biological Rhythms*. 2015;13(4):298-308.
43. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, Liang H-r, Chen Z-s, Li Y-m, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5);14;55(5):2000547.
44. Bulguroğlu Hİ, Bulguroğlu M, Özaslan A. Covid-19 pandemi sürecinde üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite, yaşam kalitesi ve depresyon seviyelerinin incelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;12(2):306-11.
45. Ciddi PK, Yazgan E. Covid-19 salgınında sosyal izolasyon sırasında fiziksel aktivite durumunun yaşam kalitesi üzerine etkisi. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2020;19(37):262-79.

Prevalence Of Pathologies Caused By Mandibular Third Molar Tooth Positions

Mandibular Üçüncü Molar Diş Pozisyonlarının Oluşturduğu Patolojilerin Prevelansı

Muhammet Bahattin BİNGÜL¹ 

¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Harran University, Faculty of Dentistry, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the pathologies caused by mandibular impacted third molars in individuals living in the Şanlıurfa region.

Materials and Methods: In this retrospective study conducted at Harran University Faculty of Dentistry between 2018 and 2020, panoramic radiographs of 904 patients (525 females, 379 males) were analyzed. The prevalence, impaction and position of third molars, conditions and pathologies related to these teeth were evaluated.

Results: 1664 mandibular third molars of 904 patients were analyzed. When the distribution by gender is examined, 42.79% are men and 57.21% are women. In terms of mandibular third molar position, 60.34% of the teeth are vertical. In terms of mandibular third molar eruption level, 61.39% of the teeth are at level A. When we look at pathologies based on teeth, there is 16.81% caries.

Conclusions: While third molars may remain without any symptoms for a long period of life, they may cause caries, cysts and bone loss in adjacent teeth. Tooth extraction may be recommended prophylactically to prevent third molar teeth from causing greater pathology in later ages.

Key Words: Mandibular third molar, Pathology, Prevalence

Öz (Türkçe özet eklenecek)

Amaç: Bu çalışmada Şanlıurfa bölgesinde yaşayan bireylerin mandibular gömülü üçüncü molar dişlerin meydana getirdiği patolojilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışmada; 2018 ve 2020 yılları arasında Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne, çeşitli sebeplerle başvuran 904 hastanın (525 kadın, 379 erkek) panoramik radyografileri incelenmiştir. Üçüncü molar diş prevelansı, gömüklük durumu ve pozisyonu, bu dişlerle ilgili durumlar ve patolojiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada 904 hastanın 1664 tane mandibular üçüncü molar dişi incelenmiştir. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde %42,79'u erkek ve %57,21'i ise kadındır. Mandibular üçüncü molar konumu bakımından dişlerin %60,34'ü vertikaldir. Mandibular üçüncü molar sürme seviyesi bakımından dişlerin %61,39'u A seviyesindedir. Diş bazında komplikasyona bakıldığında ise %16,81 oranında çürük bulunmaktadır.

Sonuç: Üçüncü molar dişler yaşamın uzun bir döneminde herhangi bir semptom vermeden kalabilirdiği gibi komşu dişlerde çürük, kist ve kemik kaybına yol açabilir. Üçüncü molar dişlerin ilerleyen yaşlarda daha büyük bir patolojiye sebebiyet vermemesi adına diş çekimi profilaktik olarak önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Mandibular üçüncü molar, Patoloji, Prevelans

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Muhammet Bahattin BİNGÜL
Harran University, Dentistry Faculty, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, 63300 Haliliye/Şanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: bahattinbingul@gmail.com.

Received / Geliş tarihi: 06.10.2023

Accepted / Kabul tarihi: 18.11.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1372174

Introduction

Mandibular third molars are the last teeth to erupt in the mandible, usually in the twenties (1,2). These teeth may erupt partially or remain completely impacted (3). Mandibular third molars have the highest impacted rate among all teeth. This rate is affected by demographic data as well as local and systemic factors (1). They may remain in the mouth for a long time without any symptoms and may cause infection, caries, cystic and tumoral formations (4). Treatment of third molars is difficult due to their location and different canal anatomies. Therefore, age, systemic status and oral hygiene must be evaluated in patients with mandibular third molars who are planned for treatment (5,6).

Panoramic radiographs are the most commonly used imaging technique to evaluate the pathologies that may be caused by impacted third molars. The low radiation dose in panoramic radiographs is an advantage for patients (7). Therefore, it has been preferred by most researchers (8,9).

In the literature, there are many studies showing third molars among the causes of caries of mandibular second molars (10,11). It has also been reported that impacted third molars predispose the second molar to periodontal problems (12).

The aim of this study was to evaluate the pathologies caused by mandibular impacted third molar positions.

Materials and Methods

The ethics committee approval of the study was obtained from Harran University Clinical Research Ethics Committee with the ethics committee decision dated 26/12/2022 and numbered HRU/22.25.24. This study, in which panoramic X-rays were evaluated, was conducted on 904 patients who applied to Harran University Faculty of Dentistry, Department of Oral, Dental and Maxillofacial Surgery between 2018 and 2020. The panoramic X-rays were obtained with the Vatech PCH-2500 Digital Panoramic Imaging System (Gyeonggi-do, South Korea 65-90 kVp and 2.8 mm total aluminum filtering at 10 mA). It was ensured that at least one mandibular third molar was present in the x-rays examined. The inclusion criteria were third molars that had completed root development and the absence of missing teeth in the jaw in which these teeth were located, as well as clear radiographs.

Data from patients with syndromes, hereditary disorders, ongoing root development or missing teeth other than third molars for any other reason were excluded from the study.

Panoramic radiographs of the mandibular third molars were analyzed considering their anatomical position, Winter and Pell-Gregory classification. When evaluating the impacted third molars according to the Pell-Gregory classification; A if the third molar and the second molar were at the same level, B if the second molar was higher than the

occlusal plane of the third molar, and B if the third molar was higher than the enamel cementum level of the second molar.

Statistical Analysis

The data of this study were evaluated with the licensed IBM SPSS 21 package program. Chi-Square analysis was used to evaluate the relationships between groups of nominal variables. In 2x2 tables, Fisher's Exact Test was used in cases where the expected values in the cells did not have sufficient volume, and in RxC tables, Pearson Chi-Square analysis was performed with the help of Monte Carlo Simulation. When evaluating the results, 0.05 was used as the significance level. $p < 0.05$ indicates that there is a significant relationship and $p > 0.05$ indicates that there is no significant relationship.

Results

In this study, 1664 mandibular third molars were evaluated in panoramic radiographs of 904 patients. Of the patients examined, 379 were male and 525 were female. When evaluated according to gender, 41.92% were male and 58.08% were female (Table 1). The age of the patients ranged between 10 and 86 years (Table 2 and Table 3). Of the mandibular third molars examined, 171 were in horizontal, 384 in mesioangular, 1091 in vertical, 3 in buccolingual and 2 in distoangular position (Table 4). When the eruption levels of the mandibular third molars were evaluated, 1110 were in Class A, 195 in Class B and 359 in Class C (Table 5). In terms of mandibular third molar position, 60.34% of the teeth were vertical and 61.39% were in Class A.

There was a statistically significant relationship between pathologies and gender ($p < 0.05$). While 51.97% of those with caries, 52.94% of those with cystic formation and 39.65% of those without pathologies were male; 48.03% of those with caries, 100% of those with bone loss, 47.06% of those with cystic formation and 60.35% of those without pathologies were female (Table 1).

There is a statistically significant relationship between pathologies and mandibular third molar position ($p < 0.05$). The mandibular third molar position was vertical in 48.36% of those with caries, 44.12% of those with cystic formation and 63.28% of those without pathologies, while the mandibular third molar position was distoangular in 2.94% of those with cystic formation and 0.07% of those without pathologies (Table 3).

There is a statistically significant relationship between pathologies and mandibular third molar eruption level ($p < 0.05$). While 62.83% of those with caries, 41.18% of those with cystic formation and 61.65% of those without pathologies had mandibular third molar eruption level A; 17.11% of those with caries, 8.82% of those with cystic formation and 9.54% of those without pathologies had mandibular third molar eruption level B.

Table 1. Results of the Analysis on the Relationship between Pathologies and Gender

Gender		Pathologies										Chi-Square Test	
		Caries		Bone Loss		Cystic Formation		None		Total		Chi-Square	p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Male		79	51,97	0	0	9	52,94	291	39,65	379	41,92	*	0,015
Female		73	48,03	1	100	8	47,06	443	60,35	525	58,08		
Total		152	100	1	100	17	100	734	100	904	100		

Table 2. Distribution of Pathologies in Terms of Age Values

Pathologies		Age					
		n	Mean	Median	Min	Max	Sd
	Caries	152	31,45	29	15	63	10,39
	Bone Loss	1	22	22	22	22	.
	Cystic Formation	17	35,65	34	15	64	15,23
	None	734	30,9	27	10	86	12,44
	Total	904	31,07	27,5	10	86	12,18

Table 3. Result of the Analysis on the Relationship between Age Values and Pathologies

Pathologies		Age group								Chi-Square Test	
		≤29		30-39 age		40 ≤		Total		Chi-Square	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
	Caries	80	15,78	42	20,1	30	15,96	152	16,81	*	0,302
	Bone Loss	1	0,2	0	0	0	0	1	0,11		
	Cystic Formation	7	1,38	3	1,44	7	3,72	17	1,88		
	None	419	82,64	164	78,47	151	80,32	734	81,19		
	Total	507	100	209	100	188	100	904	100		

Table 4. Results of the Analysis on the Relationship Between Pathologies and Mandibular Third Molar Position

Mandibular Third Molar Position		Pathologies										Chi-Square Test	
		Caries		Bone loss		Cystic Formation		None		Total		Chi-Square	p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
	Bukkolingual	0	0	0	0	1	2,94	2	0,14	3	0,17	*	0,007
	Distoanguler	0	0	0	0	1	2,94	1	0,07	2	0,11		
	Horizontal	41	13,49	0	0	4	11,76	126	8,58	171	9,46		
	Mezioanguler	88	28,95	1	50	8	23,53	287	19,55	384	21,24		
	Vertikal	147	48,36	0	0	15	44,12	929	63,28	1091	60,34		
	Other	1	0,33	0	0	3	8,82	9	0,61	13	0,72		
	None	27	8,88	1	50	2	5,88	114	7,77	144	7,96		
	Total	304	100	2	100	34	100	1468	100	1808	100		

Table 5. The Result of the Analysis on the Relationship Between Pathologies and Mandibular Third Molar Erosion Level

Mandibular Third Molar Level		Pathologies										Chi-Square Test	
		Caries		Bone Loss		Cystic Formation		None		Total		Chi-Square	p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
	A	191	62,83	0	0	14	41,18	905	61,65	1110	61,39	*	0,001
	B	52	17,11	0	0	3	8,82	140	9,54	195	10,79		
	C	34	11,18	1	50	15	44,12	309	21,05	359	19,86		
	None	27	8,88	1	50	2	5,88	114	7,77	144	7,96		
	Total	304	100	2	100	34	100	1468	100	1808	100		

Discussion

Third molars can cause caries, cysts and periodontal loss in the teeth and structures they come into contact with. Therefore, it is important to know the impacted status and position of the third molars and their level in the mouth. These data are important for the prognosis of third molars (13). Extraction of third molars without any pathology is defined as prophylactic tooth extraction. Some researchers advocate prophylactic extraction of impacted third molars because of the possibility of causing pathology such as caries,

cysts and periodontal disorders (8,14). There are also researchers who think that prophylactic extraction of impacted third molars is exaggerated. They stated that pathologies such as nerve damage, jaw fractures, and adjacent tooth injury should be kept in mind after such operations (8). Winter and Pell-Gregory classifications used to evaluate the position and eruption levels of third molars are the methods used by most researchers (13). In this study, we aimed

to examine the pathologies caused by mandibular third molars with panoramic radiographs.

Most literatures have reported that impacted teeth are more common in females than males (15). In our study, 58.08% were female and 41.92% were male. The higher incidence of impacted teeth in females can be explained by the insufficient size of their jaws. We can also think that this difference is due to the variability between the growth ages of men and women. In other words, in women, the eruption of third molars continues when growth-development ends, while in men, there is more space for third molars because bone growth continues at the time of eruption of third molars. However, there are also studies in the literature reporting that there is no statistical difference between the sexes (16).

In a study by Çimen et al., it was found that the teeth that caused the most bone loss were semi-implanted teeth (17). It is difficult to provide the desired oral hygiene in posterior areas. Therefore, there is a high likelihood of bone loss in second molars and third molars due to plaque accumulation and periodontal problems (18). In a study conducted by Nunn et al. on 416 patients, it was reported that third molars increased the risk of pathology in second molars in older men (19). In our study, we found that the development of pathology was most common in individuals under the age of 29. The fact that bone loss is more common at early ages may be explained by the fact that third molars are present in the mouth at these ages and these teeth are extracted in later periods.

In a study by Moss et al. evaluating 818 patients, they reported that 28% of the patients examined had caries associated with the third molar tooth (20). In the literature, it has been reported that a large proportion of third molars may have caries originating from the adjacent second molars (11,21). Most researchers have evaluated the risk of caries formation in the third molar position and reported that the frequency of caries formation is high in third molars in the mesioangular position (2,11). In a study, it was reported that third molars in the mesioangular position had a higher risk of caries formation in the adjacent tooth compared to teeth in other positions (22). In addition, it has been reported in the literature that third molars in the mesioangular and horizontal positions cause more bone loss in adjacent teeth in other positions (3,21). In our study, the highest caries incidence rate was in the vertical position with a rate of 48.36% and the mesioangular position was in the second place with a rate of 28.95%. In addition, 62.83% of those with caries in our study had mandibular third molar eruption level A. This discrepancy with the literature may be related to the patient's oral hygiene and habits, cultural differences, socioeconomic status of the patient and the diagnostic methods used.

Sumer et al. argued in a study that third molars may have a high rate of pathologic changes in the absence of a pathologic symptom and therefore extraction decision may be

made for these teeth (23). In another study in the literature, it was stated that two percent of third molars may cause pathologies such as cysts and these are mostly seen in the mandible (24). Patil et al. reported a low incidence of cysts and tumors in their study of 5486 third molars. In our study, the incidence of pathologies such as cysts associated with third molars was found to be 1.88%, which is consistent with the literature. Cystic formations were mostly associated with vertically positioned third molars with a rate of 44.12%. The level of the third molars with the same rate was C. Although the likelihood of pathology development is not high; it is recommended to extract third molars at an early age (25).

Conclusion

Third molars may remain asymptomatic for a long period of life or may cause caries, cysts and bone loss in adjacent teeth. In order to prevent these pathologies in third molars, prophylactic extraction may be the right decision. Finally, extraction may be recommended prophylactically to prevent the third molars from causing a greater pathology at a later age.

Ethical Approval: The ethics committee approval of the study was obtained from Harran University Clinical Research Ethics Committee with the ethics committee decision dated 26/12/2022 and numbered HRU/22.25.24.

Author Contributions:

Concept: M.B.B.

Literature Review: M.B.B.

Design : M.B.B.

Data acquisition: M.B.B.

Analysis and interpretation: M.B.B.

Writing manuscript: M.B.B.

Critical revision of manuscript: M.B.B.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.






References

1. Altan A, Akbulut N. Does the Angulation of an Impacted Mandibular third Molar Affect the Prevalence of Preoperative Pathoses? J Dent Shiraz Univ Med Sci 2019;20:48-52.
2. Toedtling V, Coulthard P, Thackray G. Distal caries of the second molar in the presence of a mandibular third molar- a prevention protocol. Br Dent J 2016;221:297- 302.
3. Oening AC, Freire AR, Rossi AC, Prado FB, Caria PHF, Correr-Sobrinho L, et al. Resorptive potential of impacted mandibular third molars: 3D simulation by finite element analysis. Clin Oral Investig 2018;22:3195- 3203.
4. Etöz M, Şekerci AE, Şişman Y. Türk toplumunda üçüncü molar dişlerin retrospektif radyografik analizi. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2011;21:3;170-174.
5. Özeç İ, Hergüner Siso Ş, Taşdemir U, Ezirganlı Ş, Göktoğra G. Prevalence and factors affecting the formation of second molar distal caries in a Turkish population. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2009; 38: 1279–82.
6. Sağlam AA, Tüzüm MS. Clinical and radiologic investigation of the incidence, complications, and suitable removal times

- for fully impacted teeth in the Turkish population. Quintessence Int. 2003;34(1):53-9.
7. Flygare L, Ohman A. Preoperative imaging procedures for lower wisdom teeth removal. Clin Oral Investig. 2008; 12: 291-302.
 8. Polat HB, Ozan F, Kara I, Ozdemir H, Ay S. Prevalence of commonly found pathoses associated with mandibular impacted third molars based on panoramic radiographs in Turkish population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105(6): 41-7.
 9. Gomes AC, Vasconcelos BC, Silva ED, Caldas AF, Pita IC. Sensitivity and specificity of pantomography to predict inferior alveolar nerve damage during extraction of impacted lower third molars. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66: 256-59.
 10. Toedtling V, Coulthard P, Thackray G. Distal caries of the second molar in the presence of a mandibular third molar- a prevention protocol. Br Dent J 2016;221:297- 302
 11. Kang F, Huang C, Sah MK, Jiang B. Effect of Eruption Status of the Mandibular Third Molar on Distal Caries in the Adjacent Second Molar. J Oral Maxillofac Surg 2016;74:684-92.
 12. Passarelli PC, Lajolo C, Pasquantonio G, D'Amato G, Docimo R, Verdugo F, et al. Influence of mandibular third molar surgical extraction on the periodontal status of adjacent second molars. J Periodontol 2019;90:847- 55.
 13. Zafersoy S, Çelik I, Gungor K, Erten CH. Clinical and radiographical evaluation of mandibular and maxillary third molars. T Klin J Dental Sci. 2002; 8:75-9.
 14. Altan A, Soylu E. Mezioangular Alt Üçüncü Azı Dişlerinin Eğimi ile İkinci Molar Distal Çürük Varlığı Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Çalışma. Cumhuriyet Dent J. 2018;21:178-183.
 15. Göksu VC, Ersoy HE, Eberliköse H, Yücel E. Gömülü Mandibular Üçüncü Molar Diş Pozisyonlarının Demografik Olarak İncelenmesi: Retrospektif Çalışma. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 2021; 10(3): 165-171.
 16. Ayranci F OM, Sivrikaya EC, Rastgeldi ZO. Prevalence of Impacted Wisdom Teeth in Middle Black Sea Population. J Clin Exp Invest 2017;8:50-3.
 17. Çimen T, Çetin B, Yaşar F. Alt üçüncü molar dişlerin pozisyonlarının değerlendirilmesi ile retromolar bölgede gözlenen kemik rezorpsiyonunun araştırılması. Selcuk Dental Journal. 2019; 6(4): 82-87.
 18. Chou YU, Ho PS, Ho KY, Wang WC, Hu KF. Association between the eruption of the third molar and caries and periodontitis distal to the second molars in elderly patients. Kaohsiung J Med Sci 2017; 33: 246-251.
 19. Nunn ME, Fish MD, Garcia RI, Kaye EK, Figueroa R, Gohel A, et al. Retained asymptomatic third molars and risk for second molar pathology. J Dent Res 2013; 92(12):1095-1099.
 20. Moss KL, Beck JD, Mauriello SM, Offenbacher S, White RP. Third molar periodontal pathology and caries in senior adults. J Oral Maxillofac Surg 2017; 65: 103-108.
 21. Oğuz Y, Soydan SS, Onay EO, Cubuk S. Incidence of root canal treatment of second molars following adjacent impacted third molar extraction. J Dent Sci 2016;11:90-4.
 22. Allen RT, Witherow H, Collyer J, Roper-Hall R, Nazir MA, Mathew G. The mesioangular third molar--to extract or not to extract? Analysis of 776 consecutive third molars. Br Dent J 2009;206:586- 7.
 23. Sumer M, Yıldız L, Nal S, Sumer AP, Mısır F. Gömülü üçüncü molar dişlerin perikoronar dokularındaki patolojik değişiklikler. Ondokuz Mayıs Üniv Diş Hek Fak Derg 2006; 7: 195–198.
 24. Ventä I, Kylätie E, Hiltunen K. Pathology related to third molars in the elderly persons. Clin Oral Investig 2015; 19: 1785-1789.
 25. Karslıoğlu H, Sümer A (2019). Orta Yaş ve Üstü raporlarda Üçüncü Molar Dişlerin Değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 40(2), 97 - 102.

Comparison of Vitamin A and Vitamin D Levels of 0-36 Months Old Children, Who were Admitted to Pediatric Inpatient Clinic with Lower Respiratory Tract Infection and Healthy Children within the Same Age Group

Çocuk Servisinde Yatırılarak Tedavi Edilen Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanılı 0 – 36 Ay Arası Çocukların Vitamin A Ve Vitamin D Düzeylerinin Aynı Yaş Grubu Sağlıklı Çocuklar İle Karşılaştırılması

Harun ÇATAK¹ , Abdulrahman ÖZEL¹ , Övgü BÜKE¹ , Özlem BOSTAN GAYRET¹ , Meltem EROL¹ 

¹University of Health Sciences, Istanbul Bağcılar Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Istanbul, TÜRKİYE

Abstract

Background: Lower respiratory system infections are highly common in young children and may require inpatient treatment. Studies have shown that patients treated and followed up for lower respiratory system infections have low levels of vitamin A and Vitamin D. In our study, we aimed to determine whether the deficiencies of these vitamins are risk factors for the development of lower respiratory system infections by comparing the serum vitamin A and vitamin D levels of 0-36 months old patients with lower respiratory tract infection and healthy children.

Materials and Methods: The study included 82 children who applied to pediatric outpatient clinic between February 1st 2020 and June 30th 2020 with lower respiratory tract infection between the age 0-36 months. Blood samples were obtained after getting written consent from the families for determination of serum vitamin A and vitamin D levels. 58 healthy children who applied to the outpatient clinic for routine check-up were determined as the control group. Age, sex, height and weight of all children were recorded.

Results: The average vitamin D level of the lower respiratory tract infection group was 15.96±7.49ng/ml and those in the healthy group had average vitamin D levels of 32.19±14.27ng/ml, showing that the patient group had statistically significantly lower levels of vitamin D (p=0.0001). The median vitamin A level of those in the patient group was found to be 172 ng/ml (128-249), whereas those in the control group had median vitamin A levels of 263 ng/ml (222-312,5), which showed that patient group had statistically significantly low levels of vitamin A (p=0.0001). Our study showed that there is a positive statistically significant correlation between the vitamin D variable and the vitamin A variable (r=0.432, p=0.0001).

Conclusions: Our study is the first study in the literature in which vitamin A and vitamin D levels were compared together in children with Lower Respiratory Tract Infection (LRTI). Vitamin A and vitamin D levels are lower in children with LRTI than in healthy children and vitamin levels should be checked in such children.

Key Words: Lower Respiratory System Infection, Vitamin D, Vitamin A

Öz

Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonları özellikle küçük çocuklarda sık görülmekte olup aynı zamanda hastaneye yatırılarak tedaviyi gerektirmektedir. Çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalarda vitamin A ve D düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 0-36 ay grubu alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla takip edilen çocuklarda serum vitamin A ve serum vitamin D düzeylerinin saptanarak, aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması ve bu vitamin eksikliklerinin alt solunum yolu enfeksiyonu gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 01 Şubat 2020-30 Haziran 2020 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 0-36 ay arası alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen ve serum A ve D vitamin saptanması için kan alınan 82 çocuk çalışmaya alındı. Polikliniğe rutin kontrol için başvuran ve serum A ve D vitamin düzeyleri bakılan 58 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çocukların yaş, cinsiyet, boy ve kilo değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hasta grubunun vitamin D ortalaması 15,96±7,49ng/ml, kontrol grubunun vitamin D ortalaması 32,19±14,27 ng/ml olup istatistiksel olarak hasta grubunun vitamin D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Çalışmamıza katılan hasta grubunun vitamin A median değeri 172 ng/ml (128-249 IQR), kontrol grubunun vitamin A median değeri 263 ng/ml (222-312,5 IQR) olup istatistiksel olarak hasta grubunun vitamin A düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Çalışmamızda vitamin D değişkeni ile vitamin A değişkeni arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (r=0,432 p=0,0001).

Sonuç: Çalışmamız alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda vitamin A ve vitamin D düzeylerinin beraber karşılaştırıldığı literatürdeki tek çalışmadır. Alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda vitamin A ve vitamin D düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük görülmekte olup bu çocukların vitamin değerlerinin kontrol edilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, vitamin D, vitamin A

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Harun ÇATAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, PediatriKliniği, İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: drhcatak@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 21.07.2023

Accepted / Kabul tarihi: 13.11.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1327349

Introduction

Lower respiratory tract infections (LRTI) are common under the age of 5, and seen in approximately 120 million children worldwide, causing 1.8 million deaths per year (1). In developing countries, lower respiratory tract infections are the most common cause of death in children under five years of age. Respiratory syncytial virus (RSV) (15-20%) is the most common cause of pneumonia in patients under the age of five, whilst *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) (4-39%) is the leading cause in patients older than 5 years old. Other common causes of pneumoniae include parainfluenza virus (PIV), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), influenza virus and adenoviruses (2,3).

Vitamin D plays an important part in the bone metabolism. Beside being a hormone, it also has key roles in immunomodulation. Its most important effect is on calcium, phosphorus metabolism and bone mineralization. Moreover, in recent years, it has been found that vitamin D deficiency has impacts on common cancer types, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, infectious and autoimmune disease (4). Vitamin D is important for cellular and humoral immunity as well as lung function. Its relevance in severe lower respiratory system infections has been shown in the most recent studies (5,6).

Vitamin A deficiency is a major public health problem, affecting 190 million children under the age of 5 in low and middle income countries. Vitamin A deficiency predisposes children to many diseases, including respiratory diseases, diarrhea, measles and vision problems, and can lead to death. A review of forty-three randomized studies reported that giving vitamin A capsules to children aged 6 months to 5 years reduced the overall risk of death by 24%. Vitamins A and D are good antioxidants and they stabilize the structure of the cell membrane as well as provide resistance against lipid peroxidation (7). It is known that there is an imbalance between oxidant and antioxidant mechanisms in pneumonia. It is also important in defense against diarrhea and lower respiratory tract infections (8,9).

In our study, we aimed to determine the serum vitamin A and D levels in patients treated for lower respiratory tract infections between the ages of 0-36 months.

Materials and Methods

82 patients diagnosed with lower respiratory tract infection between the ages 0-36 months who were treated as inpatient between February and June 2020 at xxxxxxxxxx Hospital and 53 healthy children who had routine check-ups at the outpatient clinic were included. Ethical board approval was received from xxxxxxxxxx Hospital (February 2nd 2020, number: 2020.02.05.023). At the inpatient clinic, 3 ml blood sample was obtained from children who were being treated for lower respiratory tract infection with no history of chronic disease, between 08:30-10:00 a.m. Blood samples were then kept at -40°C. All of our patients were being treated for

their first lower respiratory tract infection and had no history of recurrence. Our patients were diagnosed with lower respiratory tract infection according to clinical findings, and bronchiolitis, viral, bacterial pneumonia were not differentiated. Vitamin A levels of the taken samples were measured using high-performance liquid chromatography colon Shimadzu 1c20 hplc device. Vitamin D levels were measured using chemiluminescence immunoassay method using Beckman Access 25(OH) Vitamin D total kit.

In this present study, vitamin D levels of lower than 20ng/mL were accepted as vitamin D deficiency (10). For vitamin A levels, lower than 200ng/mL were accepted as vitamin A deficiency (11). All of our patients had used or were currently using vitamin D at the prophylaxis dose (400 IU). Children with chronic diseases, cardiovascular diseases and neurodevelopmental delay and patients who received vitamin D at therapeutic doses or who received other multi-vitamin therapy were not included in our study.

All of the data were analyzed with using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 13.0 Statistical Software, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics, including the means and ranges, were calculated for numeric variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to identify deviations from normal distribution and appropriate tests were selected accordingly. Additionally, the Student's t-test was used to the compare numeric data with normal distribution. The Mann-Whitney U test was used to compare the numeric data without normal distribution. In the data, height, weight and vitamin D levels show normal distributions, whereas vitamin A value do not. Therefore, the median (25-75 IQR) value of vitamin A was used. Additionally, chi-squared tests were used to compare the categorical variables. and Pearson correlation test was used in order to determine the relation amongst the variables. A p value of less than 0.05 was considered to indicate a significant difference.

Results

The age of the patients were between 1 month and 35 months with an average of 7.66±7.69 months. The age of those in the control group were between 3 months and 34 months with an average of 9.93±6.47 months. The sex, height and weight percentile data are shown in table 1. There was no significant difference in age, sex, height and weight percentile between the study and the control groups.

In our study, we found the mean serum Vitamin D levels of the study group was 15.96±7.49ng/ml, while the mean of the control group was 32.19±14.27ng/ml. The vitamin D levels of the study group were found to be meaningfully low (p=0.0001).

The median Vitamin A level of the study group was 172 ng/ml (128-249 IQR), the median of the control group was 263 ng/ml (222-312.5 IQR). The vitamin A levels of the study group were found to be meaningfully low (p=0.0001) (Table 2).

In our study, we found a statistically significant positive correlation between the vitamin D and vitamin A levels ($r=0.432$, $p=0.0001$). There were no significant correlations found between age, weight percentile, height percentile and Vitamin D levels ($p>0.05$). There was statistically significant

positive correlation between vitamin A levels and age (months) ($r=0.355$, $p=0.0001$) while no such correlation was found between vitamin A levels and weight and height percentiles ($p>0.05$). (Table 3).

Table 1. Age, Sex and Percentile Data of the Study and Control Groups

Control Group			Study Group			p
Age (months)		9.93±6.47		7.66±7.69		0,069‡
Sex	Male	28 %52.83		54 %65.85		0.130+
	Female	25 %47.17		28 %34.15		
Weight Percentile		49.15±26.34		56.45±26.72		0.121*
Height Percentile		59.83±26.5		62.05±17.86		0.561*

*Independent t test ‡Mann Whitney U test +Chi-Squared test

Table 2. Comparison of the serum Vitamin A and Vitamin D Levels of the Study and Control Groups

	Control Group	Study Group	p‡
Vitamin D (ng/ml)	32.19±14.27	15.96±7.49	0,0001
Vitamin A (ng/ml)	263 (222-312.5 IQR)	172 (128-249 IQR)	0,0001

‡Mann Whitney U test

Table 3. Correlation between variables and Vitamin A and Vitamin D of the study group

		Vitamin D (ng/ml)	Vitamin A (ng/ml)
Vitamin D (ng/ml)	r		0.432
	p		0.0001
Vitamin A (ng/ml)	r	0.432	
	p	0.0001	
Age (months)	r	0.068	0.355
	p	0.431	0.0001
Weight Percentile	r	-0.113	-0.057
	p	0.189	0.507
Height Percentile	r	-0.070	0.152
	p	0.418	0.077
CRP	r	-0.078	-0.250
	p	0.485	0.024

Pearson Correlation Test

Discussion

Lower respiratory tract infections are commonly seen in pediatric patients under 5 years old and it is one of the main reasons for hospitalization and mortality in developing countries. It is estimated that 15.5% of child deaths worldwide are due to LRTIs. (12). Factors causing lower respiratory tract infections include young age (<1 years), low birth weight, prematurity, insufficient feeding, underlying diseases, no history of breastfeeding, low socioeconomic status, crowded living situations (large family, daycare etc.), no healthcare, age of the mother and the education of the mother, air pollution inside the house, smoking, insufficient immunization and vitamin D deficiency (13).

There are multiple studies in literature about the correlation between lower respiratory tract infections and vitamin D. (14-16). However, in our country, such research is low in number (17). Both pneumonia and vitamin D deficiency are common in children. Until recently, it was thought that vitamin D is mainly related to calcium and bone metabolism, but in recent years, there are many studies investigating the effects of vitamin D outside of bone metabolism. It is known

that vitamin D modulates the body's natural immune system and has a protective role against many diseases, including pneumonia. More respiratory infections have been reported during the winter months, when vitamin D production is lowest. (15). Certain studies show that epithelial cells of the respiratory system can synthesize active vitamin D and this vitamin D play an important part in the production of antimicrobial peptides (cathelicidin and defensin) (18-20). Cathelicidin helps preventing infections caused by bacteria and viruses (Mycobacterium tuberculosis, RSV) (20). Early vitamin D treatment increases the production of allergen related proliferation of T cells thus Th2 cytokines (IL-4 and IL-13) and IgE (21). Therefore, lower respiratory tract infections are more common in patients with low serum vitamin D levels.

Our study found that the vitamin D levels of pediatric patients (0-36 months) treated in the pediatric ward were lower than that of healthy children of same age group. In a review of 12 studies evaluating the relationship between vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in

children, it was observed that children with lower respiratory tract infections had significantly lower vitamin D levels than the control group. A correlation was also found between Vitamin D levels and the severity of the disease compared to controls (15). In studies conducted in Kuwait, Egypt and Jordan, it has been reported that pneumonia is more common in children with rickets, and this prolongs the hospitalization period due to pneumonia. (22-24). A study conducted in Bangladesh on 50 children about the correlation between vitamin D levels and lower respiratory tract infections showed that when compared to the control group, children diagnosed with lower respiratory tract infections have lower serum vitamin D levels, reporting that vitamin D deficiency is in relation with lower respiratory tract infections in pediatric population (25). Sutcu et al (26) also showed that children younger than 5 years old treated at inpatient clinic who are diagnosed with lower respiratory tract infections have low vitamin D levels. Our results were similar to these studies.

Vitamin A, works in keeping the integrity of the respiratory tract epithelia, helping lower the frequency of lower respiratory tract infection in children younger than 5 years old (27,28). Moreover, vitamin A, increases the synthesis of immunoglobulins, thus effecting humoral and cellular immunity. Vitamin A deficiency is found to be in relation with dysfunction of humoral and cellular immunity, keratinization of respiratory epithelia and decrease in mucus secretion (29). The study by Zhang X et al (30) showed that there is a meaningful relation between lower respiratory tract infections and vitamin A deficiency. Multiple studies show that following a vitamin A treatment, the hospitalization time due to lower respiratory tract infections decrease significantly (31,32). There are few studies in the literature showing the relation between vitamin A deficiency and lower respiratory tract infection. Studies about this subject are mostly on supplementation of vitamin A in order to decrease the symptoms of lower respiratory tract infection and the results are conflicting (31,33-35).

In our study, it is shown that children hospitalized due to lower respiratory tract infection have low levels of vitamin A. There was no significant correlation between vitamin A levels and weight and height percentiles. It has been reported in the literature that low vitamin A level is a factor contributing to pneumonia in children and that vitamin A level is associated with the severity of pneumonia and the subsequent development of recurrent lower respiratory tract infections (36). Vitamin A, a micronutrient, is defined as a class of compounds that exert a multifunctional effect on human health. These molecules can act as regulators in biological functions such as development, vision, and intestinal barriers. It has been confirmed that vitamin A deficiency inhibits normal regeneration of the mucosal barrier disrupted by infection and impairs innate immunity by weakening the function of neutrophils, macrophages, and natural killer (NK) cells (37). Additionally, Vitamin A is indispensable for the adaptive immune system. In this present

study, we detected that both vitamin A and vitamin D levels were low in children with lower respiratory tract infection. Vitamin A and vitamin D are both lipid soluble vitamins and play key roles in the development, maturity and the strengthening of the immune system in pediatric population (37). The study by Zhang J et al. (37), examined the vitamin A, D and E levels in 422 children with lower respiratory tract infection and 100 healthy children. Four hundred and twenty two children were then divided into two groups: active and stable. Vitamin A levels of the children in both active and stable groups were found to be meaningfully lower than those of the control group. Similar results were found for vitamin D levels. Moreover, both vitamin A and vitamin D levels were lower in the active group when compared to those in the stable group. The study also concluded that there is a meaningful correlation between the active group and the vitamin A and D levels. Our study showed that patients with lower respiratory tract infection had lower vitamin A and vitamin D levels as well as a positive meaningful correlation between the vitamin A and vitamin D levels.

Lipid soluble vitamins are necessary micro nutrients and different vitamins play different roles in development of children. Several studies show that changes in the levels of lipid soluble vitamins A, D and E have impacts on the immune system. Low levels of vitamins A, D and E, reduce the immune response, causing severe cases of lower respiratory tract infections (38). Vitamin A deficiency cause contagious diseases and long term deficiency increase the death rates. Vitamin D, regulates hematopoietic system, inhibit the growth of tumor cells and have endocrine functions. Supplementation of vitamin D, impacts the clinical course in respiratory tract infections (38). Martineau et al., explained that Vitamin E, which has a similar physiologic function as vitamins A and D, is a good antioxidant and stabilizes the structure of the cell membrane as well as the resistance against lipid peroxidation. Therefore, the supplementation of vitamin E, helps support cellular immunity. Moreover, Martineau et al., showed that there is a positive correlation between vitamins A, D and E levels in children with active lower respiratory tract infections (7). Bergman et al. determined that low levels of vitamin D have positive correlation with the severity of lower respiratory tract infections (39). Studies show that serum calcium levels effect the cell membrane permeability of capillaries and this increases the risk of developing respiratory tract infections. Serum calcium levels are in a positive correlation with serum vitamin D levels, therefore, the possibility of having lower respiratory tract infection is lower in populations with normal levels of vitamin D. Sufficient vitamin levels, decrease the harm caused by lipid peroxide, increase immunity and lower the rate of respiratory tract infections (39).

The positive correlation between vitamins A and D, as well as low levels of vitamins A and D in patients with lower respiratory tract infections shown in our study is supportive of the data in the literature.

The limitation of our study is that the relation of vitamin levels and the severity of the illness have not been evaluated. The strength of our study is that there aren't many studies on the evaluation of serum vitamin A and D levels of children with lower respiratory tract infections, therefore our study contributes to the present literature.

In conclusion, lower respiratory tract infections are still a major cause of death in children 0-5 years in developing countries. Therefore, we believe that determination of vitamin A and vitamin D levels in children with lower respiratory tract infections and providing supplementation if needed is important..

Ethical Approval: Ethical board approval was received from Bağcilar Education and Research Hospital (February 2nd 2020, number: 2020.02.05.023)

Author Contributions:

Concept: HC, AÖ, ÖB, ME, ÖBG

Literature Review: HC, AÖ

Design : HC, ÖB, ME

Data acquisition: HC, AÖ, ÖB

Analysis and interpretation: HC, ÖB, ME

Writing manuscript: HC, AÖ, ÖB, ME

Critical revision of manuscript: HC, ME, ÖBG

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support



References

- Campbell H and Black RE. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013; 381: 1405–1416.
- Zar HJ, Madhi SA. Childhood pneumonia--progress and challenges. *S Afr Med J*. 2006 Sep;96(9 Pt 2):890-900.
- Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D ve ark. Türk toraks derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10(3): 4-7.
- Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Jan;36(1 Suppl):9S-19S. doi: 10.1177/0148607111430189. Epub 2011 Dec 16.
- Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2): 365-79.
- 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; 19;7(7):CD011597.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713; PMCID: PMC5310969.
- Reyes H, Villalpando S, Pérez-Cuevas R, Rodríguez L, Pérez-Cuevas M, Montalvo I, et al. Frequency and determinants of vitamin A deficiency in children under 5 years of age with pneumonia. *Arch Med Res*. 2002 Mar-Apr;33(2):180-5. doi: 10.1016/s0188-4409(01)00361-7. PMID: 11886719.
- Imdad A, Herzer K, Mayo-Wilson E, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD008524. doi: 10.1002/14651858.CD008524.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 11;3:CD008524. PMID: 21154399.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):394-415. Epub 2016 Jan 8.
- de Pee S, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr*. 2002 Sep;132(9 Suppl):2895S-2901S. doi: 10.1093/jn/132.9.2895S. PMID: 12221267.
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016; 388: 3027-3035.
- Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D ve ark. Türk toraks derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10(3): 3-24.
- Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017 Jan;47(1):77-84. doi: 10.1177/0049475516644141. Epub 2016 May 13. PMID: 27178217.
- McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Oct;44(10):981-8. doi: 10.1002/ppul.21089. PMID: 19746437.
- Moreno-Solís G, Fernández-Gutiérrez F, Torres-Borrego J, Torcello-Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez-Navero JL. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr* 2015;174:365-72.
- Şişmanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö, Özkan S. The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children. *Turk Pediatr Ars*. 2016 Jun 1;51(2):94-9. doi: 10.5152/TurkPediatrArs.2016.3383. PMID: 27489466; PMCID: PMC4959747.
- Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, et al. The human anti microbial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000; 96(9):3086-93.
- Liu MC, Xiao H-Q, Brown AJ, Ritter CS, Schroeder J. Association of vitamin D and anti microbial peptide production during late-phase allergic responses in the lung. *Clin Exp Allergy* 2012;42(3):383-91.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3.
- Matheu V, Bäck O, Mondoc E, Issazadeh Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3):585-92.
- Lubani MM, al-Shab TS, al-Saleh QA, et al. Vitamin-D-deficiency rickets in Kuwait: the prevalence of a preventable disease. *Ann Trop Paediatr* 1989; 9: 134–139.
- Lawson DE, Cole TJ, Salem SI, et al. Etiology of rickets in Egyptian children. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987; 41: 199–208.
- Najada AS, Habashneh MS and Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation

- to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364–368.
25. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AE. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Pædiatr* 2010; 99: 389-93.
 26. Sutcu Z, Sutcu M, Duru SN, Civilibal M, Elevli M. The role of serum vitamin D level on lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr Inf* 2016;10:54-9.
 27. Haq R, Haiti M, Chytil F. Retinoic acid affects the expression of nuclear retinoic acid receptors in tissues of retinol-deficient rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88(18):8272–6.
 28. Tateya I, Tateya T, Surlles RL, Tanumihardjo S, Bless DM. Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2007; 116(10):785–92.
 29. Bjersing JL, Telemo E, Dahlgren U, Hanson LA. Loss of ileal IgA+ plasma cells and of CD4+ lymphocytes in ileal Peyer's patches of vitamin A deficient rats. *Clinical & Experimental Immunology* 2002;130(3):404–8.
 30. Zhang J, Ding E, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y. Low serum levels of vitamins A, D, and E are associated with recurrent respiratory tract infections in children living in Northern China: A case control study. *PlosOne*. 2016;11:e0167689.
 31. Si NV, Grytter C, Vy NN, Hue NB, Pedersen FK. High dose vitamin A supplementation in the course of pneumonia in Vietnamese children. *Acta Paediatr*. 1997;86:1052-5.
 32. HU N, LI QB, Zou SY. Effect of vitamin A as an adjuvant therapy for pneumonia in children: a Meta analysis. *J. CJCP*. 2018;20:146-53.
 33. Sempertegui F, Estrella B, Camaniero V, Betancourt V, Izurieta R, Ortiz W, et al. The beneficial effects of weekly low-dose vitamin A supplementation on acute lower respiratory infections and diarrhea in Ecuadorian children. *Pediatrics* 1999;104(1):e1.
 34. Dibley MJ, Sadjimin T, Kjolhede CL, Moulton LH. Vitamin A supplementation fails to reduce incidence of acute respiratory illness and diarrhea in preschool-age Indonesian children. *Journal of Nutrition* 1996;126(2):
 35. Mora Jr, iWaTa M, von andrian uh. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 685-698.
 36. Iang YL and Peng DH. Serum level of vitamin A in children with pneumonia aged less than 3 years. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016; 18: 980-983.
 37. Zhang J, Ding E, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y. Low serum levels of vitamins A, D, and E are associated with recurrent respiratory tract infections in children living in Northern China: A case control study. *PlosOne*. 2016;11:e0167689.
 38. Sun M, Yan Z, Sun R, Tian W, Yi W, Zhang J. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res*. 2022 May 15;14(5):3533-3538. PMID: 35702083; PMCID: PMC9185048.
 39. Bergman P, Lindh au, BJörKheM-BergMan L, Lindh Jd. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e65835

Laparoskopik Kolesistektomi Yapılan Hastalarda Rastlantısal Safra Kesesi Kanseri Sıklığı

The Frequency of Incidental Gallbladder Cancer in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy

Serkan ERKAN¹ , Hakan YABANOĞLU¹ 

¹Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Safra kesesi kanserleri nadir görülen ve tanısı patolojik inceleme ile konulabilen hastalıklardır. Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda rastlantısal safra kesesi kanseri sıklığımızı saptayarak "safra kesesi kanseri insidansını azaltmak için safra kesesi hastalıklarında kolesistektomi endikasyonlarını genişletmeli miyiz?" sorusuna cevap bulmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Ocak 2011- Ocak 2023 tarihleri arasında kolesistektomi yapılan hastaların dosyalarını geriye dönük olarak incelendi. 18 yaş altı, açık kolesistektomi yapılan, ameliyat öncesi tanı alan ve eş zamanlı farklı onkolojik hastalık taşıyan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Safra kesesi hastalığı nedeniyle laparoskopik kolesistektomi yapılan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Rastlantısal olarak safra kesesi kanseri saptanan hastaların demografik verileri, radyolojik incelemeleri, patoloji raporları, evreleri, takip ve tedavi sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Belirlenen tarih aralığında kolesistektomi yapılan 4499 hastanın 3324'ü çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılıyordu. Dokuz (%0.27) hastada rastlantısal olarak safra kesesi kanseri tespit edildi. Hastaların 5(%55.5)'i erkekti (E/K:5/4) ve yaş ortalamaları 67.3 (47-78) yılıdır. Beş hastaya sadece laparoskopik kolesistektomi yapılırken dört hastaya kolesistektomi sonrasında geniş rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi verildi. Mortalite oranı %55.5 (n=5)'di.

Sonuç: Safra kesesi kanserlerinde erken evrede yakalanan hastalarda neticeler yüz güldürücüdür. Rastlantısal kanser olasılığı nedeniyle radyolojik inceleme ve histopatolojik değerlendirme itina ile yapılmalıdır. Erken yaşta tanı alan benign hastalıklarda semptomatik olmasa dahi yapılacak erken cerrahi tercihi kanser insidansını azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Safra taşı, Kolesistektomi, Safra kesesi kanseri

Abstract

Background: Gallbladder cancers are rare diseases that can be diagnosed by pathological examination. In this study, we determined the frequency of incidental gallbladder cancer in patients who underwent laparoscopic cholecystectomy and asked, "Should we expand the indications for cholecystectomy in gallbladder diseases to reduce the incidence of gallbladder cancer?" We aimed to find an answer to the question.

Materials and Methods: The files of patients who underwent cholecystectomy between January 2011 and January 2023 were reviewed retrospectively. Patients under the age of 18 who underwent open cholecystectomy, were diagnosed preoperatively and had different concomitant oncological diseases were excluded from the study. Patients over the age of 18 who underwent laparoscopic cholecystectomy for benign gallbladder disease were included in the study. Demographic data, radiological examinations, pathology reports, stages, follow-up and treatment, and results of patients with incidentally diagnosed gallbladder cancer were recorded.

Results: Of the 4499 patients who underwent cholecystectomy within the specified date range, 3324 met the inclusion criteria. Gallbladder cancer was detected incidentally in nine (0.27%) patients. 5 (55.5%) of the patients were male (M/F:5/4) and their mean age was 67.3 (47-78) years. While five patients underwent only laparoscopic cholecystectomy, four patients received adjuvant chemotherapy after extensive resection after cholecystectomy. The mortality rate was 55.5% (n=5).

Conclusions: The results are satisfactory in patients with gallbladder cancers diagnosed at an early stage. Because of the possibility of coincidental cancer, radiological examination and histopathological evaluation should be done with care. Even if it is not symptomatic, the choice of early surgery in benign diseases diagnosed at an early age should be reviewed with new studies.

Key Words: Gallstone, Cholecystectomy, Gallbladder cancer

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Serkan ERKAN

Dadaloğlu mah. Serinevler 2591 sok. no:4/A Yüreğir, Adana, TÜRKİYE

E-mail: drserkanerkan@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Received: 18.07.2023

Kabul tarihi / Accepted: 02.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1328672

Giriş

Safra kesesi kanseri tüm gastrointestinal kanserler arasında 6.sırada olmakla beraber safrayolu kanserleri arasında ilk sıradadır. İlk olarak 1877 yılında Stoll tarafından tanımlanmıştır. Hastalık Kızılderili, Polonya, Şili, Asya ve Kuzey Hindistan popülasyonunda daha yüksektir. Bunda taş hastalığının erken yaşta başlaması ve sık görülmesi etken olarak düşünülmüştür. Laparoskopik kolesistektomi sonrasında rastlantısal olarak saptanan safra kesesi kanseri (SKK) sıklığı %0.09-2 arasındadır. İnsidansı yaşla birlikte artmakla birlikte kadınlardaki sıklığı daha fazladır. Etiyolojide safra taşı ve kronik kolesistitin yanı sıra porselen safra kesesi ve safra kesesi polipleri etkindir (1-5).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve yaygın kullanım umut verici olsa da belirgin semptom vermediğinden SKK'de erken tanı oranlarında yıllara rağmen değişiklik yoktur ve olgularının %70' i postoperatif dönemde tanı almaktadır (6-8). Tek küratif tedavi cerrahi olup, tedavi yaklaşımı hastalık evresine göre belirlenir. Evre 1 hastalar için basit kolesistektomi yeterli olurken Evre 2 ve üstü evrelerde kolesistektominin yanısıra geniş rezeksiyon (GR) olarak adlandırılan hepatik pedikül lenfadenektomi ve segment 4-5 hepatik rezeksiyon öngörülmür. Evre 1 hastalıkta muskuler tabaka invazyonu (T_{1b}) durumunda, hepatik pedikül lenfadenektomi ile hepatik safra kesesi yatağı rezeksiyonu öneren gruplar da bulunmaktadır (9).

Çok agresif bir hastalık olup 5 yıllık sağ kalım oranları %3-13, ortalama sağkalım süresi 3-11 ay olarak bildirilmiştir (10,11). Bu agresif seyir dolayısıyla safra kesesi kanserlerinde erken tanının önemi büyük olsa da güncel pratikte bu halen mümkün değildir. Etiyolojide önemli bir yer kaplayan coğrafi yatkınlık konusunda özellikle Hindistanda erken tanı alan safra kesesi taşı hastalarında profilaktik kolesistektomi yaygın şekilde yapılmakta olsa da batı toplumlarında aynı yaklaşım söz konusu değildir. Coğrafi yatkınlığın nedeni de net olarak ortaya konulamamıştır. Genel kabul görmüş öneri olarak safra kesesi hastalıklarında semptomatik hastalarda tedavi önerilmekte olsa da asemptomatik >3 cm taş, >1 cm polip ve porselen safra kesesi durumlarında da cerrahi tedavi önerilmektedir (12). Batılı toplumlarda safra kesesinde taş ve polipi olan hastalarda riski azaltma amaçlı profilaktik kolesistektomi yapılmalı mı? tartışılır bir konudur. Bu nedenle dizayn ettiğimiz çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi sonrası rastlantısal safra kesesi kanseri saptadığımız hastalar ve tedavi sonuçlarını gözden geçirerek safra kesesi kanseri insidansını azaltmak için safra kesesi hastalıklarında kolesistektomi endikasyonu genişletilmeli mi? sorusuna cevap bulmaya çalıştık.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (tarih: 03/ 08/ 2022; no: KA/21389) ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak dizayn edilmiştir. Ocak 2011- Ocak 2023 tarihleri arasında semptomatik safra kesesi hastalığı

(taş, polip, kolesistit vb.) nedeniyle kolesistektomi uygulanan 4499 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. 18 yaş altı, açık kolesistektomi yapılan ve ameliyat öncesi kanser tanısı alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Verileri tam olan 18 yaş üstü, ameliyatı laparoskopik başlayan 3324 hasta çalışmaya dahil edildi. Rastlantısal kanser saptanan hastaların demografik verileri, radyolojik incelemeleri, patoloji raporları, evreleri, takip ve tedavi sonuçları kaydedildi (Tablo 1).

Tanımlayıcı istatistik olarak kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde frekans (n) ve yüzde, sayısal değişkenlerin değerlendirmesinde ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerleri dikkate alındı.

Tablo 1. Safra kesesi kanseri evreleme (8th edition scheme of the American Joint Committee on Cancer cancer staging system) (13).

EVRE	TNM
0	Tis, N0, M0 T1a, N0, M0
1	T1b, N0, M0
2	T2, N0, M0 T3, N0, M0
3	T1-3, N1, M0 T4, N0-1, M0
4	Herhangi T, herhangi N, M1 Herhangi T, N2, M0

Bulgular

Çalışmaya 3324 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 57.8 (19-84) yılı. Kadın hasta ağırlıkta olup (%68) E/K oranı 2260/1064' tü. Rastlantısal kanser saptanan 9 (%0.27) hasta bulunuyordu. Bu hastaların yaş ortalaması 67.3 (47-78) yılı. Hastaların 5(%55.5)'i erkekti (E/K:5/4). Vücut kitle indekslerinin ortalaması 33.5 (28-41) kg/m²'ydi. Radyolojik incelemede sadece taş olan 5, sadece polip olan 2, taş ve polip olan 1 hasta varken 1 hastada da taş veya polip yoktu. Radyolojik olarak tümör şüphesi olan 3 hasta vardı. Tüm hastalara laparoskopik kolesistektomi yapıldı. Evre 1 hastalık çoğunlukta idi (Evre1/2/3:4/3/2). Frozen yapılan 3 hastanın neticelerinin malign gelmesi üzerine 2'sine kolesistektomiye ek olarak genişletilmiş rezeksiyon (GR) olarak, kese yatağı karaciğer kısmi rezeksiyonu (segment 4,5), port giriş yeri rezeksiyonu ve portal lenfnodu diseksiyonu yapıldı. Frozen harici 2 hastaya da patolojilerinin malign gelmesi üzerine GR yapıldı. Komplikasyon gelişen 2 hastadan ilkinde intraoperatif kolon perforasyonu olurken diğer hastada ameliyat sonrası 1.günde kanama oldu. Kolon perforasyonu olan hasta takiplerinde sepsis nedenli kaybedildi. Histopatolojik incelemede tümör tipi hepsinde adenokanserdi. Evre 1 (T1abN0M0) tümörü olan hastalar hariç tüm hastalara ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi verildi. Mortalite oranımız %55.5'di (Tablo 2,3).

Tablo 2. Rastlantısal kanser saptanan hastaların demografik verileri

HASTA	1	2	3	4	5	6	7	8	9
YAŞ	47	60	78	65	66	66	71	78	75
CİNSİYET	K	K	E	E	E	K	K	E	E
VKI(kg/m ²)	36	35	26	32	28	41	36	28	40
ŞİKAYET	KA	KA	KA	KA	KA	KA	KA	TS	KA
USG	MMT	P(30MM)	MMT+P(20MM)	P(10MM)SAP İNTAKT	T(20MM)	MMT	TØ	T(28MM)	MMT
MRI-BT	Ø	DKT	Ø	Ø	DKT	Ø	Ø	DKT	Ø

DKT: Duvar kontrast tutulumu E: Erkek H: Hastalısız K: Kadın KA: Karın ağrısı MMT:Multipl milimetrik taş P: Polip T: Taş TS: Tıkanma sarılığı

Tablo 3. Rastlantısal kanser saptanan hastaların ameliyat, patoloji ve sağ kalım bilgileri

HASTA	1	2	3	4	5	6	7	8	9
AMELİYAT	LK	LK+GR	LK+GR	LK	LK	LK	LK	LK	LK
KOMPLİKASYON	Ø	Ø	Ø	Ø	HEMORAJİ	Ø	Ø	KOLON PERFORASYONU	Ø
FROZEN	Ø	M	M	Ø	M	Ø	Ø	Ø	Ø
PATOLOJİ	AK	AK	AK+KM	AK	AK	AK	AK	AK	AK
LOKASYON	KORPUS	FUNDUS	KORPUS	BOYUN	KORPUS	KORPUS	FUNDUS	KORPUS	KORPUS
EVRE	3	2	3	1	2	2	1	1	1
2.AMELİYAT	GR	Ø	Ø	Ø	Ø	GR	Ø	Ø	Ø
EK TEDAVİ	KT	KT	KT	Ø	Ø	KT	Ø	Ø	Ø
NÜX-MET	2.AY SUPRAKLAVİKULER LNM	Ø	4.AY AKCİĞER MET	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
SAĞ KALIM(AY)	2 METASTATİK HASTALIK (EX)	48 (H)	10 METASTATİK HASTALIK (EX)	120(H)	7 GÜN (EX) KARDİYAK PROBLEM	60 (H)	60 TAKİPSİZ	9 GÜN (EX) KOLON PERFORASYONU	5 (EX) KBY+KKY

Tartışma

Cerrahi pratiğinde kolesistektomi önemli bir yer tutmaktadır. Cerrahların mesleğe ilk adım attığı yıllarda apendektomi ve inguinal herni ameliyatlarıyla beraber en sık yapılan ameliyat kolesistektomidir. Bunun nedeni olarak ilk akla gelen öğrenme pratiğinin kolaylığı ve safra taşı insidansının dünya genelinde yüksek olmasıdır. Erişkin popülasyonda bu oran %10-15'tir. Yapılan kolesistektomiler sonrası benign patolojiler sık olsa da nadiren malign patolojilere de rastlanılmaktadır. Nadir olmasına rağmen seyri agresif bir hastalık olan safra kesesi kanserlerinde rastlantısal sıklığın fazla olmasının yanı sıra geç tanı konulan hastalardaki tedavi çaresizliği doğru yaklaşım açısından halen eksiklikler olduğunu göstermektedir. Safra kesesi hastalıklarında erken cerrahinin kanser insidansını azaltmadaki rolünü araştırdığımız çalışmamızın önemli sonucu kanser görülen hastalarda multipl milimetrik taş sıklığının daha fazla olmasıdır.

Safra kesesi kanseri etyolojisinde ileri yaş, obezite, kadın cinsiyet, etnik köken, safra kesesi taş ve polipleri gibi bir çok neden vardır. Son yıllarda toplumda obez popülasyonunun artmasıyla birlikte obezite ile ilişkilendirilen bir çok kanser

türünde de artma söz konusudur. 2015 Dünya Kanser Araştırma Fonu'nun güncellenmesinde yüksek vücut kitle indeksinin (BMI) safra kesesi kanseri için "olası" bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Obezite ve SKK arası ilişki incelendiğinde safra taşı oluşumunun bu insanlarda daha fazla olmasının kansere yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyet arası anlamlı fark yoktu. Yaş ortalamamız yüksekti ve muhtemel hastalar uzun süredir taş hastasıydı. Kadın hastaların tamamı obezdi. Yaş ortalamamızın yüksek olması etyolojik açıdan enflamasyon sürecinin kanser oluşumunda daha etkin olabileceğini düşündürmektedir. Beslenme alışkanlıklarında olan değişiklikler ve fiziksel aktivitenin azalmasıyla beraber obezitenin son yıllarda ciddi bir halk sağlığı problemi haline geldiğini düşündüğümüzde, obez hastalarda söz konusu olan kanser ve safra taşı yatkınlığı nedeniyle ilerleyen yıllarda safra kesesi kanseri insidansın artması sürpriz bir sonuç olmayacaktır. Safra kesesi taşları, SKK hastalarında %70-98 oranında bulunur (14-22). Literatürde özellikle büyük boyutlu taşlarda kanser riskinin yüksek olduğu çalışmalar daha fazladır (Tablo 4).

Tablo 4. Taş boyutu ve kanser arası ilişki

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Kanser	>3 cm	1-3 cm	<1 cm
Lowenfels ve ark. ²³	1989	1661	15	6	7	2
Vitetta ve ark. ²⁴	2000	439	39	8	7	24
Moerman ve ark. ²⁵	1993	-	43	23	8	9
Çalışmamız	2023	3324	9	-	2	4

Taş boyutunun artmasıyla birlikte mukozada daha büyük hasar ve buna bağlı da displazi ve kanser olasılığında artma sözü konusu olur. Safra taşlarının kanserle ilişkisi için baskın mekanizma, inflamatuvar mediatörlerin de önemli bir rol oynamasıyla birlikte, metaplaziden displaziye ve maligniteye dönüşüme neden olan kronik inflamatuvar durumların rolüdür (26,27). Taşın ne kadar süredir olduğu enflamasyon süresi açısından önemlidir. Yirmi yıldan uzun süredir olan taşların riski arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (28,29). Çalışmamızda taş olan hastaların çoğunda (%66.6) taş özelliği multipl milimetrik taşı ve bu multipl milimetrik taşların geniş bir yüzey alanı oluşturarak büyük taş etkisi yaratacağı gerçeğini göz ardı etmememiz gerektiğini ortaya koymaktaydı. Taş hastalık sürelerimiz bilinmese de hastaların ileri yaşı gözönüne alındığında uzun bir enflamasyon sürecine maruz kalmaları olasıydı.

Safra kesesi polipleri kanser etyolojisinde bir diğer önemli etkidir. Safra kesesinde sıklıkla kolesterol polipleri görülse de neoplastik polipler de görülebilir. Ultrasonografik değerlendirmede polip özellikleri ve boyutları önemlidir. Multipl sayıdaki ve 10 mm üzeri, tek, hızlı büyüyen poliplerde kanser riski artarken 15 mm üzeri poliplerde bu risk %45'lere çıkar (30,31). Polip olan hastalarımızın tamamında polip çapı 1cm üzerindedir ve bu artan kanser riskiyle ilişkilidir.

Günümüzde SKK'lerinin yalnızca üçte biri ameliyat öncesi dönemde tanı alabilmektedir (8). Çoğu vakada benign patolojiler nedeniyle yapılan kolesistektomiye takiben histopatolojik inceleme ile tanı konulmaktadır. İleri yaş, uzun taş geçmişi ve polip şüphesi olan hastalar ile duvar kalınlığı artmış hastalarda safra kesesi kanseri varlığından şüphelenmek gerekir. Radyolojik olarak erken kanser, genellikle safra kesesini maskeleyen subhepatik bir kitle veya hipo/izo-ekojenik düzensiz lezyon olarak tanımlanabilir. Bilgisayarlı tomografi ve MRG'nin tümör evresi ve yaygınlığını saptamadaki yararı kanıtlanmıştır (5). Laparoskopik kolesistektomi sırasında kanser şüphesi olduğunda frozen inceleme önemlidir. Frozen inceleme her ne kadar nüks ve metastatik hastalık riskini azaltsa da invazyon düzeyinin tespiti mümkün olmadığından etkinliği göreceli olarak zayıftır (9). Tesadüfen saptanan SKK erken evre olma eğilimindedir (32). Bizim çalışmamızda rastlantısal kanser sıklığı %0.27 idi ve erken evre hastalık sayımız daha fazlaydı. Perop makroskobik görüntünün şüpheli olması nedeniyle frozen yapıp geniş rezeksiyon uygulanan 3 hastamız vardı.

Muratore A ve ark. (2000), T1a ve T1b tümörler için cerrahi teknik ve genişletilmiş rezeksiyonun tedavi yaklaşımında 5 yıllık sağkalım açısından fark yaratmadığını bildirmiştir (33). T2 ve üzeri evrelerde genişletilmiş kolesistektomi önerilmektedir. Açık ve laparoskopik cerrahiler arasında deneyimli merkezlerde sağkalım sonuçları benzerdir (34). Safra kesesi kanserlerinde adjuvan kemo-radyoterapinin etkinliği belirsizdir. Sadece bazı retrospektif çalışmalarda 5-FU ve gemsitabin kombinasyonlarının sağkalımı az da olsa artırdığı bildirilmektedir (35). Port yeri metastazları safra kesesi kanserlerinde laparoskopik cerrahi tercihinde sürekli tartışılır bir konu olmuştur. Port yerinde nüks olasılığı perforasyon olan

hastalarda daha fazladır (36). Port yeri metastazı olan hastalarda sağ kalım olumsuz etkilenir. Bu yüzden ikinci cerrahilerde port yeri eksizyonu önerilir (37). Çalışmamızda Evre 1 harici polip sapında sınırlı hastalığı olan hasta dışında tüm hastalara kolesistektominin yanı sıra geniş rezeksiyon yapıldı. Sonrasında hepsine adjuvan kemoterapi verildi. Evre 1 hastalara laparoskopik kolesistektomiye ek bir işlem yapılmadı. Re-eksizyon yapılan hastalarda 2. ameliyat olarak açık cerrahi tercih edildi. Port yeri metastaz olan hastamız olmasına rağmen ikinci cerrahilerin tamamında port yeri eksize edildi.

Safra kesesi hastalıklarında histopatolojik inceleme kanser riskinden dolayı önemlidir. Royal College of Pathologists, morfolojik özellikler yanıltıcı olabileceğinden, tüm kolesistektomi örneklerinin histopatolojik incelemesini önermektedir (38). Safra kesesi kanserinde en sık rastlanılan histopatolojik tip adenokarsinomdur. Daha az sıklıkla skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, küçük hücreli karsinom, indifferansiye karsinom ve diğer tümörler görülebilmektedir (14). Bizim hastalarımızın da tamamının patolojisi adenokarsinomdu.

Safra kesesi kanserleri safra yolu kanserlerinin en saldırgan olanı olup medyan hayatta kalma süresi azdır. Amerikan Kanseri Derneği'ne göre 5 hastada sadece biri, hastalık safra kesesine sınırlıyken farkedilir. Bu da sağ kalımı etkiler (39). En iyi sağkalım rastlantısal olarak saptanan erken evre mukozada sınırlı hastalardadır. Bizim hastalarımızda da Evre 1 hastalarda sağ kalım oranları daha yüksekti. Mortalite ile seyreden hastaların sadece 2 tanesi metastatik hastalığa bağlı kaybedildi.

Çalışmamız retrospektif olduğundan çeşitli kısıtlılıklar içermekteydi. Çalışmaya dahil olan hasta sayımız fazla olsa da safra kesesi kanserinin nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle malign hasta sayımız azdı. Karşılaştırma grubu olması ve istatistiki değerlendirme yapamamamız çalışmanın önemli eksiklikleriydi. Ancak homojen bir grupta yüksek hasta sayısı yapılmış olduğundan çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç

Safra kesesi hastalıklarında malignite ekartasyonu nedeniyle muayene ve radyolojik değerlendirme önem arz eder. Rastlantısal kanser sıklığı nedeniyle ameliyat esnasında makroskobik detaylı değerlendirme sonrası şüpheli durumlarda muhakkak frozen inceleme yapılmalı ve gereğinde açık cerrahiden kaçınılmamalıdır. Histopatolojik incelemede gerekli özen gösterilmeli patoloji sonucu muhakkak takip edilerek sonuç hasta ile paylaşılmalıdır. İnflamatuvar sürecin uzamasının malignite yönünde olumsuz etki oluşturacağı ve erken tanı konulan milimetrik taşların yaşamın belirli bir döneminde akut sorunlara neden olabileceği de düşünüldüğünde özellikle genç yaşta tanı konulan safra taşı hastalarında taş özelliklerini gözetmeksizin erken kolesistektomiden kaçınılmasının doğru yaklaşım olacağını düşünmekle beraber bu fikrin daha geniş seriler üzerinde yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanmaktayız.

Etik onam: Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (tarih: 03/ 08/ 2022; no: KA/21389) ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak di-zayn edilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: S.E.

Literatür Tarama: S.E.

Tasarım: S.E.

Veri toplama: S.E.

Analiz ve yorum: S.E.

Makale yazımı: S.E.

Eleştirel incelenmesi: H.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.





Kaynaklar

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8-29.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol. 2003;4:167-76.
- Murthy NS, Rajaram D, Gautham M, Shivraj N, Pruthvish S, George PS, et al. Trends in incidence of gallbladder cancer – Indian scenario. Gastrointest Cancer 2011;1:1-9.
- Ahn Y, Park CS, Hwang S. Incidental gallbladder cancer after routine cholecystectomy: when should we suspect it preoperatively and what are predictors of patient survival? Ann Surg Treat Res. 2016;90:131-38.
- Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. Am J Surg. 2008;196(2):252-64.
- Yamamoto H, Hayakawa N, Kitagawa Y, Katohno Y, Sasaya T, Takara D, et al. Unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005; 12: 391-98.
- Kwon AH, Imamura A, Kitade H. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. J Surg Oncol. 2008; 97: 241-45.
- Varshney S, Buttirini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. Eur J Surg Oncol. 2002; 28: 4-10.
- Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, Wang WB, Yu JC, Wu GZ, et al. Incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. World J Surg. 2009;33(12):2651-56.
- Jha V, Sharma P, Mandal KA. Incidental gallbladder carcinoma: Utility of histopathological evaluation of routine cholecystectomy specimens. South Asian J Cancer. 2018 Jan-Mar;7(1):21-23.
- Tatli F, Özgönül A, Yucel Y, Yalcin HC, Ciftci R, Gümer M ve ark. Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy. Ann Ital Chir.2017;6:399-402.
- Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(9):148-158.
- Sung YN, Song M, Lee JH, Song KB, Hwang DW, Ahn CS, et al. Validation of the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Gallbladder Cancer and Implications for the Follow-up of Patients without Node Dissection. Cancer Res Treat. 2020;52(2):455-68.
- Albores-Saavedra J, Kloppel G, Adsay NV, Sripa B, Crawford JM, Tsui WMS et al. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. Lyon:IARC Press, 2010:266-73.
- Pitt SC, Jin LX, Hall BL. Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy: When should the surgeon be suspicious? Ann Surg. 2014;260:128-33.
- Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjørge, T. Height and Body Mass Index in Relation to Colorectal and Gallbladder Cancer in Two Million Norwegian Men and Women. Cancer Causes & Control.2005;16(8);987-96.
- Ishiguro S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. Cancer Causes Control 2008; 19: 33–41.
- Hsing, A.W, Sakoda, L.C, Rashid, A, Chen J, Shen MC, Han TQ, et al. Body size and the risk of biliary tract cancer: A population-based study in China. Br. J. Cancer 2008, 99, 811–15.
- Li ZM, Wu ZX, Han B, Mao YQ, Chen HL, Han SF, et al. The association between BMI and gallbladder cancer risk: a meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(28):43669-79.
- Campbell PT, Newton CC, Kitahara CM, Patel AV, Hartge P, Koshiol J, et al. Body Size Indicators and Risk of Gallbladder Cancer: Pooled Analysis of Individual-Level Data from 19 Prospective Cohort Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(4):597-606.
- Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, Rodriguez-Martinez HA, West SL, Kinman JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. Cancer 1995; 76: 1747– 56.
- Panebianco A, Volpi A, Lozito C. Incidental gallbladder carcinoma: our experience. G Chir 2013;34:167-69.
- Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellöf L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. Int J Epidemiol. 1989;18(1):50-4.
- Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gall bladder carcinoma. Aust N Z J Surg. 2000;70(9):667-73.
- Moerman CJ, Bueno-de-Mesquita HB. The epidemiology of gallbladder cancer: lifestyle related risk factors and limited surgical possibilities for prevention. Hepatogastroenterology. 1999;46(27):1533-39.
- Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. Langenbecks Arch Surg. 2001;386:224–29.
- Duarte I, Llanos O, Domke H. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. Cancer. 1993;72:1878–84.
- Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita HB, Ghadirian P, et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case control study of the SEARCH Program of the international Agency for Research on cancerJ Natl Cancer Inst, 1997;89:1132-38.
- Serra I, Yamamoto M, Calvo A, Cavada G, Báez S, Endoh K, et al. Association of chilli pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population Int J Cancer, 2002;102: 407-11.
- Yeh CN, Jan YY, Chao TC. Laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of the gallbladder: a clinicopathologic study. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2001;11:176–81.
- Sujata J, S R, Sabina K, Mj H. Incidental gallbladder carcinoma in laparoscopic cholecystectomy: a report of 6 cases and a review of the literature. J Clin Diagn Res 2013;7:85–8.
- Yadav R, Sagar M, Kumar S. Incidental Gallbladder Carcinoma

- in North Indian Population: Importance of Routine Histopathological Examination of All Benign Gallbladder Specimens. *Cureus*. 2021;13(7).
33. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation?. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(2):160-63.
 34. Lv TR, Yang C, Regmi P, Ma, WJ, Hu HJ, Liu F, et al. The role of laparoscopic surgery in the surgical management of gallbladder carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2021;44(12):1493-502.
 35. Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, Wang WB, Yu JC, Wu GZ, et al. Incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg*. 2009;33:2651-56.
 36. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, Erickson BA, Ritch PS, Quebbeman EJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surg*, 2002;132:555-64.
 37. Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Lo Menzo E, Berretta M, Zanghi A, et al. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4019-27.
 38. Dr Rachael Liebmann, Dr Murali Varma. Royal College of Pathologists. 2th Edition, Histopathology and Cytopathology of Limited or No Clinical Value, in Report of Working Group of the Royal College of Pathologists, London 2005.
 39. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(4):31.

Postpartum Anorektal Hastalık Sıklığında Gebelikte Alınan Kilo Etkili midir?

Does Pregnancy Weight Gain Have an Effect on the Frequency of Postpartum Anorectal Disease?

Ömer TAMMO¹ , Enes ÇELİK² , Süleyman YILDIZ³ , Semra DEMİRLİ ATICI⁴ ¹Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Mardin, TÜRKİYE²Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Mardin, TÜRKİYE³Derik Devlet Hastanesi, Pediatri Kliniği, Mardin, TÜRKİYE⁴Derik Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Mardin, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Tromboze eksternal hemoroid (TEH) ve anal fissür gebelik sırasında ve postpartum dönemde hayat kalitesini ciddi şekilde bozan benign anorektal hastalıklardır. Bu lezyonların toplumdaki gerçek insidansı ve gebelikte progrese olması arasındaki ilişki yeterince bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı gebeliğin son trimesteri ile postpartum birinci aya kadar gelişen TEH ve anal fissür insidansını saptamak ve bu durumun gebelik boyunca alınan kilo, yenidoğan ağırlığı ve doğumun ikinci fazındaki süre ile olan ilişkisini ortaya koyabilmektir.

Materyal ve metod: 25 Temmuz 2021- 25 Ekim 2021 tarihleri arasında kadın doğum ve genel cerrahi polikliniğine başvuran gebe hastalar içinden üçüncü trimester ve postpartum birinci ayda TEH ve anal fissür görülen, kayıtları tam olan hastalar prospektif takip edilip retrospektif analiz edildi. Üçüncü trimesterde olan hastaların kilo artışı yüzde olarak hesaplandı. Tüm üçüncü trimester hamile hastalar asemptomatik iken ve postpartum ilk ayda, kadın doğum uzmanı veya genel cerrah tarafından en az üç kez muayene edildiler. Daha önceden hemoroidal hastalık nedeniyle operasyon öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: TEH gelişen hastalarda; gebelik sırasında kilo artışı, bebek doğum ağırlığı, doğumun ikinci fazının uzaması risk faktörleri olarak saptandı (sırası ile $p=0,003$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$). Anal fissür risk faktörleri arasında ise gebelikte kilo artışı, bebek doğum ağırlığı, doğumun ikinci fazının uzaması saptandı (sırası ile $p=0,003$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$). İlk doğumun normal spontan vajinal doğum olması ve gebelik öncesi kilo fazlalığının TEH ve anal fissür sıklığında bir artışa neden olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: Gebelikte kilo alımı, bebek doğum ağırlığı ve doğumun ikinci fazının uzaması TEH ve anal fissür gibi Anorektal hastalıkların gelişimi açısından risk faktörü olarak sayılabilir.

Anahtar Kelimeler: Anal fissür, Hemoroid, Gebelik

Abstract

Background: Thrombosed external hemorrhoids (TEH) and anal fissure are benign anorectal diseases that seriously impair the quality of life during pregnancy and the postpartum period. The actual incidence of these lesions in the population and the relationship between their progression and pregnancy are not well known. The aim of our study is to determine the incidence of TEH and anal fissure that develop from the last trimester of pregnancy to the first postpartum month and to reveal the relationship between this condition and the weight gained during pregnancy, newborn weight and the duration of the second phase of labor.

Materials and Methods: Among the pregnant patients who applied to the gynecology and general surgery outpatient clinic between July 25, 2021 and October 25, 2021, patients who had TEH and anal fissure in the third trimester and the first postpartum month and whose records were complete were followed prospectively and analyzed retrospectively. Weight gain of patients in the third trimester was calculated as a percentage. All third trimester pregnant patients were examined at least three times by an obstetrician or general surgeon while they were asymptomatic and in the first postpartum month. Patients with a previous history of surgery due to hemorrhoidal disease were not included in the study.

Results: In patients developing TEH; Weight gain during pregnancy, baby birth weight, and prolongation of the second phase of labor were determined as risk factors ($p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). Among the risk factors for anal fissure, weight gain during pregnancy, baby birth weight, and prolongation of the second phase of labor were determined ($p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). It was observed that the first birth being a normal spontaneous vaginal birth and being overweight before pregnancy did not cause an increase in the frequency of TEH and anal fissure.

Conclusions: Weight gain during pregnancy, baby birth weight and prolongation of the second phase of labor can be considered as risk factors for the development of Anorectal diseases such as TEH and anal fissure.

Key Words: Anal fissure, Hemorrhoids, Pregnancy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ömer TAMMO

Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nur Mah, Vali Ozan Blv, 47100 Mardin,
TÜRKİYE

E-mail: omartammo@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 08.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 02.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1372854

Giriş

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından kişinin vücut kitle indeksinin (VKI) 30 kg/m² 'nin üzerinde olması olarak tanımlanır; kişinin kilogram cinsinden ağırlığının 30'a bölünmesiyle hesaplanır. Gebelik sırasındaki obezite, anne ve yenidoğanda artan morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (1).

Obezite ile Anorektal hastalıklar arasındaki ilişki tam olarak açıklanamasa da, artmış karın içi basınç, venöz konjesyon ve kronik inflamasyon gibi bazı patofizyolojik mekanizmaların obez hastalarda anorektal hastalık gelişimine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır.

Gebelikte kabızlık ve dolaşımdaki kan hacminin artmasına bağlı olarak venöz çıkışın azalması, progesteronun venöz gevşetici etkisi ve ayrıca rektal damarlardaki basıncı artıran genişlemiş uterus nedeniyle Hemoroidal hastalık gelişimi için predispozan faktörlerdir (2).

Tromboze eksternal hemoroid (TEH); anal yastıkların venöz dilatasyon sonucu anormal düzeyde anal kanala doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanır (3). Hemoroidin neden olduğu bildirilen başlıca semptomlar yanma, kaşıntı, perianal ağrı ve kanamadır (4). Bu durum özellikle gebelikte, özellikle de üçüncü trimesterde ve doğum sonrası dönemde yaygındır (2, 5). Anal fissür ise anal kanalın çok katlı yassı epitel örtüsünde oluşan çatlaklardır. Önde gelen semptom, dışkılama ile provoke olan şiddetli ağrıdır. Gebelik ve normal spontan vajinal doğum (NSVD) doğası gereği TEH ve anal fissür gelişimini kolaylaştıran, gebenin hayat konforunu bozan önemli bir klinik durumdur.

Çalışmamızda amacımız; gebeliğin son trimestiri ile postpartum birinci aya kadar olan zaman aralığında TEH ve anal fissür insidansını saptamak ve bu durumun gebelik boyunca alınan kilo, yeni doğan kilosu ve doğumun ikinci fazındaki süre ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Kadın doğum ve genel cerrahi polikliniğine 25 Temmuz 2021- 25 Ekim 2021 tarihleri arasında başvuran gebe hastalar içinden üçüncü trimester ve postpartum birinci ayında TEH ve anal fissür görülen, kayıtları tam olan hastalar prospektif takip edilip retrospektif analiz edildi. Üçüncü trimesterde olan hastaların kilo artışı yüzde olarak hesaplandı. Tüm üçüncü trimesterdaki hamile hastalar asemptomatik iken ve postpartum ilk ayda kadın doğum uzmanı veya genel cerrah tarafından en az üç kez muayene edildiler. Çalışmamız Helsinki Bildirgesine uygun olarak dizayn edildi. Çalışmamızın etik onayı Mardin Artuklu Üniversitesi etik kurulundan alındı (Çalışma etik kurul no: 2023/9-11). Çalışmaya dahil edilen hastalara gerekli bilgilendirme yapıldı ve yazılı onayları alındı.

Tüm gebe kadınlar demografik (anne yaşı, aile durumu), sosyal, antropometrik (vücut kitle indeksi, kişisel peri-anal hastalık öyküsü, önceki gebelik) faktörleri ve doğumla ilgili soruları içeren ayrıntılı bir anket doldurdu. Tüm kadınlar sırasıyla üçüncü trimesterde, doğumdan sonra birinci veya

ikinci günde ve doğum sonrası 1. ayda olmak üzere üç kez muayene edildi.

Aynı kadın doğum uzmanı ve genel cerrah tarafından planlanan üç ziyarette kadınlarla görüşüldü ve muayene edildi. Doğumdan sonraki birinci veya ikinci günde aşağıdaki veriler kaydedildi: obstetrik veriler, doğum yöntemi, doğum eyleminin uzunluğu. Kadınlar, TEH hemoroidleri için sol lateral dekübit pozisyonunda muayene edildi. Herhangi bir çıkıntıdan şikayet eden kadınlar tuvalette muayene edildi ve uygunsa çıkıntıyı göstermek için ıknmaları istendi. Parmakla rektal muayene yapıldı. Kadınların özellikleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelerle, sürekli değişkenler için medyan ve aralıklarla tanımlandı.

İstatistik analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Risk etkileri Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Kesim değeri incelemeleri ROC Curve Analizi ile belirlendi. Alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada yer alan hastaların demografik özellikleri ve anorektal hastalıkların oluşmasındaki faktörler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Hemoroid gelişen hastaların gebelik öncesi kilo düzeyi hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Kilo artış düzeyleri, bebek doğum ağırlığı, doğumun ikinci fazının süresi daha yüksekti. (sırası ile p=0,009 p<0,001 p<0,001 p<0,001) (Tablo 2.)

Hemoroid risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi ile tek değişkenli etkileri incelendiğinde gebelik öncesi kilo yüksekliği koruyucu faktörken, gebelikte alınan kilonun artması, bebek doğum kilosunun yüksek olması, doğumun ikinci fazının süresinin uzaması risk faktörleri olarak saptandı (sırası ile p=0,003 p<0,001 p<0,001 p<0,001).

Tek değişkenli analizlerde p<0,250 saptanan ve tüm hastalar için bilgisi olan değişkenlerden oluşturulan modelde kilo artışı, bebek doğum kilosu istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak saptandı (her ikisi için p<0,001) (Tablo 3.)

Hemoroid için kilo artışı kesim değeri incelemesinde %82,26 Sensitivite, %67,86 Spesifiklik ile >10 kg kesim değeri olarak saptandı (PPV:%85 NPV:%63,3). Hemoroid için bebek doğum kilosu kesim değeri incelemesinde %87,1 Sensitivite, %92,86 Spesifiklik ile >3750 gr kesim değeri olarak saptandı (PPV:%96,4 NPV:%76,5). Hemoroid için normal doğmuş yapmış gebelerde doğumun ikinci fazının süresi kesim değeri incelemesinde %95,65 Sensitivite, %90,70 Spesifiklik ile >20/dk kesim değeri olarak saptandı (PPV:%95,7 NPV:%90,7) (Resim 1.)

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

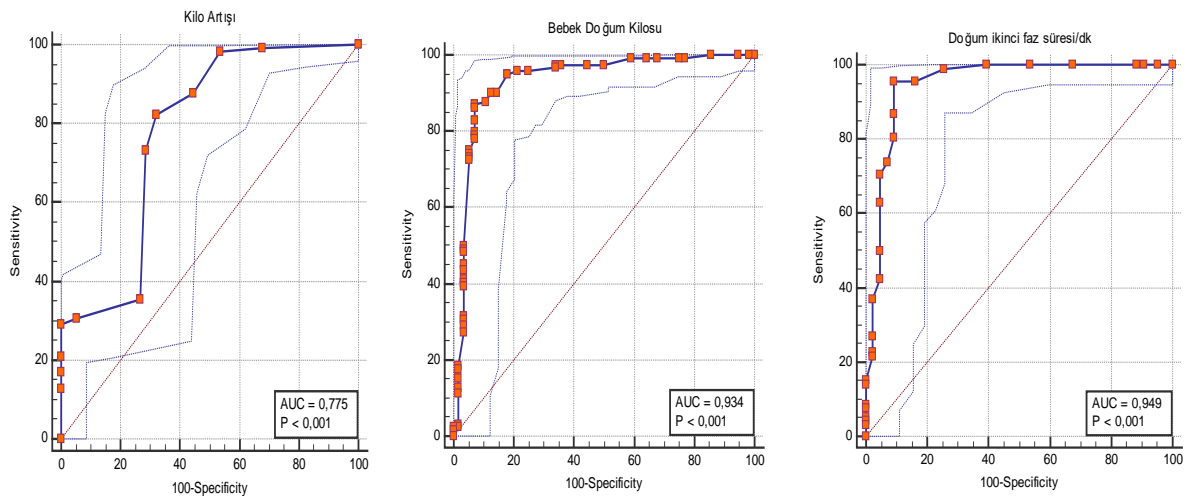
Hasta Yaşı Ort.±SD		23,3±3,9
Gebelik Sayısı Median (Min-Maks)		2,0±1,0 (1-5)
Gebelik Haftası Ort.±SD (Min-Maks)		30,3±2,9 (23-36)
Önceki Doğum Şekli n (%)	C/S	45 (25,0)
	NSVD	54 (30,0)
	Yok	81 (45,0)
Kabızlık n (%)	Yok	60 (33,3)
	Var	120 (66,7)
Gebelik öncesi kilo Ort.±SD (Min-Maks)		59,6±6,0 (48-75)
Şu anki kilo Ort.±SD (Min-Maks)		71,3±6,6 (57-89)
Kilo artışı Ort.±SD (Min-Maks)		11,7±3,37 (6-18)
Hemoroid n (%)		124 (68,9)
Anal fissür n (%)		78 (43,3)
Bebek Doğum Haftası Ort.±SD (Min-Maks)		37,8±1,0 (36-39)
Bebek Doğum Kilosu Ort.±SD (Min-Maks)		3642,3±396,3 (2500-3987)
	>3800 gr n (%)	96 (53,3)
Doğum ikinci faz süresi (dk) Ort.±SD (Min-Maks)		24,1±6,6 (12-40)

Ort: ortalama, SD: Standart Deviasyon, Min: Minumum, Maks: Maksimum, C/s: Sezaryen, NSVD: Normal spontan vajinal doğum

Tablo 2. Hemoroid oluşumundaki predispozan faktörler

	Hemoroid		P
	Yok	Var	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	
Hasta Yaşı	22,8±3,5 18-31 (22)	23,6±4,0 18-34 (23)	0,290
Gebelik Sayısı	1,8±0,9 1-4 (2)	2,1±1,1 1-5 (2)	0,155
Gebelik Haftası	30,2±2,5 25-36 (30)	30,3±3,1 23-36 (30)	0,961
Önceki Doğum Şekli n (%)	C/S 13 (23,2%) NSVD 15 (26,8%) Yok 28 (50,0%)	32 (25,8%) 39 (31,5%) 53 (42,7%)	0,659
Kabızlık n (%)	32 (57,1%) 61,6±5,9	88 (71,0%) 58,7±5,9	0,069
Gebelik Öncesi Kilo	54-75 (61) 70,8±7,8	48-71 (58) 71,5±6,0	0,009
Güncel Kilo	60-89 (72,5) 9,1±3,0	57-82 (69) 12,9±2,9	0,342
Kilo Artışı	6-14 (9)	6-18 (12)	<0,001
Bebek Doğum Haftası	37,9±1,0 36-39 (38)	37,7±1,0 36-39 (38)	0,281
Bebek Doğum Kilosu	3198,9±397,8 2500-3985 (3150)	3842,5±167,0 2785-3987 (3855)	<0,001
Doğum İkinci Faz süresi/dk	17,4±3,8 12-32 (17)	27,3±5,1 18-40 (26,5)	<0,001

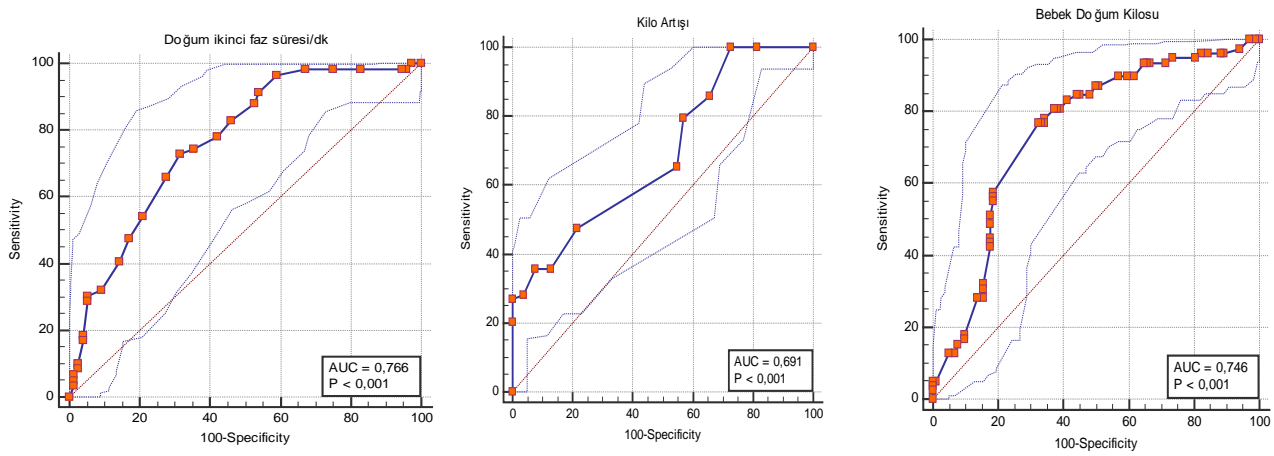
C/S: sezaryen, NSVD: Normal spontan Vajinal Doğum

**Resim 1.** Hemoroidal hastalık için kilo artışı, bebek doğum kilosu ve doğum ikinci faz süresi için hesaplanan artışı kesim değeri

Anal fissür gelişen hastaların gebelik sayısı ortalaması, fissür gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,008$). Anal fissür gelişen ve gelişmeyen hastaların önceki doğum şekli oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,032$). Anal fissür gelişmiş hastalarda, NSVD oranı yüksek iken doğum yapmamış olma oranı düşüktü. Gebelik öncesi kilo düzeyi şikayeti olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşükken kilo artış düzeyleri, bebek doğum kilosu, normal doğum yapanlarda doğum ikinci fazının süresi daha yüksekti (hepsi için $p<0,001$) (Tablo 4.) Anal fissür risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi ile tek değişkenli etkileri incelendiğinde gebelik sayısı, önceki doğum olmayanlara göre NSVD, gebelik öncesi kilo yüksekliği koruyucu factor olduğu görüldü. Kilo artışı, bebek doğum kilosu, doğum ikinci fazının süresi risk faktörleri olarak saptandı (sırası ile $p=0,003$ $p<0,001$ $p<0,001$

$p<0,001$).

Tek değişkenli analizlerde $p<0,250$ saptanan ve tüm hastalar için bilgisi olan değişkenlerden oluşturulan modelde gebelik öncesi kilo yüksekliği koruyucu faktörken, kilo artışı, bebek doğum kilosu istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptandı ($p<0,001$ $p=0,001$ $p=0,007$) (Tablo 5.) Anal fissür için kilo artışı kesim değeri incelemesinde %35,9 Sensitivity, %92,2 Specificity ile >14 kg kesim değeri olarak saptandı (PPV:%77,8 NPV:%65,3). Anal fissür için bebek doğum kilosu kesim değeri incelemesinde %76,9 Sensitivity, %67,6 Specificity ile >3840 mg kesim değeri olarak saptandı (PPV:%64,5 NPV:%79,3). Anal fissür için normal doğum yapan gebelerde doğumun ikinci fazının süresi kesim değeri incelemesinde %72,88 Sensitivity, %68,42 Specificity ile >24 /dk kesim değeri olarak saptandı (PPV:%64,2 NPV:%76,5) (Resim 2.)



Resim 2. Anal fissür için kilo artışı, bebek doğum kilosu ve doğum ikinci faz süresi için hesaplanan artış kesim değeri

Tablo 4. Anal Fissür oluşumundaki predispozan faktörler

	Anal Fissür		p
	Yok	Var	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	
Hasta Yaşı	23,0±3,8 18-34 (23)	23,8±4,0 18-34 (23)	0,164
Gebelik sayısı	1,8±0,9 1-4 (2)	2,2±1,1 1-5 (2)	0,008
Gebelik Haftası	30,4±2,8 25-36 (30)	30,0±3,1 23-36 (30)	0,341
Önceki Doğum Şekli n (%)	C/S NSVD Yok	19 (24,4%) 31 (39,7%) 28 (35,9%)	0,032
Kabızlık n (%)	62 (60,8%)	58 (74,4%)	0,056
Gebelik Öncesi Kilo	61,4±5,7 51-75 (62)	57,2±5,7 48-71 (57)	<0,001
Şu Anki Kilo	71,9±7,0 57-89 (72)	70,5±5,9 60-82 (69)	0,176
Kilo Artışı	10,5±3,0 6-16 (12)	13,3±3,2 9-18 (12)	<0,001
Bebek Doğum Haftası	37,7±1,1 36-39 (38)	37,8±0,9 36-39 (38)	0,677
Bebek Doğum Kilosu	3515,1±431,1 2500-3983 (3685)	3808,5±268,2 2700-3987 (3880)	<0,001
Doğum İkinci Faz süresi/dk	21,5±6,0 12-40 (21)	27,5±5,8 13-40 (27)	<0,001

C/S: sezaryen, NSVD: Normal spontan Vajinal Doğum

Tablo 5. Anal fissür risk faktörleri Lojistik Regresyon Analizi

		p	OR	95% CI (Min-Maks)	
Tek değişkenli	Hasta Yaşı	0,160	1,057	0,978	1,141
	Gebelik Sayısı	0,006	1,509	1,123	2,028
	Gebelik Haftası	0,333	0,951	0,859	1,053
	Önceki Doğum Şekli	0,034			
	C/S	0,395	1,383	0,655	2,923
	NSVD	0,009	2,551	1,257	5,176
	Kabızlık	0,057	1,871	0,981	3,567
	Gebelik öncesi kilo	<0,001	0,879	0,829	0,931
	Şuanki kilo	0,159	0,968	0,924	1,013
	Kilo artışı	<0,001	1,332	1,190	1,490
	Bebek Doğum Haftası	0,450	1,117	0,838	1,489
	Bebek Doğum Kilosu	<0,001	1,003	1,001	1,004
	Doğum ikinci faz süresi dk	<0,001	1,180	1,102	1,262
	Çok değişkenli model*	Hasta Yaşı	0,480	0,944	0,805
Önceki Doğum Şekli (Ref:Yok)		0,727			
C/S		0,956	0,969	0,310	3,025
NSVD		0,570	1,491	0,376	5,912
Kaçıncı Gebelik		0,110	1,899	0,866	4,166
Kabızlık		0,439	1,373	0,616	3,059
Gebelik öncesi kilo		<0,001	0,876	0,816	0,941
Kilo artışı		0,001	1,259	1,099	1,442
Bebek Doğum Kilosu		0,007	1,002	1,000	1,003

*Hosmer and Lemeshow Test Chi-square:11,488 p:0,176 Cox & Snell R Square:0,326

Tartışma

Semptomatik hemoroidal hastalığın, toplumun % 4-10'unu etkilediği düşünülmektedir. Kabızlık, düşük lifli diyet, yüksek VKİ, hamilelik ve hareketsiz bir yaşam tarzının genellikle hemoroidal hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (6). Hamilelik sırasında ise bu orandan daha yüksek bir prevalans olduğu, hatta 2. ve 3. trimesterde % 85 civarında olduğu tahmin edilmektedir (7, 8).

Abramowitz ve ark. çalışmalarında tromboze hemoroidlerin %91'inin doğumdan sonraki ilk gün ortaya çıktığı ve vakaların %14.5'inde doğumdan sonra de novo ortaya çıktığını tespit etmiştir. Doğumdan sonraki 2 ay içinde görülme sıklığı ise % 20 olduğu gösterilmiştir (2). Başka bir çalışmada paritenin hemoroidal hastalığın çıkışında etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak parite arttıkça yeni semptom görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (9). Çalışmamızda ise anorektal hastalıklardan özellikle anal fissür gelişen hastaların gebelik sayı ortalaması fissür gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,008). Bu sonuçlara göre Kadınlarda parite sayısının artması anorektal hastalığa predispozan olarak görülebileceğini düşünmekteyiz.

Hemoroid genellikle doğumdan sonra geriler ancak tamamen kaybolmaz. Hemoroid insidansı doğum sonrası ilk 3 ayda % 8-24, 3-6 ayda % 24 ve 6 aydan sonra % 15-16 olarak bildirilmiştir (10-14).

Gebe hastalarda hemoroidal hastalığa yatkınlığı arttıran bir çok predispozan faktör belirtilmiştir. Artmış karın içi basıncı, hormonal değişiklikler (progesteron artışı), değişen gastrointestinal fonksiyonlar, konstipasyon, azalmış fiziksel aktivite ve vajinal doğum bunlardan en sık olanlarıdır (2).

Progesteron, venöz duvar kasının gücünü düşürme, düz kas kontraktilesini azaltma ve gastrointestinal geçişi yavaşlatma eğilimindedir. Bu durum da dolaylı olarak kabızlığa katkıda bulunur (15). Ayrıca, diyet değişiklikleri de bir etken olabilir. Sıvı alımının azalması ve demir takviyesi yapılması da gebelerde kabızlığa neden olabilen diğer faktörler arasındadır (16).

NSVD un ikinci fazının 20 dakikadan uzun sürmesi, uzun süreli ıkınma ve yardımcı vajinal doğumlar hemoroid gelişimine zemin hazırlar. Ayrıca ıkınma süresinin uzamasının perianal hastalık gelişimi için bir risk faktörü olabileceği de gösterilmiştir (2,9,17,18). Yaptığımız çalışmada hem hemoroidal hastalık hem de anal fissür gelişiminde normal doğum yapanlarda doğum ikinci fazının süresinin risk faktörü olduğunu saptadık (p<0,001).

Doğum ağırlığı ayrıca tromboze dış hemoroid oranıyla da ilişkili görünmektedir. Daha kilolu bebek doğuranlarda anal lezyon ve hemoroid oranı anlamlı olarak daha yüksekti (2,9). Başka bir çalışmada >3800 gr doğum ağırlığının gebelik ve lohusalığın perianal hastalıkları ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu kanıtlanmıştır (18). Çalışmamızda da hemoroid ve anal fissür gibi anorektal hastalıkların risk faktörleri incelendiğinde hem gebelikte kilo artışı hem de bebek doğum kilosu predispozan faktörler olarak görülmektedir.

Tromboze eksternal hemoroidli 33 vakanın, sadece birinin sezaryen ile doğurtulduğu bir çalışmada sezaryen anorektal hastalık gelişmesine karşı koruyucu görünmektedir (2,9). Çalışmamızda anal fissür gelişen hastalarda NSVD oranı yüksekken, doğum yapmamış olma oranı düşük olarak saptandı.

Sonuç

Gebeliğin üçüncü trimesterinde ve doğum sırasında hemoroid ve anal fissürler sık görülür. Gebelik boyunca alınan kilo, bebek doğum ağırlığı ve doğumun ikinci fazının uzaması gebe hastalarda artmış anorektal hastalıkların gelişmesi ile ilişkilidir. Gebelik sırasında ve Postpartum dönemde hemoroid ve anal fissür insidansını daha net tanımlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik onam: Çalışma öncesi Mardin Artuklu Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı. (Çalışma etik kurul no: 2023/9-11, Oturum tarihi: 18.09.2023)

Yazar Katkıları:

Konsept: Ö.T., S.D..

Literatür Tarama: Ö.T., S.D..

Tasarım: E.Ç.

Veri toplama: Ö.T., S.D..

Analiz ve yorum: E.Ç., S.Y.

Makale yazımı: Ö.T., E.Ç.

Eleştirel incelenmesi: Ö.T., E.Ç., S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(6):e112-e126. doi: 10.1097/AOG.0000000000001211. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1450.
2. Abramowitz L, Sobhani I, Benifla JL, Vuagnat A, Daraï E, Mignon M, et al. Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery: *Dis Colon Rectum.* 2002;45:650–5.
3. Thomson WHF. The nature of haemorrhoids. *Br J Surg.* 1975;62:542–52. doi: 10.1002/bjs.1800620710.
4. Jakubauskas M, Poskus T. Evaluation and Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:420–4.
5. Poskus T, Buzinskiene D, Drasutiene G, Samalavicius N, Barkus A, Bari-sauskiene A, et al. Hemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2014;121:1666–71. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09132.x.
6. De Marco S, Tiso D. Lifestyle and Risk Factors in Hemorrhoidal Disease. *Front Surg.* 2021;8:729166. doi: 10.3389/fsurg.2021.729166.
7. Gojnic M, Dugalic V, Papic M, Vidakovic S, Milicevic S, Perulov M. The significance of detailed examination of hemorrhoids during pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):183-4.
8. Mirhaidari SJ, Porter JA, Slezak FA. Thrombosed external hemorrhoids in pregnancy: a retrospective review of outcomes. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(8):1557-9.
9. MacArthur C, Lewis M, Knox EG. Health after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(12):1193-5.
10. Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, Naji S, Templeton A, Russell IT. Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(4):282-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09132.x.
11. Brown S, Lumley J. Maternal health after childbirth: results

- of an Australian population based survey. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(2):156-61.
12. Gunn J, Lumley J, Chondros P, Young D. Does an early post-natal check-up improve maternal health: Results from a randomised trial in Australian general practice. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(9):991-7.
13. Saurel-Cubizolles MJ, Romito P, Lelong N, Ancel PY. Women's health after childbirth: a longitudinal study in France and Italy. *BJOG.* 2000;107(10):1202-9.
14. Borders N. After the afterbirth: a critical review of postpartum health relative to method of delivery. *J Midwifery Womens Health.* 2006;51(4):242-248.
15. Avsar AF, Keskin HL. Haemorrhoids during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(3):231-7.
16. De Marco S, Tiso D. Lifestyle and Risk Factors in Hemorrhoidal Disease. *Front Surg.* 2021;8:729166. doi: 10.3389/fsurg.2021.729166.
17. Thompson JF, Roberts CL, Currie M, Ellwood DA. Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. *Birth* 2002;29: 83-94.
18. T Poskus , D Buzinskiene, G Drasutiene, NE Samalavicius, A Barkus, A Barisauskiene, et al. Hemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study. *BJOG.* 2014;121(13):1666-71.

Location, Size, and Prevalence of the Maxillary Sinus Septa: Comparison of Panoramic Radiography and Cone-Beam Computerize Tomography

Maksiller Sinus Septasının Yeri, Yüksekliği ve Prevelansı: Panoramik Radyografi ve Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Karşılaştırması

Ali ALTINDAĞ¹, Cemile Nur YILDIRIM¹

¹Department of Dentomaillofacial Radiology, Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry, Konya, TÜRKİYE

Abstract

Background: The purpose of the study was to evaluate the maxillary sinus septa in patients with various dental arch statuses with panoramic and Cone-Beam Computerize Tomography (CBCT).

Materials and Methods: In the panoramic radiography and CBCT scans of 400 patients aged 16-86 years, 800 maxillary sinuses on both sides were retrospectively examined. In addition, the height and location of the septa were evaluated with CBCT.

Results: The septa rate was determined as 51.8% with panoramic radiography and 66.8% with CBCT. The septa were more commonly found in dentate patients than edentulous patients. The septa are generally localized at the middle part of the maxillary sinus and the height was approximately 7.31mm.

Conclusions: Maxillary sinus septa can be found in the anterior, middle and posterior regions and in dentate, partially edentulous and edentulous patients. Detailed information about the height, location, and morphology of the septa is important to reduce complications in maxillary sinus surgical procedures.

Key Words: Maxillary sinus septa, panoramic radiography, CBCT

Öz

Amaç: Bu çalışmada, panoramik ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) ile çeşitli dental ark durumlarına sahip hastalarda maksiller sinüs septasının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: 16-86 yaş aralığında 400 hastanın panoramik radyografi ve KIBT taramalarında her iki tarafta 800 maksiller sinüs retrospektif olarak incelendi. Ayrıca maksiller sinüs septasının yüksekliği ve yeri KIBT ile değerlendirildi.

Bulgular: Panoramik radyografide septa oranı %51,8, KIBT'de %66,8 olarak belirlendi. Septalar dişli hastalarda dişsiz hastalara göre daha sık bulundu. Septalar, maksiller sinüsün genellikle orta kısmında izlendi ve yaklaşık 7,31 mm yüksekliğinde tespit edildi.

Sonuç: Maksiller sinüs septası ön, orta ve arka bölgede ve dişli, kısmen dişli ve dişsiz hastalarda bulunabilmektedir. Maksiller sinüs cerrahilerinde komplikasyonları azaltmak için septanın yüksekliği, yeri ve morfolojisi hakkında detaylı bilgi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maksiller sinüs septası, panoramik radyografi, KIBT

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Ali ALTINDAĞ

Department of Dentomaillofacial Radiology, Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry, Konya, TURKEY 42080

E-mail: alialtindag1412@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 22.06.2023

Accepted / Kabul tarihi: 12.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1318797

Introduction

The maxillary sinuses (MS), known as the largest paranasal sinuses, are pyramid-shaped air-filled cavities located on both sides of the maxilla and lined with epithelial tissue. These sinuses serve several functions, including reducing the weight of the skull, modulating voice resonance, providing protection against facial impacts, insulating the eyes and tooth roots from temperature changes, humidifying and warming inhaled air before it reaches the bronchi and lungs, and contributing to the growth of the maxilla (1). The characteristics of the maxillary sinuses, such as wall thickness, shape, and size, vary among individuals and can even differ between the left and right sides of the same person (2). The deepest part of the sinus floor, which is convex in shape, is often in the area of the first molars (3). The deepest part of the sinus floor, often situated around the first molars, exhibits a convex shape. Within the maxillary sinuses, there may be septa composed of cortical bone, which act as barriers of varying number, thickness, and length, potentially dividing the sinuses into multiple sections (4, 5). The study of anatomical variations in the MS has gained significance due to the integration of endoscopy in diagnosing and treating diseases affecting these sinuses, as well as the application of maxillary sinus augmentation procedures in dental implant treatments (6).

The maxillary sinus septa (MSS) can be categorized into primary and secondary septa. Primary septa, also known as congenital septa, are observed on all walls of the maxillary sinus and form during the developmental stages of the mid-face. It is believed that primary septa result from the incomplete fusion of the sinus cavities during the formation of the sinuses. On the other hand, secondary septa are anatomical formations found at the base of the sinus, and their presence is associated with varying degrees of resorption in different regions of the alveolar bone following tooth loss (7). This theory is supported by the observation that the level of the sinus floor differs in front of and behind the MSS (8). It is noteworthy that septa rarely divide the maxillary sinus into completely separate compartments, and each compartment typically maintains its own ostium for drainage (9).

Understanding the anatomical variations in the MS holds significant importance in ensuring the success of surgical procedures. It allows for accurate surgical planning and helps prevent possible complications (10). The objective of the present study is to assess the prevalence of MSS using panoramic radiography and cone-beam computed tomography (CBCT) and to compare the effectiveness of these two imaging techniques. Additionally, the present study aims to evaluate the location and dimensions of the MSS using CBCT.

Materials and Methods

This study was approved by the Ethics Committee of Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry with the date of 28.04.2022 and the decision number of 2022/17-135. In this study, panoramic and CBCT scans of patients aged 16-

86 years who applied for various dental reasons to Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry between January 2021 and January 2022 were examined.

All images were obtained using a Morita Veraviewepocs 2D panoramic unit (J Morita MFG Corp., Kyoto, Japan) with parameters of 60-70 kVp, 5-7 mA, and 6-8 s exposure time, and 3D Accuitomo 170 (J Morita MFG Corp., Kyoto, Japan) unit with parameters 90 kVp, 5 mA and 15-18 s exposure time according to the manufacturer's recommended protocol.

Patients included in this study were selected based on specific criteria. Panoramic and cone-beam computed tomography (CBCT) scans lacking patient information such as age and gender, as well as those belonging to patients with head trauma, poor image quality, absence of maxillary sinus visualization, presence of artifacts, and errors in positioning and magnification were excluded. Only diagnostically acceptable images were considered for analysis.

A total of 500 CBCT scans were initially collected. However, only the images of 400 patients who fulfilled the defined criteria and had accompanying panoramic images were included in the evaluation. A single radiologist with two years of experience assessed these images. To determine intra-observer agreement, the same observer re-evaluated 100 patients with a three-week interval between assessments.

In panoramic imaging, only the presence or absence of MSS was evaluated. However, in CBCT imaging, additional assessments were made regarding the size and localization of the septa within the MS. To precisely define the positions of the septa in patients with dentition, the MS were divided into three regions based on the protocol established by Kim et al. (11) These regions included the anterior region (located more mesial to the distal aspect of the second premolar), the middle region (situated between the distal aspect of the second premolar and the distal aspect of the second molar), and the posterior region (positioned more distal to the distal aspect of the second molar) (Figure 1).

In cases where there were missing teeth and no clear reference points, the method described by González-Santana et al. (12) and Rancitelli et al. (13) was employed to determine the septa's location.

This technique involved measuring the maximum distance between the anterior and posterior walls of the sinus in the panoramic image obtained from the CBCT scan. Half of this distance was designated as the middle region, while the remaining one-fourth portions were determined as the anterior and posterior regions. The locations of the sinus septa were then recorded based on these divisions (Figure 2).

To assess the height of the septa, a line (a-b) was drawn approximately at the base of the septa. Subsequently, a second line (c-d) was drawn from this line to the most coronal part of the septa, and the height was measured (Figure 3).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS version

21 (SPSS, Chicago, Ill., USA) software program. To assess intra-observer reliability, the Cronbach's alpha test was used for repeat measurements of the radiologist. The Pearson chi-square test was performed for statistical analysis among age groups, gender, localization, and measurements ($p < 0.05$). Independent samples t-test was used in normally distributed pairs, and ANOVA test was used for multiple comparisons.

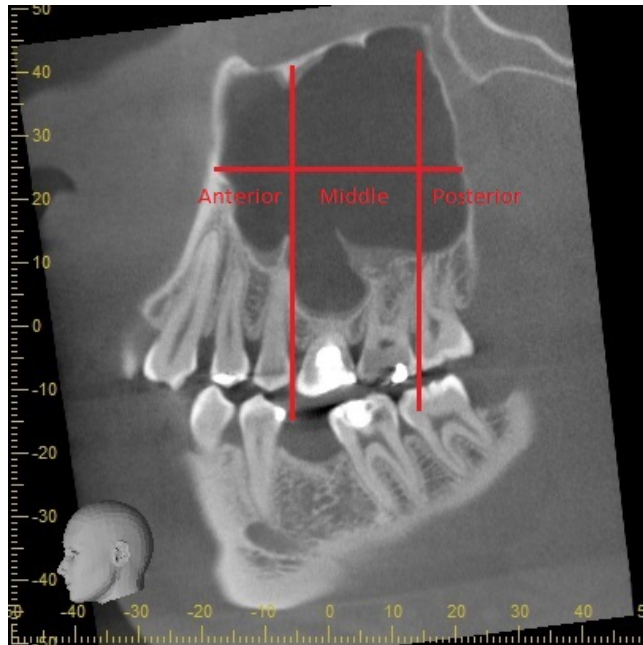


Figure 1. Method used to determine septa localization in dentate patients

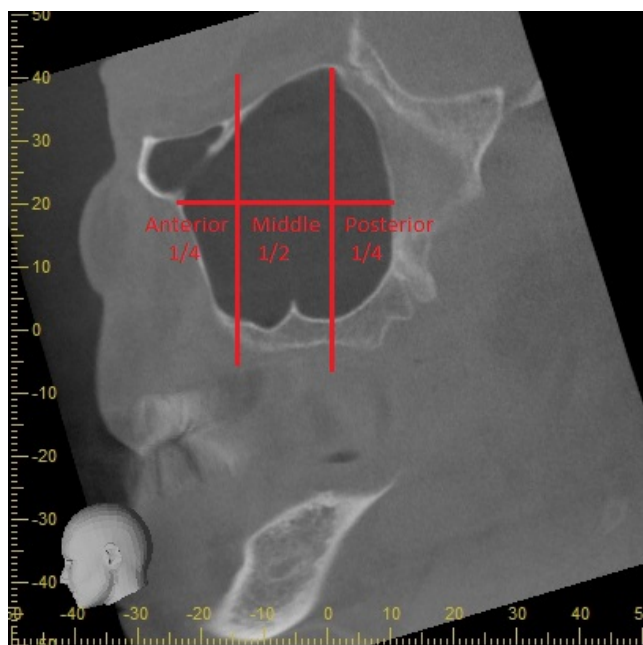


Figure 2. Method used to determine septa localization in edentulous patients

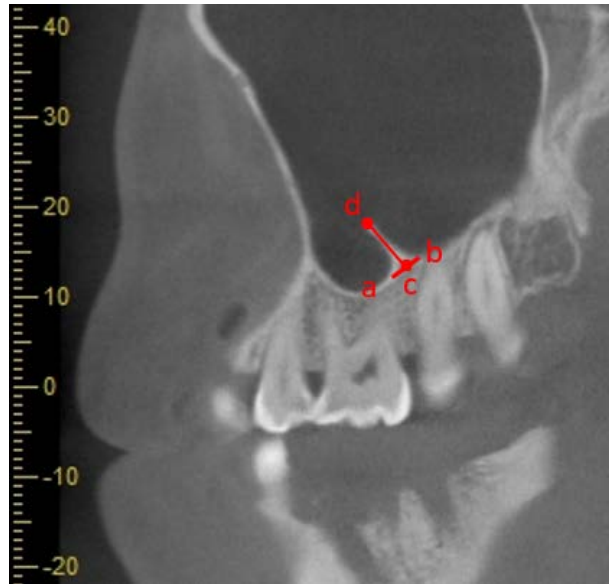


Figure 3. Measuring technique of septa heights

Results

The intra-observer consistency was found 0.96 (Cronbach's alpha value) between the two measurements.

400 patients ($46,2 \pm 15,09$) who met the criteria were evaluated. 200 of these patients were female ($43,75 \pm 14,67$), and 200 were male ($48,66 \pm 15,15$).

Bilateral septa were identified in 22% of the subjects, while unilateral septa were present in 31%. Panoramic radiography revealed the presence of septa in 51.8% of cases. Among these, 56.52% were classified as primary septa, and 43.48% as secondary septa. In Cone Beam Computed Tomography (CBCT) scans, septa were observed in 66.8% of the patients. Within this group, on the right side, 10.1% of septa were located in the anterior region, 52.4% in the middle region, and 14.2% in the posterior region. The length of septa on the right side ranged from a minimum of 1.45mm to a maximum of 32.71mm, with an average length of 7.035mm. On the left side, the distribution was 10.9% in the anterior region, 44.9% in the middle region, and 15.4% in the posterior region. The lengths of left-sided septa varied, with the shortest being 1.99mm, the longest 36.26mm, and the average 7.043mm. Septa lengths in dentate, partially edentulous, and edentulous patients are shown in Table 1 by region.

The analysis of septal presence across different age groups and genders revealed no statistically significant variation ($p > 0.05$) as shown in Tables 2 and 3. Furthermore, the investigation into the occurrence of unilateral and bilateral septa in relation to dental status also yielded no statistically significant differences ($p > 0.05$), as documented in Table 4. However, when assessing the presence of septa in connection with dental status, a significant distinction was observed among the various dental status groups ($p < 0.05$), which is detailed in Table 5.

The septa height on the right sinus was measured an average of 7.035mm. The septa height on the right sinus was measured an average of 7.043mm. Upon comparison of the

lengths of the right and left septa, it was ascertained that the differences were not statistically significant ($p=0.973$), as indicated in Table 6. The anterior, middle and posterior region septa heights were found to be 6.3mm, 7.3mm and 6.7mm,

respectively. Similarly, an evaluation of the lengths of the anterior, middle, and posterior regions revealed no statistically significant disparities ($p=0.188$), detailed in Table 7.

Table 1. Septa heights by region

Dental status		Septum location, n			Mean septum high \pm SD, mm		
		Anterior	Middle	Posterior	Anterior	Middle	Posterior
Right	Dentate	11	51	17	5,73 \pm 3,1	7,57 \pm 3,35	6,83 \pm 6,15
	Partially edentulous	9	69	18	6,43 \pm 2,93	7,54 \pm 4,23	6,57 \pm 2,58
	Edentulous	7	21	3	5,98 \pm 3,35	5,62 \pm 2,05	9,25 \pm 1,37
Left	Dentate	14	42	16	8,52 \pm 8,77	8,01 \pm 4,47	6,16 \pm 3,55
	Partially edentulous	10	57	16	4,17 \pm 1,49	7,38 \pm 3,68	7,11 \pm 6,16
	Edentulous	5	21	9	5,79 \pm 0,68	5,91 \pm 2,71	6,09 \pm 3,92

Table 2. Cross tabulation for age groups and septa

Age groups	Septa	Without septa	Total
15-30	56	21	77
31-60	160	87	247
61+	51	25	76
Total	267	133	400

$\chi^2=1.677$, $s.d.=2$, $p=0.432$

Table 3. Cross tabulation for gender and septa

Gender	Septa	Without septa	Total
Female	129	71	200
Male	138	62	200
Total	267	133	400

$\chi^2=0.912$, $s.d.=1$, $p=0.339$

Table 4. Cross tabulation for dental status and bilateral-unilateral septa

Dental status	Bilateral septa	Unilateral septa	Without septa	Total
Dentated	36	44	48	128
Partially edentulous	38	61	104	203
Edentulous	14	19	36	69
Total	88	124	188	400

$\chi^2=7.688$, $s.d.=4$, $p=0.104$

Table 5. Cross tabulation for dental status and septa

Dental status	Septa	Without septa	Total
Dentated	102	26	128
Partially edentulous	122	81	203
Edentulous	43	26	69
Total	267	133	400

$\chi^2=14.310$, $s.d.=2$, $p=0.001$

Table 6. The result of Independent T-test between right and left sides

	Mean	Std. Dev.	F	Sig.(2-tailed)
Right Side	7.035	3.78	2.843	0.973*
Left Side	7.043	4.51		

* Significant level <0.05

Table 7. The result of the one-way ANOVA test, mean values of anterior, middle, and posterior regions and significance level

	Mean	Std. Dev.	F	Sig.
Anterior	6.30	5.0	1.681	0.188*
Middle	7.30	3.78		
Posterior	6.70	4.57		

* Significant level <0.05

Discussion

Previous studies investigating the identification and characteristics of maxillary sinus septa (MSS) have employed various approaches, including anatomical examinations on cadavers, clinical observations during sinus augmentation procedures, or radiological assessments using panoramic radiography or cone-beam computed tomography (CBCT) (6, 10). Among these methods, CBCT is preferred for determining the presence of sinus septa due to its high-resolution imaging capabilities, particularly for bone structures.

Panoramic radiography can also be used to detect the presence of MSS, but it has been observed that panoramic radiography may yield inaccurate results when compared to CBCT (14). This is because panoramic radiography can produce multiple radiopaque lines caused by superimpositions, leading to potential misdiagnosis (9, 14). Although panoramic radiography is routinely utilized for patient evaluations in our clinic, computed tomography is requested when deemed necessary. Given the extensive use of panoramic radiography in clinical settings, it was considered appropriate to include panoramic radiography in the evaluation of MSS. In studies conducted according to the number of sinuses, the prevalence of MSS varies between 13% and 35.3%. In studies conducted according to the number of patients, the prevalence varies between 21.6% and 66.7% (5, 10, 11, 15, 16). While Krenmair et al. (15, 17) determined the rate of 27.7% during the clinical sinus augmentation operation in their studies to determine the rate of sinus septa, they determined the rate of 36.6% in their study on cadavers. In anatomical studies on cadavers, Underwood (4) detected a rate of 33.3% of septa, and Ulm et al. (18) found 31.7%. With the evaluations made on the computed tomography image that has not been processed, Krenmair et al. (15) found the rate of sinus septa to be 16%, while Oh et al. (19) found it to be 24%. In studies performed with the reformatting of computed tomography, Velazquez-Plata et al. (20) detected the presence of MS septa at a rate of 24%, and Kim et al. (11) at a rate of 26.5%. In the present study, the rate of MS septa was 66.8% as a result of the evaluation with CBCT, and this rate was 51.8% as a result of the panoramic radiographic evaluation. The presence of septa at different percentages in panoramic radiography and CBCT evaluations in our study may be attributed to the possibility of false negative results in panoramic radiography.

As a result of the examination of the anatomical localization of the MS septa, Valezquez-Plata et al. (20) found 24% of the septa in the anterior region, 41% in the middle region, and 35% in the posterior region; on the other hand, Kim et al. (11) found that 25.4% were localized in the anterior region, 50.8% in the middle region, and 23.7% in the posterior region. Krenmair et al. (15) determined that 70% of the sinus septa were in the premolar region in edentulous maxillae, and they attributed the higher prevalence of septa in this region to secondary septa formed in this region due to the loss of molars and premolars at different times. The results obtained in this study support the literature information.

As a result of the comparison of the prevalence of MSS in dentate, and edentulous patients, the rate of 31.76% was determined in edentulous patients, while this rate was determined as 22.61% in dentate patients (11). The reason for this can be shown that the edentulous area usually contains secondary septa. However, in this study, unlike other studies (6, 11), more septa were detected in the dentate patients. The reason for this can be considered as examining different populations.

It was observed that the height of the MSS differed according to the localization, the mean sinus septa height was 1.63 mm in the anterior region, 3.55 mm in the middle region, and 5.46 mm in the posterior region (11, 18). In this study, the mean sinus septa height was calculated as 6.29mm, 7.31mm and, 6.69mm in the anterior, middle, and posterior regions, respectively.

Determining the size and localization of the MSS present in the sinus before sinus augmentation surgery is important in terms of modifying the basic sinus augmentation surgery technique according to the determined features. If the operation is performed without knowing the presence of MSS, or if the location of the MSS is known and the surgical technique is not modified accordingly, the possibility of perforation in the sinus membrane is high (10). To minimize the complications that may occur due to the MSS, if the septa size is less than 3 mm, it is recommended that the osteotomy lower incision be applied to the sinus wall should be made at least 3 mm above the sinus floor. It was stated that if the septa height is more than 3 mm, the osteotomy to be made on the sinus wall should be made as two separate windows with vertical incisions in front of the septa and behind the septa (21, 22).

Zahrani et al. (23) conducted a study where they examined 1010 sinuses in a group of 505 patients. They found that septa were present in approximately 46% of the patients included in their study. The length of the septa in the right sinus was measured to be around 6mm, while in the left sinus, it averaged around 5mm. On the other hand, Jung et al. (24) focused their research on 134 patients who were edentulous, and they found that the prevalence of septa in this group was approximately 37.3%. In the present study, a higher rate of septa was found in the maxillary sinuses of 66.8% of the patients. These variations in findings can be attributed to differences in the populations being studied and the sample sizes used.

Zahrani et al. (23) had a larger sample size and included a diverse group of patients, which may have contributed to the observed differences in septal prevalence and lengths. Each patient has unique dental conditions and anatomical characteristics that can influence the presence and dimensions of septa in their maxillary sinuses.

Conversely, Jung et al. (24) specifically focused on patients who were edentulous, which could explain the relatively lower prevalence of septa in their findings. When teeth are missing, the jawbone undergoes changes that can affect the shape and structure of the maxillary sinuses. Therefore,

these differences in findings highlight the importance of considering the specific population being studied and the sample size when interpreting the prevalence and dimensions of septa within the maxillary sinuses.

Alhadi et al. (25) evaluated 633 panoramic images. They observed septa in 180 cases (69.5%) unilaterally and in 79 cases (30.5%) bilaterally. In terms of localization, the highest prevalence was in the anterior region with 146 cases (42.94%), followed by the middle region with 126 cases (37.05%), and the posterior region with 68 cases (20%). In the current study, the highest prevalence was observed in the middle region. This disparity could be attributed to differences in the populations being studied.

Wang et al. (26) assessed sinus septa in CBCT images. They found that the prevalence of septa was 50.2% in patients with full dentition, 44.2% in those with partial dentition, and 41.7% in edentulous patients. In this study, respective rates were observed of 67%, 51%, and 52%. The highest septa recorded in their study measured 33 mm in height, with an average height of 9.66 ± 7.54 mm. In this study, the highest septum measured 36.26 mm in height, with an average height of 7.043 mm. These differences may be attributed to variations in the study populations and methodologies.

These findings are based on a cross-sectional analysis of CBCT images from only one group of dental faculty patients; as a result, one of the limitations of the study is that it cannot be generalized to other groups.

Conclusion

The anatomical variability of the maxillary sinus septa (MSS), including its prevalence, morphology, localization, and dimensions, necessitates a thorough understanding of the maxillary sinus (MS) structure prior to surgical intervention to mitigate the risk of complications. Given the limitations of panoramic radiography in accurately identifying septa within the maxillary sinus, which often leads to both false-positive and false-negative interpretations, it is crucial to employ cone-beam computed tomography (CBCT) for a comprehensive assessment of the sinus in the context of maxillary sinus surgical procedures. This approach ensures the acquisition of precise and reliable diagnostic data, essential for effective surgical planning and execution.

Ethical Approval: This study was approved by the Ethics Committee of Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry with the date of 28.04.2022 and the decision number of 2022/17-135.

Author Contributions:

Concept: A.A.

Literature Review: A.A., C.N.Y.

Design: A.A.

Data acquisition: C.N.Y., A.A.

Analysis and interpretation: A.A., C.N.Y.

Writing manuscript: A.A., C.N.Y.

Critical revision of manuscript: A.A.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Mısırlıoğlu M, Nalçacı R, Adışen MZ, Yılmaz YS. The evaluation of paranasal sinuses and anatomical variations with dental volumetric tomography. *A Ü Diş Hek Fak Derg* 2011;383:143-152.
- Arman C, Ergür I, Atabey A, Güvencer M, Kiray A, Korman E, et al. The thickness and the lengths of the anterior wall of adult maxilla of the West Anatolian Turkish people. *Surg Radiol Anat* 2006;28:553-558.
- Koymen R, Gocmen-Mas N, Karacaylı U, Ortakoglu K, Ozen T, Yazici AC. Anatomic evaluation of maxillary sinus septa: surgery and radiology. *Clin Anat* 2009;22(5):563-570.
- Underwood AS. An inquiry into the anatomy and pathology of the maxillary sinus. *J Anat Physiol* 1910;44(Pt 4):354-369.
- van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(3):256-265.
- Özçer İ, Kılıç E, Müderris S. Maxillary Sinus Septa: Evaluation with computed tomography and panoramic radiography. *Cumhuriyet Dent J* 2008;11:82-86.
- Chanavaz M. Maxillary sinus. Anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology—Eleven years of surgical experience (1979-1990). *J Oral Implantol* 1990;16:199-209.
- Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of Dental Implants. Anatomy, physiology, and procedures. *Implant Dent* 1999;8(1):36-48.
- Kasabah S, Slezak R, Simunek A, Krug J, Lecaro MC. Evaluation of the accuracy of panoramic radiograph in the definition of maxillary sinus septa. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2002;45:173-175.
- Orhan K, Seker BK, Aksoy S, Bayindir H, Berberoğlu A, Seker E. Cone beam CT evaluation of maxillary sinus septa prevalence, height, location and morphology in children and an adult population. *Med Princ Pract* 2013;22(1):47-53.
- Kim MJ, Jung UW, Kim CS, Kim KD, Choi SH, Kim CK. Maxillary sinus septa: prevalence, height, location and morphology. A reformatted computed tomography scan analysis. *J Periodontol* 2006;5:903-908.
- González-Santana H, Peñarrocha-Diogo M, Guarinos-Carbó J, Sorní-Bröker M. A study of the septa in the maxillary sinuses and the subantral alveolar processes in 30 patients. *J Oral Implantol* 2007;33:340-343.
- Rancitelli D, Borgonovo AE, Cicciù M, Re D, Rizza F, Frigo AC, Maiorana, C. Maxillary sinus septa and anatomic correlation with the Schneiderian membrane. *J Craniofac Surg* 2015;26(4):1394-1398.
- Malina-Altzinger J, Damerau G, Grätz KW, Stadlinger PD. Evaluation of the maxillary sinus in panoramic radiography: a comparative study. *Int J Implant Dent* 2015;1:1-7.
- Krennmair G, Ulm GW, Lugmayr H, Solar P. The incidence, location, and height of maxillary sinus septa in the edentulous and dentate maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:667-771.
- Maestre Ferrín L, Galán Gil S, Rubio Serrano M, Peñarrocha Diogo M, Peñarrocha Oltra D. Maxillary sinus septa: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:383-386.
- Krennmair G, Ulm C, Lugmayr H. Maxillary sinus septa: incidence, morphology and clinical implications. *J Craniomaxillofac Surg* 1997;25(5):261-265.
- Ulm CW, Solar P, Krennmair G, Matejka M, Watzek G. Incidence and suggested surgical management of septa in sinus-

- lift procedures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(4):462–465.
19. K OH, SY Ryu. Clinico-anatomical study of septum in the maxillary sinus. *J Kor Assoc Oral Maxillofac Surg* 1998;208–212.
 20. Velasquez-Plata D, Hovey LR, Peach CC, Alder ME. Maxillary sinus septa: A 3-dimensional computerized tomographic scan analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:854–860.
 21. Garg AK. Bone biology, harvesting, & grafting for dental implants: rationale and clinical applications. IL: Quintessence Publishing 2004:87.
 22. Neugebauer J, Ritter L, Mischkowski RA, Dreiseidler T, Scherer P, Ketterle M, et al. Evaluation of maxillary sinus anatomy by cone-beam CT prior to sinus floor elevation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25(2):258-265.
 23. Al-Zahrani MS, Al-Ahmari MM, Al-Zahrani AA, Al-Mutairi KD, Zawawi KH. Prevalence and morphological variations of maxillary sinus septa in different age groups: a CBCT analysis. *Ann Saudi Med*. 2020;40(3):200-206.
 24. Jung J, Park JS, Hong SJ, Kim GT, Kwon YD. Axial triangle of the maxillary sinus, and its surgical implication with the position of maxillary sinus septa during sinus floor elevation: a CBCT analysis. *J Oral Implantol*. 2020;46(4):415-422.
 25. Alhadi YAA, Al-Shamahi NYA, AL-Haddad KA, Al-Kholani AIM, Al-Najhi MMA, Al-Shamahy HA, et al. Maxillary Sinus Septa: Prevalence and Association with Gender And Location In The Maxilla Among Adults In Sana'a City, Yemen. *Univers. J Pharm Res*. 2022;7:20-6.
 26. Wang W, Jin L, Ge H, Zhang FJC, Medicine MMi. Analysis of the Prevalence, Location, and Morphology of Maxillary Sinus Septa in a Northern Chinese Population by Cone Beam Computed Tomography. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022.

The Relationship between Testis Arfi Elastography Values and Sperm Count in Infertile Patients

İnfertil Hastalarda Testis Arfi Elastografi Değerlerinin Sperm Sayıları İle İlişkisi

Cihad VAROL¹ , Hale ÇOLAKOĞLU ER² , Mehmet DEMİR³ 

¹ Private Gözde Hospital Radiology Department, Aydın, TÜRKİYE

² Private Güven Hospital Radiology Department,, Ankara, TÜRKİYE

³ Harran University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this prospective study was to determine the relationship between testicular shear wave elastography (SWE) and sperm count in infertile male patients and to evaluate diagnostic performance.

Materials and Methods: The study was carried out with 113 patients over 18 years of age who were diagnosed as infertility. All patients underwent US examination and virtual touch tissue imaging measurement (VTIQ) SWE examination. A total of 6 measurements were made in each testis. Volume measurements of testes were calculated with US examination. Patients were evaluated for varicocele using color Doppler ultrasonography

Results: Right and left testis volume values in azoospermia patients found statistically different and lower than other groups ($p=0,001$). The mean SWE values in all zones were significantly higher in azoospermia patients compared to the other groups ($p=0,001$). Moderate positive correlation was found between sperm count and mean volume ($r=0,545$, $p=0,001$). Negative correlation was found between sperm count and mean SWE ($r=-0,429$, $p=0,001$). There was a moderate negative relationship between mean volume and mean SWE ($r=-0,590$, $p=0,001$). Using ROC analysis between normal sperm and azoospermia patients, the cut-off value was 2.06 m/sec. sensitivity 72% specificity was measured 87.88% ($p<0,001$; AUC=0,837; Sensitivity= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Specificity=87,88% (95% GA 81,5-95,2). Using ROC analysis between the azoospermia patient group and the oligospermia patient group, the cut-off point was 2.04m/sec. For differentiating azoospermia and oligospermia patients groups, the sensitivity (sensitivity) was 72% and the specificity was 83.33% ($p<0,001$; AUC=0,789; Sensitivity= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Specificity=83,33% (95% GA 81,5-95).

Conclusions: SWE is a noninvasive method for the evaluation of testicular parenchyma in male patients who have infertility and may provide helpful information in addition to gray scale and RDUS.

Key Words: Infertility, testis, shear wave ultrasonography, ultrasound, VTIQ

Öz

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı infertil erkek hastalarda shear wave elastografinin (SWE) sperm sayısı ile ilişkisini saptamak ve tanısal performansının değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: alışıma infertilite tanısı almış ve semen analizi yapılan 113 hasta ile yapılmıştır. Tüm hastalara US incelemesi ve virtual touch tissue imaging quantification (VTIQ) kullanılarak SWE incelemesi yapıldı. Her testiste toplam 6 ölçüm yapıldı. US inceleme ile testislerin hacim ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Azospermi hastalarında sağ ve sol testis volüm değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı ve düşük değerde bulunmuştur ($p=0,001$). Azospermi hastalarında tüm zonlarda ve ortalama SWE değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Sperm sayısı ile ortalama volüm arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=0,545$, $p=0,001$). Sperm sayısı ile ortalama SWE arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,429$, $p=0,001$). Ortalama volüm ile ortalama SWE arasında negatif yönde orta şiddette bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,590$, $p=0,001$). Sperm sayısı normal hasta grubu ile azospermi hastaları arasında yapılan ROC analizinde kesim değeri 2,06 m/sn olup sensitivite (duyarlılık) %72 spesivite (özgüllük) %87,88 ölçülmüştür. ($p<0,001$; EAA=0,837; Sensitivite= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Spesivite=87,88% (95% GA 81,5-95,2). Azospermi hasta grubu ile oligospermi hasta grubu arasında yapılan ROC analizinde kesim noktası 2,04 m/sn olarak belirlenmiştir. Buna göre yapılan değerlendirmede sensitivite %72 spesivite %83,33 ölçülmüştür. ($p<0,001$; EAA=0,789; Sensitivite= 72,00% (95% GA 46,5-85,1); Spesivite=83,33% (95% GA 81,5-95).

Sonuç: İnfertilite şikayetiyle başvuran erkek hastalarda testis parankiminin değerlendirilmesinde, SWE invaziv olmayan bir yöntem olup gri skala ve RDUS tetkiklerine ek yararlı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Testis, Shear wave elastografi, Ultrason, VTIQ

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Mehmet DEMİR

Harran University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.mehmetdemir@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 16.10.2023

Accepted / Kabul tarihi: 11.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1377085

This study is derived from the thesis titled 'The Relationship Between Testis Arfi Elastography Values And Sperm Count In Infertile Patients' dated 2019 (National thesis centre thesis number: 596150).

Introduction

The steps followed in the evaluation of the infertile man are anamnesis, physical examination, laboratory tests and imaging methods. After all these steps, a diagnosis is made and treatment options are determined in line with this diagnosis. Although there are mostly idiopathic causes in etiology, positive results can be obtained with the diagnosis and treatment of treatable causes. Accordingly, treatable causes should be revealed. Among the imaging methods that help in diagnosis, the first choice is Ultrasonography (US), which is an easily applied and low-cost method (1). Developments in technology contribute to the development of new applications in imaging methods, as in all fields. This situation has been reflected in US with ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), whose application area has been gradually expanding in recent years. It has been widely accepted in the distinction between benign and malignant cases in the thyroid, breast and partly in the prostate gland, and studies have been conducted and continue to be carried out in other areas such as the scrotum and musculoskeletal areas (2). In our study, it was questioned what kind of information the ARFI technique could provide us about infertility in infertile patients. For this reason, the correlation of ARFI findings with semen analysis results was studied.

Materials and Methods

Patient Selection

This study was approved by the faculty ethics committee and informed consent forms were obtained from all patients before the procedures. 113 patients over the age of 18, who were previously diagnosed with infertility, sent to our department for scrotal US and requested semen analysis between December 2018 and April 2019, were included in

the study. A total of 226 testicular examinations were performed in 113 patients.

Gray Scale US Examination:

In the grey-scale US examination, the patients were examined in the supine position. Firstly, conventional B-Mode US examination was performed. Testicular echogenicity and homogeneity were examined. Bilateral testicular volumes were measured in the longest three axes and calculated automatically with an ultrasound device. All applications were performed using an Acuson S2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, CA, USA) ultrasound device and a 4-9 MHz 9L4 linear transducer.

Shear Wave Elastography Review:

Shear wave elastography review with Acuson S2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, CA, USA) ultrasound, 4-9 MHz with VTIQ (Siemens Medical Solution, Mountain View, CA, USA) application, an ARFI-based elastography application. It was made with a 9L4 linear transducer with a wide frequency range. With gray scale US, the testicle was taken into the examination area with the transducer perpendicular to the skin, avoiding applying pressure to the area. The patient was told not to move, paying attention to the gel thickness between the transducer and the skin. By placing a sampling box on the testicle, the testicle was divided into 3 parts as upper, middle and lower, and two ROI (Region of interest - Sampling area) giving Shear wave speeds (m/sec) were placed in each part, and a total of 6 speed values were measured for each testicle. Then, these values were averaged by using a harmonic mean and the average Shear Wave velocities of each region and testicle were measured. There is a color spectrum corresponding to all speed values within the sample area; high speed values are coded in red and low speed values in blue (Figure 1).

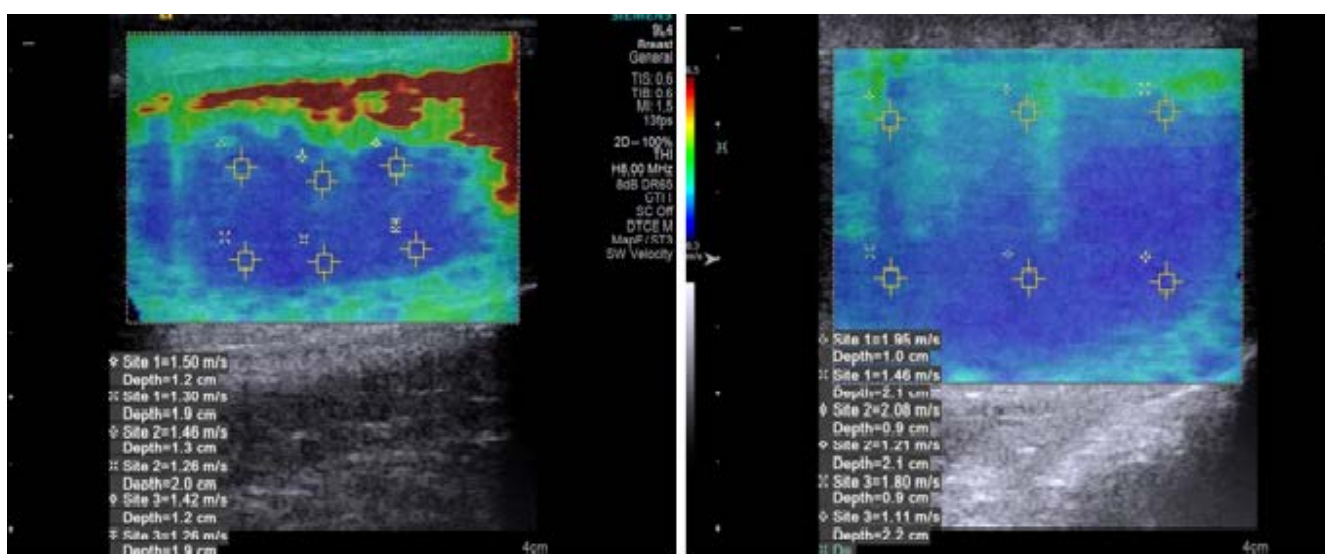


Figure 1. Shear Wave measurements and gray scale ultrasonography images of a 27-year-old patient with oligospermia, which were high at some points.

Semen Analysis

Semen analysis was carried out in the sperm analysis laboratory of Department of Urology, by taking a sperm sample under appropriate conditions after three days of sexual abstinence. In our study, semen volume (ml), sperm count per milliliter (million/ml), total motility (%), progressive motility (%) and normal morphology (%) criteria were used. According to the sperm analysis results, we divided the patients into 4 groups; (I) Azoospermia, (II) Oligospermia, (III) Normospermia and (IV) Low motility (Sperm count is normal).

Statistical Analysis

Normal distribution test of the data obtained from the study according to groups was performed with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk tests. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare variables with normal distribution by groups, and the Kruskal Wallis test was used to compare variables that were not normally distributed by groups. As a result of ANOVA analysis, LSD test, one of the post hoc tests, was used to determine the difference between groups. As a result of Kruskal Wallis analysis, post hoc pairwise test was used to determine the difference between groups. Spearman Rank Correlation coefficient was used for correlation analysis. Analyzes were carried out with the help of SPSS 22.0 program. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results

The number of patients included in the study was 113 and their ages ranged from 20 to 53 years. The average age of the patients was calculated as 21.90 ± 6.32 years. 25 patients in group 1 (azoospermia), 30 patients in group 2 (oligospermia), 33 patients in group 3 (normal) and 25 patients in group 4 (low motility) were studied (Figure 2).

When the volumes are examined, the right testicular and left testicular volume values of the groups show a statistically significant difference ($p < 0.05$). The right and left testicular volume values of the azoospermia group are statistically different and lower than the other groups ($p = 0.001$). The right volume values of the oligospermia group were found to be statistically lower than the normal and motility disorder groups, but higher than the azoospermia group (Table 1).

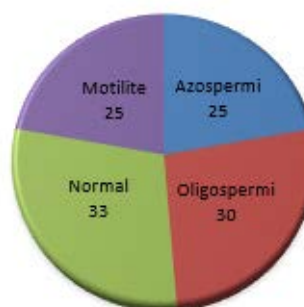


Figure 2. Distribution of infertile patients by groups

Table 1. Distribution and statistical data of testicular volumes according to groups

	Gruplar	N	Mean Volume	Standard deviation	p
Right testicular volume	1 (azoospermia)	25	7,98	4,56	0,001
	2 (oligospermia)	30	14,04	5,89	
	3(normal)	33	16,71	4,14	
	4 (low motility)	25	16,45	4,57	
Left testicular volume	1 (azoospermia)	25	7,72	4,41	0,001
	2 (oligospermia)	30	13,76	6,01	
	3(normal)	33	15,46	4,68	
	4 (low motility)	25	16,01	4,18	

The right upper zone SWE, right middle zone SWE, right lower zone SWE, left upper zone SWE, left middle zone SWE, left lower zone SWE and average SWE values in the azoospermia group are significantly higher than those in the oligospermia, normal sperm count and low motility groups was found to be high ($p = 0.001$) (Table 2). No significant difference was detected between other groups. Analysis was performed using ROC (Receiver Operating Characteristic) curves to obtain cut-off values between the patient group with normal sperm count and the azoospermia and oligospermia groups.

For the average SWE variable, the sperm count normal CI 46.5-85.1); specificity=83.33% (95% CI 81.5-95).

In the examination, a moderate positive relationship was found between sperm count and average volume ($r = 0.545$, $p = 0.001$). A moderate negative relationship was

group and the azoospermia group were included, and the cut-off point was used in ROC analysis and the cut-off point was determined as 2.06 m/sec. Accordingly, in the evaluation, sensitivity was measured as 72% and specificity as 87.88%. ($p < 0.001$; AUC=0.837; sensitivity= 72.00% (95% CI 46.5-85.1); specificity=87.88% (95% CI 81.5-95.2).

Oligospermia group and azoospermia group were included for the average SWE variable, and ROC analysis was used to determine the cut-off point and the cut-off point was determined as 2.04 m/sec. Accordingly, in the evaluation, sensitivity was measured as 72% and specificity as 83.33%. ($p < 0.001$; AUC=0.789; sensitivity= 72.00% (95% CI 46.5-85.1); specificity=83.33% (95% CI 81.5-95.2).

A moderate negative relationship was found between mean volume and mean SWE ($r = -0.590$, $p = 0.001$).

Table 2. SWE (m/sec) measurement results in testicular parenchyma and distribution according to groups, statistical analysis

Groups		N	Mean	Sd	P
Right upper zone SWE	1(azoospermia)	25	2,71	1,16	0,001
	2(oligospermia)	30	1,77	0,64	
	3(Normal)	33	1,50	0,4	
	4(low motility)	25	1,55	0,68	
Right middle zone SWE	1(azoospermia)	25	2,79	1,22	0,001
	2(oligospermia)	30	1,78	1,02	
	3(Normal)	33	1,53	0,64	
	4(low motility)	25	1,55	0,59	
Right lower zone SWE	1(azoospermia)	25	2,83	1,23	0,001
	2(oligospermia)	30	1,82	0,84	
	3(Normal)	33	1,42	0,55	
	4(low motility)	25	1,58	0,78	
Left upper zone SWE	1(azoospermia)	25	2,55	0,97	0,001
	2(oligospermia)	30	1,69	0,69	
	3(Normal)	33	1,59	0,64	
	4(low motility)	25	1,74	0,75	
Left middle zone SWE	1(azoospermia)	25	2,87	1,38	0,001
	2(oligospermia)	30	1,68	0,8	
	3(Normal)	33	1,65	0,86	
	4(low motility)	25	1,62	0,66	
Left lower zone SWE	1(azoospermia)	25	2,98	1,23	0,001
	2(oligospermia)	30	1,94	1,05	
	3(Normal)	33	1,63	0,67	
	4(low motility)	25	1,60	0,48	
Mean	1(azoospermia)	25	2,77	1,03	0,001
	2(oligospermia)	30	1,75	0,75	
	3(Normal)	33	1,57	0,49	
	4(lowmotility)	25	1,60	0,52	

N: Count Sd: Standart deviation, SWE: shear wave elastography

Discussion

In this study, in our evaluation of the volume; The right and left testicular volume values of the azoospermia group were found to be statistically different and lower than the other groups ($p = 0.001$). The right volume values of the oligospermia group were found to be statistically lower than the normal and motility disorder groups, but higher than the azoospermia group ($p=0.001$). In our correlation study between sperm count and average testicular volume, a moderate positive relationship was found ($r=0.545$, $p=0.001$). Our findings are compatible with the studies of Arai et al. (3), Bujanet al (4). and Macleod et al (5). Causes of testicular tissue stiffness can be explained by the anatomy of the testicle.

We see that sonoelastography is used more frequently in testicular lesions. In a study conducted by Aigner et al. using sonoelastography, they stated that hardness increased in neoplastic testicular lesions and decreased in partial infarction and orchitis (6). Zhang et al.'s study using Shear Wave Elastography suggested that testicular stiffness-hardness could be used to evaluate spermatogenesis after torsion (7). The first study investigating the relationship between testicular elasticity and infertility was the study by Liet al (8). It examined the contribution of elasticity scoring and Strain Index in the diagnosis of azoospermia. The study conducted by Anastasi et al. using the ARFI technique on 23 volunteers without testicular pathology is the first study conducted with shear wave wave speed (9).

The testicle is divided into segments and lobes by the rete

testis by numerous small septa. The size of these lobes is larger and longer in the central part of the testicle. The mediastinum consists of testicles, connective tissue, central vascular structures and larger vessels drained from the lobules by lymphatics (10). Some changes occur in the testicles depending on age. It has been found that in men, sperm quality, testicular size, and the number of all germ cell types, including Leydig and Sertoli cells, decrease with older ages. Histomorphological examinations showed that the volume containing the seminiferous tubes decreased, while the tissue formed by the testicular interstitium remained constant. Additionally, accumulation of lipid droplets in Sertoli cell cytoplasm has also been demonstrated. Since this development is similar to the changes observed after experimental ischemia, it has been suggested that vascular lesions may play an important role in age-related testicular atrophy (11,12). In the study of Anastasi et al., a positive correlation was found between advanced age and shear wave speed, and the reasons listed above were suggested as the reason (6). In our study, no correlation was found between age and average testicular volume, sperm count and SWE values. The reason for this is thought to be related to the narrow age range of infertile patients applying to our study and the small number of older patient groups.

In our study, mean SWE values in all zones and in the azoospermia group were found to be significantly higher than the other groups ($p = 0.001$). The reason for this is thought to be seminiferous tubule hyalinization, which is identified in testicular biopsies and known as end stage testicle. Although ischemia and infection are among the reasons that cause this, no obvious reason has been found in most cases. If the patient has Klinefelter syndrome, the reason for the increase in testicular hardness is Leydig cell hyperplasia or SCO (Sertoli cell only) syndrome (5,13,14).

A moderate negative correlation was detected between mean volume and mean SWE values in all patient groups ($r = -0.590$, $p = 0.001$, $r = -0.429$, $p = 0.001$). In the Elastography Strain Index study performed by Li et al. by scoring from 1 to 5, a strong negative correlation was found between testicular volume and elastography values (8). In our study, a moderate negative correlation was found between sperm count and average SWE values in all patient groups. In the analysis made between the azoospermia group and the normal sperm count groups using the ROC curve, the cut-off value was determined as 2.06 m/sec. Accordingly, in the evaluation, sensitivity was measured as 72% and specificity as 87.88%. In the analysis made between the azoospermia group and oligospermia groups using the ROC curve, the cut-off value was determined as 2.04 m/sec. In this evaluation, sensitivity was measured as 72% and specificity as 83.33%. The only cut-off study in the literature is the study by Yavuz et al., and in their study with similar groups, the cut-off value was measured as 1.465 in the group with azoospermia and normal sperm count, and the sensitivity was 75% and the specificity was 75%. has been found. In the

azoospermia and oligospermia groups, 1,528 m/sec was measured and the sensitivity was found to be 60.7% and the specificity was 66.7% (15). The reason why our findings are different may be due to the different patient population and technical differences. It is thought that more studies and technical optimization on this subject may be useful.

Our study has some limitations, such as the fact that testicular SWE measurements were taken in fewer numbers than other studies, there was no classification as obstructive and non-obstructive in the azoospermia group, and there was no discrimination between pre-testicular, testicular and post-testicular causes of azoospermia .

As a conclusion, we believe that SWE combined with semen analysis is a method that can be used as a non-invasive, repeatable auxiliary technique in patients presenting with infertility complaints.

Ethical Approval: This study is derived from the thesis titled 'The Relationship Between Testis Arfi Elastography Values And Sperm Count In Infertile Patients' dated 2019 (National thesis centre thesis number: 596150).

Author Contributions:

Concept: C.V., H.Ç.E.

Literature Review: M.D.

Design : C.V., M.D.

Data acquisition: C.V.

Analysis and interpretation: H.Ç.E.

Writing manuscript: C.V., M.D.

Critical revision of manuscript: H.Ç.E.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol* 2012; 85 Spec No 1: S59-68.
2. Chaturvedi P, Insana MF, Hall TJ. Ultrasonic and elasticity imaging to model disease-induced changes in soft-tissue structure. *Med Image Anal* 1998; 2(4): 325-38.
3. Arai T, Kitahara S, Horiuchi S, Sumi S, Yoshida K. Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43(1): 40-7.
4. Bujan L, Miousset R, Mansat A, Moatti JP, Mondinat C, Pontonnier F. Testicular size in infertile men: relationship to semen characteristics and hormonal blood levels. *Br J Urol* 1989; 64(6): 632-7.
5. MacLeod J, Wang Y. Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present. *Fertil Steril* 1979; 31(2): 103-16.
6. Aigner F, De Zordo T, Pallwein-Pretner L, et al. Real-time sonoelastography for the evaluation of testicular lesions. *Radiology* 2012; 263(2): 584-9.
7. Zhang X, Lv F, Tang J. Shear wave elastography (SWE) is reliable method for testicular spermatogenesis evaluation after torsion. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5): 7089-97.
8. Li M, Du J, Wang ZQ, Li FH. The value of sonoelastography scores and the strain ratio in differential diagnosis of azoospermia. *J Urol* 2012; 188(5): 1861-6.

9. D'Anastasi M, Schneevoigt BS, Trottmann M, Crispin A, Stief C, Reiser MF, Clevert DA. Acoustic radiation force impulse imaging of the testes: a preliminary experience. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 49(1-4): 105-14.
10. Juul S, Group TEISS, Karmaus W, Group TEISS, Olsen J, Group TEISS. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Human Reproduction* 1999; 14(5): 1250-4.
11. Handelsman Dj, Staraj S. Testicular Size: The Effects of Aging, Malnutrition, and Illness. 1985; 6(3): 144-51.
12. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular Volume in Relation to Hormonal Indices of Gonadal Function in Community-Dwelling Elderly Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(1): 179-84.
13. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr* 2011; 100(6): 793-806.
14. Cerilli LA, Kuang W, Rogers D. A practical approach to testicular biopsy interpretation for male infertility. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(8): 1197-204.
15. Yavuz A, Yokus A, Taken K, Batur A, Ozgokce M, Arslan H. Reliability of testicular stiffness quantification using shear wave elastography in predicting male fertility: a preliminary prospective study. *Med Ultrason* 2018; 20(2): 141-7.

Adli Yaş Tahminine Yönelik Web of Science Veritabanında Yer Alan Araştırma Çalışmaların Bibliometrik Analizi

Forensic Age Estimation: A Bibliometric Analysis of Research Studies in Web of Science Database

Zeynep AYYAT ÖCAL¹ , Rukiye Sümeyye BAKICI² , Orhan MERAL³ , Zülal ÖNER⁴ , Serkan ÖNER¹ 

¹İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

²Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı, Karabük, TÜRKİYE

³İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adli tıp Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

⁴İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Günümüzde yaş tahmini, biyolojik profil oluşturulmasında yararlanılan, adli bilimlerde kimliklendirme amacıyla sıklıkla kullanılan ve önemli veriler sunan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, ISI Web of Knowledge-Science veritabanında yer alan yaş tahmini konusundaki eserlerin bibliometrik analizini yaparak, disiplinler arası etkileşim ve araştırma trendlerini belirlemeye yönelik öneriler sunmaktır.

Materyal ve metod: WoS veritabanında yer alan eserler arasından başlığında "age" sözcüğü ve bunun yanı sıra "estimation", "determination", "prediction" veya "assessment" sözcüklerinden herhangi birini içeren makaleler tespit edilmiştir. Veritabanının filtreleme özelliğinden yararlanılarak bu makalelerin yazım dili, yayın yılı, yayınlandığı dergi, makalenin yazarları, yazar kurumları, çalışmaların yapıldığı ülke ve makalelere yapılan atıf sayısı ile çalışmaların finansal destek alıp almadığı araştırıldı.

Bulgular: -Çalışmamız kapsamını oluşturan 1020 makalenin, (n=990,%97.1) kadarının İngilizce olarak yayınlandığı, eserlerin yayınlandığı günden bugüne toplam 23704 atıf aldığı, incelenen makalelerin (n=993,%97.4) kadarının SCI-E kapsamında indekslenen dergilerde yer aldığı ve en çok çalışmanın (n=145, %10.4) makale ile Almanya'da yapıldığı bilgisine ulaşıldı.

Sonuç: Çalışma verileri, WoS veritabanında yer alan makalelerin analiz edilmesi sonucu elde edilen veriler ışığında ülkeler, kurumlar ve araştırmacıların adli yaş tahmini konusundaki bibliometrik analizini ortaya koymaktadır. Sunulan çalışma, bu alanda yapılan ilk çalışma niteliğindedir. Elde edilen bilgiler araştırmacılar, akademisyenler ve diğer paydaşlar için değerli bir kaynak olabilir ve gelecekteki yaş tahmini araştırmalarının yönlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Adli yaş tahmini, Bibliometrik analiz, Web of Science

Abstract

Background: Nowadays, age estimation is a method that is utilized in biological profiling, frequently used in forensic sciences for identification purposes and provides important data. The aim of this study is to conduct a bibliometric analysis of the works on age estimation in the ISI Web of Science (WoS) database and to provide suggestions for interdisciplinary interaction and research trends.

Materials and Methods: Among the articles in the WoS database, articles containing the word "age" in the title, as well as those containing any of the words "estimation," "determination," "prediction," or "assessment," were identified. The filtering feature of the database was used to investigate the language of these articles, publication year, journal of publication, authors, affiliations of authors, countries where the studies were conducted, citation counts of the articles, and the financial support received for the studies.

Results: It was found that 990 (97.1%) of the 1020 articles within the scope of our study were published in English, the works have received a total of 23704 citations since their publication, 993 (97.4%) of the articles examined were included in journals indexed within the scope of SCI-E, and the most studies were conducted in Germany with 145 articles (10.4%).

Conclusions: The study findings shed light on the bibliometric analysis of countries, institutions, and researchers involved in forensic age estimation based on the analysis of articles available in the WoS database. This study is the first of its kind conducted in this field. The obtained information can serve as a valuable resource for researchers, academics, and other stakeholders, contributing to the guidance of future research on age estimation.

Key Words: Forensic age estimation, Bibliometric analysis, Web of Science

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Zeynep AYYAT ÖCAL

İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

E-mail: zeynepocal32@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 13.10.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1375401

Bu çalışma 1. BİLSEL INTERNATIONAL WORLD SCIENCE AND RESEARCH CONGRESS'de (24-25 HAZİRAN 2023-İSTANBUL) sözlü bildiri olarak sunuldu.

Giriş

Günümüzde yaş tahmini, etnik köken, yaş, boy vb. biyolojik profilin yeniden oluşturulmasında kullanılan önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Adli yaş tahmini ise kimliklendirme amacıyla canlı ya da cansız bedenlerde üzerinde birçok gerekçeyle yapılan, adli bilimlerde yararlanılan bir kimliklendirme yöntemi olup, ayrıca arkeolojide geçmişte yaşamış toplumlar hakkında önemli bilgiler verebilmektedir. Özellikle çocuklarda, doğum yaşının hatalı girilmesi, erken evlilik, evlat edinme, çocuk işçiliği, göç, seks ticareti, eğitim, insan kaçakçılığı gibi hukuki gerekçelerle gerçek yaşlarının doğrulanması için adli merciler tarafından yaş tahmini talep edilmektedir (1-3).

Adli bilimlerde, bir kurbanın veya şüphelinin yaşının doğru tahmin edilmesi, adli mercilerin soruşturma/kovuşturmayı daraltmasını kolaylaştırabilmekte ve bir suçü çözmeye yardımcı olabilmektedir.² Özellikle son yıllarda yaşanan sosyo ekonomik sorunlar, silahlı çatışmalar ve diğer nedenlerle göç hareketlerinin artmasının, adli yaş tespiti konusunda bilirkişi raporu taleplerinde dramatik bir artışa neden olduğu bildirilmektedir (4,5).

Bibliyometrik analiz çalışmaları, bilimsel yayınların nicelik ve nitelik özelliklerini inceleyerek araştırma trendlerini ve bilimsel etkileşimi anlamamızı sağlayan, ayrıca bilim dünyasındaki gelişmeleri anlamak, araştırma alanlarını belirlemek ve gelecekteki çalışmalara yön vermek için değerli bilgiler sunan önemli bir çalışma türüdür. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bibliyometrik analizin farklı disiplinlerde yaygın olarak kullanıldığını ve yeni yöntemlerin geliştirildiğini göstermekte, bilimsel yayınların sayısal verilerine dayanarak disiplinler arası etkileşimi, en çok atıfta bulunan yayınları ve popüler araştırma konularını belirlememize yardımcı olmaktadır (6-9).

Bu çalışmanın amacı, son yıllarda artan trendi ile göze çarpan yaş tahmini konusunda yapılan bilimsel araştırmalar arasından ISI Web of Knowledge-Science (WoS), Clarivate™, Philadelphia, PA, USA veritabanında yer alan eserlere ulaşmak, burada yer alan filtreleme yöntemlerini kullanarak eserlerin bibliyometrik analizini yapmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma verileri

Bu çalışmada, sağlık alanında yapılan çalışmaların yer aldığı Science Citation Index (SCI) ve Science Citation Index-Expanded (SCI-E) indekslerde, yayın başlığında MeSH'te listelenen "age" anahtar sözcüğü ile "estimation", "determination", "prediction" ve "assessment" anahtar sözcüklerinden herhangi birini içeren makaleleri tespit ve analiz etmek amacıyla WoS veritabanını kullandık. Yaş tahmini konusunda yayınlanan tüm çalışmaları geriye dönük olarak taradık.

Çalışmamızda tercih edilen WoS veritabanının filtreleme özelliği kullanılarak; belirtilen anahtar sözcükleri çalışma başlığında içeren ve 15.04.2023 tarihi öncesinde yayınlanmış olan eserler arasından, sağlık-fen alanlarında çalışmaların yayınlandığı dergileri indeksleyen (SCI ve SCI-E indekslerinde yayınlanan) makaleleri belirledik. Ardından WoS veritaba-

nında yer alan "Research Areas" ve Web of Science Categories" filtrelemesi ile "Legal Medicine" araştırma alanı / WeS kategorisini kullanarak adli yaş tahmininde yapılan çalışmaların yer aldığı makaleleri ayırt ettik. Son olarak, çalışma kapsamına aldığımız makaleleri yazım dili, yayın yılı, yayınlandığı dergi, derginin bağlı bulunduğu yayıncı şirket, makale ilk isim yazarı, yazarın kurumu, araştırmanın yapıldığı ülke, finansal destek alınıp alınmadığı ve atıf durumu açılarıyla ele aldık.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verileri bilgisayar ortamına aktararak verilerin frekans değerlerini ve tamamlayıcı istatistiklerini SPSS versiyon 26 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı ile analiz ettik.

Araştırmanın yapılabilmesi için yerel etik kurulundan 05.04.2023 tarihli 978 Karar Nolu etik onay alınmıştır.

Sınırlılıklar

Arkeoloji ve antropoloji alanındaki yaş tayini çalışmaları da önem oluşturmakla birlikte kullanılan veri sistemi ve yöntemler farklılık oluşturabileceği için çalışmamızda yalnızca sağlık alanındaki dergilerde yer alan indeksler ele alındı. Bununla birlikte, sunulan analiz çalışmamızda filtreleme amacıyla kullanılan anahtar sözcükler, yayınlanan makalelerin herhangi bir bölümü yerine yalnızca çalışma başlığında taranmış, böylece yaş tahmini konusunu esas olarak ele almayan makaleler çalışmamızın dışında tutulmuştur. Ek olarak, WoS dışı veritabanları çalışma dışı bırakılmıştır. Belirtilen durumlar çalışmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

Bulgular

WoS veritabanında yer alan tüm yayınlar arasında yaş tahmini konusunda bugüne dek yayınlanan tüm eserler araştırıldı. MeSH'te yer alan "age" sözcüğünün yanı sıra "estimation", "determination", "prediction" veya "assessment" sözcüklerinden herhangi birini eser başlığında içeren toplam 11124 yayına ulaşıldı. Filtreleme yöntemi kullanılarak WoS kategorisi "Legal Medicine" kapsamındaki eserler ele alındığında 1154 esere ulaşıldı. Bu eserler arasından sadece makaleler filtrelendiğinde 1051 makaleye ulaşıldı. Sağlık alanında yapılan çalışmaların yer aldığı dergileri indeksleyen SCI / SCI-E ve ESCI indeksler filtrelendiğinde ise 1020 makale tespit edildi ve çalışma kapsamına alındı.

Çalışma kapsamına alınan makalelerin yazımında kullanılan diller incelendiğinde; 990 makalenin (%97.1) İngilizce, 27 makalenin (%2.6) Almanca, 3 makalenin (%0.3) Fransızca yayınlandığı belirlendi. Bu eserlerin yayınlandığı günden bugüne toplam 23704 atıf aldığı, makale başı ortalama atıf sayısının 23.24 olduğu, tüm makaleler birlikte değerlendirildiğinde H indeksinin 67 olarak hesaplandığı görüldü. En fazla atıf alan 10 makalenin toplam atıf sayısı bilgileri ile bu makalelere ait yıllık ortalama atıf sayısı bilgileri tabloda gösterildi (Tablo 1).

İncelenen 1020 makalenin 993'ünün (%97.4) SCI-E kapsamında indekslenen dergilerde, 27'sinin (%2.6) ESCI kapsamında indekslenen dergilerde yayınlandığı belirlendi. Ayrıca makalelerin 157'sinin (%15.4) Open Access (Açık Erişim) olduğu, 338'inin (%33.1) araştırma ve/veya yayınlanma aşamasında toplam 360 kurumdan finansal destek aldığı bilgisine ulaşıldı. Bu kurumlar arasında National Natural Science

Foundation of China'nın makalelere (n=52, %30.1) destek verdiği, onu (n=22, %12.7) makale desteği ile Ministry of Education Culture Sports Science And Technology Japan, (n=18, %10.4) oranı ile bunu Japan Society for the Promotion Of Science ve Grants In Aid for Scientific Research Kakenhi'nin takip ettiği belirlendi. Makalelere en çok destek veren 10 kuruma ilişkin veriler tabloda verildi (Tablo 2). Yüzdeler tablodaki 10 kuruma göre güncellenebilir.

Tablo 1. Toplamda ve yıllık ortalama en çok atıf alan 10 makale

Sıra	Atıf alan makale	Yıllık ortalama atıf sayısı	Toplam atıf sayısı
1	Schmeling A, Grundmann C, Fuhrmann A, Kaatsch HJ, Knell B, Ramsthaler F, Reisinger W, Riepert T, Ritz-Timme S, Rösing FW, Rötzscher K, Geserick G. Criteria for age estimation in living individuals. <i>Int J Legal Med.</i> 2008 Nov;122(6):457-60. doi: 10.1007/s00414-008-0254-2. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18548266.	24.1	386
2	Işcan MY, Loth SR, Wright RK. Age estimation from the rib by phase analysis: white males. <i>J Forensic Sci.</i> 1984 Oct;29(4):1094-104. PMID: 6502109.	9.2	367
3	Işcan MY, Loth SR, Wright RK. Age estimation from the rib by phase analysis: white females. <i>J Forensic Sci.</i> 1985 Jul;30(3):853-63. PMID: 4031812.	8.7	340
4	Willems G, Van Olmen A, Spiessens B, Carels C. Dental age estimation in Belgian children: Demirjian's technique revisited. <i>J Forensic Sci.</i> 2001 Jul;46(4):893-5. PMID: 11451073.	13.1	301
5	Kvaal SI, Kolltveit KM, Thomsen IO, Solheim T. Age estimation of adults from dental radiographs. <i>Forensic Sci Int.</i> 1995 Jul 28;74(3):175-85. doi: 10.1016/0379-0738(95)01760-g. PMID: 7557754.	9.5	276
6	Maber M, Liversidge HM, Hector MP. Accuracy of age estimation of radiographic methods using developing teeth. <i>Forensic Sci Int.</i> 2006 May 15;159 Suppl 1:S68-73. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.02.019. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16533584.	13.0	234
7	Kellinghaus M, Schulz R, Vieth V, Schmidt S, Schmeling A. Forensic age estimation in living subjects based on the ossification status of the medial clavicular epiphysis as revealed by thin-slice multidetector computed tomography. <i>Int J Legal Med.</i> 2010 Mar;124(2):149-54. doi: 10.1007/s00414-009-0398-8. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20013127.	14.5	203
8	Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M. Age estimation in children by measurement of open apices in teeth. <i>Int J Legal Med.</i> 2006 Jan;120(1):49-52. doi: 10.1007/s00414-005-0047-9. Epub 2005 Nov 10. PMID: 16283352.	11.2	201
9	Schmeling A, Geserick G, Reisinger W, Olze A. Age estimation. <i>Forensic Sci Int.</i> 2007;17;165(2-3):178-81. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.05.016.	11.2	190
10	Olze A, Schmeling A, Taniguchi M, Maeda H, van Niekerk P, Wernecke KD, Geserick G. Forensic age estimation in living subjects: the ethnic factor in wisdom tooth mineralization. <i>Int J Legal Med.</i> 2004 Jun;118(3):170-3. doi: 10.1007/s00414-004-0434-7. Epub 2004 Feb 6. PMID: 14767777.	8.9	178

Tablo 2. Makalelere finansal destek sağlayan kurumların dağılımı

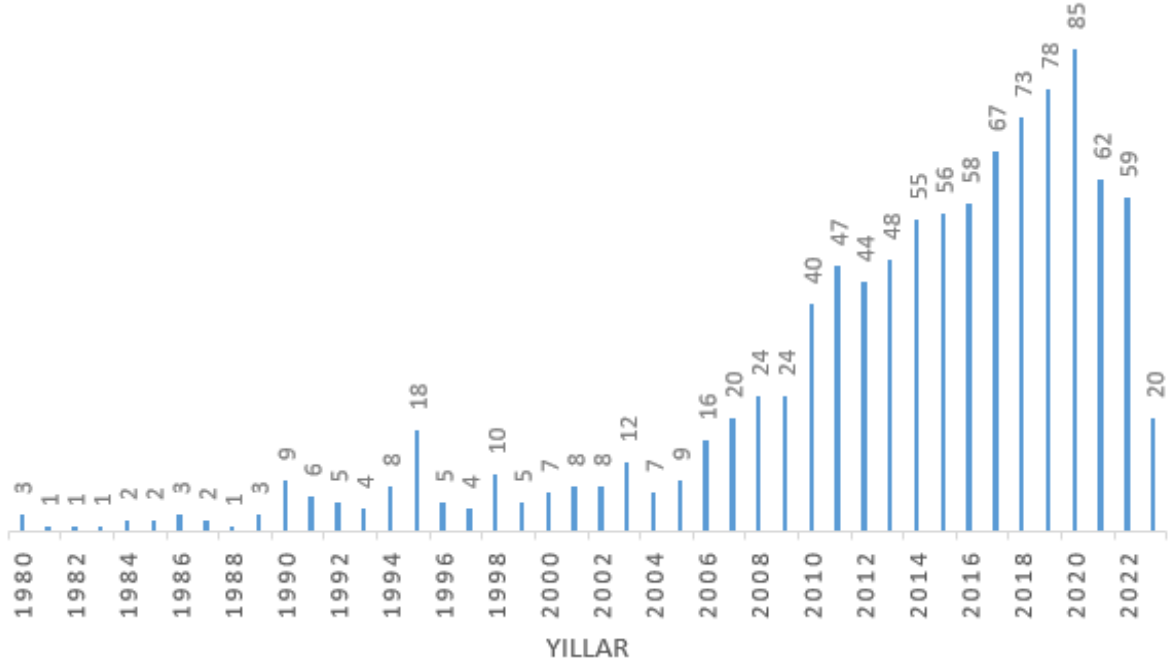
Finansal destek sağlayan kurumlar	Sayı (n)	Yüzde (%)*
National Natural Science Foundation of China	52	30.1
Ministry Of Education Culture Sports Science and Technology Japan Mext	22	12.7
Grants In Aid for Scientific Research Kakenhi	18	10.4
Japan Society for The Promotion of Science	18	10.4
Fundacao Para A Ciencia E A Tecnologia FCT	15	8.7
German Research Foundation DFG	12	6.9
Projekt Deal	12	6.9
European Commission	9	5.2
Fundamental Research Funds for The Central Universities	8	4.6
European Commission Joint Research Centre	7	4.1
Toplam*	173	100

*Yüzdeler tabloda verilen kurumların toplam sayısına göre düzenlenmiştir.

Çalışmada analiz edilen makalelerin basım yıllarına göre dağılımı 2020 (n=85, %8.3), 2019 (n=78, %7.6) ve 2018 (n=73, %7.2) şeklindeydi (Grafik 1).

Makalelerin yayınlandığı dergiler incelendiğinde; International Journal of Legal Medicine (n=258, %25.3) makale ile ilk sırada gelirken, onu (n=247, %24.2)) makale ile Forensic Sci-

ence International, (n=170, %16.6) makale ile Journal of Forensic Sciences dergilerinin izlediği görüldü (Tablo 3). Makalelerin yayınlandığı dergilerin bağlı buldukları yayıncı şirketler incelendiğinde; (n=403, %39.5) makale ile Elsevier'in ilk sırada geldiği, onu sırasıyla (n=289, %28.3) makale ile Springer Nature, (n=148, %14.5) makale ile Wiley'in izlediği belirlendi (Tablo 4).



Grafik 1. Makalelerin yayınlandığı yıllar ve makale sayıları

Tablo 3. Makalelerin yayınlandığı dergilerin dağılımı (ilk on dergi)

Dergi adı	Sayı (n)	Yüzde (%)
International Journal of Legal Medicine	258	25.3
Forensic Science International	247	24.2
Journal of Forensic Sciences	170	16.6
Journal of forensic and Legal Medicine	57	5.6
Legal Medicine	55	5.4
Australian Journal of Forensic Sciences	46	4.5
Forensic Science International Genetics	27	2.6
American Journal of Forensic Medicine and Pathology	26	2.5
Rechtsmedizin	25	2.4
Forensic Science Medicine and Pathology	21	2.1

Tablo 4. Dergilerin bağlı oldukları şirketler (ilk on şirket)

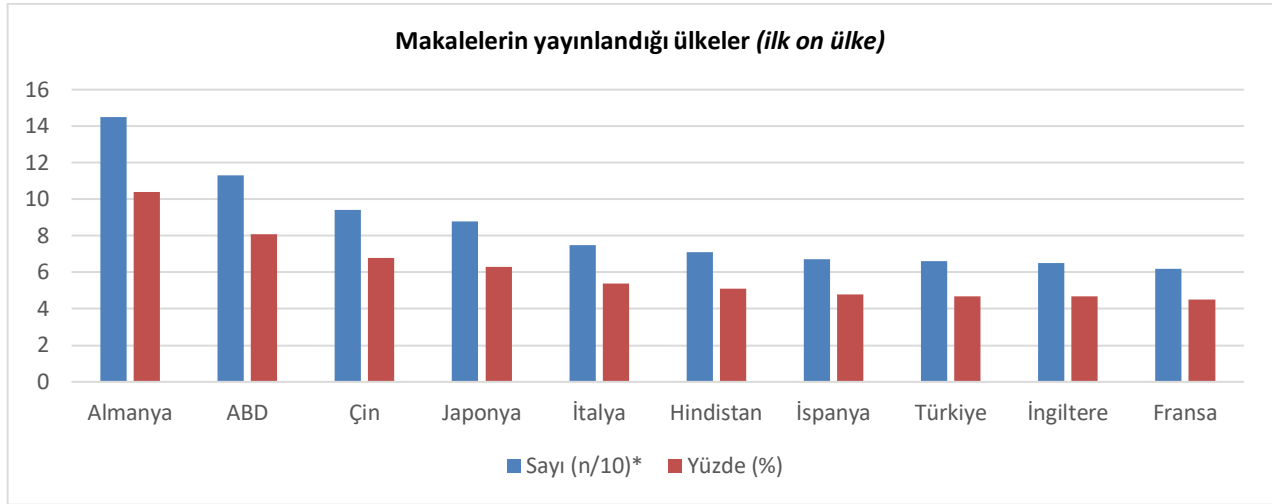
Yayıncı şirketler	Sayı (n)*	Yüzde (%)
Elsevier	403	39.5
Springer Nature	289	28.3
Wiley	148	14.5
Taylor & Francis	55	5.4
Lippincott Williams & Wilkins	26	2.5
Amer Soc Testing Materials	24	2.4
Human Press Inc	21	2.1
Romanian Legal Med Soc	16	1.5
Int Assoc Law & Forensic Sciences	13	1.3
Sage	12	1.2

Çalışmaların yapıldığı ülkeler ele alındığında, 1020 çalışmanın toplamda 1391 ülkede yapıldığı, (n=145,%10.4) makale ile Almanya'nın ilk sırada geldiği, onu sırasıyla (n=113, %8.1) makale ile Amerika Birleşik Devletleri, (n=94, %6.8) makale ile Çin'in takip ettiği belirlendi. Türkiye (n=66, %4.7) makale ile 8. sırada yer almaktaydı. (Grafik-2).

Schmeling A'nın (n=48, %4.7) makale ile en çok makale yazan ilk isim yazar olduğu, onu (n=31, %3,0) makale ile

Cameriere R'nin ve (n=26, %2.5) makale ile Schmidt S'nin izlediği tespit edildi (Tablo 5).

Makale yazarlarının bağlı oldukları 1009 kurum olduğu, bu kurumlardan (n=41, %1.5) makale ile Udice French Research Universites'in ilk sırada geldiği, onu (n=40, %1.4) makale ile University of Munster, (n=36, %1.3) makale ile Centre National De La Recherche Scientifique'in takip ettiği belirlendi (Tablo 6).



Grafik 2. Makalelerin yayınlandığı ülkeler (ilk on ülke)

Tablo 5. İlk isim yazarların yayınladığı makale sayıları (ilk on isim)

Yazarlar	Sayı (n)*	Yüzde (%)
Schmeling A	48	4.7
Cameriere R	31	3.0
Schmidt S	26	2.5
Pfeiffer H	24	2.3
Ritz-timme S	24	2.3
Schulz R	24	2.3
Ferrante L	22	2.2
Kondo T	21	2.1
Ohtani S	20	1.9
Olze A	18	1.8

Tablo 6. Yazarların bağlı oldukları kurumların makale dağılımı (ilk 10 kurum)

Kurumlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Udice French Research Universities	41	1.5
University of Munster	40	1.4
Centre National De La Recherche Scientifique	36	1.3
Humboldt University of Berlin	30	1.1
University of Granada	30	1.1
University of London	29	1.1
Charite Universitäts Medizin Berlin	28	1.0
Free University of Berlin	28	1.0
University of Macerata	27	0.9
Universidade de Coimbra	25	0.9

Tartışma

Adli yaş tahminlerine yönelik yapılan bilimsel çalışmalarda temel amaç canlı ve ölüde kimliklendirmeye yardımcı olmak ve gelecekte yapılacak çalışmalara yön gösterecek şekilde literatüre katkıda bulunmaktır. Bir bilimsel çalışmanın literatüre katkısı değerlendirilirken yayınlanan eserin diğer araştırmacılar tarafından ne ölçüde ele alındığı ve ne kadar atıf aldığı, ele alınan konunun literatüre katkısı değerlendirilirken ise H indeksinin ne olduğu önem taşımaktadır. Çalışmamızda, adli yaş tahmini konusunda yayınlanan 1020 makale ele alınmış, bu makalelerin aldığı toplam 23704 atıf ve makale başı ortalama 23.24 atıf ile 67 H indeksi göze çarpmaktadır. Adli yaş tahmini çalışmalarının ele alındığı bu çalışmada WoS veritabanında yer alan SCI veya SCI-E indekslerde taranan dergilerde yayınlanan makalelerin toplam atıf sayıları ve yayınlandığı tarihten itibaren yıllık ortalama atıf sayıları Tablo 1'de verilmiş olup, özellikle son yıllarda çıkış trendi yakalayan adli yaş tahmini araştırmalarında elde edilen bu değerler, eserlerin literatüre bulunulan katkısı gözler önüne sermektedir.

Bu çalışmada ele alınan 1020 makaleden yalnızca 338'i (%33.1) için toplamda 360 kurumdan finansal destek sağlandığı tespit edilmiştir. Bu destek veren kurumlar arasında National Natural Science Foundation of China (n=52, %30.1), Ministry of Education Culture Sports Science And

Technology Japan (n=22, %12.7), Japan Society for the Promotion Of Science (18, %10.4) ve Grants In Aid for Scientific Research Kakenhi'nin (18,%10.4) öne çıktığı (Tablo 2), buna göre yayınlanan her üç makaleden birinin finansal destek aldığı görülmüştür. SCI/SCI-E gibi sağlık ve fen alanındaki en kaliteli indekslerde taranan dergilerde yayınlanan bu tür araştırmaların desteklenmesi ile çalışmaların kalitesinin artacağı, ayrıca bu araştırmaların devamı ya da ileri düzey araştırmaların yapılmasının önünün açılacağı, bu durumun araştırmacıların yeni araştırmalara yönelmeye teşvik edeceği düşüncesindeyiz.

Sunulan çalışmada, metod bölümünde belirtilen filtreleme yapıldıktan sonra, adli yaş tahminine yönelik yapılan ve WoS veritabanında yer alan toplam 1020 makaleye ulaşılmıştır. Bu makaleler 1980 yılından itibaren çalışmanın yapıldığı 15.04.2023 tarihine dek yayınlanmış olan tüm orijinal araştırma makalesidir. Özellikle son 10-15 yılda belirgin bir artışın görüldüğü Grafik 1'e göre; 52 (%5.6) makale ile en çok 2020 yılında yayın yapıldığı, onu 78 (%4.6) makale ile 2019, 73 (%3.9) makale ile 2018 yılının izlediği, bununla birlikte az ya da çok her yıl adli yaş tahmini ile ilgili makale yayınlandığı, grafik verileri ışığında adli kimliklendirmeye katkıda bulunan yaş tahmini konusunun geçmişten günümüze bilimsel değerini arttırdığı kanaati oluşmuştur.

Bu çalışmada, makalelerin en sık yayınlandığı dergiler incelendiğinde; International Journal of Legal Medicine (n=258, 25.3), Forensic Science International (n=247,%24.2) ve Journal of Forensic Sciences'in (n=170,%16.6), dergilerin bağlı bulunduğu yayıncı şirketler incelendiğinde; Elsevier (n=403,%39.5), Springer Nature(n=289,%28.3) ve Wiley' (n=148,%14.5) öne çıktığı görülmektedir (Tablo 3 ve 4). Belirtilen dergi ve şirketlerin adli yaş tahmini konusunda diğerlerine nazaran daha fazla literatüre katkıda bulunduğunu, ayrıca belirtilen dergilerin adli bilimler camiasındaki saygınlığının yazarların dergi tercihinde etkili olduğunu söyleyebiliriz.

WoS veritabanına göre dünya genelindeki birçok ülkenin adli yaş tahmini üzerine araştırma yaptığı ve literatüre eserler kazandığı görülmektedir. Bu çalışmada, makalelerin en sık Almanya (n=145,%1.4), Amerika Birleşik Devletleri (n=113, %8.1) ve Çin'de (n=94,%6.8) yapılan araştırmaların ürünü olduğu saptanmıştır (Grafik 2). Türkiye'de (n=66, %4.7) yapılan çalışma kaynaklı makale sayısı ise azımsanmayacak düzeyde olup ülkeler sıralamasındaki yeri göze çarpmaktadır. Bu durumda adli yaş tahmini konusunda Türkiye orijinal çalışmaların ve Türk adli bilim insanlarının literatüre belirgin düzeyde katkıda bulunduğu söylenebilir. Öte yandan bu çalışmada Tablo 5 ve 6'da makale yazar isimleri ve yazarların kurumları verilmiştir. Yazarlar arasında Schmelting A (n=48, %4.7), Cameriere R (n=31,%3.0) ve Schmidt S (n=26,%2.5)'nin, kurumlar arasında ise Udice French Research Universites (n=41,%1.5), University of Munster (n=40,%1.4) ve Centre National De La Recherche Scientifique'in (n=36, %1.3) öne çıktığı görülmektedir. Ülkelerin bilimsel platformda diğer ülkeler arasında saygınlık kazanma-

sına olanak sağlayacak gelişmelerden biri hiç şüphesiz yapılan araştırmaların nitel ve nicel değerlerinin büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Çalışmamız verilerine göre; belirtilen yazar ve kurumların "adli yaş tahmini" konusunda literatüre kazandırdığı eser sayıları göz önüne alındığında diğer adli bilimcileri ve kurumları teşvik edeceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, yaş tahmini konusunda WoS veritabanında yaptığımız bu bibliometrik analiz çalışmasında; yayınlanan araştırma makalelerinin yazım dili, yayın yılı, yayınlandığı dergi, derginin bağlı bulunduğu şirket, makale yazarları, yazarların bağlı olduğu kurumlar, araştırmanın yapıldığı ülke, çalışmaya sağlanan finansal destek, yapılan atıf sayısı gibi birçok özellik incelenmiştir. Sunulan çalışma, WoS veritabanı kullanılarak, adli yaş tahminine ilişkin yapılan çalışmalara bibliometrik çerçeveden bakılmasını amaçlamaktadır. Çalışma verileri sayesinde ülkelerin, kurumların ve yazarların bu konudaki bibliometrik analizi ortaya konulmuştur. Sunulan çalışma bu alanda yapılan ilk çalışma niteliğinde olup, elde edilen bilgiler araştırmacılar, akademisyenler ve ilgili disiplinlerdeki diğer paydaşlar için yaş tahmini alanında gelecekteki araştırmaları yönlendirebilecek değerli bir kaynak olabilir. Mevcut çalışmamızın yanı sıra, bu konuda diğer veritabanlarının da analiz edilmesiyle yapılacak bibliometrik araştırma çalışmalarının ortaya konulmasını, böylece bilimsel değeri yüksek eserlerin literatüre kazandırılmasını ümit etmekteyiz.

Etik onam: Araştırmanın yapılabilmesi için yerel etik kurulundan 05.04.2023 tarihli 978 Karar Nolu etik onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Z.A.Ö., O.M.

Literatür Tarama: Z.A.Ö., O.M., R.S.B.

Tasarım: S.Ö., Z.Ö.

Veri toplama: O.M., R.S.B.

Analiz ve yorum: S.Ö., Z.Ö.

Makale yazımı: Z.A.Ö., O.M.

Eleştirel incelenmesi: Z.Ö., R.S.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

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

Kaynaklar

1. Martrille L, Papadodima S, Venegoni C, Molinari N, Gibelli D, Baccino E et al. Age Estimation in 0-8-Year-Old Children in France: Comparison of One Skeletal and Five Dental Methods. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(6):1042.
2. Demircioğlu A, Nassenstein K, Umutlu L. Pediatric age estimation from thoracic and abdominal CT scout views using deep learning. *Sci Rep*. 2023;13(1):2274.
3. Ayvat Öcal Z, Meral O Comparison of the Reliability of the "GÖK Atlas" and the "Gilsanz-Ratib Atlas" in the Determination of Bone Age in Turkish Children, *Med Records*. 2022; 4(3): 274-278.
4. Taranilla Castro AM, Pujol-Robinat A, Badía García MA, Milián Sebastià S, Martínez Alcázar H, Pomés Tallo J et al. Forensic age estimation in Barcelona: analysis of expert reports issued between 2011 and 2018. *Int J Legal Med*. 2023;137(2):395-402

5. Gunacar DN, Bayrak S, Sinanoglu EA. Three-dimensional verification of the radiographic visibility of the root pulp used for forensic age estimation in mandibular third molars. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022;51(3):20210368.
6. Bornmann L, Mutz R Growth rates of modern science: A bibliometric analysis based on the number of publications and cited references *Journal of the Association for Information Science and Technology* Volume 66, Issue11 November 2015 Pages 2215-2222
7. Meral O , Kaya A , Aktaş E Covid-19 ve Otopsi Özelinde Bir Bibliometrik Çalışma. *Hipokrat Tıp Dergisi.* 2022; 2(3): 35-42.
8. Shen Y, Zhong JG, Lan WT, Li YH, Gong JH, Zhao BX, et al. Bibliometric study of neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Front Psychiatry.* 2023;14:1086068.
9. Wang F, Xie J, Xiong H, Xie Y A bibliometric analysis of inflammatory bowel disease and COVID-19 researches. *Front Public Health.* 2023;11:1039782

Ağız Kuruluğuna Sebep Olan Yüksek Doz Radyoaktif İyot Tedavisi Alan Hastalarda Submandibular Bezlerin Fonksiyon Değişiminin İncelenmesi

Investigation of Functional Change of Submandibular Glands in Patients Receiving High-Dose Radioactive Iodine Treatment for Dry Mouth

Veysel ERATİLLA¹ , İhsan KAPLAN² 

¹Batman Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Batman, TÜRKİYE

²Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Sağlık Bilimler Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bireylerin ağız kuruluğu kontrol altına alınmadığı takdirde oral sağlık sorunları ortaya çıkar. Bununla beraber beslenme düzenleri ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenir. Bu çalışmada Radyoaktif İyot kullanılan hastaların submandibular bezler üzerinde yaptığı etkileri ve bezlerde meydana gelen fonksiyon değişimlerinin ne derece olacağını bulmak amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: 2022 yılı içerisinde eğitim araştırma hastanesi nükleer tıp birimine başvuran hastalardan diferansiye tiroid ca nedeniyle total tiroidektomi sonrasın yüksek doz (100 mCi RAI) RAI alıp kliniğimizde yatmış olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu hastalar içerisinde ağız kuruluğu mevcut olanların tükürük bezi sintigrafileri sistemden çıkarılarak submandibular bezlerin incelenmesi yapılmıştır. Elde edilen veriler IBM SPSS 21.0 for windows programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada 100 mCi alan 15 hasta tespit edilmiş ve sintigrafi ile submandibular bezlerin durumları incelendi. Bu hastaların hepsinde ağız kuruluğuna rastlandı. 15 hastanın 9'unda submandibular bezlerin fonksiyonu normal bulundu. 6 hastada ise değişen derecelerde fonksiyon kaybı tespit edildi. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ile Chi-kare (χ^2) testi analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

Sonuç: Tiroid ca nedeniyle yüksek doz Radyoaktif İyot (RAI) 131 tedavisini alan hastalarda ağız kuruluğunun geliştiği tespit edildi. Hastaların 6'sında ise submandibular bezlerin fonksiyon kaybı gözlemlendi. İlerde kliniklere başvuracak hastalar için meydana gelebilecek semptomlara yönelik tavsiyelerde oluşturuldu

Anahtar Kelimeler: Diş hekimliği, Ağız Kuruluğu, Submandibular Bezler

Anahtar Kelimeler: Diş hekimliği, Ağız Kuruluğu, Submandibular Bezler

Abstract

Background: Oral health problems occur if the dry mouth of individuals is not controlled. However, their diet and quality of life are adversely affected. In this study, we aimed to find out the effects of radioactive iodine used on the submandibular glands and to what extent the function changes in the glands would be.

Materials and Methods: Among the patients who applied to the nuclear medicine unit of the training and research hospital in 2022, patients who received high-dose (100 mCi RAI) RAI after total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer and were hospitalized in our clinic were included in our study. Among these patients, the salivary gland scintigraphies of those with dry mouth were removed from the system and the submandibular glands were examined. The obtained data were statistically evaluated in IBM SPSS 21.0 for windows program.

Results: In this study, 15 patients who received 100 mCi were identified and the conditions of the submandibular glands were examined by scintigraphy. Dry mouth was observed in all of these patients. The function of the submandibular glands was found to be normal in 9 of 15 patients. In 6 patients, varying degrees of loss of function were detected. Mann Whitney U test and Chi-square (χ^2) test analysis were used for the intergroup comparison of qualitative variables. Spearman correlation test was used to determine the relationships between the variables. The hypotheses were two-sided and a statistically significant result was accepted if $p \leq 0.05$.

Conclusions: It was determined that dry mouth developed in patients who received high-dose Radioactive Iodine (RAI) 131 treatment for thyroid ca. In 6 of the patients, loss of function of the submandibular glands was observed. Recommendations were made to the patients regarding the symptoms occurring.

Key Words: Dentistry, Dry Mouth, Submandibular Glands

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Veysel ERATİLLA

Batman Üniversitesi

Dişhekimliği Fakültesi

Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,

Batman, TÜRKİYE

E-mail: veyseleratilla@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 21.03.2023

Kabul tarihi / Accepted: 20.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1268830

Giriş

Tükürük, ağız sağlığının temel bir unsuru olup, sindirim, tat alma, yiyeceklerin kayganlaştırılması, ağız mukozasının ve dişlerin korunması gibi önemli işlevlere sahiptir. Ayrıca, sindirim süreçlerine yardımcı olma, konuşma ve yutma işlemlerini kolaylaştırma, antimikrobiyal özellik taşıma ve ağız dokularını koruma gibi çeşitli görevleri de yerine getirir (1). Tükürük, başlıca majör bezler tarafından salgılanır ve bu salgı, otonom sinir sistemi ve çeşitli hormonlar tarafından kontrol edilir. Salgının temel bileşenleri iyonlar ve proteinlerdir, bu da tükürüğün düzenlenmesinde çeşitli mekanizmaların etkileşimini içerir (2).

Ağız kuruluğu, tükürük bezi fonksiyonundaki bozukluklarla ilişkilendirilen yaygın bir şikayettir, bilinen bir diğer adıyla kserostomi. Bu durumun doğru teşhisi esastır ve tedavi planı, semptomların hafifletilmesi, oral hastalıkların kontrol altına alınması ve tükürük fonksiyonunun iyileştirilmesini içermelidir. Ağız kuruluğunun nedenleri, sistemik hastalıklar, ilaçlar ve kanser tedavileri gibi çeşitli faktörleri içerir (3-5). Ağız kuruluğu, genellikle ilaç kullanımıyla ilişkilidir, özellikle antikolinergik, semptomimetik veya diüretik aktiviteye sahip ilaçlar tarafından indüklenmiştir (6-8).

Bu durum, özellikle yaşlı bireylerde sıkça görülen bir şikayet olup, ilaçların yan etkileri nedeniyle ortaya çıkabilir (9,10). Ayrıca, baş ve boyun bölgesindeki kötü huylu tümörlerin ışın tedavisi, ciddi ağız kuruluğuna neden olabilir. Uzun süreli ağız kuruluğu, çeşitli semptomlara yol açabilir, bu da çürük riskini artırabilir, protez kontrolünü zorlaştırabilir ve çeşitli enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir (11,12).

Bu çalışmada, yüksek doz radyoaktif iyot (RAI) tedavisinin ağız kuruluğuna etkileri ve submandibular bezlerin fonksiyon değişimleri incelenmiştir. Elde edilen veriler, hastalarda oluşabilecek komplikasyonlara karşı bilgi sağlayarak yaşam konforunu artırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Batman Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 2022/02 tarihinde onaylanmış olup, diferansiye tiroid kanseri (ca) hastalarının ağız kuruluğu durumlarını incelemeyi amaçlamaktadır. Çalışma Eğitim Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümüne 2022 yılında başvuran Tiroid kanseri (ca) hastaları içinden sintigrafisi çekilmiş olan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar, kliniğimizde yatarak tedavi görmüş ve taburcu olduktan sonra rutin kontrollerde ağız kuruluğu gelişen hastalar arasından seçildi. Hastaların submandibular bezlerinin durumu geriye dönük olarak incelenmiş ve tükürük bezi sintigrafileri değerlendirildi.

Dahil Edilme Kriterleri: Diferansiye tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomi sonrasında yüksek doz (>30 mCi RAI) Radyoaktif İyot (RAI) tedavisi almış ve kliniğimizde yatmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ağız kuruluğu şikayeti bulunan hastaların tükürük bezi sintigrafileri çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma Kriterleri: Daha önce baş-boyun kanseri nedeniyle

kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar ile hastalık veya ilaç kullanımı nedeniyle ağız kuruluğu yaşayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta Hazırlığı: Hastalardan gelirken yanlarında 1 adet limon, pet bardak ve pipet getirmeleri istenmiştir.

Çekim Protokolü: Görüntüleme supin pozisyonunda, boyun hiperekstansiyonda düşük enerjili yüksek çözünürlüklü paralel kolimatör, peak 140 keV ve pencere genişliği %20 ayarlı SPECT cihazı ile gerçekleştirilmiştir. 256x256 matriks ve 2 kat büyütme yapılarak 30 dakikalık dinamik görüntüleme yapıldı. Tükürük bezlerinin görüntülenmesi için 10 mCi (370 MBq) ^{99m}Tc perteknetat intravenöz olarak kubital venden yapıldı. 30 dakikalık görüntülemenin 15. dakikasında hastaya pet bardak içine sıkılmış 5 ml limon suyu pipet yardımı ile içirildi. Görüntüleme boyunca hasta hareket ettirilmedi ve konuşulmadı.

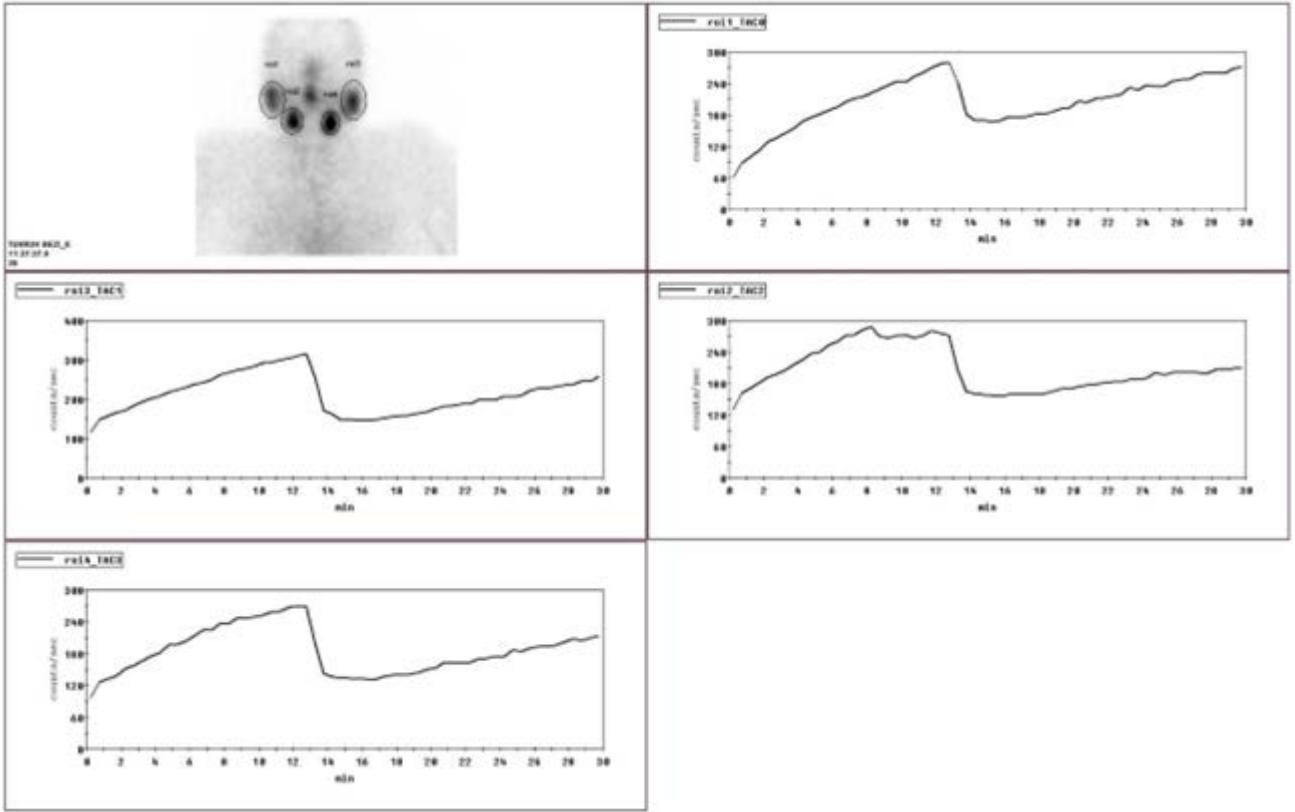
Değerlendirme Kriterleri: Görüntülerin değerlendirmesi nükleer tıp uzmanı tarafından yapılmıştır. Hastaların bilateral submandibular bezlerine uygun şekilde ROI (regions of interests) çizilmiştir. Daha sonra iş istasyonunda tükürük bezi sintigrafisi için mevcut program kullanılarak semikantitatif ölçümler yapılmıştır. Tükürük bezlerinin fonksiyonları, ölçümler sonucunda dolma boşalma eğrilerine göre hafif, orta ve şiddetli derecede azalma olarak sınıflandırılmış ve bu sınıflandırma puanlama yöntemiyle tablolştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ile Chi-kare (χ^2) testi analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

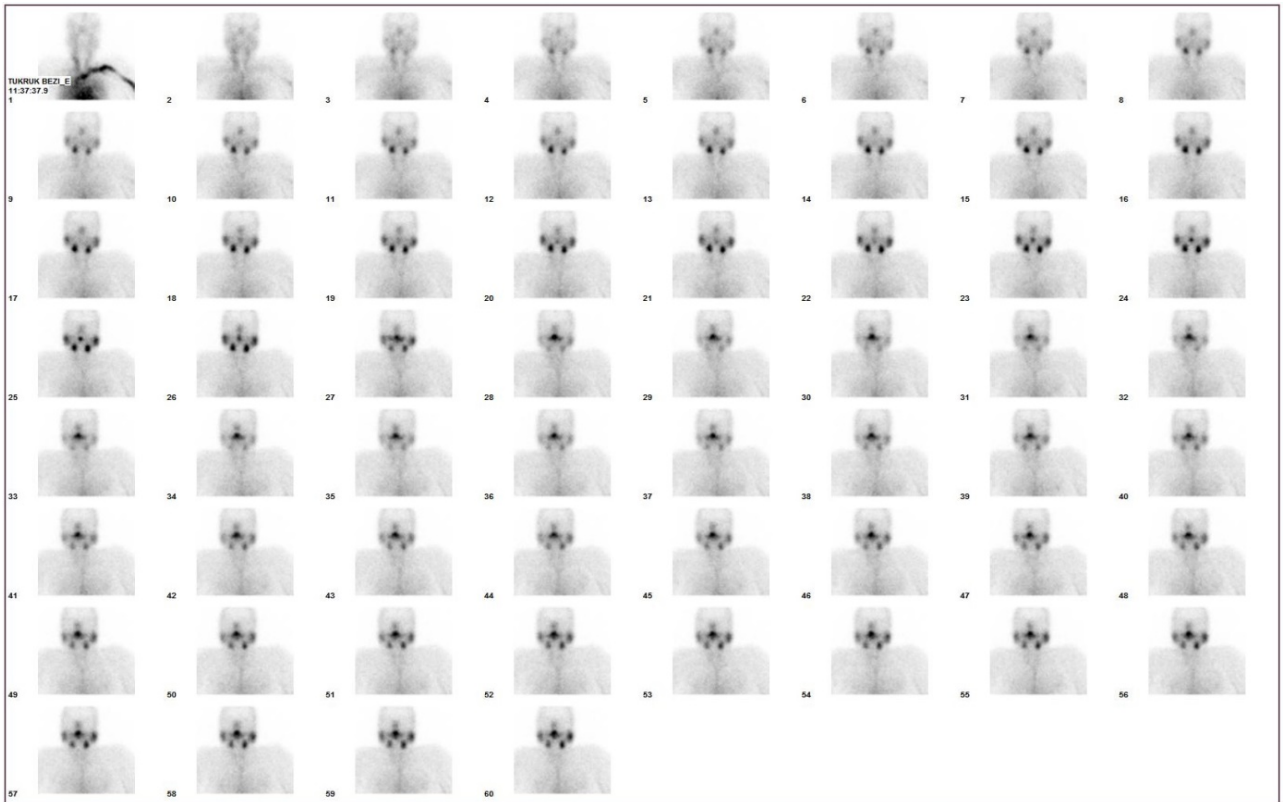
Bulgular

Çalışmamızda 100 mCi alan 15 hasta dahil edilmiş ve sintigrafi ile submandibular bezlerinin durumları incelenmiştir (Tablo 1). Bu hastaların 7'si kadın ve yaş ortalamaları 51.8'di.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde ağız kuruluğuna rastlandı. On beş hastanın 9'unda submandibular bezi fonksiyonu normal bulundu (Şekil 1). Altı hastada ise değişen derecelerde fonksiyon kaybı tespit edildi. Hastaların 1 tanesinde çift taraflı submandibular bezde şiddetli derecede azalma gözlenmiştir. Hastaların 2'sinde çift taraflı hafif derecede azalma gözlenmiştir. Hastaların 1 tanesinde tek taraflı sağ submandibular bezde hafif derece değişim gözlenirken sol submandibular bezde şiddetli derecede değişim gözlenmiştir (Şekil 2). Hastaların 1 tanesinde tek taraflı sağ submandibular bezde şiddetli değişim gözlenirken sol submandibular bezde hafif derecede değişim gözlenmiştir. Hastaların 1 tanesinde tek taraflı sağ submandibular bezde şiddetli derecede değişim gözlenirken sol submandibular bezde orta derecede değişim gözlenmiştir.



Şekil 1. 47 yaşında kadın hasta, 6 ay önce 100 mCi RAI aldı. Ağız kuruluğu şikayeti var. Yapılan tükürük bezi sintigrafisi normal olduğu izlendi.



Şekil 2. 66 yaşında kadın hasta, 6 ay önce 100 mCi RAI aldı. Ağız kuruluğu şikayeti olan hastada yapılan tükürük bezi sintigrafisinde; sağ submandibular bezin fonksiyonu hafif derecede azaldığı izlendi (roi1) ve sol submandibular bezin fonksiyonu ise şiddetli derecede azaldığı izlendi (roi3).

Tablo 1. Tükürük bezlerin fonksiyonları ölçümler sonrasında dolma boşalma eğrilerine göre değerlendirilmesi

	Aldığı RAI Dozu mCi	Sol submandibular bez	Sağ submandibular bez
1.hasta	100 mCi	0	0
2.hasta	100 mCi	0	0
3.hasta	100 mCi	1	3
4.hasta	100 mCi	0	0
5.hasta	100 mCi	0	1
6.hasta	100 mCi	0	0
7.hasta	100 mCi	0	0
8.hasta	100 mCi	2	3
9.hasta	100 mCi	1	1
10.hasta	100 mCi	0	0
11.hasta	100 mCi	0	0
12.hasta	100 mCi	1	1
13.hasta	100 mCi	0	0
14.hasta	100 mCi	3	3
15.hasta	100 mCi	0	0

0= Submandibular Normal, 1= Submandibular Hafif Azalma, 2= Submandibular Orta Azalma, 3= Submandibular Şiddetli Azalma

Çalışmaya dahil edilen tüm submandibular bezler ile normal değerler arasında anlamlı farklılıklar görüldü ($p=0,007$) (Tablo 2). Sağ Submandibular ile Sol submandibular bez değişimleri de artmıştı ($p=0,008$).

Sağ submandibular bez ve sol submandibular bez arasında pozitif yönde tam bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,905$, $p=0,000$). Yani sağ submandibular bez değişimleri arttıkça sol submandibular bez değişimleri de artmıştı (Tablo 3).

Tablo 2. Submandibular bezdeki değişimlerin istatistiksel analizi

	mean±SS	Medyan(min-Max)	P
Submandibular Bezde Değişim	1,33±2,06	0(0-6)	0,007

Tablo 3. Sağ ve sol Submandibular bezler arasındaki değişimlerin istatistiksel analizi

	R	P
Sağ Submandibular ve Sol Submandibular Bezler Arındaki Değişim	0,905	0,000

Tartışma

Baş-boyun tümörlerinin radyasyon tedavisi, etkin bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, tükürük bezlerini etkileyen önemli komplikasyonlara yol açabilir. Sintigrafik incelemelerde genellikle azalmış veya tamamen ortadan kalkmış aktivite tutulumu, yani fonksiyon kaybı gözlenir. Bu durum, hastalarda ağız kuruluğu, diş çürükleri ve çeşitli yaşam kalitesi sorunlarına neden olabilir. Radyoaktif iyotun, tedavi sonrasında tükürük bezlerinde biriktiği ve Radyoaktif İyot (RAI) tedavisinin ardından erken ve geç dönemde majör radyasyon dozu-na bağlı istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (13,14).

Ağız kuruluğu şikayeti bulunan hastalarda, pürüzsüz yüzeyle-re sahip dişlerde ve çürüğe pek yatkın olmayan bölgelerde diş çürükleri gözlenebilir. Hiposalivasyon, kontrol edilemeyen tekrarlayan çürükleri olan hastaları açıklamak için kullanılabilir. Bu hastalar, konuşma, çiğneme ve yutma gibi aktiviteler sırasında güçlük yaşadıklarını belirtebilirler. Özellikle kuru gıdaları yeme konusunda zorluk yaşamak, bu hastaların en yaygın şikayettir. Baharatlı gıdaların tüketimi sırasında ortaya çıkan ağrı, hastaların diyetlerini olumsuz yönde etkileyebilir. İleri derecede kserostomi hastalarında, tükürük bezleri aralıklı veya sürekli olarak şişebilir. Hareketli protez kullanan hastalar genellikle protezlerinin retansiyonundan memnun değildir ve ağız mukozasında sık yaralanmalar oluşabilir (15,16).

Sialografi, radyasyon tedavisine bağlı tükürük bezlerindeki fonksiyon kaybını belirlemek için önemli bir araçtır. Diamond-Rossi ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada, RAI kullanımının tükürük bezlerinde doza bağımlı olarak belgelenmiş bir yan etkiye neden olduğunu bildirmişlerdir. Tükürük iltihabı ve ağız kuruluğunun, hastaların %7 ila 86'sında meydana geldiği ve bu durumun çeşitli tespit yöntemlerine bağlı olarak değişebileceği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, RAI tedavisinin ek kraniyofasiyal sonuçları gözyaşı (göz) ve burun semptomlarını içerir. Lakrimal semptomlar arasında kuru gözler, taşan gözyaşı ve nazolakrimal kanal obstrüksiyonu ile ilişkili konjonktivit bulunduğunu ve bir çalışmada RAI tedavisinden sonra hastaların %92'sinde anormal lakrimal fonksiyon testleri görüldüğünü ve burun semptomları, bugüne kadar iyi çalışılmamış olmasına rağmen, burun tahrişi, kuru burun ve burun kanaması (burun kanaması) içerdiğini bildirmişlerdir (19).

Radyasyon tedavisi sonrası ortaya çıkan etkilerin daha iyi anlaşılması ve yönetilmesi için multidisipliner bir yaklaşım benimsemek önemlidir. Goswami S (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, radyoaktif iyot uygulamasının tükürük, gözyaşı ve burun üzerindeki etkilerinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (20,21). Bu nedenle, RAI tedavisi almış hastalarda oluşabilecek psikolojik sorunların önceden tahmin edilip önlem alınması gerektiği sonucuna

varılmıştır.

Çağlar ve ark. (22) yaptıkları çalışmada Tükürük Bezi Sintigrafisi'nin (TBS), submandibular bezler hakkında faydalı bilgi sağlamakla kalmadığını, aynı zamanda glandular fonksiyondaki minör aksaklıkları da gösterebileceğini belirtmişlerdir. Bu durum, oral bölgede sadece majör tükürük bezlerinde değil, aynı zamanda yanak ve dudaklarda da kuruluk oluşabileceğini ve bu bölgelere yönelik aparatların kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Nostrand ve ark. yaptıkları çalışmada radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası tükürük kanallarında daralma olabileceğini, sekonder skarlaşma ve tükürük kalitesinde ve miktarında değişiklik olabileceğini belirtmişlerdir. Luster M ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışma, radyoaktif iyot tedavisinin en sık görülen komplikasyonunun erken ve geç dönemde çift taraflı siyaladenit olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızın sonuçları, tükürük akışının azaldığını ve bazı hastalarda tamamen durduğunu doğrulamaktadır. Bu yapılan çalışmalar, bulgularımızı desteklemektedir.

Epstein JB ve ark. nazofarenks kanseri üzerine yaptıkları çalışmada radyoterapi sonrasında hastaların %80'inde ağız kuruluğu saptandığını ve tükürük bezlerinde hasar meydana geldiğini belirtmişlerdir (27,28). Porter ve ark. (2014) çalışmalarında, çevresel radyasyon uygulamasının tükürük akışını %30-40, tek taraflı uygulamada %50-%60, çift taraflı uygulamada ise %80 oranında azaltabileceğini ve 60 Gy-70 Gy dozlu oral karsinoma tedavilerinin ilk haftasında tükürük akışında hızlı bir düşüşe neden olabileceğini ve tükürük salgısında %95'lik bir azalmaya neden olabileceğini bildirmişlerdir (29). Walter ve ark. yaptıkları çalışmada, yüksek dozda radyoaktif iyot tedavisi alan ve özellikle kserostomi (ağız kuruluğu) gelişen hastalarda diş problemlerinin arttığı saptanmıştır (39). Bizim çalışmamızda da tükürük bezi hasarı tespit edildiği için benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Bushnell ve ark. yaptıkları çalışmada Yüksek Aktiviteli Radyoaktif İyot tedavisi alan hastalarda özellikle kserostomi ve kötü ağız hijyeni, oral bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar için zemin hazırlayabileceğini belirtmişlerdir (31). Husson O (2014) Hollanda'da yaptıkları ankete dayalı çalışmada, 18 yıl boyunca tiroid kanseri tedavisi gören hastaların neredeyse yarısının, tanıları ve hastalık sonrası oluşacak semptomlar hakkında aldıkları bilgilerden memnun olmadığını bildirmiştir (32,33). Çalışmamızda RAI tedavisi sonrası meydana gelebilecek komplikasyonları tespit edip hastalara olası olumsuzlukları önceden haber vermek ve önlem almak amacıyla bilgilendirme yapma sorumluluğumuzun farkında olarak hareket ediyoruz. Çünkü literatürdeki bu boşluklar, DTC'li hastalarda hasta tarafından bildirilen yan etkilere ve bunların üzerindeki etkilere odaklanan araştırma ihtiyacını desteklemektedir. Ayrıca, RAI tedavisi sonucu ortaya çıkan bu etkilerin daha iyi anlaşılması, değerlendirilmesi ve yönetilmesi için multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç

Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında submandibular bezlerde meydana gelen değişikliklerin ağız kuruluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tiroid kanseri veya diğer tümörler nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi gören hastalara, ağız kuruluğu ve diğer semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve yönlendirilmelerde bulunulması gerekmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında submandibular bezlerde meydana gelen değişimlerin, ağız kuruluğu üzerindeki etkilerini anlamamıza yönelik elde ettiğimiz bulgular, bu hastaların daha etkili bir şekilde yönetilmesine katkı sağlayacaktır. Fakat daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

Etik onam: Çalışmamıza, Batman Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 2022/02 tarihinde etik kurul onayı alınarak başlandı. (Karar: 2022102-08)

Yazar Katkıları:

Konsept: V.E,İ.K.

Literatür Tarama: V.E,İ.K.

Tasarım: V.E,İ.K.

Veri toplama: V.E,İ.K.

Analiz ve yorum: V.E,İ.K.

Makale yazımı: V.E,İ.K.

Eleştirel incelenmesi: V.E,İ.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.


KAYNAKÇA

- Moffat AK, Apajee J, Pratt NL, Blacker N, Le Blanc VT, Roughead EE. Use of medicines associated with dry mouth and dental visits in an Australian cohort. *Aust Dent J.* 2020;65(3):189-195.
- Scully C, Felix DH. Oral medicine update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J.* 2005;199(7):423-427.
- Fox PC. Differentiation of dry mouth etiology. *Adv Dent Res.* 1996;10:13-16.
- Myers N, Ferris R. *Salivary Gland Disorders.* New York: Springer Business Media; 2007. p. 2-16.
- Sonkaya E, Akbıyık SY, Bakır EP, Bakır Ş. Posterior Direkt Restorasyonlarda Nerede Başarısızlık Yaşıyoruz? Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2021;11(2):242-249.
- Eratilla V, Kaplan İ. The effect of age on the severity of dry mouth occurring in patients receiving high dose radioactive iodine treatment. *J Health Sci Med.* 2023;6(4):775-779.
- Eratilla V, Kaplan İ. Investigating the Effect of the Time Elapsed after Treatment on the Severity of Dry Mouth in Patients Experiencing Dry Mouth due to Head and Neck Cancer Treatment. *Mod Res Dent.* 2023;7(5):777-782.
- Joanna NDY, Thomson WM. Dry mouth—an overview. *Singapore Dent J.* 2021;36(1):12-17.
- Haynes S. Medications That Cause Dry Mouth. *Digestion.* 2022.
- Scully C, Felix DH. Oral medicine—update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J.* 2005;199(7):423-427.
- Eratilla V. Investigation of Parotid Gland Function Changes Caused by Dry Mouth in Patients Receiving High-Dose Radioactive Iodine Treatment. *J Oral Health Dent Sci.* 2021;10(2):66-74.

12. Su N, Marek CL, Ching V, Grushka M. Caries prevention for patients with dry mouth. *J Can Dent Assoc.* 2011;77(b85):1-8.
13. De Jong SA. Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(9):1391.
14. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(1):83-86.
15. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition, and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:61-69.
16. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent Res.* 2005;(33):223-233.
17. Kim SE, Yang HJ, Yang SW. Effects of radiation therapy on the meibomian glands and dry eye in patients with ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):1-8.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
19. Diamond-Rossi SA, Jonklaas J, Jensen RE, Kuo C, Stearns S, Esposito G, et al. Looking under the hood of "the Cadillac of cancers:" radioactive iodine-related craniofacial side effects among patients with thyroid cancer. *J Cancer Surviv.* 2020;14(6):847-857.
20. Goswami S, Peipert BJ, Mongelli MN, Kurumety SK, Heleynowski IB, Yount SE, Sturgeon C. Clinical factors associated with worse quality-of-life scores in United States thyroid cancer survivors. *Surgery.* 2019;166(1):69-74.
21. Mols F, et al. Age-related differences in health-related quality of life among thyroid cancer survivors compared with a normative sample: Results from the PROFILES Registry. *Head Neck.* 2018;40(10):2235-2245.
22. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med.* 2002;27(11):767-771.
23. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1986;27(10):1519-27.
24. Luster M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1941-1959.
25. Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid.* 2013;23(5):609-616.
26. Jonklaas J, Wang H, Esposito G. Salivary function after radioiodine therapy: poor correlation between symptoms and salivary scintigraphy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:100.
27. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Scully C. Management of xerostomia. *J Can Dent Assoc.* 1992;58:140-143.
28. Epstein JB, van der Meji EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:268-275.
29. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97:28-46.
30. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Müller-Brand J, Müller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med.* 2007;48:1620-1625.
31. Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1992;33:2214-2221.
32. Husson O, Mols F, Oranje WA, Haak HR, Nieuwlaat WA, Netea-Maier RT, et al. Unmet information needs and impact of cancer in (long-term) thyroid cancer survivors: results of the PROFILES registry. *Psycho-Oncology.* 2014;23(8):946-952.
33. Goldfarb M, Casillas J. Unmet information and support needs in newly diagnosed thyroid cancer: comparison of adolescents/young adults (AYA) and older patients. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):394-400.

The Role of Diffusion Weighted MRI in Diagnosis of Sacroiliitis

Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin Sakroiliit Tanısındaki Rolü

Erdem DAĞLIOĞLU¹ , Fatma Nurefşan BOYACI² , Mehmet DEMİR³ , Cihad VAROL⁴ , Bahadır DUMAN⁵ 

¹Pazarcik State Hospital, Department of Radiology, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

²Private Egekent Hospital, Department of Radiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Harran University, Faculty of medicine, Department of Radiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴Private Gozde Hospital, Department of Radiology, Aydın, TÜRKİYE

⁵Mehmet Akif Inan training and research hospital, Department of Radiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: The main aim of this study is to investigate the effectiveness of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) and Diffusion Weighted Imaging (DWI) in identifying and detecting active sacroiliitis. The study seeks to evaluate the potential of these imaging techniques as diagnostic tools for this particular condition.

Materials and Methods: A total of 79 people underwent MRI examination for low back pain. Thirty-four of these individuals did not show any pathology in the sacroiliac joints and were included in the control group. 45 people diagnosed with sacroiliitis formed the patient group. All participants underwent spin echo, planar echo, diffusion-weighted MR imaging at a $b=1000$ s/mm². ADC values were determined by assessing the subchondral regions adjacent to both sacroiliac joints. Relative ADC values were obtained for both the patient and control groups.

Results: The study found a significant difference ($p<0.05$) in mean ADC values between the patient group (1202.4 ± 268.2 mm²/s) and the control group (423.9 ± 71.9 mm²/s). These results indicate distinct diffusion patterns between the two groups. Additionally, the relative ADC values were significantly different ($p<0.05$) with 0.434 in the patient group and 0.153 in the control group, further supporting the observed disparities in diffusion characteristics.

Conclusions: Diffusion-weighted imaging has similar diagnostic efficacy to other MRI methods in detecting active sacroiliitis. In addition, it is thought that the relative ADC values may contribute more to the diagnosis of sacroiliitis.

Key Words: Sacroiliitis, DWI, Ankylosing spondylitis

Öz

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı, Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme'nin (DAG) aktif sakroiliitin tanımlanması ve saptanmasında etkinliğini araştırmaktır. Çalışma, bu görüntüleme tekniklerinin bu özel durum için teşhis aracı olarak potansiyelini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Toplam 79 kişiye bel ağrısı nedeniyle MR incelemesi yapıldı. Bu bireylerden 34'ü sakroiliak eklemlerde herhangi bir patoloji göstermeyerek kontrol grubuna dahil edildi. Hasta grubunu sakroiliit tanısı alan 45 kişi oluşturdu. Tüm katılımcılara $b=1000$ s/mm²'de spin eko, düzlemsel eko, difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme uygulandı. ADC değerleri her iki sakroiliak ekleme komşu subkondral bölgeler değerlendirilerek belirlendi. Hem hasta hem de kontrol grubu için rölatif ADC değerleri elde edildi.

Bulgular: Çalışmada hasta grubu ($1202,4\pm 268,2$ mm²/s) ile kontrol grubu ($423,9\pm 71,9$ mm²/s) arasında ortalama ADC değerleri açısından anlamlı bir fark ($p<0,05$) bulundu. Bu sonuçlar iki grup arasındaki farklı difüzyon modellerini göstermektedir. Ek olarak, göreceli ADC değerleri hasta grubunda 0,434 ve kontrol grubunda 0,153 ile anlamlı derecede farklıydı ($p<0,05$), bu da difüzyon özelliklerinde gözlenen eşitsizlikleri desteklemektedir.

Sonuç: Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin aktif sakroiliitin saptanmasında diğer MRG yöntemleriyle benzer tanısal etkinliği vardır. Ayrıca göreceli ADC değerlerinin sakroiliit tanısına daha fazla katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sakroiliit, DWI, Ankilozan spondilit

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mehmet DEMİR

Harran University, Faculty of medicine, Department of Radiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.mehmetdemir@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 18.10.2023

Accepted / Kabul tarihi: 18.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1375927

This study is derived from Erdem Dağlıoğlu's thesis titled "The Role of Diffusion Weighted MRI in the Diagnosis of Sacroiliitis" with thesis number 422762.

Introduction

The group of diseases known as seronegative spondyloarthropathies comprises ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, enteropathic arthritis, and psoriatic arthritis (1). It is important to note that there is no association between this disease group and the presence of rheumatoid factor. It has been shown that HLA-B27 increases the risk of developing the disease in this disease group (2,3). Primarily, the sacroiliac joints are involved and the presence of sacroiliitis is very important in the diagnosis (4). Although conventional radiography was used for the first time, its insufficiency in the early period delays the diagnosis. Therefore, more advanced imaging methods are needed for early diagnosis (4). In the active phase of the disease, dynamic contrast magnetic resonance imaging (MRI) or Diffusion-weighted MRI (DWMRI) helps the diagnosis before laboratory findings are positive. Diffusion-weighted imaging (DWI) is a technique used to generate images by detecting and quantifying the random movement of water molecules within tissues. Contrast material is not used while the images are taken and the process is completed in a short time. Although DWMRI is mainly used in the central nervous system, it also plays an active role in the detection of other pathologies. It is used in the diagnosis of acute ischemic stroke, brain abscesses and tumors in the brain, in demonstrating normal brain myelination in newborns, and in the detection and characterization of tissue changes in multiple sclerosis (5,6). The diffusion properties of a particular tissue can be affected by several factors both in vivo and ex vivo. In vivo, factors like patient age and body temperature can influence the diffusion characteristics. Ex vivo factors, such as the specific MRI device used, the region of interest (ROI) selected, and the choice of b-value, can also introduce variations. To account for these variations, it is recommended to employ the normalized ADC, also referred to as the relative ADC (r-ADC). The relative apparent diffusion coefficient (r-ADC) is determined by dividing the ADC measurement of the affected area by the ADC measurement obtained from a reference region (7). This normalization helps to standardize the ADC measurements and mitigate the impact of confounding factors, enabling more reliable and comparable results. Based on this information, we aimed to evaluate the sensitivity and relative ADC values of DWMRI and ADC in the diagnosis of active sacroiliitis.

Materials and Methods

From June 2013 to December 2014, this study was carried out prospectively. Patients who underwent sacroiliac MRI in the radiology department of our hospital were included. On June 4, 2013, the study protocol was submitted to the Ethics Committee of our Harran University Faculty of Medicine for review and obtained approval under decision number 06 and session number 27.

The study included a total of 79 individuals with ages ranging from 14 to 51 years. Of these, 34 people without sacroiliac joint pathology were assigned to the control group. The patient group consisted of 45 people diagnosed with active sacroiliitis with MRI findings and clinical and laboratory data supporting the diagnosis. The sacroiliac joint was divided into upper and lower regions using an imaginary line passing through the S1 and S2 vertebral bodies. Then, measurements were taken from a total of 8 subchondral regions adjacent to the joint. The mean ADC value was determined by calculating the mean of the three highest values in the patient group, while the average of the measurements from all 8 locations in the control group was used. Subgroup analysis was performed by including non-lesion measurement regions of patients with sacroiliitis in the control group. The MRI imaging was conducted using the Siemens 1.5 Tesla Magnetom Symphony A Tim System, located in Erlangen, Germany. Sequences containing oblique coronal and axial T2W Fatsat, T1W and T1A Fatsat were obtained before contrast application. Three series of single-shot spin echo planar (SS-SE-EP) arrays were obtained, sensitized with TR/TE/NEX/echo-planar values in the x, y, z directions, and enriched with values of 0, 500, and b. 1000 mm²/s. Post-contrast axial and oblique coronal T1W Fatsat images were obtained after administration of gadolinium-based contrast medium.

Images were transferred to a clinical workstation for ADC measurements. ROI (Region of Interest) measurement area was set to approximately 0.5-1 cm² and ADC values were measured on the created ADC maps (Figure 1). ADC measurements were made over b=1000 values and measurements were made by a single radiologist.

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 20.0. The normal distribution of the data was verified through the utilization of the Kolmogorov-Smirnov test. Therefore, parametric tests were preferred for further analysis. Chi-Square test was employed to assess discrepancies in categorical variables between the groups. The parametric data underwent analysis using the Student's t-test, with a statistical significance level set at p<0.05 for group comparisons. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was performed to determine the predictive values of mean ADC and relative ADC values for sacroiliitis. The evaluation of ADC values in this analysis involved assessing diagnostic performance through the computation of sensitivity, specificity, and the area under the curve (AUC). In addition, Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationships between measurable data in the patient group. This analysis contributes to the understanding of relationships by examining potential correlations between variables.

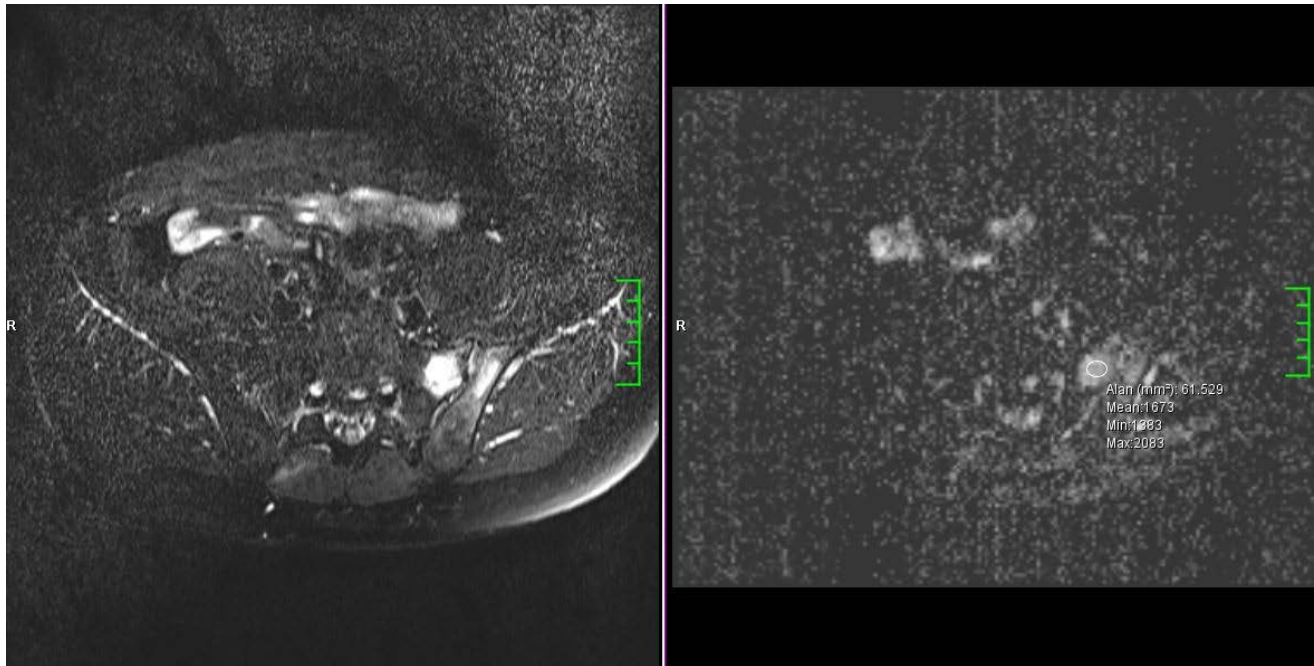


Figure 1. In a 30-year-old male patient, fat-suppressed T2A image of the sacral and iliac bone faces forming the left sacroiliac joint shows signal enhancement compatible with edema-inflammation reflecting active sacroiliitis. On single-shot, spin echo, echo planar (SS SE EP) DAG ($b=1000$), we measured a mean ADC of $1673 \text{ mm}^2/\text{s}$ on the left sacral side: $1673 \text{ mm}^2/\text{s}$.

Results

Clinical and radiological findings of sacroiliitis were found in 45 (20 males, 25 females, age range 14-50 years, mean age 32.6 ± 9.5 years) of 79 patients who underwent sacroiliac MRI and constituted the patient group. Thirty-four patients (13 males, 21 females, age range 17-51, mean age 29.3 ± 7.3 years) with normal sacroiliac MRI findings constituted the control group (Table 1).

There were no statistically significant differences in terms of age and gender between the patient and control groups ($p > 0.05$).

In the patient group, 11 patients exhibited right-sided sacroiliitis, 16 patients had left-sided sacroiliitis, and 18 patients had bilateral sacroiliitis. There was no significant association

between the site of joint involvement and gender in the patient group ($p > 0.05$).

The mean ADC value measured from the lesion areas in the patient group was $1202.4 \pm 268.2 \text{ mm}^2/\text{s}$. In the control group, the mean ADC value was $423.9 \pm 71.9 \text{ mm}^2/\text{s}$. There was a statistically significant difference in mean ADC values between the two groups ($p < 0.05$).

The mean cerebrospinal fluid (CSF) ADC values in the patient and control groups were $2766.5 \pm 240.7 \text{ mm}^2/\text{s}$ and $2765.6 \pm 170 \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively. The CSF ADC values did not show a statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$).

Table 1. Demographic Data of the Patient and Control Group

	Patient	Control	p
Male/Female(n)	20/25	13/21	0,580 ^a
Age Range (years)	14-50	17-51	
Average Age(years)	$32,6 \pm 9,5$	$29,3 \pm 7,3$	0,091 ^b

N: count

^a Chi square test

^b Independent t test

Relative ADC values were calculated for all individuals by dividing the mean ADC values by the CSF ADC values. In the patient and control groups, the relative ADC values were 0.434 and 0.153, respectively. There was a statistically significant difference in relative ADC values between the patient and control groups ($p < 0.05$) (Table 2). In the analysis of the ROC curve for the relative ADC value, an area under the curve of 1 was observed, with a relative ADC threshold value

of 0.224 to distinguish active sacroiliitis from the normal sacroiliac joint. The sensitivity and specificity for this threshold value were both 100%.

The ROC curve analysis for the mean ADC value showed an area under the curve of 1, with an ADC cut-off value of $646.12 \text{ mm}^2/\text{s}$ to differentiate active sacroiliitis from the normal sacroiliac joint. The sensitivity and specificity for this cut-off value were both 100%.

Table 2. Relative ADC values in the patient and control groups

	Patient	Control	p
Mean ADC	1202,4±268,2	423,9±71,9	<0,001 ^a
CSF ADC	2766,5±240,7	2765,6±170	0,986 ^a
Relative ADC	0,434	0,153	<0,001 ^a

^a Independent t test; ADC: Apparent Diffusion Coefficient; CSF: Cerebrospinal fluid

Descriptive statistics and a comparison of ADC values obtained from lesion and non-lesion areas based on the localization of sacroiliitis involvement are presented in Table 3. Upon examining the table, it was found that lesions were identified in the upper right sacrum region of 13 patients, with a mean ADC value of 1200.3 ± 306.8 mm²/sec (minimum 659, maximum 1697). Conversely, no lesions were observed in the right upper sacrum among 66 patients, and the mean ADC value in this group with a normal superior right sacrum was 400.7 ± 78.6 mm²/sec (minimum 212, maximum 554). A statistically significant difference was

found between the ADC values of patients with and without lesions in the upper right sacrum region (p<0.05).

Among the patients, lesions were detected in the right iliac inferior region in 18 cases, with a mean ADC value of 1183.2 ± 229.8 mm²/sec (minimum 709, maximum 1594). Conversely, no lesions were found in the right iliac inferior among 61 patients. The mean ADC value in the group with a normal right iliac inferior was 413.5 ± 93.4 mm²/sec (minimum 199, maximum 609). A statistically significant difference was observed in the ADC values between patients with and without lesions in the right iliac inferior (p<0.05).

Table 3. Descriptive statistics and comparison of ADC values obtained from sites with and without lesions according to the localization of sacroiliitis involvement.

	Patient					Control				
	n	Mean ADC	SD	Min	Max	n	Mean ADC	SD	Min	Max
RS Superior	13	1200,3	306,8	659	1697	66	400,7	78,6	212	554
RS Inferior	14	1295,1	292,4	702	1826	65	434,8	87,4	246	584
RI Superior	9	1018,3	191,6	758	1411	70	407,8	88,8	196	644
RI Inferior	18	1183,2	229,8	709	1594	61	413,5	93,4	199	609
LS Superior	11	1232,8	239,8	877	1673	68	423,4	77,1	212	570
LS Inferior	18	1074,8	247,3	653	1505	61	433,1	81,2	256	596
LI Superior	8	1200,0	241,5	857	1482	71	421,2	75,3	237	592
LI Inferior	25	1230,5	228,5	740	1538	54	418,7	83,1	223	596

N: count, ADC: Apparent Diffusion Coefficient, RS: Right sacrum, RI: Right iliac, LS: Left sacrum, LI: Left iliac

Lesions were identified in the upper left sacrum region in 11 patients, showing a mean ADC value of 1232.8 ± 239.8 mm²/sec (minimum 877, maximum 1673) (Figure 1). Additionally, 68 patients had no lesions in the superior left sacrum. The mean ADC value in the group with a normal superior left sacrum was 423.4 ± 77.1 mm²/sec (minimum 212, maximum 570). A significant statistical distinction was observed in the ADC values between patients who exhibited superior left sacrum lesions and those without such lesions (p<0.05).

Among the patients, lesions were detected in the lower left sacrum region in 18 cases, with a mean ADC value of 1074.8 ± 247.3 mm²/sec (minimum 653, maximum 1505).

Conversely, no lesions were found in the lower left sacrum among 61 patients. The mean ADC value in the group with a normal lower left sacrum was 433.1 ± 81.2 mm²/sec (minimum 256, maximum 596). A significant statistical distinction was observed in the ADC values between patients who exhibited lower left sacrum lesions and those without such lesions (p<0.05).

Lesions were detected in the left iliac superior region in 8 patients, with a mean ADC value of 1200.0 ± 241.5 mm²/sec (minimum 857, maximum 1482) (Figure 2). Conversely, no lesions were found in the left iliac superior among 71 patients. The mean ADC value in the group with a normal left iliac superior was 421.2 ± 75.3 mm²/sec (minimum 237, maximum 592).

A significant statistical distinction was observed in the ADC values between patients who exhibited superior left iliac lesions and those without such lesions ($p < 0.05$).

Lesions were detected in the left iliac inferior region in 25 patients, showing a mean ADC value of 1230.5 ± 228.5 mm²/sec (minimum 740, maximum 1538). Conversely, no lesions were found in the left iliac inferior among 54 patients. The mean ADC value in the group with a normal left iliac inferior was 418.7 ± 83.1 mm²/sec (minimum 223, maximum 596). There was a statistically significant difference in the ADC values between patients with and without lesions in the left iliac inferior ($p < 0.05$).

Discussion

Evaluation of patients with suspected sacroiliitis is extremely important in order to prevent delays and to make rapid diagnosis and treatment planning (8). History and physical examination have a limited role in the early diagnosis of sacroiliitis and highlight the need for reliable imaging modalities. MRI has long been used as the primary imaging technique for peripheral joints, but its use in assessments of the sacroiliac joint is a more recent development (9). MRI provides superior soft tissue contrast in evaluating ligament and synovium components in the sacroiliac joint (9,10). It also provides valuable information about changes in bone marrow, joint capsule, synovium and cartilage, as well as detecting common bone lesions such as erosion and sclerosis, these features are superior to other imaging methods (11).

Melchior et al. and Tasar et al. studies showed that MRI has similar diagnostic sensitivity to CT in the diagnosis of sacroiliitis. However, MRI outperforms other modalities by imaging sacroiliitis-related changes in the subchondral bone and periarticular bone marrow (12,13). In recent years, the use of fat suppressed sequences (such as STIR and T2AFS) in sacroiliac joint examinations has gained importance. These sequences increase oil-water contrast by suppressing oil signals, thereby increasing the sensitivity of detecting inflammatory changes (14).

According to a study carried out by Celikay et al., they measured the mean ADC values as $0.22 \pm 0.05 \times 10^{-3}$ mm²/s and $1.06 \pm 0.22 \times 10^{-3}$ mm²/s in normal and pathological vertebrae, respectively. In the conducted study, a statistically significant difference was identified between the mean ADC values observed in normal vertebrae and pathological vertebrae. Additionally, the researchers discovered that both ADC values and ADC ratios were significantly elevated in the group with spondylodiscitis and Modic type 1 degeneration when compared to the group with metastatic infiltration. Furthermore, they reported a statistically significant difference in both ADC rates and values when comparing the benign and malignant groups (15).

Overall, accurate and timely diagnosis of sacroiliitis is crucial and, in combination with techniques such as MRI, fat suppressed sequences and DWMRI, plays an important role

in achieving this goal and assessing the extent of inflammatory changes (16). Gezmiş et al. conducted a study in which they measured ADC values in the sacroiliac joints (2). They found 0.23×10^{-3} mm²/sec ADC values on both surfaces of both sacroiliac joints in the control group. They observed a statistically significant increase in the mean ADC value (0.48×10^{-3} mm²/sec) due to medullary edema in the group of patients with early sacroiliitis, indicating an increased diffusion ($p < 0.001$). They also identified a slight correlation between CRP levels and ADC values, suggesting an association between disease activity and active inflammation.

In a cohort comprising patients with active sacroiliitis ($n=39$) and individuals with low back pain ($n=17$). Significantly higher mean ADC and r-ADC ratio values were observed in the lesion areas compared to the normal-appearing bone marrow regions. This indicates that there is a notable increase in these values in the presence of the lesions, suggesting a potential association with active sacroiliitis (17). The study found that the r-ADC ratio, which takes into account the ADC of inflammatory lesions relative to the ADC of lumbar vertebra, was identified as a highly sensitive metric for detecting active sacroiliitis. This suggests that the r-ADC ratio has the potential to be a valuable tool in accurately identifying and diagnosing cases of active sacroiliitis. It has been proposed as an alternative approach to conventional ADC measures for assessing inflammation. To achieve more objective and predictive data, this study aimed to utilize the cerebrospinal fluid (CSF) ADC value and relative ADC value in the denominator, instead of using the ADC value of lumbar vertebra. Consistent with previous studies in the literature, The study demonstrated a substantial increase in both mean ADC and relative ADC values within the patient group in comparison to the control group.

Akdeniz et al. conducted a study to evaluate the diagnostic reliability of diffusion-weighted MRI (DWMRI) in patients suspected of having sacroiliitis (4). They discovered that the ADC value in the sacroiliitis group ($n=42$) was significantly elevated compared to both the group with low back pain ($n=20$) and the control group ($n=20$). However, the study did not identify a statistically significant difference in ADC values between the group with low back pain and the control group. This indicates that there was no significant discrepancy in ADC values between these two groups.

The higher ADC values observed in patients with active sacroiliitis can be attributed to increased water movement and local diffusion caused by bone marrow edema in the affected areas. This causes an increase in ADC values.

It is crucial to recognize and address the limitation of this study. This limitation includes the lack of a specific aetiological determination within the patient cohort. These factors should be taken into account when interpreting the results and generalising the findings.

In conclusion, Diffusion Weighted MRI (DWMRI) is a diagnostic imaging modality that exhibits comparable efficacy to conventional MRI sequences in diagnosing sacroiliitis. It

offers advantages such as fast uptake time and no need for contrast material, making it a viable alternative in routine practice. In addition, the study suggests that the use of relative ADC values may provide more objective results in the detection of sacroiliitis.

Ethical Approval: . On June 4, 2013, the study protocol was submitted to the Ethics Committee of Harran University Faculty of Medicine for review and obtained approval under decision number 06 and session number 27.

Author Contributions:

Concept: E.D., F.N.B.

Literature Review: M.D.

Design : F.N.B.

Data acquisition: E.D.

Analysis and interpretation: F.N.B.

Writing manuscript: E.D., C.V., M.D.

Critical revision of manuscript: B.D.

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




Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Althoff CE, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, et al. Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium? *Eur J Radiol.* 2009;71(2):232–6.
- Gezmis E, Donmez FY, Agildere M. Diagnosis of early sacroiliitis in seronegative spondyloarthropathies by DWI and correlation of clinical and laboratory findings with ADC values. *Eur J Radiol.* 2013;82(12):2316–21.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
- Akdeniz H, Avcu S, Ünal Ö, Bora A, Karahocagil MK. The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Eastern Journal of Medicine.* 2019;24(1):30–7.
- Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155(5):1059-65.
- Chien D, Kwong KK, Gress DR, Buonanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992 Jul-Aug;13(4):1097-102.
- Park SO, Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho G, et al. Relative apparent diffusion coefficient: determination of reference site and validation of benefit for detecting metastatic lymph nodes in uterine cervical cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(2):383–90.
- Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5–6):129–39.
- Tsoi C, Griffith JF, Lee RKL, Wong PCH, Tam LS. Imaging of sacroiliitis: Current status, limitations and pitfalls. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(2):318–35.
- Pipikos T, Kassimos D, Angelidis G, Koutsikos J. Bone Single Photon Emission/Computed Tomography in the Detection of Sacroiliitis in Seronegative Spondyloarthritis: A Comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Mol Imaging Radio-nucl Ther.* 2017 Oct 3;26(3):101-109.
- Lorenzin M, Ortolan A, Felicetti M, Vio S, Favero M, Polito P, et al. Spine and Sacroiliac Joints Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Early Axial-Spondyloarthritis During 24-Months Follow-Up (Italian Arm of SPACE Study). *Front Immunol.* 2020;11:521138.
- Melchior J, Azraq Y, Chary-Valckenaere I, Rat AC, Teixeira P, Blum A, et al. Radiography and abdominal CT compared with sacroiliac joint CT in the diagnosis of sacroiliitis. *Acta radiol.* 2017;58(10):1252–9.
- Tasar S, Ciraci S, Diydem Yılmaz P, Oysu AS, Bukte Y, Sozeri B. Efficacy of diffusion weighted imaging in sacroiliac joint MRI in children. *North Clin Istanbul.* 2023;10(2):131–8.
- Ranga A, Agarwal Y, Meena V, Chopra R. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. *Astrocyte* 2016 Oct 1;2(4):179–179.
- Çelikyay F, Öner Y, Talı T, Roux P Le, Devenci Ş, Yüksekaya R. Vertebral Metastaz, Dejenerasyon ve Spondilodiskitlerin Ayırıcı Tanısında Non-CPMG SS-FSE Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntülemenin Katkısının Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2014;19(2):64-71.
- Wang D, Yin H, Liu W, Li Z, Ren J, Wang K, et al. Comparative analysis of the diagnostic values of T2 mapping and diffusion-weighted imaging for sacroiliitis in ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol.* 2020;49(10):1597–606.
- Toslak İE, Bilgilişoy Filiz M, Çekiç B, Parlak AE, Çay HF, Yıldız S, et al. Application of Diffusion-Weighted Imaging in the Detection of Active Sacroiliitis and the Comparison of Apparent Diffusion Coefficient and Relative Apparent Diffusion Coefficient Values. *Arch Rheumatol.* 2016;31(3):254–64.

Kürtaja Yönelik Damgalayıcı Tutum, İnanç ve Davranışlar: Şanlıurfa Örneği

Stigmatizing Attitudes, Beliefs and Behaviors towards Abortion: Şanlıurfa Case

Zeliha TURAN¹ , Hatice Nur ÖZGEN¹ , Fatma KORUK¹ 

¹ Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Şanlıurfa ilinde yaşayan kadın ve erkeklerin kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Kesitsel tipte olan bu araştırmanın evrenini, 18-65 yaş aralığındaki kadın ve erkekler oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü, pilot çalışmadan elde edilen değerlere göre 292 olarak hesaplanmıştır. Araştırmanın verileri, Kişisel Bilgi Formu ile Kürtaja Yönelik Damgalayıcı Tutum, İnanç ve Davranışlar Ölçeği kullanılarak Temmuz-Ağustos 2023 tarihleri arasında, yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, standart sapma; tek değişkenli analizlerden Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis One-Way Anova ve Spearman's Korelasyon analizi; çok değişkenli analizlerden Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmada, katılımcıların Kürtaja Yönelik Damgalayıcı Tutum, İnanç ve Davranışlar Ölçeği puan ortalaması 41.39±17.28'dur. Tek değişkenli analizlerde; erkeklerde, evli olanlarda, çalışmayanlarda, ekonomik durumu kötü olanlarda, Arapça dil konuşanlarda, eğitim düzeyi ilköğretim ve altında olanlarda ölçek puanının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, yaş ve yaşayan çocuk sayısı ile ölçek puanı arasında düşük düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (p<0.05). Lojistik Regresyon analizinde ise; erkeklerde, ekonomik durumu kötü olanlarda, eğitim düzeyi ilköğretim ve altında olanlarda, yaşayan çocuk sayısı üç ve üzeri olanlarda ölçek puanının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

Sonuç: Bu çalışmada, Şanlıurfa ilinde yaşayan kadın ve erkeklerin kürtaja yönelik orta düzeyde damgalayıcı tutum, inanç ve davranışa sahip olduğu; cinsiyet, eğitim düzeyi, ekonomik durum ve yaşayan çocuk sayısının tutum, inanç ve davranışları önemli düzeyde etkilediği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kürtaj, Damgalama, Tutum, İnanç, Davranış

Abstract

Background: In this study, it was aimed to determine the stigmatising attitudes, beliefs and behaviours of women and men living in Şanlıurfa province towards abortion.

Materials and Methods: The population of this cross-sectional study consisted of men and women between the ages of 18-65. The sample size was calculated as 292 according to the values obtained from the pilot study. The data of the study were collected by face-to-face interview technique between July and August 2023 by using Personal Information Form and Stigmatising Attitudes, Beliefs and Behaviours Scale towards Abortion. In the evaluation of the data, percentage, mean, standard deviation from descriptive statistics; Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis One-Way Anova and Spearman's Correlation analysis from univariate analysis; Logistic Regression analysis from multivariate analysis were used.

Results: In the study, the mean score of the Scale of Stigmatising Attitudes, Beliefs and Behaviours Towards Abortion was 41.39±17.28. In univariate analyses, it was found that the scale score was significantly higher in males, married people, unemployed people, people with poor economic status, Arabic language speakers, people with primary education level and below, and there was a low level positive correlation between age and number of living children and the scale score (p<0.05). In the Logistic Regression analysis, it was determined that the scale score was significantly higher in males, those with poor economic status, those with an educational level of primary education and below, and those with three or more living children (p<0.05).

Conclusions: In this study, it was determined that women and men living in Şanlıurfa province had moderate stigmatising attitudes, beliefs and behaviours towards abortion; and gender, education level, economic status and number of living children significantly affected attitudes, beliefs and behaviours.

Key Words: Abortion, Stigma, Attitude, Belief, Behaviour

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Zeliha TURAN

Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: zeliha028444@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.12.2023

Kabul tarihi / Accepted: 20.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1400364

Giriş

Kürtaj, üreme çağındaki kadınlar için yaygın bir sağlık müdahalesidir. Dünya genelinde, her yıl tüm gebeliklerin %29'u ve istenmeyen gebeliklerin %61'i kürtajla sonuçlanmaktadır (1). İstenmeyen gebeliğin sonlandırılması, cinsel sağlık ve üreme sağlığının önemli bir parçasıdır. Ancak, birçok kadın, kürtaj hizmetlerine erişimi sınırlayan sistemsel ve sosyo-kültürel engellerle karşılaşmakta ve genellikle güvenli olmayan kürtaj yöntemlerine başvurumaktadırlar (2). Küresel olarak, tüm kürtajların %45'i güvenli değildir (3).

Güvenli olmayan kürtaja, düşük sosyo-ekonomik düzey, düşük eğitim seviyesi, evlilik dışı gebelikler, toplumun bakış açısına bağlı yaşanan kültürel engeller ve bilgi eksikliği nedeniyle sağlık merkezlerinden hizmet alamama gibi durumlar neden olmaktadır (4). Ayrıca, bir diğer neden de kürtajla ilgili damgalamadır (5, 6). Damgalama, bir kişinin sosyal beklentilerin dışına çıkarak, belirli bir değer üzerinden aşağılanması ya da küçük düşürülmesi olarak tanımlanan ve bireysel özelliklere (ekonomik durum, dini ve kültürel değerler gibi) göre çeşitlilik gösteren bir olgudur (7, 8). Kürtaja yönelik damgalama ise; gebeliğini sonlandırmak isteyen kadınlara ithaf edilen ve onları bir şekilde kadınlık ideallerinden aşağıda tutan olumsuz bir özelliktir (7). Tanımından da yola çıkılarak, bazı toplumlarda kürtaj yaptırmak isteyen kadınların, cinsellik ve annelik rolleriyle ilgili sosyal değerleri ihlal ederek, damgalamayı algıladığı veya deneyimlediği bilinmektedir (4, 9).

Güvenli, karşılanabilir, zamanında ve saygılı kürtaj bakımına erişimin olmaması ve kürtajla ilgili damgalama, kadınların yaşamları boyunca fiziksel ve zihinsel sağlıkları için risk oluşturmaktadır. Kadınların kürtaja yönelik yaşadığı damgalanma sosyal izolasyon, kaçınma, anksiyete ve depresyon gibi çeşitli olumsuzluklara neden olabilmektedir (4, 8). Ayrıca, kadınların kürtaj deneyimlerini ya da niyetlerini, arkadaş, ebeveyn, eş ya da sağlık hizmeti sunucularıyla paylaşmalarını da kısıtlayarak, doğurganlık ve genel sağlıklarını olumsuz etkileyebilmektedir (8, 9).

Damgalamayı azaltmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesi ve bakıma erişim ile bakımın niteliğinin artırılması için, kürtaja yönelik damgalamayı anlamak gerekmektedir (8). Damgalamayı anlayabilmek için sağlık profesyonelleri, kürtaj yaptıran kadınları değerlendirirken damgalanmaya maruziyet olasılığını göz önünde bulundurmalı, fark edebilmeli ve tespit ettiğinde gerekli müdahaleleri yapabilmelidir. Bu açıdan, kadınların özellikle damgalanmaya ilişkin neler deneyimledikleri ve bu deneyimleri etkileyen faktörlerin neler olduğunun belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada, Şanlıurfa ilindeki kadın ve erkeklerin kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Araştırmanın Tipi

Araştırma, kesitsel tiptedir.

Araştırmanın Yeri ve Yürütüldüğü Tarih

Araştırma, Şanlıurfa il merkezinde bulunan Aile Sağlığı Merkezleri (ASM)'nde Temmuz-Ağustos 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırmanın Evreni ve Örnelemi

Araştırmanın evrenini, il merkezindeki ASM'ne kayıtlı 18-65 yaş arasındaki kadınlar ve erkekler oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü için ASM'ne başvuran 30 kadın ve erkek ile pilot çalışma yapılmıştır. Pilot çalışma ile elde edilen kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranış puanı standart sapması 17.41, puan sapması 2 ve %95 güven düzeyi ile gerekli olan kişi sayısı 292 olarak hesaplanmıştır.

Örnekleme dahil olma kriterleri;

- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Türkçe dilinde iletişim kurabilme yeteneğine sahip olmak,
- Herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığa sahip olmamak,
- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak.

Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri, araştırmacılar tarafından oluşturulan ve katılımcıların sosyo-demografik ve obstetrik özelliklerine ilişkin soruların yer aldığı Kişisel Bilgi Formu ile Kürtaja Yönelik Damgalayıcı Tutum, İnanç ve Davranışlar Ölçeği aracılığıyla, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Veri toplama formları, okur-yazar olan katılımcıların kendileri tarafından, okur-yazar olmayan katılımcıların ise araştırmacılar tarafından okunarak doldurulmuştur. Her bir görüşme yaklaşık 10-15 dakika sürmüştür.

Kişisel Bilgi Formu

Katılımcıların sosyo-demografik ve obstetrik özelliklerini (cinsiyet, yaş, eğitim durumu, medeni durum, konuşulan dil, çalışma durumu, ekonomik durum, aile tipi, yaşayan çocuk sayısı ve kendisi/eşinin kürtaj deneyimi olup olmadığı) içeren toplam 10 sorudan oluşmaktadır.

Kürtaja Yönelik Damgalayıcı Tutum, İnanç ve Davranışlar Ölçeği (DTİDÖ)

Shellenberg ve arkadaşları (10) tarafından 2014 yılında geliştirilen ölçeğin, Güner ve Öztürk (11) tarafından 2021 yılında geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır.

Toplam 18 madde içeren ölçeğin cronbach alfa değeri 0.90 iken, alt boyutların cronbach alfa değerleri sırasıyla olumsuz stereotipler : 0.85, ayrımcılık ve dışlama: 0.80 ve bulaşma korkusu: 0.80'dir. Ölçek maddeleri, 5'li likert tipindedir (1= kesinlikle katılıyorum ile 5= kesinlikle katılmıyorum arasında sıralı olan) ve 15. maddesi ters puanlıdır. Ölçeğin belirli bir kesme noktası bulunmamaktadır; alınan puanın 90'a doğru yaklaşması, kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışın yüksek olduğunu, 0'a doğru yaklaşması ise damgalamanın düşük olduğunu göstermektedir (10, 11). Bu çalışmada ölçeğin güvenilirliği 0.93 olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için; araştırmada kullanılan DTİDÖ için kullanım izni, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (22.05.2023 tarih ve HRÜ/23.09.04 sayılı) ve Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü'nden (26.07.2023 tarih ve 245665 sayılı) yazılı izinler alınmıştır. Helsinki Deklerasyonu

Prensipieri'ne uygun olarak gerçekleştirilen araştırmada, katılımcıların tamamından bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Katılımcılardan elde edilen veriler, istatistik paket programı (SPSS 24.0) ile değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, standart sapma; iki grubun (cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, aile tipi, kürtaj deneyimi) karşılaştırılmasında tek değişkenli analizlerden Mann Whitney U (MWU) testi; normal dağılıma uymayan üç veya daha fazla grubun (evde en çok konuşulan dil, ekonomik durum) karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis One-Way Anova testi yapılmıştır. Fark yaratan grubun belirlenmesinde ise post hoc test olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı-bağımsız değişkenler arasındaki ilişkilerde normal dağılıma uymayan gruplarda sıralı verilerde (yaş, yaşayan çocuk sayısı, küretaj sayısı) Spearman's Korelasyon analizi; çok değişkenli analizlerden Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır. Bulgular, %95 güven

aralığında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır. Araştırmanın bağımlı değişkeni; katılımcıların DTİDÖ'nden aldığı toplam puandır. Araştırmanın bağımsız değişkenleri ise; katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile kadınların ve erkek katılımcıların eşlerinin obstetrik özellikleridir.

Bulgular

Katılımcıların yaş ortalaması 33.30 ± 10.86 'dır. Katılımcıların %31.9'u temel eğitim düzeyini tamamlamamıştır ve %30.8'i evde Türkçe dışında bir dil (%14.4 Arapça, %16.4 Kürtçe) kullanmaktadır. Katılımcıların %77.4'ü herhangi bir işte çalışmamakta ve %78.4'ü gelir düzeyini "orta" olarak algılamaktadır. Katılımcıların %80.5'i evli olup, % 20.2'si geniş ailede yaşamaktadır (Tablo 1).

Katılımcıların yaşayan çocuk sayısı ortalaması 3.42 ± 1.88 'dir. Kadınların ve erkek katılımcıların eşlerinin %12.0'ı kürtajı deneyimlemiş ve kürtaj sayısı ortalaması 1.88 ± 0.33 'tür (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların bazı özelliklerine göre DTİDÖ puanları

Sosyo-demografik ve obstetrik özellikler	n	%	Ölçek puanı			
			Ortanca	Min-mak	MWU*	p
Cinsiyet						
Kadın	250	85.6	36.00	18-87	4198.500	0.038
Erkek	42	14.4	43.50	19-84		
Eğitim düzeyi						
İlköğretim ve altı	193	66.1	43.00	18-87	5031.000	≤0.001
Ortaöğretim ve üzeri	99	33.9	31.00	18-68		
Medeni Durum						
Evli	235	80.5	39.00	18-87	4906.000	0.002
Bekar	57	19.5	31.00	18-76		
Çalışma durumu						
Evet	61	20.9	33.00	18-86	5701.500	0.029
Hayır	231	79.1	39.00	18-87		
Aile tipi						
Çekirdek aile	233	79.8	37.00	18-87	6694.000	0.757
Geniş aile	59	20.2	37.00	18-84		
Kürtaj deneyimi						
Evet	35	12.0	45.00	20-69	3874.000	0.183
Hayır	257	88.0	36.00	18-87		

* Mann Whitney U testi.

Katılımcıların DTİDÖ puan ortalaması 41.39 ± 17.28 'dir. Katılımcıların cinsiyet (MWU= 4198.500, P= 0.038), eğitim düzeyi (MWU= 5031.000, P= 0.000), medeni durum (MWU= 4906.000, P= 0.002) ve çalışma durumu (MWU= 5701.500, P= 0.029) açısından DTİDÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre, erkeklerin kadınlara göre, evlilerin bekarlara göre, eğitim düzeyi ilköğretim ve altında olanların ortaöğretim ve üzerinde olanlara göre, gelir getiren her hangi bir işte çalışmayanların çalışanlara göre kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlarının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Aile tipi ve kürtaj deneyimi açısından grupların DTİDÖ puan ortalamasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 2. Katılımcıların bazı özelliklerine göre DTİDÖ puanları

Katılımcıların evde en çok konuşulan dil ($X^2 = 9.175$, P= 0.006) ve algılanan ekonomik durum ($X^2 = 14.363$, P= 0.000) açısından DTİDÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre, evde en çok Arapça dil konuşanların Türkçe konuşanlara göre, ekonomik durumu kötü olanların orta olanlara göre kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlarının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo 2).

Katılımcıların yaş ve yaşayan çocuk sayısı ile DTİDÖ puanı arasında düşük düzeyde pozitif yönlü bir ilişki varken (p<0.05); kürtaj sayısı ile DTİDÖ puanı arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 3).

Sosyo-demografik ve obstetric özellikler	n	Ölçek puanı		
		Sıra ortalaması	X ²	p
Evde en çok konuşulan dil				
Türkçe	202	137.13	9.175	0.006*
Kürtçe	48	158.81		
Arapça	42	177.50		
Algılanan ekonomik durum				
İyi	19	146.18	14.363	≤0.001**
Orta	229	138.03		
Kötü	44	190.69		

X²: Kruskal-Wallis One-Way Anova testi. p: Bonferroni Düzeltmeli p değeri (p<0.016); *Arapça, Türkçe'ye göre farklı. **Kötü, orta'dan farklı.

Tablo 3. Katılımcıların bazı özellikleri ile DTİDÖ puanlarının korelasyonu

Demografik ve obstetrik özellikler	n	Ölçek puanı	
		rho	p
Yaş	292	0.201	0.001
Yaşayan çocuk sayısı	292	0.330	≤0.001
Kürtaj sayısı	292	0.165	0.343

rho: Spearman's korelasyon analizi katsayısı.

Katılımcıların DTİDÖ puan ortalamasını anlamlı düzeyde etkileyen bağımsız değişkenlerin tamamı kategorik hale getirilmiş ve referansları belirlenerek lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur (Tablo 4). Enter yöntemi ile oluşturulan lojistik regresyon modelinde; kürtajda damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlar düzeyini erkek olmak 4.3 kat, ilköğretim ve altı eğitim düzeyine sahip olmak 2.3 kat, algılanan

ekonomik durumun kötü olması 2.2 kat ve yaşayan çocuk sayısının üç ve üzeri olması 1.2 kat artırmaktadır (p<0.05). Medeni durum, çalışma durumu, evde en çok konuşulan dil ve yaşın kürtajda damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlar düzeyi üzerine etkisi yoktur (p> 0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların DTİDÖ ölçek puan ortalamasını etkileyen bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon modeli

Değişkenler	B	p	OR	%95 CI
Cinsiyet (Erkek)	1.4	0.006	4.3	1.5 - 12.7
Eğitim düzeyi (İlköğretim ve altı)	0.8	0.045	2.3	1 - 5.3
Medeni durum (Evli)	0.0	0.955	1	0.1 - 7.1
Çalışma durumu (Hayır)	0.4	0.372	1.5	0.5 - 3.9
Evde en çok konuşulan dil (Türkçe dışı)	0.2	0.369	1.3	0.7 - 2.5
Algılanan ekonomik durum (Kötü)	0.7	0.050	2.2	1 - 4.9
Yaş (35 yaş ve üzeri)	0.0	0.904	1.0	0.9 - 1
Yaşayan çocuk sayısı (3 ve üzeri)	0.2	0.030	1.2	1.0 - 1.5
Sabit	-2.2	0.056		

Tartışma

Şanlıurfa ilinde yaşayan kadın ve erkeklerin, kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlarının araştırıldığı bu çalışmada, kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlarının ortaya düzeyde (41.39±17.28) olduğu belirlenmiştir. Akbulut ve Kılıçlı'nın (12) (2022) çalışmasında katılımcıların DTİDÖ ortalama puanının 69.5±14.4, Shellenberg ve arkadaşlarının (10) (2014) çalışmasında ise DTİDÖ puan ortalamasının 48.9±14.2 olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın popülasyonu dikkate alındığında, kürtaja yönelik damgalayıcı tutumun kültürel yapıya göre değiştiğini söyleyebiliriz. Şanlıurfa, doğurganlık düzeyinin en yüksek olduğu il olmasının yanısıra, çocuk sahibi olmanın kültürel olarak da çok önemli olduğu bir ildir. Bu durum gözönüne alındığında, kürtaja yönelik damgalayıcı tutumun orta düzeyde olması beklenen bir sonuç olarak yorumlanabilir.

Araştırmada, erkek katılımcıların DTİDÖ puanı daha yüksektir ve erkek cinsiyete sahip olma damgalayıcı tutum üzerinde etkili bir faktör olarak bulunmuştur. Bu durum, araştırmanın yürütüldüğü ilin toplumsal cinsiyet normları, erkek egemenlik algısı veya kültürel değerleriyle ilişkilendirilebilir. Şanlıurfa, geleneksel kültürüne bağlı bir ildir ve burada doğu kültürü hakimdir. Doğu kültüründe ise çocuk sahibi olmak, kadınlar için bir statü, erkekler için ise güç göstergesidir (13). Bu nedenle, kürtaja yönelik olumsuz tutuma sahip olabilmektedir. Araştırmada, sosyo-demografik özelliklerin de kürtaja yönelik damgalayıcı tutum üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

Eğitim ve ekonomik düzeyi daha düşük olan bireylerin DTİDÖ puanları daha yüksektir. Bu çalışma sonucuna benzer şekilde, Mosley ve arkadaşlarının (2017) yapmış oldukları çalışmada da, eğitim ve ekonomik düzeyi düşük olanların kürtaja yönelik olumsuz tutumlarının daha fazla olduğu belirtilmektedir.

tedir (14). Ancak, Grinberg'in (2021) çalışmasında, düşük gelirli kişilerin ortalamasının üzerinde geliri olan kişilere göre kürtaja yönelik daha olumsuz bir tutuma sahip olduğu, ancak eğitim düzeyleri açısından bir farklılığın olmadığı belirtilmektedir (15). Bu farklılıklar, araştırma popülasyonlarının toplumsal ve kültürel farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Araştırmada, yaşayan çocuk sayısı üç ve daha fazla olanların ölçek puanının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu ve çocuk sayısının artmasının damgalayıcı tutumu artıran bir faktör olduğu belirlenmiştir. Ancak, bu çalışma sonucundan farklı olarak Akbulut ve Kılıçlı'nın (2022) çalışmasında, yaşayan çocuk sayısı ile ölçek puanı arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmektedir (12). Çok sayıda çocuğa sahip olan bireylerin kürtaja ilgili daha olumsuz bir tutum sergilemesi, aile yapısı ve büyüklüğü ile ilgili normların ve beklentilerin bir sonucu olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın yürütüldüğü ilde okur-yazar olmayan kişi sayısı fazladır ve toplumun özelliklerini yansıtmaması açısından bu kişilerin de görüşlerinin önemli olduğu düşünülerek temel eğitim düzeyini tamamlamış olma durumu, çalışmaya dahil edilme kriterleri arasına eklenmemiştir. Bu yaklaşımın getirdiği kısıtlılık ise, veri toplama aşamasında okur-yazar olmayan katılımcıların verilerinin araştırmacılar tarafından katılımcılara okunarak elde edilmesidir.

Sonuç ve Öneriler

Bu araştırmanın sonucunda, Şanlıurfa'da yaşayan kadın ve erkeklerin kürtaja yönelik damgalayıcı tutum, inanç ve davranışlarının orta düzeyde olduğu; erkekler, ilköğretim ve altı düzeyde eğitime sahip olanlar, ekonomik durumu kötü olanlar ile üç ve üzeri çocuğa sahip olanların damgalayıcı tutum, inanç ve davranışları anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Toplumsal düzeyde bireylerin kürtaja ilişkin damgalayıcı tutum, inanç ve davranış düzeylerinin azaltılabilmesi için; sosyal ve demografik özelliklerinin yanı sıra dini ve kültürel değerleri de göz önünde bulundurularak, gerekli eğitim programları ve danışmanlık hizmetlerinin planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, çalışmanın farklı örneklem gruplarında yapılması önerilmektedir.

Etik onam: Çalışma, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (22.05.2023 tarih ve HRÜ/23.09.04 sayılı) ve Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü'nden (26.07.2023 tarih ve 245665 sayılı) yazılı izin alındıktan sonra yapılmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Z.T, H.N.Ö, F.K.

Literatür Tarama: Z.T, H.N.Ö, F.K.

Tasarım: Z.T, H.N.Ö, F.K.

Veri toplama: Z.T, H.N.Ö.

Analiz ve yorum: Z.T, F.K.

Makale yazımı: Z.T, H.N.Ö, F.K.

Eleştirel incelenmesi: F.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma için herhangi bir finansal kaynaktan (kurum, kuruluş, kişi vb) destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller AB, Tunçalp Ö, Beavin C, et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1152-e1161.
2. World Health Organization (WHO), Abortion, 2021. (20.04.2023'de erişildi). Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/abortion>
3. Ganatra B, Gerdt C, Rossier C, Johnson BR, Tunçalp Ö, Assifi A, et al. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. *The Lancet*. 2017;390(10110):2372–81.
4. Şenoğlu A, Çoban A, Karaçam Z. İstenmeyen gebelikler ve isteyerek yapılan düşüklerin değerlendirilmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2019;28(4):300-05.
5. Hanschmidt F, Linde K, Hilbert A, Riedel-Heller SG, Kersting A. Abortion stigma: a systematic review. *Perspect Sex Reprod Health*. 2016;48(4):169–77.
6. Makleff S, Wilkins R, Wachsmann H, Gupta D, Wachira M, Bunde W, et al. Exploring stigma and social norms in women's abortion experiences and their expectations of care, *Sex Reprod Health Matters*. 2019;27(3):50–64.
7. Kumar A, Hessini L, Mitchell EM. Conceptualising abortion stigma. *Cult Health Sex*. 2009;11(6):625–39.
8. Norris A, Bessett D, Steinberg JR, Kavanaugh ML, De Zordo S, Becker D. Abortion stigma: a reconceptualization of constituents, causes, and consequences. *Women's Health Issues*. 2011;21(3):49–54.
9. Shellenberg KM, Moore AM, Bankole A, Juarez F, Omideyi AK, Palomino N, et al. Social stigma and disclosure about induced abortion: results from an exploratory study. *Glob Public Health*. 2011;6(1):111–25.
10. Shellenberg KM, Hessini L, Levandowski BA. Developing a scale to measure stigmatizing attitudes and beliefs about women who have abortions: results from Ghana and Zambia. *Women Health*. 2014;54(7):599–616.
11. Güner Ö, Öztürk R. Turkish validity and reliability study of stigmatizing attitudes, beliefs and actions scale towards abortion. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*. 2021;7(1):65–80.
12. Akbulut S, Kılıçlı A. Stigmatizing attitudes, beliefs, and actions of women towards abortion in rural regions with high Fertility. *Electronic Journal of General Medicine*. 2022;19(6):em401.
13. Koruk F, Eroğlu K, Koruk İ, Çelik K, Güner P. Married men's perspectives and reproductive behaviors on fertility in the province with the highest fertility rate in Turkey: A mix method study. *Nobel Medicus*. 2022;18(2):89–98.
14. Mosley EA, King EJ, Schulz AJ, Harris LH, De Wet N, Anderson BA. Abortion attitudes among South Africans: findings from the 2013 social attitudes survey. *Cult Health Sex*. 2017;19(8):918–33.
15. Grinberg K. The relationships between sociodemographic characteristics and attitudes to induced abortion following detected fetal anomaly. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2021;48(3):642–48.

Bir Üçüncü Basamak Hastanenin Yoğun Bakım Ünitelerinde Ventilator İlişkili Pnömoni Önleme Demetlerinin Ventilator İlişkili Olay Oranlarına Etkisi

The Effect of Ventilator-Associated Pneumonia Prevention Bundles on Ventilator-Associated Event Rate in the Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital

Gökhan ERDEM¹ , Dilek ÜNAL² 

¹ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etilik Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara TÜRKİYE

Öz

Amaç: Ventilator ilişkili pnömoni (VİP) önlem demetlerine uyum ile VİP insidansının azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu demetlerin Ventilator ilişkili olay (VİO) insidansına olan etkisi hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, bir eğitim araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) belirli bir dönemdeki VİO insidansı ve VİP önleme demetine uyumun araştırılmasıdır.

Materyal ve metod: Bu çalışma, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinin YBÜ' lerinde Nisan - Haziran 2019 arasında VİO insidansı ve VİP önleme demetlerine uyumun araştırıldığı prospektif gözlemsel bir vaka kontrol çalışmasıdır. VİP önleme demeti oluşturuldu; VİO insidansı ise 2013 Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) surveians kriterlerine göre belirlendi. Hasta özelliklerinin ve YBÜ' lerdeki hasta dağılımının ve VİO gelişimi üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Araştırma 98 hasta ile tamamlandı. VİP önleme demetlerine uyum oranının YBÜ' ler arasında %65 ile %85 arasında değiştiği saptandı. VİP önleme demetine uyumdaki her %10 azalmanın VİO gelişme riskini artırdığı diğer önemli risk faktörleri ile gösterildi.

Sonuç: Hastanemiz YBÜ' lerinde 2013 CDC kriterlerine göre VİO insidansı %20,4'tür. VİO gelişme riski, VİP önleme demetine düşük uyum, hasta özellikleri ve YBÜ tedavilerinden kaynaklanan birçok faktör ile artmaktadır. YBÜ' lerinde VİP önlem demetlerine uyum bakımından farklılıklar konu ile ilgili eğitim faaliyetlerinin gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ventilator ilişkili pnömoni, Ventilator ilişkili olay, Önlem demeti, Surveysans

Abstract

Background: It has been shown that the incidence of VAP decreases with compliance with ventilator-associated pneumonia (VAP) precautionary bundles. However, the effect of these bundles on the incidence of ventilator-related events (VIO) is still controversial. The aim of this study is to investigate the incidence of VIO and compliance with the VAP prevention bundle in a certain period in the intensive care units (ICU) of a training and research hospital.

Materials and Methods: This is a prospective observational case-control study investigating the incidence of VIO and compliance with VAP prevention bundles between April and June 2019 in ICUs of a tertiary education and research hospital. VAP prevention bundle created; The incidence of VIO was determined according to the 2013 United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) surveillance criteria. The effects of patient characteristics and distribution of patients in ICUs on the development of VIO were investigated.

Results: The study was completed with 98 patients. It was determined that the rate of compliance with VAP prevention bundles varied between 65% and 85% among ICUs. It has been shown with other important risk factors that every 10% decrease in compliance with the VAP prevention bundle increases the risk of developing VIO.

Conclusions: According to the 2013 CDC criteria, the incidence of VIO in the ICUs of our hospital is 20.4%. The risk of developing VIO increases with low compliance with the VAP prevention bundle, patient characteristics, and many factors arising from ICU treatments. Differences in ICUs in terms of compliance with VİP measure bundles show the necessity of training activities on the subject.

Key Words: Ventilator-associated pneumonia, Ventilator-associated events, Prevention bundle, Surveillance

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Gökhan ERDEM

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drgokhanerdem@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 03.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 21.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1370783

Bu çalışma Tıpta Uzmanlık tezinden üretilmiştir. Tez numarası: 712149

Giriş

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), invaziv mekanik ventilasyonun (MV) uygulanmasından 48 saat veya daha uzun bir süre sonra hastalarda ortaya çıkan ve yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan ve mortalitesi yüksek bir hastane enfeksiyonudur (1). Günümüzde gelişmiş ülkelerde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların (SHIE) en sık görüleni VİP' dir ve artan mortalite, uzun süren hastane yatışı ve ek sağlık harcamaları ile ilişkilidir (2). Ventilator ilişkili pnömoninin gelişimi araştırıldığında hasta kaynaklı, tedavi sürecine ait ve enfeksiyon kontrolüne ilişkin olası risk faktörleri olarak üç ana başlık altında toplamak mümkündür (3,4). Ventilator ilişkili pnömoninin patofizyolojisinde; normal solunum yollarının anatomisine ve fizyolojisine, özellikle de salgıları temizlemeye yardımcı olan fonksiyonel mekanizmalara engel olan bir endotrakeal tüp veya trakeostominin varlığı ve buna ek olarak inhalasyon, özofageal ve gastrik materyallerin aspirasyonu, bronkoskopi ve hematojen yollar sebep olarak gösterilmektedir (3,5).

Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi için önerilen birçok yöntem vardır. Ventilator ilişkili pnömoniye önlemeye yarayan bu temel uygulamalardaki amaç; mekanik ventilasyon süresini, hastanede kalış süresini, mortaliteyi ve maliyetleri azaltmaktır (6,7). Yoğun bakım ünitelerinde ventilator ilişkili pnömoninin önlenmesi konusunda etkinliği daha önceki bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış her bir koruyucu uygulamanın birlikte uygulanmasını sağlayan bu yöntemler demet (bundle) olarak adlandırılır. Bu önlem demetleri; hastaneler arasında farklılık gösterebilir, kolay uygulanabilir ve kontrol edilebilir olmalıdırlar (8-10).

Ventilatör ilişkili olay (VİO); ventilatöre bağlı olası diğer komplikasyonların dikkate alınması gerekliliği ve klinikler arasında objektif kıyaslama yapılmasının mümkün kılınabilmesi için Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yeni tanım kriteri olarak geliştirilmiştir. Bu güncelleme, sadece pnömoni için değil aynı zamanda MV tedavisinde oluşabilecek diğer komplikasyonlara odaklanmayı mümkün kılmaktadır (11-14).

VİP önlem demetlerine uyum ile VİP oranlarının azaldığı daha önceki çalışmalar ile gösterilmiştir (9). Ancak bu önleyici demetlerin VİO insidansını azaltma üzerindeki etkisi net değildir (15,16). Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım hastalarında VİP önleme demetlerine uyumu ve bu önleyici demetlerin VİO oranı üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Bu prospektif gözlemsel vaka kontrol çalışması, etik onay alındıktan sonra Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında 3. basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yapılmıştır (Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi). Katılım için hasta veya yasal temsilcilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklere uygun olarak yapılmıştır.

18 yaş üstü ve en az 48 saat mekanik ventilatörde olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar Anestezi I, II, III, IV ve beyin cerrahisi, genel cerrahi, nöroloji ve dahiliye yoğun bakım ünitelerinde

belirlendi. Pediyatrik hastalar ve 48 saatten daha az mekanik ventilasyon uygulananlar, hastanede yatış sırasında pnömoni tanısı alan veya 48 saatten önce pnömoni tanısı konulan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her hasta için yaş, cinsiyet, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE) II skoru, glaskow koma skoru (GKS), kan transfüzyonu varlığı, hastaya verilen kan ürünleri sayısı, sedatif kullanımı, santral venöz kateter varlığı, arteriyel kateter varlığı, renal replasman tedavi öyküsü, cerrahi varlığı, beslenme durumu (parenteral veya enteral), prokinetik ajan kullanımı, endotrakeal aspirasyon sıklığı, nazogastrik kullanımı ve göğüs tüpünün varlığı kaydedildi.

VİP önleme demeti tablo 1'de sunulmaktadır. Doktorlar, hemşireler, fizyoterapistler, solunum terapistleri ve temizlik personeli dahil olmak üzere YBÜ'lerde çalışan tüm personelin VİP önleme demetine uyumu bir çalışma araştırmacısı (GE) tarafından sekiz YBÜ'de izlenmiştir. VİP önlem demetine uyum oranı= (uyulan madde/ total madde) x100 olarak hesaplanmıştır.

VİO oranı CDC 2013 kriterlerine göre belirlendi (17). Yoğun bakım üniteleri her gün 10:00-11:00 saatleri arasında ziyaret edildi ve hastalar bir çalışma araştırmacısı (GE) tarafından VİO açısından tarandı. VİO oranı [VİO sayısı/Ventilatör günü] x 1000 idi. Çalışma üç ayda tamamlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17,0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin normale yakın dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) ile ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde raporlandı.

VİO geliştiren grup ile VİO geliştirmeyen grup arasındaki sürekli sayısal değişkenler açısından farklılıkların anlamlılığı Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. Mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi, verilen toplam kan ürünü sayısı ve APACHE II skorunun VİO gelişimini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı, eğrinin altındaki alanı (EAA) hesaplayan ROC analizi ile %95 güven aralıkları hesaplanarak değerlendirildi. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alanların önemli bulunması halinde duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimuma ulaştığı nokta en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Daha sonra en iyi kesim noktalarındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile tanısal doğruluk oranları hesaplandı.

Diğer olası faktörlere göre düzeltme yapıldığında VİO gelişimini tahmin etmede kurallara uyumun etkisi çoklu değişkenli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizleriyle araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda p<0,25 olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak regresyon modeline dahil edildiler. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı. p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Çalışma için belirlenen ventilatör ilişkili pnömoni önlem demetine uyum skalası

		EVET 1 / HAYIR 0
Madde 1	Baş açısının 30-45 derece olmasına dikkat ediliyor mu?	
Madde 2	Gereksiz endotrakeal tüp ve ventilatör devresinin değişiminden kaçınılıyor mu?	
Madde 3	Stres ülser profilaksisi sadece yüksek riskli hastalarda kullanılıyor mu ?	
Madde 4	Hastanın mekanik ventilasyondan ayrılması için günlük değerlendirme yapılıyor mu?	
Madde 5	Mekanik diş temizliği yapılıyor mu?	
Madde 6	Ağız bakımında klorheksidin kullanılıyor mu?	
Madde 7	Ventilatör devresinde ısı nem değiştiricili filtre kullanılıyor mu?	
Madde 8	Gümüş kaplı endotrakeal tüp kullanılıyor mu?	
Madde 9	Kaf basıncı yeterli mi? (20-30 cm H ₂ O)	
Madde 10	Hastaya temastan önce el hijyeni sağlanıyor mu?	
Madde 11	Hastaya temastan sonra el hijyeni sağlanıyor mu?	
Madde 12	Aseptik işlemlerden önce el hijyeni sağlanıyor mu?	
Madde 13	Hastanın vücut sekresyonlarına temastan sonra el hijyeni sağlanıyor mu?	
Madde 14	Hasta çevresine temastan sonra el hijyeni sağlanıyor mu?	
Madde 15	VİP konusunda hemşire eğitimi yapıldı mı?	
Madde 16	VİP konusunda doktor eğitimi yapıldı mı?	
Madde 17	Abdominal distansiyondan kaçınılıyor mu?	
Madde 18	Ekipman kontaminasyonu önleniyor mu?	
Madde 19	Steril aspirasyon tekniği uygulanıyor mu?	
Madde 20	Subglottik sekresyonların aspirasyonu yapılıyor mu?	

(VİP: ventilatör ilişkili pnömoni)

Bulgular

Çalışma 98 hasta ile tamamlandı. Bu hastaların 20'sinde VİO gelişti ve VİO oranı %20,4 olarak belirlendi. Hasta özellikleri, yoğun bakımdaki hasta dağılımı ve yatış nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

VİO gelişmeyen grupta ortalama mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri sırasıyla; 7 ve 9 gün / VİO gelişen grupta ortalama mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri sırasıyla; 30,5 ve 35,5 gün (Tablo 2'de min.-max. değerler belirtilmiştir).

Tablo 3, yoğun bakım ünitesindeki ventilatör günlerini, VİO oranlarını ve VİP önleme demeti uyum oranlarını göstermektedir. Belirlenen üç aylık zaman diliminde yoğun bakımda yatan 20 hastada 22 VİO kriteri sağlandı. YBÜ'ler arasında VİP önleme paketine en yüksek uyum %85 ile Anestezi III ve Nöroloji YBÜ'lerinde belirlendi. Önleme demetine en az uyum gösteren yoğun bakım üniteleri ise %65'lik uyum oranı ile anestezi 1, anestezi 2, beyin cerrahisi ve dahiliye idi.

VİO gelişen grupta VİP önleme demetine %65'in üzerinde uyum sıklığı, VİO gelişmeyen gruba göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,167) (Şekil 4).

VİO gelişen ve gelişmeyen grupları ayırt etmede mekanik

ventilasyon süresine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu [EAKA=0,814; %95 Güven Aralığı: 0,713-0,916 ve p<0,001] (Şekil 5). VİO gelişimini tahmin etmede mekanik ventilasyon süresine ait en iyi kesim noktası 17,5 gün olup bu noktada mekanik ventilasyon süresine ilişkin duyarlılık %80,0 iken seçicilik %76,9 idi. Pozitif ve negatif tahmini değerler ise sırasıyla; %47,1 ve %93,8 olup tanısallık doğruluk oranı %77,5 idi.

VİO gelişen ve gelişmeyen grupları ayırt etmede yoğun bakım ünitesinde yatış süresine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu [EAKA=0,793; %95 Güven Aralığı: 0,705-0,880 ve p<0,001] (Şekil 5). VİO gelişimini tahmin etmede yoğun bakım ünitesinde yatış süresine ait en iyi kesim noktası 14,5 gün olup bu noktada yoğun bakım ünitesinde yatış süresine ilişkin duyarlılık %90,0 iken seçicilik %65,4 idi. Pozitif ve negatif tahmini değerler ise sırasıyla; %40,0 ve %96,2 olup tanısallık doğruluk oranı %70,4 idi. Model'e göre ileriye dönük çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda VİO gelişimini tahmin etmede en fazla belirleyici olan etkenler sırasıyla; sedatif kullanımı, mekanik ventilasyon süresi, VİP önleme demeti uyum yüzdesi ve santral venöz kateter varlığı idi. Diğer faktörlerden (mekanik ventilasyon süresi, sedatif kullanımı ve santral venöz kateter) bağımsız olarak demete uyumdaki her %10'luk düşüş ile VİO'nun ortaya çıkma ihtimali 2,774 kat (%95 Güven Aralığı: 1,031-7,455) daha fazla idi (p=0,044).

Tablo 2. VİO gelişen ve gelişmeyen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	VİO yok (n=78)	VİO var (n=20)	Toplam (n=98)	p-değeri
Yaş (yıl) *	63,5 (18,0-95,0)	68,0 (19,0-85,0)	64,0 (18,0-95,0)	0,701†
Yaş grupları **				0,724‡
<65 yaş	41 (%52,6)	9 (%45,0)	50 (%51,0)	
≥65 yaş	37 (%47,4)	11 (%55,0)	48 (%49,0)	
Cinsiyet **				0,896‡
Erkek	47 (%60,3)	13 (%65,0)	60 (%61,2)	
Kadın	31 (%39,7)	7 (%35,0)	38 (%38,8)	
MV süresi (gün) *	7,0 (1,0-82,0)	30,5 (4,0-56,0)	8,5 (1,0-82,0)	<0,001†
YBÜ yatış süresi (gün) *	9,0 (1,0-188,0)	35,5 (10,0-63,0)	13,0 (1,0-188,0)	<0,001†
Kan transfüzyonu **	39 (%50,0)	15 (%75,0)	54 (%55,1)	0,080‡
Kan ürünü sayısı *	0,5 (0,0-62,0)	5,5 (0,0-25,0)	2 (0-62)	0,008†
ES ünite sayısı *	0,0 (0,0-48,0)	4,0 (0,0-16,0)	2 (0-48)	0,008†
Trombosit ünite sayısı *	0,0 (0,0-7,0)	0,0 (0,0-5,0)	0 (0-7)	0,420†
TDP ünite sayısı *	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-10,0)	0 (0-10)	0,449†
APACHE II skoru *	20 (5-36)	21 (10-35)	20 (5-36)	0,653†
Glaskow koma skoru *	10 (3-15)	6,5 (3-12)	9 (3-15)	0,010†
Post-operatif hasta **	36 (%46,2)	9 (%45,0)	45 (%45,9)	>0,999‡
Endotrakeal aspirasyon sıklığı (Günde) *	2 (2-8)	6 (6-8)	2 (2-8)	<0,001†
Sedatif kullanımı **	20 (%25,6)	18 (%90,0)	38 (%38,8)	<0,001‡
Beslenme şekli **				<0,001‡
TPN	59 (%75,6)	2 (%10,0)	61 (%62,2)	
Enteral	19 (%24,4)	18 (%90,0)	37 (%37,8)	
Arteryal katater **	41 (%52,6)	14 (%70,0)	55 (%56,1)	0,250‡
Santral venöz katater **	40 (%51,3)	19 (%95,0)	59 (%60,2)	<0,001‡
Nazogastrik sonda **	60 (%76,9)	20 (%100,0)	80 (%81,6)	0,020¶
Göğüs tüpü **	4 (%5,1)	2 (%10,0)	6 (%6,1)	0,599¶
Prokinetik ajan **	71 (%91,0)	13 (%65,0)	84 (%85,7)	0,007¶
Diyaliz öyküsü **	5 (%6,4)	2 (%10,0)	7 (%7,1)	0,629¶

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edildi. ** Veriler; olgu sayısı (yüzde) şeklinde gösterildi.

(MV: Mekanik ventilasyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma, TPN: Total parenteral nutrisyon)

† Mann Whitney U testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi

Tablo 3. Farklı yoğun bakım ünitelerindeki ventilatör günü, VİO hızları ve VİP önlem demeti uyum oranları

	Ventilatörgünü	VİO sayısı	VİO hızı	VİP önlem demeti uyum oranı
Anestezi ve reanimasyon -1	249	6	24,10	%65
Anestezi ve reanimasyon -2	252	4	15,87	%65
Anestezi ve reanimasyon -3	190	1	5,26	%85
Anestezi ve reanimasyon -4	290	2	6,90	%80
Beyin ve sinir cerrahisi YBÜ	296	5	16,89	%65
Nöroloji YBÜ	151	1	6,62	%85
Genel cerrahi YBÜ	115	0	0	%80
Dahiliye YBÜ	100	3	30,00	%65

(YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; VİO: Ventilatör ilişkili olay; VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni)

Table 4. VİO gelişen ve gelişmeyen grupları ayırt etmede mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, toplam verilen kan ürünü sayısı ve APACHE II skoruna ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan, en iyi kesim noktaları ve tanısal performans göstergeleri

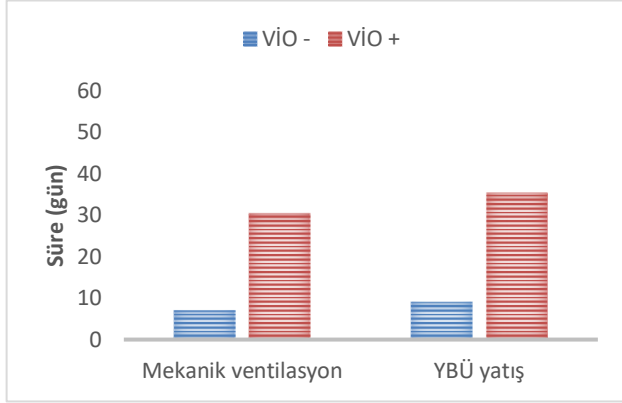
	MV süresi	YBÜ yatış süresi	Kan ürünü sayısı	APACHE II skoru
EAKA	0,814	0,793	0,684	0,533
%95 Güven Aralığı	0,713-0,916	0,705-0,880	0,545-0,822	0,392-0,673
p-değeri	<0,001	<0,001	0,012	0,653
En iyi kesim noktası	>17,5	>14,5	>6	-
Duyarlılık	%80,0	%90,0	%50,0	-
Seçicilik	%76,9	%65,4	%84,6	-
PTD	%47,1	%40,0	%45,5	-
NTD	%93,8	%96,2	%86,8	-
Tanısal doğruluk	%77,5	%70,4	%77,5	-

(EAKA: Eğri altında kalan alan, PTD: Pozitif tahmini değer, NTD: Negatif tahmini değer)

Tablo 5. Diğer olası faktörler için ayarlandığında VİO gelişimini öngörmeye maddelere bağlılığın etkisi

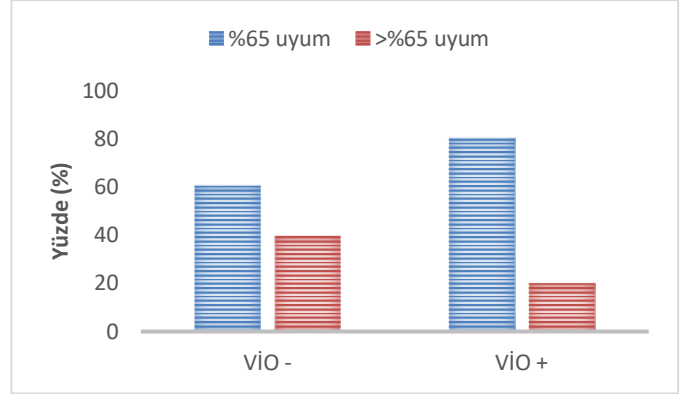
	Odds oranı	%95 Güven aralığı	Wald	p-değeri
Model				
MV süresi	1,053	1,007-1,100	5,187	0,023
Sedatif kullanımı	20,401	3,748-111,040	12,169	<0,001
Santral venöz katater	10,669	1,052-108,253	4,010	0,045
VİP önlem demeti uyum yüzdesi *	2,774	1,031-7,455	4,065	0,044

(ViO: Ventilator ilişkili olay; MV: Mekanik ventilasyon; ViP: Ventilator ilişkili pnömoni); * Maddelere bağlılıktaki her %10 azalmanın etkisi



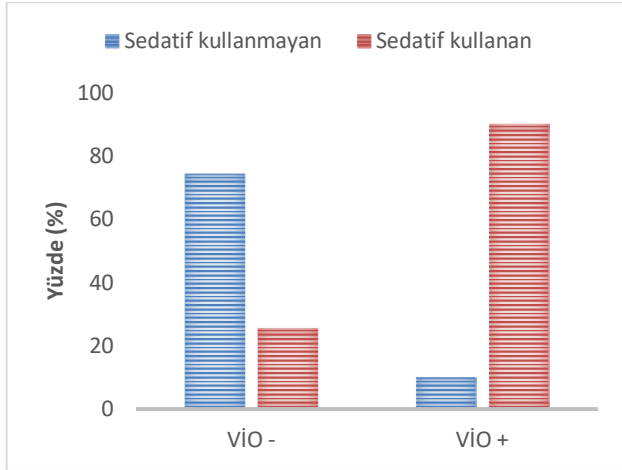
(ViO: Ventilator ilişkili olay, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi).

Şekil 1. ViO gelişen ve ViO gelişmeyen hastalarda mekanik ventilasyon ve YBÜ sürelerinin karşılaştırılması. ViO gelişmeyen grupta ortalama mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri sırasıyla; 7 ve 9 gün / ViO gelişen grupta ortalama mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri sırasıyla; 30,5 ve 35,5 gün (Tablo 2'de min.-max. değerler belirtilmiştir).



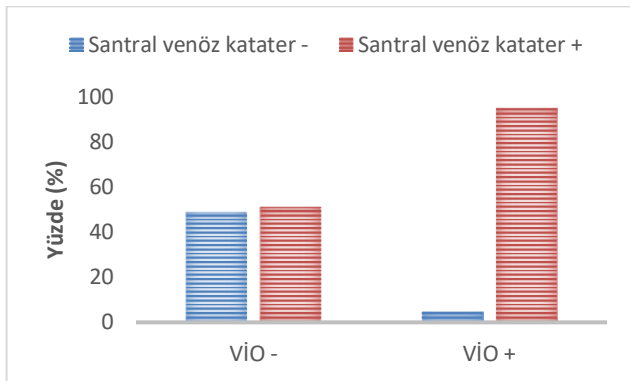
(ViO: Ventilator ilişkili olay).

Şekil 4. ViO gelişen ve gelişmeyen gruplarda ViO önleme demetine uyum oranları. ViO gelişmeyen grupta maddelere %65 uyum yüzdesi 60,3, %65'ten fazla oranda uyum yüzdesi 39,7; ViO gelişen grupta maddelere %65 uyum yüzdesi 80, %65'ten fazla oranda uyum %20.



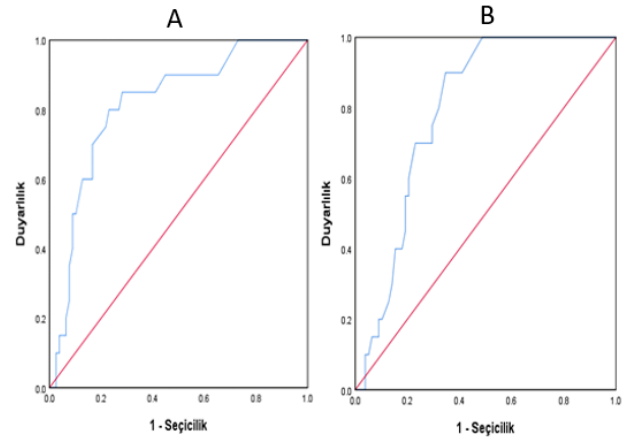
(ViO: Ventilator ilişkili olay).

Şekil 2. ViO gelişmeyen grupta sedatif kullanan ve kullanmayan hasta yüzdesi sırasıyla 25,6 ve 74,4 / ViO gelişen grupta sedatif kullanan ve kullanmayan hasta yüzdesi sırasıyla 90 ve 10.



(ViO: Ventilator ilişkili olay).

Şekil 3. ViO gelişmeyen grupta santral venöz katater varlığı ve yokluğu yüzdesi sırasıyla 51,3 ve 48,7 / ViO gelişen grupta santral venöz katater varlığı ve yokluğu yüzdesi sırasıyla 95 ve 5



Şekil 5. Grafik A - mekanik ventilasyon süresi için ROC eğrisi. Grafik B - Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi için ROC eğrisi

Tartışma

ViP önleme paketine uyumun ve hastayla ilgili diğer faktörlerin yoğun bakım hastalarında ViO oranı üzerindeki etkisini değerlendiren bu prospektif gözlemsel vaka kontrol çalışması, ViP önleme paketine düşük uyum oranı ile ViO gelişme riskinin arttığını göstermiştir. MV ve YBÜ'de uzamış yatış, kan transfüzyonu ve transfüze edilen kan sayısı, endotrakeal aspirasyon sıklığı, sedasyon, enteral beslenme, prokinetik ajan kullanmama, SVK ve NG varlığı, steril aspirasyon tekniği uygulamama ve düşük bir GKS ViO oranını arttıran ilişkili faktörlerdi.

Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) geleneksel ViP tanımlamalarının kalite geliştirme ve kıyaslama girişimlerini desteklemeye uygunluğuna ilişkin artan endişelere yanıt olarak, 2013'ün başlarında ViO tanımını benimsemiştir (15,16). CDC'nin 2013 yılında, mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonları önlemek için yayınladığı ViO olarak adlandırılan

bu yeni modelleme, VİP'in birçok sınırlandırmasının üstesinden gelmek için tasarlanmıştır (11,17). VİO çerçevesi, mekanik olarak havalandırılan hastalarda hem infeksiyöz hem de infeksiyöz olmayan komplikasyonları tespit etmek için tasarlanmış iç içe bir tanım kümesini içerir. Bunlardan bazıları mekanik ventilasyonun (pnömoni gibi) doğrudan olumsuz sonuçlarıdır, diğerleri ise mekanik seyri zorlaştırabilecek dolaylı olaylardır (pulmoner ödem gibi) (15).

VİO tanımları bazı otoriteler arasında hala tartışmalıdır. VİO surveyansı için yapılan en yaygın eleştiriler ise; klinik olarak tanımlanan VİP için hem sensitif hem spesifik olmayışı, klinisyenlerin ventilatör ayarlarını değiştirerek VİO tespitini önleyebileceği, VİO tanımlarının sadece altta yatan hastalığın belirteçleri oldukları ve önlenebilir komplikasyonlardan olmadıkları yönündedir (15).

VİO'ların mekanik ventilasyonda kalınan süre, YBÜ'de kalış süreleri, yüksek oranda antimikrobiyal kullanımı ve yüksek mortalite ve morbidite oranları olan ilişkileri; onları önlem ve kaliteyi iyileştirme programlarının hedefi haline getirmiştir. Bunlardan yola çıkılarak VİO önlemek için stratejiler 6 başlık altında toplanabilir: i. sedasyonu minimize etmek ii. günlük spontan uyanıklık ve nefes alma denemeleri iii. erken mobilizasyon iv. düşük tidal volümlü ventilasyon v. konservatif sıvı yönetimi vi. konservatif kan transfüzyonu miktarı. Geleneksel VİP önlem demetlerinin VİO 'yu önlemek için yeterli olmadığını gösteren çalışmalar vardır (17). Bununla birlikte VİP 'lerin VİO vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturduğunu, bu sebeple VİO önlem stratejilerinde VİP önleme demetindeki maddeleri de içermesi gerektiğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (15).

Yapılmış birçok çalışmada VİP ve VİO arasında zayıf bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır (18-22). VİP ve VİO arasındaki bu zayıf korelasyon 2 konuyu gündeme getirmiştir. Birincisi VİO tanımlamaları özellikle pnömoni dışındaki MV'nin atelektazi, ARDS, pulmoner emboli, pnömotoraks, aşırı sıvı yüklenmesi gibi ek komplikasyonlarını içerecek şekilde genişletilmiştir. İkincisi konu ise VİO tanımlamalarının klinik tanıları desteklemek yerine kalite gelişimini artırmak için oluşturulduğudur. Ancak VİO kriterleri, MV tedavisi altındaki hastalarda PEEP ve FİO2 değerlerinde sürekli artış gerektirmeyen pnömonilere tanı konulmasına engel olabileceği belirtilmiştir. VİO surveyansının her olası pnömoni vakasını tespit etmesini değil, hastanelerin mümkün olduğunca çok komplikasyonu önlemek için VİO önleme programları geliştirmelerine yardımcı olması amaçlandığı belirtilmiştir. Ayrıca VİO kriterlerini sağlayan ağır pnömonileri önlemek için yapılan müdahalelerin, VİO kriterlerini sağlamayan daha hafif pnömonileri de önleme olasılığının yüksek olduğu belirtilmiştir (15).

Bizim çalışmamızda; yoğun bakım ünitelerinde 1000 ventilatör günü başına VİO hızı 0 ile 30,0 arasında bulundu. Belirlenen 8 YBÜ için toplam 1000 ventilatör günü başına ortalama VİO hızı 20,4 olarak tespit edilmiştir. Nakahashi ve ark. Japonya'da gerçekleştirdikleri çalışma da ise 1000 ventilatör günü başına VİO hızını 6,4 olarak belirtmişlerdir (23). Yoğun bakım ünitelerindeki orantısız bu farklılığın sebepleri

arasında muhakkak hasta gruplarının ve risk faktörlerinin birbirinden farklı olmasının yanında her bir yoğun bakım ünitesine ait olası faktörlerinde etkisinin olduğu düşünülmüştür.

VİO gelişimine etkileri açısından YBÜ'ler arasında VİP önleme paketine uyum oranları Tablo 3'te tek tek gösterilmiştir.

Bu kapsamda çalışmamızda Tablo 5' de VİO gelişiminde en fazla belirleyici olan etkenler gösterilmiştir ve sırasıyla önlem demeti maddelerine (20 madde) uyum yüzdesi, sedatif kullanımı, MV süresi ve SVK varlığı idi. Diğer faktörlerden (MV süresi, sedatif kullanımı ve SVK varlığı) bağımsız olarak belirlemiş olduğumuz önlem demeti maddelerine uyumdaki her %10'luk düşüş ile VİO 'nun ortaya çıkma ihtimali 2,774 kat (%95 Güven Aralığı: 1,031-7,455) daha fazla idi. Bu sonuç YBÜ' lerde VİP önlem demetlerine uyumun artırılması ile VİO insidansının azaltılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamız da belirlenen 8 YBÜ'de 20 maddelik önlem demetine uyum oranları %65'ten fazla olan YBÜ'ler uyum yüzleri ve VİO hızları ile sırasıyla; Anestezi-3 (%85, 5,26), Nöroloji (%85, 6,62), Anestezi-4 (%80, 6,90) ve Genel cerrahi (%80,0) olarak tespit edildi. Genel cerrahi YBÜ'de VİO hızının özellikle düşük olmasını belirlenen önlem demeti maddelerine yüksek uyumun yanı sıra hasta sirkülasyonunun fazla olması ve post operatif dönemde MV' deki sürenin daha kısa olması ile ilişkilendirebiliriz. Bununla birlikte 20 maddelik önlem demetine uyum oranları %65 olan YBÜ'ler VİO hızları sırasıyla; Anestezi 1 (24,10), Anestezi 2 (15,87), Beyin cerrahi (16,89) ve Dahiliye (30) idi. Böylelikle VİO oranlarının bu maddeleri daha fazla uygulayan YBÜ'lerde daha düşük oranda görülmesi bu maddelere uyumun artırılması ile VİO oranının azalacağı düşüncemizi desteklemektedir.

Ventilatör ilişkili olay tanımlamaları MV tedavisi altındaki hastalarda objektif tanı ve verileri mümkün kılmaktadır. Olası komplikasyonlar için önlem demetlerinin kapsamının genişletilmesini mümkün kılmaktadır. Bu kapsamda aşırı sıvı yüklenmesi, daha derin sedasyon seviyeleri, uzun süreli sedasyon ve yüksek tidal hacimler VİO için olası risk faktörleridir. Bu kapsamda oluşturulacak olan VİO önlem demetinde VİP önlem demetine ek olarak erken egzersiz ve hareketlilik, düşük tidal hacim ventilasyonu, konservatif sıvı yönetiminin dahil edilebileceği söylenmiş ise de şimdiye kadar yapılmış hiçbir çalışmada tüm bu müdahalelerin tek bir kapsamlı VİO önlem demetinde bir araya getirmenin potansiyel etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu maddelerin MV tedavisi altındaki hastalarda sonuçları ne ölçüde iyileştirebileceği konusunda hala net bir fikir birliğine varılamamıştır (15).

Çalışmamız VİP önleme demetlerine düşük uyum ile VİO oranının arttığını gösterdi. Bu bağlamda, VİO ile ilgili oluşturulacak kapsamlı önleme demetlerinin VİP önleme demetlerini de içermesini öneriyoruz. Ayrıca, VİO' nun epidemiyolojisi, risk faktörleri ve önlenmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastanemiz yoğun bakım üniteleri arasındaki VİP önlem demetlerine uyum bakımından büyük farklılıklar ise

konu ile ilgili eğitim faaliyetlerinin gerekliliğine işaret etmektedir.

Etik onam: Çalışmamız Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma hastanesi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (Tarih: 26.08.2019, Karar No: 70/03)

Yazar Katkıları:

Konsept: G.E., D.Ü.

Literatür Tarama: G.E., D.Ü.

Tasarım: G.E., D.Ü.

Veri toplama: G.E., D.Ü.

Analiz ve yorum: G.E., D.Ü.

Makale yazımı: G.E., D.Ü.

Eleştirel incelenmesi: G.E., D.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.



Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Galal YS, Youssef MRL, Ibrahim SK. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors and outcome in paediatric intensive care units at cairo university hospital. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(6):SC06-SC08
- Ding C, Zhang Y, Yang Z, Wang J, Jin A, Wang W, et al. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1-10
- Miller F. Ventilator-Associated Pneumonia. *World Fed Soc Anaesthesiol.* 2018;ATOTW 382(June):1-6
- Wilkes AR. Heat and moisture exchangers and breathing system filters: Their use in anaesthesia and intensive care. Part 2 - Practical use, including problems, and their use with paediatric patients. *Anaesthesia.* 2011;66:40-51
- Japoni A, Vazin A, Davarpanah MA, Ardakani MA, Alborzi A, Japoni S, et al. Ventilator-associated pneumonia in Iranian intensive care units. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(4):286-293
- Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2014;18(2)
- Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. [Reprint in *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Sep;35 Suppl 2:S133-54; PMID: 25376073]. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(8):915-936
- Yokoe DS, Classen D. Introduction : Improving Patient Safety Through Infection Control: A New Healthcare Imperative . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(S1):S3-S11
- Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005;31(5):243-248
- Zaydfudim V, Dossett LA, Starmer JM, Arbogast PG, Feurer ID, Ray WA, et al. Implementation of a real-time compliance dashboard to help reduce SICU ventilator-associated pneumonia with the ventilator bundle. *Arch Surg.* 2009;144(7):656-661
- Klompas M. Complications of mechanical ventilation - The CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1472-1475
- Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin.* 2017;33(2):277-292
- Ventilatör ile ilişkili olayda (VİO) yeni ulusal surveyans yaklaşımı. *Türk Yoğun Bakım Derneği Yoğun Bakım Kılavuzları.* 2015
- Ramirez-Estrada S, Peña-Lopez Y, Viececi T, Rello J. Ventilator-associated events: From surveillance to optimizing management. *J Intensive Med.* 2023;3(3):204-211
- Cocoros NM, Klompas M. Ventilator-Associated Events and Their Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(4):887-908
- Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(6):687-713
- Klompas M. Potential strategies to prevent ventilator-associated events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(12):1420-1430
- Klompas M, Khan Y, Kleinman K, Evans RS, Lloyd JF, Stevenson K, et al. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One.* 2011;6(3)
- Klouwenberg PMCK, Van Mourik MSM, Ong DSY, Horn J, Schultz MJ, Cremer OL, et al. Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events feasibility and validation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):947-955
- Muscudere J, Sinuff T, Heyland DK, Dodek PM, Keenan SP, Wood G, et al. The clinical impact and preventability of ventilator-associated conditions in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2013;144(5):1453-1460
- Stoeppel CM, Eriksson EA, Hawkins K, Eastman A, Wolf S, Minei J, et al. Applicability of the National Healthcare Safety Network's surveillance definition of ventilator-associated events in the surgical intensive care unit: A 1-year review. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* Vol 77. Lippincott Williams and Wilkins; 2014:934-937
- Chang H-C, Chen C-M, Kung S-C, Wang C-M, Liu W-L, Lai C-C. Discordance between Novel and Traditional Surveillance Paradigms of Ventilator-Associated Pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(9):1195-1196
- Nakahashi S, Imai H, Imanaka H, Ohshimo S, Satou T, Shima M, et al. Ventilator - associated events: prevalence and mortality in Japan. *J Thorac Dis.* 2018;10(12):6942-6949

Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Gebelerde Gözlenen Deri Değişiklikleri ve Dermatozların Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Skin Changes and Dermatoses Observed in Pregnants Applying to the Dermatology Outpatient Clinic

Şule GÖKŞİN¹ , Işıl Göğem İMREN² 

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, TÜRKİYE

²Denizli Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Denizli, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Gebelikte endokrinolojik, vasküler veya immünolojik değişiklikler deride birçok farklı klinik duruma neden olabilir. Dermatoloji polikliniğine başvuran gebelerde gözlenen deri değişiklikleri ve dermatozların klinik analizini yapmak.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Mart 2021 ile Eylül 2022 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran 112 gebe dahil edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 28,8±6,9 (min.18-max.44) idi. Gebelerin %57,2'i primigravida, %42,8'i multigravida idi. Gebeler sıklıkla 2. ve 3. trimesterde polikliniğe başvurdu (78,6%). Olguların %82,1'inde fizyolojik deri değişiklikleri görüldü. En sık stria gravidarum %51,8, kloazma %9, variköz venler ve spider anjiyom %5,4, linea nigra, akrokordon, cherry anjiyom ve saç dökülmesi %2,7, hirsutizm ve tırnak batması %1,8, pyojenik granülom %0,9 olguda görüldü. Olguların %33,9'unda cilt enfeksiyonu saptandı. Mantar enfeksiyonları (Dermatofitoz %9, pitriyazis versikolor %3,6, kandida %1,8) %14,3 ile en sık, uyuz %11,6 ile ikinci sıklıkta görüldü. Gebeliğin atopik erüpsiyonu, pemfigoid gestasyonis ve impetigo herpetiformis gibi gebeliğe özgü dermatozlar olguların %2,7'sinde görüldü. Gebeliğe özgü olmayan dermatolojik hastalık oranı %27,7 iken; bu hastalıklar içinde seboreik dermatit %9, psoriasis %6,2 akne ve rozasea ise %3,6 oranındaydı. Gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ve gebeliğe özgü dermatozlar, 3. trimesterde ilk iki trimestere göre (sırasıyla p=0,01, p=0,049) ve primigravidalarda multigravidalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,01, p=0,043). Tekrarlayan poliklinik başvuruları, multigravidalarda primigravidalara göre (p=0,0007) ve 3. trimesterde 1. ve 2. trimestere göre (p=0,004) anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Hamilelik sırasında en sık görülen deri değişikliği fizyolojik deri değişiklikleridir. Gebeliğe özgü dermatozlar nadir görülür. Gebelikte en sık görülen deri enfeksiyonları mantar enfeksiyonlarıdır. Üçüncü trimesterde deri değişiklikleri ve spesifik dermatozlar artar.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Cilt değişiklikleri, Dermatozlar, Poliklinik.

Abstract

Background: Endocrinological, vascular or immunological changes during pregnancy can cause many different clinical skin conditions. Objective was to make analysis of skin changes and dermatoses in pregnant patients who applied to the dermatology outpatient clinic.

Materials and Methods: One hundred-twelve pregnant patients who have applied to the dermatology outpatient clinic from March 2021 to September 2022 were included to the study.

Results: The mean age of the patients was 28.8±6.9 (min.18-max.44). 57.2% of the pregnant women were primigravida and 42.8% were multigravida. Pregnant women frequently applied to the outpatient clinic in the 2nd and 3rd trimesters (78.6%). Physiological skin changes were observed in 82.1% of the cases. Stria gravidarum was the most common (51.8%). Chloasma in 9%, varicose veins and spider angioma in 5.4%, linea nigra, acrochordon, cherry angioma and hair loss in 2.7%, hirsutism and ingrown nails in 1.8%, pyogenic granuloma in 0.9% of the cases were observed. Skin infection was detected in 33.9% of the cases. Fungal infections (Dermatophytosis 9%, pityriasis versicolor 3.6%, candida 1.8%) were most common with 14.3%, scabies was the second most common with 11.6%. Pregnancy-specific dermatoses such as atopic eruption of pregnancy, pemphigoid gestationis and impetigo herpetiformis were seen in 2.7% of the cases. Non-pregnancy-specific dermatological diseases was 27.7%. Among these diseases, seborrheic dermatitis was 9%, psoriasis was 6.2%, acne and rosacea were 3.6%. Physiological changes of pregnancy and pregnancy-specific dermatoses were significantly higher in the 3rd trimester compared to the first 2 trimesters (p=0.01, p=0.049, respectively) and in primigravidas compared to multigravidas (p=0.01, p=0.043, respectively). The recurrent outpatient clinical admissions were significantly higher in multigravidas than in primigravidas (p=0.0007) and in the 3rd trimester compared to the 1st and 2nd trimesters. (p=0.004).

Conclusions: The most common skin disorders during pregnancy are physiological skin changes. Pregnancy specific dermatoses are rare. The most common skin infections in pregnancy are fungal infections. Skin changes and spesifik dermatoses increase in the third trimester.

Key Words: Pregnancy, Skin changes, Dermatoses, Outpatient clinic.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Şule GÖKŞİN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli,
TÜRKİYE

E-mail: sule.goksin@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 22.09.2023

Kabul tarihi / Accepted: 20.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1364998

Giriş

Hamilelik sırasında bağışıklık, metabolik, endokrin ve vasküler sistemlerdeki değişiklikler üç türden deri değişikliklerine neden olabilir. Bu değişiklikler; gebelikte gözlenen fizyolojik deri değişiklikleri, gebeliğe özgü dermatozlar ve gebeliğe özgü olmayan dermatozlar şeklinde sınıflandırılabilir (1-3).

Gebelikte en sık olarak izlenen deri değişikliği fizyolojik deri değişiklikleridir (4). Bu süreçte gebe kadında önceden var olan deri hastalıkları alevlenebilir veya remisyona girebilir (4-6). Gebeliğe özgü dermatozlar ise göreceli olarak nadirdir. Ancak sıklıkla değişken klinik görünüşleri ve kesin tanısal testlerin bulunmaması, gebeliğe özgü dermatozlarının uygun tanısı ve tedavisi konusunda zorluklara yol açabilir (3,7,8).

Gebelikte görülen bu dermatolojik değişiklikler annede kendisiyle ilgili olduğu kadar bebeği ile ilgili kaygıları da artırır. Üstelik tanı ve tedavideki gecikme sorunları kaygıyı daha da artırabilir. Hızlı tanı ve tedavi, anne ve fetusun morbiditesini ve bazı hastalıklardaki mortaliteyi azaltmak için oldukça önemlidir (8,9). Bununla birlikte gebelikte kullanılan ilaçların sınırlı olması bu hastalıkların yönetimini oldukça güçleştirmektedir (10,11). Bu hastalıkların bilinmesi, tanınması ve tedavi algoritmalarının öğrenilmesi anne ve fetüsün karşılaşılacağı riskleri azaltmak bakımından önem arz eder (5).

Biz de bu çalışma ile gebelik döneminde cilt değişiklikleri ve şikayetleri nedeniyle polikliniğimize başvuran hastaları retrospektif olarak analiz ettik. Bu hastalarda başvuru sebebi olan cilt değişikliklerinin neler olduğunu, bu cilt değişikliklerinin hangi gebelerde daha sıklıkla görüldüğünü, hangi tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanıldığını belirlemeye çalıştık.

Materyal ve Metod

Hasta popülasyonu ve çalışma yöntemi

Hasta popülasyonu Mart 2021 ile Eylül 2022 tarihleri arasında Denizli Devlet Hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran 112 gebeden oluşmaktadır. Gebelere ait verilere hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Dermatolojik şikayeti olan ve polikliniğimize başvuran 18 yaşından büyük gebeler çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Tedavi amacıyla başka kliniklerde yatırılan ve cilt sorunları nedeniyle polikliniğe konsültasyon amacıyla gönderilen gebeler ve 18 yaş altı gebeler ile postpartum dönemde poliklinik başvurusu yapan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın birincil önceliği

Polikliniğe başvuran gebelerde gözlenen deri değişiklikleri ve dermatozların klinik tanıları, tanıda kullanılan yöntemler ve uygulanan tedaviler, çalışmamızda birincil öncelikli çıkarımlardı.

Çalışma dizaynı

Retrospektif kesitsel çalışma

Çalışmanın yürütüldüğü ortam

Dermatoloji polikliniği

Etik Kurul onayı

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin alındı (Onay numarası ve tarih: E-60116787-020-277707, 27.09.2022). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel analiz

Normal dağılım uygunluğu varsayımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortanca değer, minimum ve maksimum değerler, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistik terimleri kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının kullanıldığı durumlarda iki bağımsız grup arasındaki farkın belirlenmesinde "Student's t testi" kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının karşılanmaması durumunda her iki gruba da "Mann-Whitney U" testi uygulandı. Kategorik veriler "Ki kare anlamlılık testi" veya "Fisher kesin testi" kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel analizler için, IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. İstatistiksel olarak 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gebelerin ortalama yaşı 28,8±6.9 idi. Gebelerin yaklaşık 3/5'i primigravidalardan oluşmaktaydı. Polikliniğe 2. trimesterde başvuran hasta sayısı 1. ve 3. trimesterde başvuran hasta sayısından daha fazlaydı. Gebelerin yaklaşık 1/4'ünde ek komorbid hastalık vardı. En sık eşlik eden hastalık hipotiroidi idi. Hamilelik öncesi %25 gebede sigara tüketimi varken gebelik sırasında hiçbir gebenin sigara kullanmadığı görüldü. Deri ile ilgili şikayetleri nedeniyle öncelikle dermatoloji polikliniğine başvuran hasta oranı %55,3 idi. Daha ayrıntılı veriler Tablo 1' de verilmiştir.

Gebelerde %82,1 oranıyla en sık fizyolojik deri değişiklikleri gözlemlendi. Stria gravidarum %51,8 ile en sık, kloazma %9 ile ikinci en sık görülen fizyolojik deri değişiklikleriydi. Enfeksiyon hastalıkları içinde mantar hastalıkları %14,3 ile en sık gözlemlendi. Dermatofitozlar %9 ile en sık, pitriyazis versikolor %3,6, kandida ise %1,8 oranında görüldü. Gebeliğe özgü olmayan dermatolojik hastalık oranı %27,7 iken; bu hastalıklar içinde seboroik dermatit %9, psoriasis %6,2, akne ve rozasea ise %3,6 oranındaydı. Gebeliğe özgü dermatoz oranı ise %2,7 idi (Tablo 2). Gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ve gebeliğe özgü dermatozlar, 3. trimesterde ilk iki trimestere göre (sırasıyla p=0,01, p=0,049) ve primigravidalarda multigravidalara göre (sırasıyla p=0,01, p=0,043) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 3).

Tekrarlayan poliklinik başvuruları, multigravidalarda primigravidalara göre (p=0,0007) ve 3. trimesterde 1. ve 2. trimestere göre (p=0,004) anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4). Öncelikli olarak kullanılan tanısal yöntemler dermoskopik muayene, wood ışığı muayenesi ve KOH (Potasyum hidroksit) ile direkt mikroskopik inceleme (Nativ preparat) olarak saptandı (Tablo 5). Tedavide; girişimsel tedavi yöntemleri, topikal ve sistemik ajanlar ve cilt bakım ürünleri izole ya da kombine olarak kullanıldığı belirlendi (Tablo 6).

Tablo 1. Polikliniğe başvuran gebelerin özellikleri

Özellikler	(n)	(%)
Yaş		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ortalama → 28.8±6.9 yıl ○ Median, (min-max) → 29 (18-44) yıl 		
Gebelik		
<ul style="list-style-type: none"> • Gebelik sayısı <ul style="list-style-type: none"> ○ Primigravida ○ Multigravida • Trimester <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. ○ 2. ○ 3. 	64 48 24 46 42	%57,2 %42,8 %21,4 %41,1 %37,5
Komorbid hastalık		
<ul style="list-style-type: none"> • Yok • Var <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipotiroidi ○ SLE ○ DM ○ İnsülin direnci ○ Hipertansiyon ○ FMF ○ Hepatit-B taşıyıcısı ○ KBY ○ Chron hastalığı ○ Romatoid artrit ○ Sjögren ○ Nörofibromatozis 	81 31 9 5 2 4 2 2 2 1 1 1 1 1	%72,3 %27,7 %8 %4,5 %1,8 %3,6 %1,8 %1,8 %1,8 %0,9 %0,9 %0,9 %0,9 %0,9
Sigara kullanımı		
<ul style="list-style-type: none"> • Gebelik öncesi <ul style="list-style-type: none"> ○ Yok ○ Var • Gebelik sırasında <ul style="list-style-type: none"> ○ Yok ○ Var 	84 28 112 0	%75 %25 %100 0
İlaç kullanım*		
<ul style="list-style-type: none"> • Yok • Var <ul style="list-style-type: none"> ○ Levitiroksin ○ Steroid ○ DMAH ○ İnsülin ○ α-metildopa ○ Kolşisin 	93 19 7 3 3 2 2 2	%83,1 %16,1 %6,2 %2,7 %2,7 %1,8 %1,8 %1,8
İlk Poliklinik Başvurusu		
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatoloji • Aile hekimi • Kadın hastalıkları ve doğum • Dahiliye • Acil • Diğer 	62 22 18 8 1 1	%55,3 %19,6 %16,1 %7,1 %0,9 %0,9

*Gebelikte rutin kullanılanlar hariç

DMAH; Düşük molekül ağırlıklı heparin

Tablo 2. Gebelerde görülen deri değişiklikleri ve diğer dermatolojik hastalıkların dağılımı

		n	%
Fizyolojik Deri Değişiklikleri		92	%82,1
Pigmentasyon	Kloazma	10	%9
	Linea Nigra	3	%2,7
	Diffüz Pigmentasyon	1	%0,9
Vasküler Doku	Variköz venler ve Spider anjiyom	6	%5,4
	Cherry anjiyom	3	%2,7
	Pyojenik granülom	1	%0,9
Konnektif Doku	Stria gravidarum	58	%51,8
	Akrokordon	3	%2,7
Saç	Hirsutizm	2	%1,8
	Saç dökülmesi	3	%2,7
Tırnak	Tırnak batması	2	%1,8
Derinin Enfeksiyöz Hastalıkları		38	%33,9
Bakteriyal	Sellülit	1	%0,9
	Paronişi	1	%0,9
Fungal	Dermatofitoz	10	%9
	Pitriyazis versikolor	4	%3,6
	Kandida	2	%1,8
Viral	Siğil	10	%9
	Herpes labialis	1	%0,9
	Herpes zoster	2	%1,8
	Molluscum	1	%0,9
Parazitik	Uyuz	13	%11,6
	Şark çıbanı	1	%0,9
	Pediküloz	1	%0,9
Gebeliğe özgü olmayan dermatolojik hastalıklar		31	%27,7
Akne ve Rozasea		4	%3,6
Vitiligo		2	%1,8
Alopesi Areata		3	%2,7
Psoriasis		7	%6,2
Seboreik Dermatit		10	%9
Ürtiker ve Anjiyoödem		3	%2,7
Pannikülit		1	%0,9
Liken Planus		1	%0,9
Gebeliğe Spesifik Dermatozlar		3	%2,7
Pemfigoid Gestasyones		1	%0,9
İmpetigo Herpetiformis		1	%0,9
Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu		1	%0,9

Tablo 3. Gebelerde görülen deri değişiklikleri ve diğer dermatolojik hastalıkların trimesterlere ve gravidaya göre değerlendirilmesi

	Multigravida	Primigravida	p	Trimester			p
				1.	2.	3.	
Fizyolojik Deri Değişiklikleri			0.01*				0,01*
Var	44 (%47,8)	48 (%52,2)		17 (%18,5)	33 (%35,8)	42 (%45,7)	
Yok	20 (%100)	0		7 (%35)	13 (%65)	0	
Derinin Enfeksiyöz Hastalıkları			0.489				0,853
Var	20 (%52,6)	18 (%47,4)		9 (%23,7)	16 (%42,1)	13 (%34,2)	
Yok	44 (%59,45)	30 (%40,55)		15 (%20,3)	30 (%40,5)	29 (%39,2)	
Gebeliğe Özgü Olmayan Dermatolojik Hastalıklar			0.903				0,132
Var	18 (%58,1)	13 (%41,9)		4 (%12,9)	11 (%35,5)	16 (%51,6)	
Yok	46 (%46,8)	35 (%43,2)		20 (%24,7)	35 (%43,2)	26 (%32,1)	
Gebeliğe Özgü Dermatolojiler			0.043*				0,049*
Var	0	3 (%100)		0	0	3 (%100)	
Yok	64 (%58,7)	45 (%41,3)		24 (%22)	46 (%42,2)	39(%35,8)	

* İstatistiksel anlamlılık

Tablo 4. Başvuru durumunun trimester ve gravida sayısına göre değerlendirilmesi

	Tek başvuru	Tekrarlayan başvuru	p değeri
	N (%)	N (%)	
Gravida sayısı			0.0007*
• Primigravida	53(%67,9)	11(%32,35)	
• Multigravida	25(%32,1)	23(%67,65)	
Trimester			0.004*
1. Trimester	22(%28,2)	2(%5,9)	
2. Trimester	33(%42,3)	13(%38,2)	
3. Trimester	23(%29,5)	19(%55,9)	
	78	34	

* İstatistiksel anlamlılık

Tekrarlayan Başvuru: Kontrol haricinde 2 ve üzerinde yapılan poliklinik başvurusu

Tablo 5. Gebelerde kullanılan dermatolojik tanı yöntemleri

Tanı Yöntemleri	n	%
Dermoskopik muayene	71	%63,4
Wood ışığı muayenesi	43	%38,4
KOH ile direkt mikroskopik inceleme	24	%21,4
Tzanck smear testi	5	%4,5
Histopatolojik inceleme	6	%5,35

KOH: Potasyum hidroksit

Tablo 6. Tercih edilen tedavi yöntemleri, reçete edilen ilaçlar ve hastalara önerilen cilt bakım ürünleri

Tedavi yöntemi		n	%
	Kriyoterapi	15	%13,4
	Elektroterapi	2	%1,8
	Abse Drenajı	3	%2,7
	Lezyon içi kortikosteroid enjeksiyonu	2	%1,8
	Eksizyon	1	%0,9
Medikal tedavi			
• Topikal	Antibiyotik	16	%14,3
	Antifungal	20	%17,8
	Antiviral	1	%0,9
	Kortikosteroid	29	%25,9
	Diğer	23	%20,5
	<ul style="list-style-type: none"> • Majistral sülfür presipite • Permetrin • Islak pansuman • Epitelizan ajanlar 		
• Sistemik	Antibiyotik	3	%2,7
	Kortikosteroid	4	%3,6
	Antihistaminik	6	%5,4
• Cilt bakım ürünleri	Güneş kremi	60	%53,6
	Nemlendirici	30	%26,8
	Şampuan ve saç bakım ürünleri	12	%10,8
	Diğer	4	%3,6

Tartışma

Gebelikte gözlenen deri değişiklikleri; gebelikte gözlenen fizyolojik deri değişiklikleri, gebeliğe özgü dermatozlar ve gebeliğe özgü olmayan dermatozlar şeklindedir. Bunlardan en sık olanı fizyolojik deri değişiklikleridir (1-5,12). Bizim çalışmamızda da fizyolojik deri değişiklikleri en sık olandı (% 82.1). Literatürde fizyolojik deri değişikliklerinden stria gravidarum, gebe kadınların %55 ila %90'ında bildirilmiştir (13). Çalışmamızın en sık görülen fizyolojik deri değişikliği stria gravidarum olmakla birlikte görülme oranı %51,8 idi.

Gebelik öncesi vücut ağırlığı ve annenin gebe kalma yaşı gibi faktörlerin stria gravidarum gelişiminde önemli olduğunun vurgulandığı bir çalışmada, stria gravidarum grubunun ortalama yaşı ve stria gravidarum olmayan grubun ortalama yaşı sırasıyla $23,1 \pm 4,4$ yıl ve $26 \pm 4,9$ yıldır (14). Stria gravidarumlu gebelerin yaş ortamasının daha düşük olması, bu gebelerin içerisinde primagravida olanların sayısının daha çok olması ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının $28,8 \pm 6,9$ yıl olması çalışmamızdaki stria gravidarumun literatüre göre nispeten düşük olmasını açıklayabilir. Bu durumla ilgili olarak önemli bir kozmetik problem olan ve tedavisi oldukça güç olan stria gravidarumu önlemede yaşın önemi, gebelik planlayan kadınlara aktarılabilir.

Gebelik ile ilgili deri değişiklikleri 3. trimesterde daha sık görülmektedir (12). Bu değişikliklerin etyolojisinde hormonal

değişiklikler büyük rol oynamakta ve bu hormonların seviyeleri 3.trimesterde daha yüksek olmaktadır (15). Çalışmamızda da fizyolojik deri değişiklikleri olan gebelerin büyük oranı (%45,7) 3.trimesterdeki gebelerden oluşmaktadır.

Çalışmamızda pigment değişiklikleri, stria gravidarum ve gebeliğe özgü dermatozlar, primigravidalarda ve üçüncü trimesterde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek gözlemlendi. Bu durum primigravidaların gebelik ile ilgili değişiklikleri multiparalara göre daha endişe ile karşılamaları nedeniyle hekime daha sık başvurmalarının sonucu olabilir. Bunun yanı sıra bu durum, gebelik ile ilişkili deri değişikliklerinden en sık görülen stria gravidarumun karnın gerilmesine bağlı olarak ilk gebelikte daha fazla görülmesi, gebeliğe bağlı kilo artışının 3. trimesterde daha fazla oluşu ve bu dönemdeki yüksek plasental hormon seviyeleri ile açıklanabilir.

Literatürde gebelerdeki melazma (kloazma) oranı %45 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır (16,17). Bu oran çalışmamızda %9'dur. Literatüre göre düşük olan bu oran toplumumuzda gebelik maskesi olarak nitelendirilen melazmanın gebeliğe özgü olağan bir durum olarak algılanması ile ilgili olabilir. UV ışığının tüm deri tiplerinde deride pigment değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (18). Dolayısıyla melazmanın hem tedavisinde hem de önlenmesinde kesintisiz güneş kremi kullanımı önemlidir. Melazma çalışmadaki hastaların %9'unda görülmesine rağmen çalışmadaki gebelerin yarısından fazlasına güneş kremi önerildiği görülmüştür. Gebelikte kullanımı güvenli kabul edilen güneş kremlerinin, kesilmesine gerek olmadığı gibi

melazmadan koruyucu olarak da gebelere önerilmesi ve hastaların güneşten korunma ile ilgili bilinçlendirilmesi önemlidir. Gebelerin %27.7'sine ek komorbid hastalıklar eşlik ediyordu. En sık eşlik eden komorbid hastalık %8 ile hipotroidi olarak saptandı. Gebelerin %16.1'i ek ilaç kullanmaktaydı. Metildopa kullanan bir hastamızda kloazma ve pigmentasyon artışı vardı. Literatürde ilaç kullanımına bağlı hiperpigmentasyon vakaları sık olarak bildirilmiştir (19). Çalışmamızın retrospektif olması, hiperpigmentasyon artışının ilaca mı yoksa gebeliğe mi bağlı olduğunu ayıramamızı mümkün kılmamaktadır. Diabetin eşlik ettiği iki hastamızda tinea pedis ve tırnak batması vardı. SLE nedeniyle steroid kullanan bir hastamızda tinea korporis vardı. Stria gravidarum görülen hastalarımızın 2'sinde diabet, 3'ünde insulin direnci, 5'inde hipotroidi, 1'inde kronik böbrek yetmezliği, 1'inde Crohn, 1'inde SLE, 1'inde romatoid artrit, 1'sinde Sjögren hastalığı vardı. Eşlik eden hastalıklar da bazı cilt değişikliklerine ve hastalıklarına neden olmuş olabilir (20). Gebeliğe özgü dermatozlar olan; gebeliğin atopik erüpsiyonu, pemfigoid gestasyon ve impetigo herpetiformis çalışmamızdaki olguların %2,7'sini oluşturmuyordu. Literatürde gebeliğe özgü dermatozlardan gebeliğin atopik erüpsiyonu en sık görüldür (21). Bizim çalışmamızda gebeliğe özgü dermatozlar birer olgu ile eşit sıklıkta idi. İki yüz yirmi üç gebenin değerlendirildiği bir çalışmada, kaşıntı nedenleri arasında en sık klinik tanının %47,51 oran ile gebeliğe bağlı dermatozlar olduğu; %44,19 oranında ise spesifik bir tanının olmadığı görülmüştür (22). Son araştırmalara göre gebelerin 1/3'ünde kaşıntı görülmektedir (23). Gebeliğe özgü durumlarla ilişkili olmasına ek olarak, kaşıntı tesadüfen ortaya çıkan dermatozlardan da kaynaklanabilir. Kaşıntı gebelikte gelişebilir, önceden var olan dermatozların alevlenmesi ve gebelikteki fizyolojik deri değişiklikleri ile ilişkili olabilir (21,24). Pruritus fetal ve /veya maternal olumsuz sonuçlar doğurabilecek bir gebelik dermatozunu işaret edebileceğinden ayırıcı tanısının iyi yapılması oldukça önemlidir (8,9,23). Genel popülasyonda kaşıntının en sık nedeni deri kuruluğudur. Tedavisinde nemlendiriciler kullanılmaktadır (25). Bizim hastalarımızın da %26.8'sinde nemlendiriciler kullanıldı. Gebelikte kaşıntıya yönelik olarak anti-histaminikler de sıklıkla kullanılmaktadır ve 1. kuşak antihistaminikler güvenli kabul edilmektedir (26,27). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde sistemik tedavide en sık antihistaminikler tercih edildi.

Seboreik dermatit toplumda yaygın olarak görülen, mevsimsel patern özelliği olan sık tekrarlayan etyolojisinde immünsüpresyonun da yer aldığı multifaktöriyel bir deri hastalığıdır (28). Çalışmamızın gebeliğe özgü olmayan dermatolojik hastalıklar grubunda yer alan seboreik dermatit, bu gruptaki hastaların en büyük oranını oluşturmuyordu (%9). Bu sonuç, gebeliğin oluşturduğu immünsüpresyona atfedilebilir. Ancak çalışmadaki gebe seboreik dermatitli hastaların hangi mevsimde dermatolojiye başvurduğu ve/veya seboreik dermatitin olası diğer tetikleyicileri bilinmediğinden kesin bir kanaat oluşturulamaz.

Psoriasis normal popülasyonda ve doğurganlık çağında kadınlarda sık görülen bir dermatozdur. Kronik plaklı psoriasis daha

çok gebeliğin birinci trimesterinin geç dönemleri ile ikinci trimesterde olmak üzere hastaların %40-60'ında gebelikte iyileşirken; %10-20'sinde ise gebelikte kötüleşir ve daha yoğun bir tedavi gerektirir (29,30). Çalışmadaki hastaların %42'si gibi yüksek oranını 2.trimesterdeki hastalar oluşturmuyordu. Bu iki durum polikliniğe başvuran psoriasis hastalarının oranının düşük olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda enfeksiyon oranı %33,9 olup; bu enfeksiyonlardan mantar enfeksiyonları literatürle uyumlu olarak en sık olarak gözlemlendi (%14,3) (12).

Literatürde de belirtildiği gibi gebelikte artan ektrin terleme ve baskılanmış hücresel bağışıklık, bu enfeksiyonların daha yüksek oranda görülmelerinin nedenleri olabilir (17). Bu nedenle gebelikte terlemeyi artıracak dar ve kalın giysilerin giyilmesinden kaçınılması bu hastalıklar için önleyici olacaktır.

Çalışmadaki tanı yöntemlerine bakıldığında dermoskopik inceleme, Wood ve KOH bakısı gibi sıklıkla invazif olmayan yöntemlerin tercih edildiği ve tanı için yeterli olduğu görülmektedir. Yine çoğunlukla sistemik tedavilerin gerekmediği görülmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü üzere gebelik ile değişiklikler 3. trimesterde daha sık görülmektedir ve birçoğu uygun topikal tedavi edilebilmekte ve/veya önlenmektedir. Birçok ilaca ait riskler özellikle ilk trimesterde yüksek olduğundan bu dönemde ilaç kullanımına özellikle dikkat edilmelidir.

Bu çalışma, sadece dermatoloji polikliniğine başvuran gebeleri ele aldığından tüm gebe popülasyonunu genellemeden yoksundur. Bu belirtilen durum çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, hamilelik sırasında en sık görülen deri değişikliği fizyolojik deri değişiklikleridir. Gebeliğe özgü dermatozlar nadir görülür. Gebelikte en sık görülen deri enfeksiyonları mantar enfeksiyonlarıdır. Üçüncü trimesterde deri değişiklikleri ve spesifik dermatozlar artar. Gebelik sırasında fizyolojik deri değişiklikleri, önceden var olan deri hastalıklarında kötüleşme ve/veya yeni dermatozların ortaya çıkması görülebilir. Gebelikte gelişebilen bu durumların zamanında teşhisi ve uygun yönetimi hem anne hem de bebek sağlığı için oldukça önemlidir. Gebelik sırasında gelişen deri ile ilgili durumlar, ilgili güncel çalışmalar ışığında önlenbilir ve/veya doktorların bu durumlarla ilgili öngörülerine katkıda bulunarak tedavi planlarını akıllıca seçmelerini sağlayabilir. Bizim çalışmamızın da bu amaca hizmet edeceği kanaatindeyiz.

Etik onam: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin alındı (Onay numarası ve tarih: E-60116787-020-277707, 27.09.2022).

Yazar Katkıları:

Konsept: Ş.G., I.G.İ.

Literatür Tarama: Ş.G., I.G.İ.

Tasarım: Ş.G.

Veri toplama: I.G.İ.

Analiz ve yorum: Ş.G.

Makale yazımı: Ş.G.

Eleştirel incelenmesi: Ş.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Al-Fares SI, Jones SV, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a re-appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(3):197-206.
- Sharma A, Jharaik H, Sharma R, Chauhan S, Wadhwa D. Clinical study of pregnancy associated cutaneous changes. *Int J Clin Obst Gynaecol.* 2019;3(4):71-75.
- Carvalho MLR, Magalhães GM, Leite HV. Update on specific dermatoses of pregnancy. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023;69(suppl 1):e2023S109.
- Alvarez Martinez D, Ricard-Gauthier D, Carbonne B, Kaya G. Peau et grossesse (Skin and pregnancy). *Rev Med Suisse.* 2022;18(775):596-603.
- Barnawi AM, Barnawi GM, Alamri AM. Women's Health: Most Common Physiologic and Pathologic Cutaneous Manifestations During Pregnancy. *Cureus.* 2021;13(7):e16539.
- Feliciani C, Genovese G, D'astolto R, Pontini P, Marzano AV. Autoimmune bullous diseases during pregnancy: insight into pathogenetic mechanisms and clinical features. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(3):256-262.
- Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther.* 2013;26(4):274-284.
- Bechtel MA, Plotner A. Dermatoses of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(1):104-111.
- Himeles JR, Pomeranz MK. Recognizing, Diagnosing, and Managing Pregnancy Dermatoses. *Obstet Gynecol.* 2022;140(4):679-695.
- Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla Mde L, De Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo (An update in drug use during pregnancy: risk classification). *Farm Hosp.* 2014;38(4):364-378.
- Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):789-798.
- Kannambal K, Tharini GK. A Screening Study on Dermatoses in Pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):WC01-WC05.
- Farahnik B, Park K, Kroumpouzou G, Murase J. Striae gravidarum: Risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol.* 2016;3(2):77-85.
- Ersoy E, Ersoy AO, Yasar Celik E, Tokmak A, Ozler S, Tasci Y. Is it possible to prevent striae gravidarum? *J Chin Med Assoc.* 2016;79(5):272-275.
- Karen JK, Pomeranz MK. Skin changes and diseases in pregnancy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 7th edn. Mc Graw Hill publications; 2008:955-962.
- Barankin B, Silver SG, Carruthers A. The skin in pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002;6:236-40.
- Panicker VV, Riyaz N, Balachandran PK. A clinical study of cutaneous changes in pregnancy. *J Epidemiol Glob Health.* 2017;7(1):63-70.
- Dessinioti C, Lotti TM, Stratigos AJ, Damevska K, and Katsambas AD. Melasma. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM, editors. *European Handbook Dermatological Treatments.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2015:613-619
- Giménez García RM, Carrasco Molina S. Drug-Induced Hyperpigmentation: Review and Case Series. *J Am Board Fam Med.* 2019;32(4):628-638.
- Tang-Lin L, Liew HM, Koh MJ, Allen JC, Tan TC. Prevalence of striae gravidarum in a multi-ethnic Asian population and the associated risk factors. *Australas J Dermatol.* 2017;58(3):e154-e155.
- Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in Pregnancy. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(2):231-246.
- Seçen Eİ, Desdicioğlu R, Yeğin GF, Bal C, Erdinç AS, Uygur D, et al. "Kaşıntı Semptomu ile Başvuran Gebelerde, Tanı Süreci ve Gebelik Sonuçlarının Retrospektif Analizi." *Ankara Medical Journal* 2021;21(4): 553-560.
- Szczęch J, Wiatrowski A, Hirnle L, Reich A. Prevalence and Relevance of Pruritus in Pregnancy. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4238139.
- Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(5):469-506.
- Nowak DA, Yeung J. Diagnosis and treatment of pruritus. *Can Fam Physician.* 2017;63(12):918-924. Erratum in: *Can Fam Physician.* 2018;64(2):92.
- Çınar SL, Kartal D, Uludağ SZ, Dolanbay M, Ertaş R, Avcı A, et al. The Skin Findings of Pregnant Women and Our Treatment Choices. A Turkish Experience: A 5-year Survey *Kafkas J Med Sci* 2016; 6(1):46-52.
- Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):401.e1-14; quiz 415.
- Uzuncakmak TK, Bayazit S, Askin O, Kutlubay Z. Demographic features and seasonal variation in adult and pediatric seborrheic dermatitis: A cross-sectional, single-center, hospital-based study. *South. Clin. Ist. Euras.* 2021;32(2):121-124.
- Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002;6:561-570.
- Vena GA, Cassano N, Bellia G, Colombo D. Psoriasis in pregnancy: challenges and solutions. *Psoriasis (Auckl).* 2015;5:83-95.

Kültür Pozitif Yenidoğan Sepsis Tanılı Olguların Etken Mikroorganizma ve Antibiyogramlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Causative Microorganisms and Antibiograms in Cases Diagnosed with Culture-Positive Neonatal Sepsis

Mehmet KILIÇ¹ , Halil ASLAN¹ , İhsan YILDIRIM¹ , Mehmet Fatih DEVECİ² , Melek HAMİDANOĞLU³ 

¹ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Yenidoğan sepsisine neden olan etkenler ve antibiyotik dirençleri ünitelere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada kültür kanıtı geç neonatal sepsis tanısı almış bebekleri, sıklık, etiyolojik etmenler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışma 2018-2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi ve takip edilen hastaların verileri, enfeksiyon komite kayıtları, hasta dosyaları ve hastane veri sisteminden elde edildi. Bu amaçla belirtilen tarihler arasında yatan 1641 olgudan, kültürle kanıtlanmış geç neonatal sepsis tanısı almış olan 218 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışma döneminde sepsis şüphesiyle bakılan 1641 kan kültürünün 218'inde geç neonatal tespit edilen olgu çalışmaya alındı. Olguların %76,1'i invaziv mekanik ventilatör desteği almaktaydı. Olguların %23,9'u picc line, %55,5'inde göbek kateteri ve %68,8'inde total parenteral nütrisyon öyküsü vardı. Çalışmaya 3. günden sonra alınan kan kültürlerinde üreme tespit edilen etkenlerin %67'si gram negatif etkenler idi. Gram negatif etkenler içerisinde %43,1'inin Klebsiella pneumoniae olduğu tespit edildi. Olgularda kız cinsiyet, santral venöz kateter ve invaziv mekanik ventilatör desteği alanlarda mortalite oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Sepsise sebep olan etkenler incelendiğinde gram negatif etkenlerde mortalite oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli için sırasıyla Ampisilin direnci %96,6 ve %40, Gentamisin direnci %83,1 ve %55, Sef tazidim direnci %72,9 ve %75, Amikasin direnci %25,4 ve %10 bulunurken, İmipenem/Meropenem direnci %16,9 ve %10, Kolistin direnci %6,8 ve %0, Levofloksasin %5,1 ve %15,8 bulundu.

Sonuç: Yenidoğan yoğun bakım kliniklerinde tespit edilen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin farklılık gösterebileceğini göstermiştir. Erkenden farkına varılan geç neonatal sepsis olgularının uygun ampirik tedavi ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azaltılabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım üniteleri arasında sepsis etkenleri ve antibiyotik dirençleri farklılık gösterebileceğinden her ünitenin kendi tedavi stratejisini oluşturması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, Geç neonatal sepsis, Risk faktörleri, Yenidoğan

Abstract

Background: The causative agents and antibiotic resistances causing neonatal sepsis can vary according to the units. In this study, we aimed to analyze infants diagnosed with culture-confirmed late-onset neonatal sepsis in terms of frequency, etiologic factors, causative microorganisms and antibiotic resistance.

Materials and Methods: The data of the patients monitored in the Neonatal Intensive Care Unit of Şanlıurfa Training and Research Hospital between 2018 and 2023 were obtained from infection control committee records, patient files, and the hospital data system. Among 1641 hospitalized cases during the specified period, 218 cases diagnosed with culture-confirmed late-onset neonatal sepsis were included in the study.

Results: 218 cases that were detected late-onset neonatal sepsis out of 1641 blood cultures examined for sepsis suspicion were included during the study period. 76.1 % of the cases were receiving invasive mechanical ventilator support. 23.9 % had picc lines, 55.5% had umbilical catheters, and 68.8 % had total parenteral nutrition. Among the isolates obtained from blood cultures taken after the third day of the study, 67 % were gram-negative agents. Among the gram negative agents, 43.1% were Klebsiella pneumoniae. Mortality rates were significantly higher in female cases and those receiving central venous catheters and invasive mechanical ventilator support. When the causative agents of sepsis were analyzed, mortality rates were significantly higher in cases with gram-negative agents ($p < 0.05$). For Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, the resistance rates were found to be, respectively: 96.6% and 40% for Ampicillin, 83.1% and 55% for Gentamicin, 72.9% and 75% for Ceftazidime, 25.4% and 10% for Amikacin, 16.9% and 10% for Imipenem/Meropenem, 6.8% and 0% for Colistin, and 5.1% and 15.8% for Levofloxacin.

Conclusions: The microorganisms detected in neonatal intensive care units and antibiotic resistance of these microorganisms may be variable. It is known that sepsis-related mortality rates can be reduced with appropriate empirical treatment, in early recognized late-onset neonatal sepsis cases. Therefore, each unit is recommended to formulate its treatment strategy as the sepsis agents and antibiotic resistances may differ among neonatal units.

Key Words: Neonatal, Late-onset neonatal sepsis, Antibiotic resistance, Risk factors

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Halil ASLAN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drhaslan1@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 29.11.2023

Kabul tarihi / Accepted: 15.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1398047

Giriş

Yenidoğan sepsisi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Yenidoğan döneminde görülen sepsisin sınıflaması bulguların ortaya çıkış zamanına göre, erken neonatal sepsis (ENS) ve geç neonatal sepsis (GNS) şeklindedir. Sepsis risk faktörleri incelendiğinde ENS için prematürite, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, koryoamniyonit ve doğum kanalının grub B streptokoklar ile kolonize olması yer alırken (1) GNS için ise bebeklerin yaşaması için ünitelerde yapılan girişimler esas risk faktörleri olarak değerlendirilir (2). Tanıda, hastadan alınan en az bir kan kültüründe etkenin izole edilmesi altın standarttır (3). Tanı yöntemlerinin çeşitliliğine göre, sepsis sıklığı, çalışmalarda farklılık oluşturmaktadır. Prognozu belirleyen en önemli faktörler ise sepsis risk etmenleri, etken patojenin cinsi ve antimikrobiyal direncidir (4). Bu faktörler her üniteye farklı olabileceği gibi, aynı üniteye, farklı zamanlarda bile değişkenlik gösterebilmektedir. Prognostik faktörlerin doğru bir şekilde belirlenmesi, takibi ve değerlendirilmesi, sepsise bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından çok önemlidir (4-6).

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) takiplerinde kültür kanıtı geç neonatal sepsis tanısı almış yenidoğanları; sıklık, etiyolojik etmenler, etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç açısından incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma 2018-2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ' de takip edilen hastaların verileri, enfeksiyon kontrol komitesinin dijital ve yazılı kayıtları, hastaların arşiv dosyaları ve bilgi işlem sisteminden temin edildi. Bu amaçla bahsedilen tarih aralığında yatan 1641 hastadan kültür kanıtı GNS tanısı almış olan 218 hasta çalışma kapsamına alındı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı (HRÜ/22.14.19). Çalışmaya sepsis şüphesi olan tüm hastalardan kan kültürü venöz olarak alındı. (1) Kan kültüründe etken izole edilemeyen olgular; (2) kan kültüründeki üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilen hastalar (a; birinci kan kültüründe üreme mevcut olması b; klinik ve laboratuvar olarak sepsis düşündürecek bulgularının olmayışı c; sepsis şüphesi esnasında CRP' de 10 mg/L' yi geçmeyen artışlar d; 72 saat içinde antibiyotiklerin kesilmesi e; ikinci kan kültürlerinde üreme olmayışı); (3) sepsis dışı nedenlerle trombositopeni geliştiği tespit edilen olgular (kan değişimi yapılan bebekler, annede immün trombositopenik purpura varlığı, fetal / neonatal alloimmün trombositopeni, yenidoğan trombositopenisi) olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve sepsis tanısı konulduğundaki klinik (solunum, dolaşım ve gastrointestinal sistem bulguları gibi) ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastaların gestasyonel yaşı, postnatal yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, kateter varlığı ve kan kültüründe üremesi tespit edilen etken patojenler kaydedildi. Doğum sonrası ilk dört günden önceki sepsis tanısı ENS, dört günden sonra ise GNS olarak kabul edildi.

Kan kültürü için gerekli numuneler periferik venlerden 2 ml kan örneği asepsi kurallarına uyularak elde edildi. Numuneler Bactec Peds Plus / F (Bactec Q 240, BactecDickinson) vasatına ekimi yapıldı. Üreme tespit edilen numuneler EMB, kanlı agar, ve çikolatalı agara pasaj yapıldı. Kültür numunesinde üreme tespit edilen bakterilerin antibiyotik hassasiyetleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak Müller-Hinton Agar'a yapılarak değerlendirildi. Mantar üremeleri için Sabouraud dekstroz agara (SDA) ekilerek 37 C° de inkübe edilerek 24. ve 48. saatlerde örnekler değerlendirildi. Kan sayımı için numuneler K2 EDTA'lı tüpe alındı. Parametreler hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, sayı, standart sapma ve ortalama şeklinde özetlendi. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Mann-Whitney U ve Student-t testi testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi, p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 2018-2023 yılları arası kültür kanıtı 218 GNS olgusu dahil edildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde olguların %54,6'sı erkek %45,4'ü kız idi. Olguların %24,3'ü normal spontan vajinal doğum (NSVD) ile %17,4'ü miad olarak doğmuştu. Annelerin %44,4'ü 18-26 yaş aralığında idi. Olguların %33'ünün gebelik haftası 28 -31 hafta 6 gün idi. Olguların %79,8'inin doğum ağırlığı 2500 gr'ın altındaydı. Olguların %1,4'ünde erken membran rüptürü (EMR) vardı (Tablo 1). Olguların %76,1'i invaziv mekanik ventilatör desteği almaktaydı. Olguların %23,9'u picc line, %55,5'inde göbek kateteri ve %68,8'inde total parenteral nütrasyon öyküsü vardı. Çalışmaya 3. günden sonra alınan kan kültürlerinde üreme tespit edilen etkenlerin %67'si gram negatif (gr (-)) etkenler idi. Gr (-) etkenler içerisinde %43,1'inin Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) olduğu tespit edildi (Tablo 2). Olgularda kız cinsiyet, santral venöz kateter ve invaziv mekanik ventilatör desteği alanlarda mortalite oranları daha yüksekti (p <0,05). Sepsise sebep olan etkenler incelendiğinde gr (-) etkenlerde mortalite oranları daha yüksekti (p <0,05). (Tablo 2) Geç neonatal sepsiste üreme tespit edilen olguların 146'sı (%67,0) gr (-), 58'i (%26,6) gr (+) ve 14'ü (%6,4) mantar olduğu tespit edildi. Gr (-) enterik ve nonfermente bakterilerin 59'u (%40,4) K. pneumoniae 34'ü (%23,3) Klebsiella ssp, 20'si (%13,7) Escherichia coli (E coli), 12'si (%8,2) Serratia mercesensis, 6'sı (%4,1) Acinetobacter Baumannii, 6'sı (%4,1) Enterobacter Cloacae, 3'ü (%2,1) Stenotrophomonas maltophilia, 3'ü (%2,1) Pseudomonas Aeroginosa, 1'i (%0,7) Enterobacter aerogenes, 1'i (%0,7) Klebsiella oxytoca (K. oxytoca) ve 1'i (%0,7) Pantoea spp olduğu tespit edildi. Gram pozitif (gr(+)) bakterilerin 28'i (%48,3) koagülaz-negatif stafilokok

(Koa (-) Staf), 21'i (%36,2) (metisilin resistans koagülaz-negatif stafilokok, 6'sı (%10,3) Staphylococcus aureus, 2'si (%3,4) Staphylococcus Epidermitis ve 1'i (%1,7) Staphylococcus hemoliticus idi. Gr (-)' lerde antibiyotik direnci incelendiğinde K. pneumoniae ve E. coli için sırasıyla Ampisilin %96,6 ve %40, Gentamisin %83,1 ve %55, Seftazidim %72,9 ve %75, Amikasin %25,4 ve %10 dirençli bulunurken, Meropenem

/İmipenem direnci %16,9 ve %10, Kolistin direnci %6,8 ve %0, Levofloksasin %5,1 ve %15,8 bulundu. Kültürlerde gr (+) mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerine bakıldığında, Koa (-) Staf 'da direnç oranları Trimetoprim/sulfametoksazol %25, Teikoplanin % 3,6, Vankomisin % 0, Levofloksasin % 37,5 olarak saptandı.

Tablo 1. GNS tanılı olguların demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet (n:218)		
Kız	99	45,4
Erkek	119	54,6
Doğum Şekli (n:218)		
NSVD	53	24,3
C/S	165	75,7
Anne yaşı (n: 218; Mean±SD: 27,7±6,9)		
18 ve altı	13	6
18-26	96	44
27-34	67	30,7
35 ve üzeri	42	19,3
Gebelik haftası (n: 218; Mean±SD: 30,8±4,5)		
28 hafta altı	59	27,1
28 hafta -31 hafta 6 gün	72	33,0
32 hafta -33 hafta 6 gün	25	11,5
34 hafta-36 hafta 6 gün	24	11,0
37 ve üzeri	38	17,4
Doğum ağırlığı (n: 218; Median: 1400gr; IQR: 947,5 gr – 2285gr)		
1000 gr altı	56	25,7
1000-1499 gr	60	27,5
1500-2499 gr	58	26,6
2500 gr ve üzeri	44	20,2
EMR (n:218)		
Evet	3	1,4
Hayır	215	98,6

Tablo 2. YYBÜ' de Yatan Hastaların Sağ Kalım Durumuna Göre Bazı Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Ex (n:80)		Taburcu (n:134)		P
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	44	55,0	55	41,0	<0,05
Erkek	36	45,0	79	59,0	
Göbek Kateteri					
Var	58	72,5	62	46,3	<0,001
Yok	22	27,5	72	53,7	
Piccline					
Var	13	16,2	38	28,4	<0,05
Yok	67	83,8	96	71,6	
Solunum Desteği					
Yok/non invaziv	5	6,3	45	33,6	<0,001
İnvaziv	75	93,7	89	66,4	
Enfeksiyon etkeni					
Gram (-) enfeksiyonu	64	80,0	80	59,7	<0,05
Gram (+) enfeksiyonu	12	15,0	44	32,8	
Mantar enfeksiyonu	4	5,0	10	7,5	

*çalışmaya alınan 4 hastanın yatışı devam etmektedir.

Tartışma

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde GNS; bakterilerin, virüslerin ve mantarların patojenik ajan olması sonucu karşımıza çıkmaktadır. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde GNS olarak tanımlanan hastane enfeksiyonları yenidoğan bebeklerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir(7).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde kaydedilen gelişmeler, yaşam şansı düşük olan çok düşük doğum ağırlıklı ve doğumsal anomalisi olan bebeklerin hayatta kalma oranlarını arttırmıştır (8). Kara ve arkadaşları tarafından (9), düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda GNS sıklığının arttığı gösterilmiştir. Gümüş ve arkadaşları (7), çalışmalarında kültür pozitif olguların 2/3'ünün 2500 gramın altında olduğu ve olguların %76' sının prematür olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da gr (-) sepsis olgularının %79,8'inin 2500 gr altında ve %86,6'sının 37. gebelik haftasının altında olduğunu tespit ettik.

Hayatta kalma oranları artan prematüre yenidoğan bebekler, invaziv girişimlere daha çok maruz kalmakta ve doğal savunma sisteminin immatür olması nedeni ile ölümcül enfeksiyonlara daha meyilli olmaktadır. Invaziv solunum desteği, sürfaktan tedavisi, göbük kateteri yerleştirilmesi gibi müdahaleler ve izlem sırasında yapılan medikasyonlar sepsis açısından riskin daha da artmasına neden olmaktadır (10, 11, 12). Özdemir ve arkadaşları (13) mekanik ventilatör desteği ve santral kateteri olan olgularda daha belirgin olarak GNS geliştiğini tespit etmişler. Çetinkaya ve arkadaşları (14) santral venöz ve arteriyel kateteri olan, mekanik ventilatörde takip edilen prematür bebeklerde geç neonatal sepsis görülme oranlarının anlamlı olarak yüksek tespit etmişler. Çalışmamızda, GNS olgularının % 82,6'sının prematüre, % 17,4'ünün miad olduğunu tespit ettik. Santral kateteri olan ve invaziv mekanik ventilatör desteği alan olgularda sepsis oranları ve GNS' ye bağlı gelişen mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Sepsiste etken patojenlerin zaman içerisinde değişmesi ve daha dirençli mikroorganizmaların yerlerini alması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Aldemir ve arkadaşları (15) çalışmalarında Koa (-) Staf (%49.8) en sık izole edilen patojendi. Koa(-) Staf' tan sonra en sık gözlenen etken K. pneumoniae (%12.3) idi. Bulut ve arkadaşlarının (16) yaptıkları bir çalışmada kan kültüründe en çok üretilen mikroorganizmaların K. oxytoca (% 21.2) ve K. pneumoniae (% 21.2) olduğunu raporlamışlar. Gürsu ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada ise GNS olgularının % 75'inde stafilokok, % 16.6'sında gr (-) basil tespit edilmiştir. Gümüş ve arkadaşları (17) çalışmalarında en sık GNS etkeni olarak K. pneumoniae (%39,3) tespit etmişler. Çalışmamızda en sık karşılaşılan gr (-) etkenler (% 40,4) K. pneumoniae, Klebsiella ssp (% 23,3) ve en sık karşılaşılan gr (+) etken ise (% 48,2) koagülaz-negatif stafilokok idi.

Antibiyotik direnci GNS'li hastaların tedavisinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (18) çalışmasında; K. pneumoniae % 82 direnç oranı

ile yüksek Ampisilin direnci ile karşımıza çıkmaktadır. Sırasıyla Sefotaksim % 46 Gentamisin % 34, Amikasin % 12 olarak yayınlanmış. Gümüş ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada K. pneumoniae' da Ampisilin direnci % 100 iken, sırasıyla Gentamisin (% 66,7,) Seftazidim (% 82.5), Sefepim (% 76.6), Amikasin (% 60.8), Meropenem/İmipenem (% 44,6) ve Kolistin (% 15.4) antibiyotiklerinde de yüksek direnç tespit edilmiş. Aldemir ve arkadaşları (15) tarafından gr (-) sepsis etkenlerinin ampisilin, gentamisin, seftotaksim ve karbapenem dirençleri sırasıyla %63, %36, %33 ve %7.5 olduğu tespit edilmiş. Çalışmamızda gr (-) 'lerde K. pneumoniae ve E. coli için sırasıyla Ampisilin direnci %96,6 ve %40, Gentamisin direnci %83,1 ve %55, Seftazidim direnci %72,9 ve %75, Amikasin direnci %25,4 ve %10 bulunurken, İmipenem/Meropenem direnci %16,9 ve %10, Kolistin direnci %6,8 ve %0, Levofloksasin %5,1 ve %15,8 olarak bulundu. Bu çalışmada GNS tanılı olgularda kız cinsiyet, santral venöz kateter varlığı, invaziv mekanik ventilatör desteği ve kültürde gr (-) etken varlığı mortalite oranlarında anlamlı olarak daha yüksek artış olduğu tespit edildi. Kültürle farklı mikroorganizmalar tespit edildi. Tespit edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç farklılıkları ortaya kondu. Erkenden fark edilen GNS olgularının ünitenin direnç durumu gözetilerek uygun antibiyotik tedavisine başlanması, sepsise bağlı ölüm oranlarında düşüşe neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğan üniteleri arasında sepsis etkenleri ve antibiyotik dirençleri farklılık gösterebileceğinden her ünitenin kendi tedavi stratejisini oluşturması önerilmektedir.

Etik onam: Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (oturum 2022/14, Karar no: 19 sayılı) onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.K., H.A., İ.Y.

Literatür Tarama: M.K., M.H.

Tasarım: H.A., İ.Y.

Veri toplama: H.A., İ.Y., M.H.

Analiz ve yorum: M.K., M.F.D.

Makale yazımı: M.K., H.A., İ.Y., M.F.D., M.H.

Eleştirel incelenmesi: M.K., M.F.D., H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir

Kaynaklar

1. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res* 2022;91:337-50.
2. Satar M, Arisoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S88-100.
3. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the Neonatal surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9-14.

4. Shrestha G, Mulmi R, Joshi N, Shrestha PR. Prevalence of sepsis and possible severe bacterial infection among neonates in Nepal. *J Nepal Health Res Counc* 2018; 16: 1-5.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817-26. Erratum in: *Pediatrics* 2011;128:390.
6. Kazanasmaz H, Gümüş H. Prematüre Bebeklerde Kültürle Kanıtli Neonatal Sepsisin Klinik ve Laboratuvar Değerlendirilmesi. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* April 2018;4(1):664-679.
7. Gümüş H, Kazanasmaz H. Kültür Kanıtli Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018, 13.3: 81-84.
8. Ceylan MR, Gümüş H, Solmaz A. Yenidoğan Kandida Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Ahi Evran Medical Journal*, 2020; 4(3), 72-76.
9. Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö. An evaluation of patients with culture-proven sepsis in a neonatal intensive care unit. *Dicle Medical Journal* 2015; 42: 355-60
10. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 236-43
11. Srinivasjois R, Nembhard W, Wong K, Bourke J, Pereira G, Leonard H. Risk of mortality into adulthood according to gestational age at birth. *J Pediatr* 2017; 190: 185-91.
12. Villamor-Martinez E, Lubach GA, Rahim OM, Degraeuwe P, Zimmermann LJ, Kramer BW, et al. Association of Histological and Clinical Chorioamnionitis With Neonatal Sepsis Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Immunol.* 2020 Jun 5;11:972.
13. Özdemir AA., Elgörmüş, Y. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi ve Etkenlerin Antibiyotik Direnci/Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2016;50(4), 319.
14. Çetinkaya E. Neonatal sepsisli ileri derecede preterm yenidoğanların geriye dönük değerlendirilmesi. 2014;44-60
15. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2019;13(4), 199-205.
16. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy, HB. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005; 27: 63-8.
17. Gürsu HA. Yenidoğan sepsisi tanısında Serum Amiloid A (SAA)'nın önemi ve CRP ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2005.
18. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan kültür pozitif sepsisli olguların sıklık, etiyolojik faktörler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci yönünden incelenmesi. *JOPP Derg* 2011; 3: 129-38.

Astım Hastalarında Obezitenin Solunum Fonksiyonu Üzerine Etkisi

The Effect of Obesity on Respiratory Function in Asthma Patients

Zeliha DEMİR GİDEN¹ , Elif DEMİR² 

¹Özel Şanmed Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE
²Harran Üniversitesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Obezite, besinlerden vücuda alınan enerji miktarının harcanan enerjiden fazla olması sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Astım ise hastaların yaşam kalitesinde ve mental durumunda bozulmaya neden olabilen, tekrarlayan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda astımın sıklıkla obezite ile ilişkilendirildiği görülmektedir. Bu ilişkinin gerekçelerinden biri de her iki hastalığın görülme sıklığındaki paralel artıştır. Bu çalışmanın amacı astım hastalarında obezitenin solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Çalışmamıza 18 yaşından büyük seksen astım hastası dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalar vücut kitle indeksine göre normal kilolular ve fazla kilolu olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı, solunum fonksiyon testlerinde FEV1, FVC, PEF, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen seksen hastanın vücut kitle indeksine göre otuzu normal kilolu, ellisi ise fazla kilolu olan grupta idi. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında fazla kilolu olan grupta FVC, FEV1, PEF, FEF25-75, FEV1/FVC değerleri normal kilolu gruba göre daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunun fazla kilolu ve kadın olduğu görüldü. Çalışmamızda normal kilolu ve fazla kilolu astım hastalarında solunum fonksiyon testlerindeki değerlerin benzer olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Astım, Obezite, Solunum Fonksiyon Testleri

Abstract

Background: Obesity is a chronic disease that occurs when the amount of energy taken into the body from food exceeds the energy spent. Asthma is a disease characterized by recurrent airway obstruction that can cause deterioration in patients' quality of life and mental status. In recent studies, asthma has been frequently associated with obesity. One of the reasons given for this association is the parallel increase in the prevalence of both diseases. The aim of this study is to evaluate the effect of obesity on respiratory function tests in asthma patients.

Materials and Methods: The study included 80 asthma patients over the age of 18 years. The patients included in our study were divided into two groups, normal weight and overweight, according to their body mass index, FEV1, FVC, PEF, FEV1/FVC, FEF25-75 values in pulmonary function tests were analyzed.

Results: Of the 80 patients included in the study, 30 were in normal weight and 50 were in overweight group according to body mass index. When a comparison was made between both groups, FVC, FEV1, PEF, FEF25-75, FEV1/FVC values were found to be lower in the overweight group compared to the normal weight group, but no statistically significant difference was found ($p < 0.05$).

Conclusions: It was observed that most of the patients included in our study were overweight and the majority were female. In our study, it was found that the values in pulmonary function tests were similar between normal weight and overweight patients with asthma.

Key Words: Asthma, Obesity, Respiratory Function Tests

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Elif DEMİR

Harran Üniversitesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: e.deniz63@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 22.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1380020

Giriş

Astım, hastaların yaşam kalitesinde ve ruhsal durumlarında bozulmaya neden olabilen tekrarlayıcı hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Dünyada yaygın görülen kronik solunum yolu hastalıklarından biridir (1,2). Astımın klinik özellikleri arasında nöbetler halinde gelen nefes darlığı, öksürük, hırıltılı-hışıltılı solunum ve değişken derecelerde olan havayolu kısıtlanması sayılabilir. Hem semptomların sıklığı hem de havayolu kısıtlanması zaman içinde değişkenlik gösterebilmektedir. Astımdaki kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen ve karakteristik semptomlara neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir (3). Astımın tanısı; ayrıntılı öykü, fizik muayene ve tanı testlerine dayanmaktadır. Öykü ve fizik muayene ile astım düşünülen hastalarda tanı solunum fonksiyon testleri (SFT) ile doğrulanmalıdır (4). SFT; havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitayı göstermektedir. Spirometri ile zorlu ekspiratuar birinci saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızı (PEF) ölçülmektedir. FVC, akciğerlerde derin inspirasyonu takiben hızlı ve güçlü ekshalasyonla çıkan hava hacmidir. FEV1, zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren birinci saniyede çıkarılan hava hacmidir. PEF ise maksimum inspirasyonu takiben maksimum ekshalasyon manevrasıyla ölçülür. FVC ölçümünde sağlıklı kişiler normal olarak akciğer hacimlerinin %80'ini 6 saniye ya da daha kısa sürede ekshale edebilir. Ağır obstrüksiyonu olan kişilerde bu süre 20 saniyeye kadar uzayabilir. FVC, mukus tıkaçları, kistik fibrozis, bronşektazi, astım, göğüs duvarı deformiteleri ile nöromusküler hastalıklar gibi obstrüktif ve restriktif hastalıklarda azalabilir. FEV1 genel olarak büyük hava yollarındaki kısıtlama hakkında bilgi verir. FEV1/FVC oranının azalması obstrüksiyonu, FEV1 ise obstrüksiyonun şiddetini gösterir. PEF büyük hava yollarındaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Genellikle FEV1 ölçümleriyle koreledir. FEF25-75 orta ve küçük çaplı bronşlerdeki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya başlar. FEV1/FVC oranının sınırdaki olduğu bir dönemde FEF25-75 hava yolu obstrüksiyonunu göstermede yardımcı olur. Restriktif hastalıkların derecesi arttıkça FEF25-75 değerinde de dolaylı azalmalar izlenebilir. Bu ölçümlerin beklenen değerleri, genel popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenmektedir. Solunum fonksiyon testi ilk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek için, semptomlar ortaya çıktığında ise tekrarlanmak için kullanılabilir (5). Son yıllarda morbidite ve mortalitesiyle birlikte astım prevalansındaki artış bu hastalığın getirdiği ekonomik yükleri de göz önüne almayı gerektirmiştir (6). Bundan dolayı yapılan çalışmalarda astıma neden olabilecek, astımla ilişkili ve astım yönetimini etkileyebilecek hastalıkların ya da faktörlerin belirlenmesine odaklanılmıştır.

Obezite, vücut yağ kitlesinin artması ile karakterizedir. Vücutta besinler vasıtasıyla alınan enerjinin, vücutta harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan kronik bir hastalıktır (7). Obezite, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artmaya devam eden çağımızın oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Obezite, farklı sistemleri etkileyerek birçok hastalığın

patogenezinde rol oynar ve birçok hastalığın klinik tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (8). Obezitenin sınıflandırılmasında en sık kullanılan yöntem Vücut Kitle İndeksi (VKİ) sınıflandırmasıdır. VKİ; vücut ağırlığının (kilogram cinsinden), boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile hesaplanır ve 18.5 kg/m²'nin altındaki sonuçlar zayıf, 18.5 kg/m² ile 24.9 kg/m² arasındaki sonuçlar normal kilolu, 25 kg/m² ile 29.9 kg/m² arasındaki sonuçlar kilolu, 30 kg/m² ile 34.9 kg/m² arasındaki sonuçlar 1. derece obez, 35 kg/m² ile 39.9 kg/m² sonuçlar 2. derece obez, 40 kg/m² üzerindeki sonuçlar ise 3. derece obez veya morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda astım sıkça obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkiye gösterilen gerekçelerden biri de her iki hastalığın prevalansının paralel olarak artmasıdır. Bununla beraber obezitenin, astım hastalarında solunumu zorlaştırması gibi varsayımlar da her iki hastalığı kapsayan çalışma sayısını artırmıştır (10,11). Obezite ve astım arasındaki ilişkinin nedeni tam açık olmasa da obezitenin immün sistem ve inflamatuvar cevap üzerindeki etkisi, akciğerler üzerindeki mekanik etkisi ve hormonal değişime yol açması olası nedenler arasında düşünülmektedir (10). Bu çalışmadaki amaç astım hastalarında şişmanlığın solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine 01.09.2022-30.03.2023 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri stabil astım hastaları dahil edilmiştir. Sigara kullananlar, astım tedavisi almayanlar, bilinen ek hastalığı olanlar, astım tedavisi dışında ek ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda; VKİ 40 ve üzeri olup ek hastalığı olmayan morbid obez hastaların sayısı çok az olduğu için, çalışmamızdaki hastalar VKİ'ye göre 2 gruba sınıflandırılmıştır: grup 1 (vücut kitle indeksi 25'in altında olanlar-normal kilolu olanlar) ve grup 2 (vücut kitle indeksi 25 ve üzerinde olanlar-fazla kilolu olanlar). Hastaların tüm demografik özellikleri not alınmıştır. Hastaların MIR Spirolab III marka spirometre ile ölçülen solunum fonksiyon testlerindeki zorlu ekspiratuar birinci saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızı (PEF), zorlu ekspirasyon sırasında volümlerin %25 ile %75'i arasındaki ortalama zorlu ekspiratuar akım (FEF25-75) değerleri beklenenin yüzdesi, FEV1/FVC oranı ise yüzde olarak incelenmiştir. FVC, akciğerlerde derin inspirasyonu takiben hızlı ve güçlü ekshalasyonla çıkan hava hacmidir. FEV1, zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren birinci saniyede çıkarılan hava hacmidir. PEF ise maksimum inspirasyonu takiben maksimum ekshalasyon manevrasıyla ölçülür. Her iki grup arasında ölçülen bu değerler karşılaştırılmıştır. Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 25.0 (Windows için

SPSS, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Yaş, cinsiyet, VKİ, FEV1, FVC, PEF, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri analiz edildi. Sürekli verilerden normal dağılım gösterenler için Independent Sample T testi, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ise ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen seksen hastanın otuzu vücut kitle indeksine göre normal kilolu (1. grup), ellisi ise fazla kilolu olan

(2. grup) olarak değerlendirilmiştir. 1. gruptaki hastaların VKİ değeri ortalaması 21.92 ± 2.12 , 2. gruptaki hastaların ise 33.56 ± 5.79 'dur. 1. gruptaki hastaların 10'u erkek 20'si kadın, 2. gruptaki hastaların 15'i erkek 35'i ise kadın idi. Her iki grupta da kadın erkek oranı birbirine benzer olup gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. 1. gruptaki hastaların yaş ortalaması 40.46 ± 14.92 , 2. gruptakilerin ise 43.54 ± 10.11 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların VKİ ve demografik verileri.

	1. Grup	2. Grup	p
VKİ (kg/m ²)	21.92±2.12	33.56±5.79	0.000
Yaş	40.46±14.92	43.54 ±10.11	0.323
Cinsiyet			
Erkek	10 (% 33.3)	15 (% 30)	0.755
Kadın	20 (% 66.7)	35 (% 70)	

1. Grup: normal kilolu hastalar, 2. Grup: fazla kilolu hastalar.

1. gruptaki hastaların FVC (beklenen %) değeri 68.96 ± 14.25 , FEV1 (beklenen %) değeri 77.86 ± 16.18 , PEF (beklenen %) değeri 74.73 ± 15.85 , FEF25-75 (beklenen %) değeri 105.50 ± 23.76 , FEV1/FVC (%) oranı ise 98.66 ± 4.85 şeklindeydi. 2. gruptaki hastaların FVC (beklenen %) değeri 64.08 ± 10.24 , FEV1 (beklenen %) değeri 75.42 ± 11.51 , PEF (beklenen %)

değeri 72.68 ± 16.12 , FEF25-75 (beklenen %) değeri 102.00 ± 16.69 , FEV1/FVC (%) oranı ise 93.36 ± 2.30 şeklindeydi. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında FVC, FEV1, PEF, FEF25-75, FEV1/FVC değerleri 2. grupta 1. gruba göre düşük bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Spirometrik verileri.

	1. Grup	2. Grup	p
FVC (%)	68.96±14.25	64.08±10.24	0.107
FEV1 (%)	77.86±16.18	75.42±11.51	0.433
PEF (%)	74.73±15.85	72.68±16.12	0.581
FEF25-75 (%)	105.50 ±23.76	102.00 ±16.69	0.482
FEV1/FVC	98.66±4.85	93.36±2.30	0.761

1. Grup: normal kilolu hastalar, 2. Grup: fazla kilolu hastalar.

Tartışma

Cinsiyet hormonları ve bazı çevresel faktörlerin etkisine bağlı olarak astım kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (12). Türkiye Beslenme Sağlık Araştırmaları 2010 verilerine göre ülkemizde obezite görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Bu verilere benzer olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunu her iki grupta da kadın hastaların oluşturduğu görülmüştür. Her iki gruptaki kadın erkek oranının ise benzer olduğu görülmüştür. Hastalar yaş açısından değerlendirildiğinde yaş ortalamalarının birbirine yakın olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Obezitenin akciğerler üzerindeki mekanik etkisi abdominal sistem ve toraks yağlanması sonucu oluştuğu söylenebilir. Bu yağlanmadan dolayı göğüs kafesi üzerinde baskı oluşur. Böylece göğüs duvarı ile diyaframın solunum esnasındaki hareketi azalır, akciğer kapasitesi düşer ve solunum hacmi azalır (11). Astımlı bireylerde vücut ağırlığındaki artma sonucu çevre yağ dokusunun oluşturduğu çekme gücü, diya-

fram fonksiyonlarının da bozulmasına neden olmaktadır. Diyafram kas liflerinin sayısı ve boyutu azalmakta, pulmoner kan akımı artmakta, yeterli solunum gerçekleşmemektedir. Bu durumda obez bireylerin normal ağırlıktakilerle aynı solunumu sağlayabilmesi için daha fazla diyafram aktivitesi göstermesi gerekmektedir (13, 14). Obezitenin astım üzerindeki etkisini gösteren bir diğer mekanik etki ise havayolu düz kaslarındaki değişimin etkisidir. Yağ dokusunun hacmi nedeniyle solunum mekanizmasının değişmesi havayolu kas sistemindeki kontraktillerin özelliklerini değiştirmektedir. Bu durum aktin-miyozin dinamiğini etkileyerek mevcut kas kontraksiyon ve dilatasyon sistemini bozmaktadır. Solunum kas kuvvetinin azalması ve solunum siklusunun bozulması, astım oluşumunu tetiklemekte ve hastalığa öncülük etmektedir (15, 16). Literatürde astım ve obezite üzerine yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Obezitenin astımlı bireylerde solunum fonksiyon testlerini etkileyip etkilemediğine dair çelişkili veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda FVC, FEV1, PEF, FEF25-75 değerleri ve FEV1/FVC oranı normal kilodaki

grupta kilolu gruba göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fortis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hafif şişman ve 1. derece şişman bireylerin FVC, FEV1/FVC değerleri VKİ artışı ile azalmaktadır (17). Rastogi ve arkadaşlarının 2015 yılında ergenlerde yaptıkları çalışmada ise Fortis ve arkadaşlarının (17), çalışmasının aksine FEV1, FEV1/FVC, FEF25–75 değerleri şişman kişilerde, normal kiloda olan kişilere göre daha yüksek olarak bulunmuştur (18). Schachter ve arkadaşlarının yaptığı 17-73 yaş arası 1971 yetişkinin olduğu çalışmada şiddetli obezitesi olan grupta FEV1 ve FVC' nin anlamlı derecede azaldığı ancak çalışmamıza benzer olarak FEV1/FVC oranı, PEF ve FEF25-75 değerlerinin VKİ normal olan gruptan farklı olmadığı bulunmuştur (19). Baltieri ve arkadaşlarının obezitesi olan astımlı bireylerde kilo kaybının akciğer fonksiyonu ve adipokin seviyeleri üzerine etkisi ile ilgili yaptıkları çalışmada solunum fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir iyileşme olmadığı ve astım aktivite skorlarında anlamlı bir iyileşme olmadığı bulunmuştur (20). Forte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez ve obez olmayan kişiler astım şiddeti ve astım kontrol düzeyi açısından benzer olarak bulunmuş. Bu iki grup arasında çalışmamıza benzer olarak PEF ve FVC değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken FEV1/FVC oranı ve FEV1 değeri obez olmayanlarda obez olan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (21). Ghabashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer olarak VKİ' nin spirometrik değişkenlerin hiçbirisiyle korele olmadığı bulunmuştur (22). Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek bir merkezde yapılması ve hasta sayısının nispeten yetersiz olmasıdır. Ancak, hasta sayımızın yetersiz olmasının esas nedeni, çalışma grubumuz oluşturulurken ek hastalığı olanların ve astım tedavisi dışında ek ilaç kullanımı olanların çalışmadan dışlanmış olmasıdır. Bu şekilde diğer ek hastalıkların ve ilaç kullanımının SFT üzerine etkisini dışlayarak obezitenin etkisini daha net bir şekilde ortaya koymak istedik. Ek olarak, ek hastalığı olmayan morbid obez hasta sayısı düşük olduğu için hastaları iki gruba ayırmak zorunda kaldık. Çıkan sonuçların geçerliliğini doğrulamak için, daha fazla sayıda hasta ile tasarlanmış çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Sonuç olarak, çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunun fazla kilolu ve kadın olduğu görülmüştür. Çalışmamızda astım hastalarında fazla kiloda olanlar ile normal kiloda olanlar arasında solunum fonksiyon testlerindeki değerlerin benzer olduğu saptanmıştır.

Etik onam: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (HRÜ.23.06.12; 10.04.2023) alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Z.D.G.

Literatür Tarama: Z.D.G.

Tasarım: Z.D.G.

Veri toplama: Z.D.G., E.D.

Analiz ve yorum: Z.D.G., E.D.

Makale yazımı: Z.D.G., E.D.

Eleştirel incelenmesi: Z.D.G., E.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- 1 Bozbaş ŞS, Ulubay G. Astımda Hastalık Kontrol ile Demografik özellikler, Yaşam Kalitesi ve Emosyonel Durumun İlişkisi. Turkish Thoracic Journal/Türk Toraks Dergisi, 2011, 12.4.
- 2 Serafino-Agrusa L, Spatafora M, Scichilone N. Asthma and metabolic syndrome: current knowledge and future perspectives. World Journal of Clinical Cases: WJCC, 2015, 3.3: 285.
- 3 Türk Toraks Derneği Avaçg. Astım tanı ve tedavi rehberi 2014 (Tanım ve genel bakış):1.
- 4 Sawicki G, Haver K. Asthma in children younger than 12 years: Initial evaluation and diagnosis. UpToDate Accessed 22nd Feb 2020.
- 5 Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016. <https://www.toraks.org.tr>. Accessed 22nd Feb 2020.
- 6 Çeldir Emre J, Özdemir Ö, Baysak A, Aksoy Ü, Özdemir P, Öz AT, et al. Devlet hastanesi göğüs hastalıkları servisinde yatan hastalarda astım maliyeti. Asthma Allergy Immunology/Astım Allerji Immunoloji, 2014, 12.3.
- 7 Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3–5, 1997). Geneva: WHO
- 8 Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2019). 8. Baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları.
- 9 WHO (World Health Organization) (2000). "Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic", Report of a WHO Conclucation, WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000. Erişim Adresi: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/].
- 10 Hong SJ, Moo-Song L, Soo-Young L, Kang-Mo A, Jae-Won O, Kyu-Earn K, et al. High body mass index and dietary pattern are associated with childhood asthma. Pediatric pulmonology, 2006, 41.12: 1118-1124.
- 11 Rabec C, De Lucas Ramos P, Veale D. Respiratory complications of obesity. Archivos de Bronconeumología (English Edition), 2011, 47.5: 252-261.
- 12 Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. Thorax, 2012, 67.7: 625-631.
- 13 Laaban JP, Orvoen-Frija E, Cassuto D. Mecanismos de l'hypercapnie diurne dans le syndrome d'apnee du sommeil associe a une obesite massive. Presse Med, 1996, 25(1): 12-16.
- 14 Lopata M, Önal E. Mass loading, sleep apnea and the pathogenesis of obesity hypoventilation. Am Rev Respir Dis, 1982, 126(4): 640-5.
- 15 Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. Respirology, 2012, 17(3): 412-421.
- 16 Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(3): 959–967.
- 17 Fortis S, Corazalla EO, Wang Q, Kim HJ. The difference between slow and forced vital capacity increases with increasing body mass index: a paradoxical difference in low and normal body mass indices. Respiratory care, 2015, 60.1: 113-118.

- 18 Rastogi D, Fraser S, Oh J, Huber AM, Schulman Y, Bhagtani RH, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2015, 191.2: 149-160.
- 19 Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*, 2001, 56.1: 4-8.
- 20 Baltieri L, Cazzo E, de Souza AL, Alegre SM, de Paula Vieira R, et al. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: One-year follow-up. *Respiratory medicine*, 2018, 145: 48-56.
- 21 Forte GC, Grutcki DM, Menegotto SM, Pereira RP ve Dalcin PDTR. Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2013, 59.6: 594-599.
- 22 Ghabashi AE, Iqbal M. Obesity and its correlation with spirometric variables in patients with asthma. *Medscape General Medicine*, 2006, 8.1: 58

Antiepileptik İlaç Kullanan Çocuklarda Kemik Mineral Metabolizmasının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Bone Mineral Metabolism in Children on Antiepileptic Drug Therapy

Aylin GENÇLER¹ , Serap Tevhide KARASALİHOĞLU² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağı epilepsilerinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçların, hastaların kemik mineral metabolizmasında yaptığı değişikliklerin araştırılmasında, daha pratik ve düşük maliyetli parametrelere olan Kalsitriol İndeksi ve PTH İndeksinin bu hastaların takiplerinde kullanılabilirliğini amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya hastanemizin çocuk nöroloji polikliniğinde idiopatik epilepsi tanısı ile ilk kez antiepileptik tedavi (valproik asit, karbamazepine, fenobarbital) başlanan 55 çocuk çalışma grubu olarak ve benzer demografik özellikte sağlıklı 32 olgu da kontrol grubu olarak dahil edildi. İlaç başlanmadan önce ve tedavi başlandıktan en az 6-12 ay sonra çalışma hastalarından ve kontrol grubu hastalarından kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP) çalışıldı ve PTH İndeksi ile Kalsitriol İndeksi hesaplandı. Çalışma hastalarından ilaç kullanım sonrası ve kontrol grubu hastalarından aynı tarihlerde paratiroid hormon (PTH), 25-(OH)D₃ ve osteokalsin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışma hastalarının ilaç kullanım sonrası değerleri ve İndeksleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, evre 2 raşitizm bulguları gösteren 8 olgu saptandı. Bu hastalar baz alındığında; PTH ile PTH İndeksinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif değerleri yüksek bulundu. PTH İndeksi ile PTH, Kalsitriol İndeksi ile D vitamini arasında değersel korelasyon kurulamadı.

Sonuç: Antiepileptikler kemik mineral metabolizması etkilenmekte ve biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkarmaktadır. Tanı ve takipte tüm biyokimyasal parametrelerin birlikte kullanılması tanısal değeri arttırmaktadır. PTH İndeksinin PTH düzeyini yansıtmadığı halde, PTH ve PTH İndeksinin osteopenik olguları belirlemede kullanılabilecek değerli parametreler arasında yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik Tedavi, Çocuk, Kemik Mineral Metabolizması, PTH İndeksi, Kalsitriol İndeksi

Abstract

Background: In this study, we aimed to investigate the changes in bone mineral metabolism caused by commonly used antiepileptic drugs in childhood epilepsies, and to evaluate the usability of Calcitriol Index and PTH Index, which are more practical and cost-effective parameters, in the follow-up of these patients.

Materials and Methods: The study included 55 children who were newly diagnosed with idiopathic epilepsy and started on antiepileptic therapy (valproic acid, carbamazepine, phenobarbital) at our hospital's pediatric neurology clinic as the study group, and 32 healthy individuals with similar demographic characteristics as the control group. Calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) levels were studied in both groups before the medication initiation and at least 6-12 months after the treatment started, and PTH Index and Calcitriol Index were calculated. In the study patients, parathyroid hormone (PTH), 25-(OH)D₃, osteocalcin levels were measured after the medication use and at the same dates in the control group.

Results: When comparing the post-medication values and indices of the study patients with the control group, 8 cases showing signs of stage 2 rickets were identified. Considering these patients; the sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive values of PTH and PTH Index were found to be high. No value correlation could be established between PTH Index and PTH, Calcitriol Index and Vitamin D.

Conclusions: Antiepileptics affect bone mineral metabolism and biochemical changes occur. Using all biochemical parameters together in diagnosis and follow-up increases the diagnostic value. Although PTH Index does not reflect PTH levels, PTH and PTH Index may be considered valuable parameters in identifying osteopenic cases.

Key Words: Antiepileptic Treatment, Bone Mineral Metabolism, Children, PTH Index, Calcitriol Index

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Aylin GENÇLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: aylinsam@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 18.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1373299

Bu çalışma Tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir (Tez numarası: 107964). 17-20 Nisan 2022 Tarihine İstanbul'da Yapılan 44. Pediatri Günleri ve 23. Pediatri Hemşireliği Günleri Kongresinde Sözlü Sunum Olarak Sunulmuştur.

Giriş

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren yineleyen beyin disfonksiyondur (1).

Çocukluk çağının önemli kronik hastalıklarından biri olan epilepsi, uzun süre tedavi gerektiren bir durumdur. Ancak, uzun süreli tedavi bazı yan etkilere neden olabilmektedir. Kemik mineral metabolizması da etkilenmekte, kemiklerde yoğunluk azalmasından patolojik kırıklara kadar değişen durumlar gözlenebilmektedir (1,2,3).

Kemik mineral metabolizmasındaki değişiklikler serumda kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH), 25-(OH)D₃, osteokalsin düzeylerinin ve kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesi ile değerlendirilmektedir (4-7). Antiepileptik ilaçların kemik mineral metabolizması üzerine olan etkileri, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu ile D vitamini metabolizmasını hızlandırıp inaktif metabolitlerine dönüştürerek, barsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına ve idrarla kalsiyum, fosfor atılımının artmasına neden olarak gerçekleşmektedir (8,9). Bu da kemik döngüsünü arttırarak, kemik kütlelerinde azalmaya yol açmaktadır (10). Her laboratuvarında kolaylıkla ölçülebilen serum Ca, P ve ALP ile hesaplanabilen Kalsitriol İndeksi ve PTH İndeksi de kemik mineral metabolizmasını değerlendirmede kullanılmaktadır (11). Serum PTH, D vitamini ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri daha kapsamlı laboratuvar ekipmanları gerektirmekte ve maliyeti daha fazla olmaktadır.

Bu çalışmada çocukluk çağı epilepsilerinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçların, hastaların kemik mineral metabolizmasında yaptığı değişiklikler araştırılırken, daha kolay ve düşük maliyetli parametreler olan Kalsitriol İndeksi ve PTH İndeksinin bu hastaların takiplerinde kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde idiopatik epilepsi tanısıyla ilk kez valproik asit, karbamazepin veya fenobarbital başlanan, fiziksel hareket kısıtlılığı olmayan, antiepileptik ilaç kullanmadan önce bakılan serum Ca, P, ALP düzeyleri normal bulunan 3-14 yaşları arasında 55 çocuk çalışma grubu olarak alındı. Çalışma grubu aldıkları antiepileptik ilaçlara göre valproik asit alan 32 olgu Grup 1, karbamazepin alan 13 olgu Grup 2, fenobarbital alan 10 olgu Grup 3 olarak alt gruplara ayrıldı. Çalışmaya başlamadan önce ve en az 6-12 ay antiepileptik ilaç kullanım sonrasında olmak üzere çalışma grubundan iki kez kan alındı. Kontrol grubu olarak; benzer demografik özelliklere sahip, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 32 çocuk dahil edildi. Çalışmaya başlanmadan önce çalışma grubundan alınan kan örneklerinden bakılan ve hesaplanan ilk değerler; Ca-1, P-1, ALP-1, PTH İndeksi-1, Kalsitriol İndeksi-1 olarak adlandırıldı. En az

6-12 ay ilaç kullanım sonrasında alınan kan örneklerinden bakılan ikinci değerleri ise; Ca-2, P-2, ALP-2, PTH İndeksi-2, Kalsitriol İndeksi-2 olarak adlandırıldı. Çalışma grubundan 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin en az 6 ay ilaç kullanım sonrasında 1 kez alındı. Kontrol grubundan da çalışma grubunun ikinci kan örneklerinin alındığı tarihlerde, kan alınarak serumlarından Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D₃, osteokalsin değerleri bakıldı ve indeksler hesaplandı. Bakılan bu değerler de 25(OH)D₃-2, PTH-2 ve osteokalsin-2 olarak adlandırıldı. Çalışma grubunun 2. kan örneklerinden ve kontrol grubunun kan örneklerinden 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin aynı anda çalışıldı. Çalışma grubundan ilaç kullanım sonrası 1 kez ve kontrol grubundan da aynı dönem aralığında projemiz için aldığımız kitler ile -80 °C saklanan kanlardan 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin çalışıldı.

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümleri Lunar DPX cihazları kullanılarak DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) yöntemi ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik Yoğunluğu Ölçüm Merkezinde gerçekleştirildi. Ölçüm yapılan olguların tüm vücut KMY değerleri ve total Z skorları hesaplandı.

Olguların Ca, P, ALP düzeyleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

PTH İndeksi, Kalsitriol İndeksi aşağıdaki formüllerle hesaplandı: $PTH\text{-indeks} = \frac{\text{Kalsiyum}(\text{mmol/L}) \times \text{Fosfor}(\text{mmol/L})}{\text{Alkalin fosfataz (U/L)}} \times 1000$

Normal değerler; PTH-indeks için; $15,04 \pm 1,79$

Kal-indeks = $[\text{Kalsiyum}(\text{mmol/L}) \times \text{Fosfor}(\text{mmol/L})]^2$

Normal değerler; Kal İndeks için; $10,22 \pm 2,62$

Raşitizm Evreleri

	Ca	P	PTH	ALP	25-OHD ₃
I.Evre	Düşük	Normal	Normal	Yüksek	Düşük
II.Evre	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
III.Evre	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatiksiksel değerlendirmeler, SPSS 20 programında yapıldı. Bağımlı grupların ortalamalarının karşılaştırmalarında Nonparametrik t-testi (Wilcoxon) kullanıldı. Olgu sayısı 30 ve üstü olan grupların ortalamalarının karşılaştırmasında Student t testi ve olgu sayısının 30 ve altı olan grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında Nonparametrik t testi (Mann Whitney U Testi) kullanıldı. 2'den fazla grubun karşılaştırmasında ise ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kalsitriol İndeksi ile 25-(OH)D₃, PTH İndeksi ile PTH değerleri arasında korelasyon testi uygulandı.

Bulgular

Çalışma gruplarının ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzerdi. İlaç kullanım süreleri 6-12 ay ile sınırlandırılmış olup, ortalama 11,6 aydı. Yaş, boy, ağırlık açısından Grup 1 ve Grup 2 ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı halde, Grup 3'ün yaş, boy ve ağırlıkları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Çalışma Grubu (n:55)	Kontrol Grubu (n:32)	Grup 1 (n:32)	Grup 2 (n:13)	Grup 3 (n:10)	p
Yaş(yıl)	7,7 ± 3,4	8,7 ± 3,4	8 ± 3,4	9,8 ± 1,6	3,7 ± 1,1*	0,008*
Cins (E/K)	28/27	16/16	16/16	7/6	5/5	>0,05
Boy (cm)	122,8 ± 19,6	123,9 ± 13,7	126 ± 20,1	132,3 ± 7,3	100 ± 9,0*	<0,001*
Kilo (kg)	26,3 ± 10,2	27,8 ± 6,6	27,9 ± 11,4	29,8 ± 5,5	16,8 ± 3,7*	<0,001*

Çalışma grubunun ilaç kullanım sonrası değerleri, ilaç kullanım öncesi ve kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında Ca-1 ve Ca-2 değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, çalışma grubu P-2 ve ilaç kullanım sonrası 25-(OH)D₃-2 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Bununla beraber, çalışma grubunun ilaç kullanım sonrası ALP-2, PTH ve osteokalsin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p<0,05 p=0,004, p<0,001). Çalışma

grubunun Kalsitriol İndeks-2 ve PTH İndeks-2 parametreleri hem ilk indeksleri ile hemde kontrol grubu Kalsitriol İndeks ve PTH İndeks'leri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Çalışma alt grupları da kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, P-2, 25-(OH)3-2 düzeyleri ve Kalsitriol İndeks-2 ve PTH İndeks-2 parametreleri anlamlı düşük, ALP-2, PTH-2 ve osteokalsin-2 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n:55)	Kontrol grubu (n:32)	Grup1 (n:32)	Grup2 (n:13)	Grup3 (n:10)	p
Ca-1 mmol/L	2,4±0,07		2,4 ± 0,0	2,4 ± 0,05	2,4±0,07	>0,05
Ca-2 mmol/L	2,3±0,08	2,4±0,08	2,4 ± 0,09	2,3 ± 0,06	2,4±0,06	>0,05
P-1 mmol/L	1,5±0,09		1,52 ± 0,1	1,6 ± 0,09	1,6±0,06	
P-2 mmol/L	1,4±0,2 *	1,6±0,06	1,52 ± 0,16	1,4 ± 0,2	1,4±0,2	<0,001
ALP-1 U/L	366,9±75,2		359 ± 7,8	369,4 ± 60,2	387,4±8,6	
ALP-2 U/L	540,5±162,1*	404,2±106,8	476,8 ± 141,5	595,9 ± 137,4	672,5±159,3	<0,05
Kal-indeks-1	13,5±2,8		13,2 ± 2,0	13,4 ± 1,6	14,6±1,2	
Kal-indeks-2	11,7±2,7 *	13,8±1,3	11,3 ± 2,6	10,9 ± 3,2	9,8±2,6	<0,001
PTH-indeks-1	10,4±2,4		10,6 ± 2,7	10,2 ± 2,0	10,2±2,0	
PTH-indeks-2	6,9±2,8 *	9,8±2,6	7,78 ± 3,04	5,78 ± 1,61	5,44±2,1	<0,001
PTH ng/ml-2	48,3±36,3*	40,6±13,1	37,3 ± 20,5	71,7 ± 60,3	40,6±13,1	0,004
25-OHD3 ng/ml-2	16,6±6,2*	42,2±7,8	17,1 ± 5,8	13,9 ± 6,5	18,6±6	<0,001
Osteokalsin ng/ml-2	46,3±36,3*	28,08±12,5	42,6 ± 13,3	45,12± 6,5	44±6,5	<0,001

Osteopenik olguların belirlenmesinde raşitizm evrelemesi kullanıldı. Bunun için önce kontrol grubunun ± SD aralığı bulundu ve çalışma grubundaki ilaç kullanım sonrası Ca, P, ALP ve PTH, 25-(OH)D₃, düzeyinin tamamı değerlendirmeye alındı. Tüm çalışma hastalarının laboratuvar değerlerine baktığımızda; tüm olgularda Ca normaldi, P düşüklüğü olguların %60'ında, ALP yüksekliği %36,4'ünde, PTH yüksekliği

%16,4'ünde, 25-OHD₃ düşüklüğü %94,5'inde, osteokalsin yüksekliği %10,9'unda, Kalsitriol İndeks düşüklüğü %40'ında ve PTH İndeks düşüklüğü %21,8'inde saptandı. Evre 1 ve 3'de hiçbir olgu saptanmazken Evre 2'de 8 (%14,5) olgu belirlendi. Bu olguların 2'si VPA, 4'ü CBZ ve 2'si FNB tedavisi almaktaydı. Bu 8 olgunun biyokimyasal parametreleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Evre 2 Raşitizimli (Osteopenik) olguların biyokimyasal değerleri

Olgu	Yaş	Ca-2	P-2	ALP-2	Kal-indeks-2	PTH-indeks-2	PTH-2	25-(OH)-D3-2	Osteokalsin-2
VPA-1	13	2,31	1,0	870	5,31	2,65	112	4,86	40
VPA-2	8	2,49	1,08	610	7,18	4,39	72,8	14,02	53,60
CMZ-1	13	2,41	1,32	773	10,08	4,11	156	5,66	100
CMZ-2	9	2,36	0,98	561	5,33	4,12	174	15,82	40
CMZ-3	10	2,33	1,16	633	7,3	4,27	187	21,28	62,80
CMZ-4	9	2,31	1,18	714	7,41	3,81	87,4	7,96	48,60
FNB-1	3	2,31	1,2	641	7,7	4,33	86,9	12,99	83,7
FNB-2	3	2,46	1,38	864	11,5	3,93	68,72	17,94	11

VPA: valproik asit, CMZ: karbamazepin, FNB: fenobarbital

P, ALP, PTH, 25-(OH)D₃, PTH İndeks, Kalsitriol İndeks, osteokalsin parametrelerinin osteopenik olguları belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri saptandı. PTH ve PTH İndeksinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif değerleri diğerlerine göre

yüksek bulundu. Kalsitriol indeksin duyarlılığı düşüktü. Bununla birlikte PTH İndeksi ile PTH, Kalsitriol İndeks ile 25-OHD₃ vitamini arasında değersel korelasyon kurulamadı (Tablo 4).

Tablo 4. Parametrelerin Evre 2 Raşitizm olgularını göstermedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri

	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif prediktif	Negatif prediktif
ALP	100	85	40	18
P	100	66	23	100
PTH *	100	98	100	88
25-OHD3	100	44	100	15
Kal-indeks	89	81	35	98
PTH-indeks *	100	95	67	100
Osteokalsin	50	87	77	50

*PTH İndeks ve PTH'nın tanıdaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değeri yüksek

Tartışma

Çocukluk yaş grubunun en önemli kronik hastalıklarından biri olan epilepsi, uzun süreli tedavi gerektirmektedir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların kemik mineral metabolizmasında yaptığı değişiklikleri gösteren birçok çalışma vardır (7,9,12).

Çalışmamızda demografik özellikler açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı halde Grup 3'deki olguların yaş, boy, ağırlık ortalamaları farklı bulundu. Bunun sebebi fenobarbitalin küçük yaş grubunda daha çok tercih edilen antiepileptik ilaç olmasıydı. Olguların ortalama ilaç kullanım süreleri her 3 grupta benzer olup, kan örnekleri 6-12 ay süre ile ilaç kullanan olgulardan alındı. Ortalama ilaç kullanım süresi 11,6 aydı. Farklı çalışmalarda 6 aydan uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımının kemik mineral değişikliklerinin ortaya çıkardığını göstermektedir (13).

Çalışmamızdaki hastalarda Ca normaldi, P düşüklüğü %60'ında, ALP yüksekliği %36,4'ünde, PTH yüksekliği %16,4'ünde, 25-OHD₃ düşüklüğü %94,5'inde, osteokalsin yüksekliği %10,9'unda, Kalsitriol İndeks düşüklüğü %40'ında ve PTH İndeks düşüklüğü %21,8'inde saptandı. Schmitt ve ark. (13) çalışmaların da fenobarbital veya fenitoin tedavisi alan hastalarda %29 hipokalsemi, %27 ALP yüksekliği saptamışlardır. Ülkemizde antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda yapılan bir çalışmada ise Ca, P, ALP ve PTH, 25-(OH)D₃ ve KMY da herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (14). Bunun nedenini de hastalar arasında güneşe maruz kalma, fiziksel aktivite ve diyet faktörlerinin standardizasyonunun olmaması olarak açıklamışlardır. Öner ve ark. (15) valproik asit alan hastalarda, Ca, P, ALP düzeylerini normal, osteokalsin düzeyini ise yüksek, KMY'nu ise düşük bulmuşlardır. 2019 da yapılan bir meta analizde yine valproik asitin, serum ALP ve PTH seviyesini arttırdığı, KMY'nu azalttığını, 25(OH)D₃ düzeyini düşürdüğünü gösterilmiştir (16).

Hassanen ve ark. (17) 6 aydan fazla tedavi gören çocuklarda kemik mineralizasyon durumunu etkilediğini, hem biyokimyasal belirteçlerin (Ca, P, ALP ve PTH) hem de KMY değiştiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda kemik dansitesi ölçümleri, evre 2 raşitizm bulguları gösteren 8 olguda yapılmış olup, referans değerlere göre normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bu sonuç kemik dansitesinin olgularımızda daha

ileri dönemlerde bozulduğu veya ortaya çıktığı anlamına gelebilir. Bu

yüzden de çalışmamızda raşitizmin laboratuvar bulgularını göstermeyen diğer hastalara kemik dansitesi ölçümleri yapılmamıştır.

Daha önce PTH İndeks ve Kalsitriol İndeksi; raşitizm ve renal yetmezlik sonrasında gelişen hiperparatiroidili hastalarda çalışılmış olup (18,19), antiepileptik tedavi alanlarda kullanımıyla ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Kokkenen ve ark. (18) PTH İndeksini raşitizimli olgularda kullanmış olup, raşitizmin ilerleyen dönemleriyle orantılı olarak PTH İndeksinde azalma görüldüğü ve bunun sekonder hiperparatiroidizmin bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Markested ve ark. (19) ise raşitizimli olgularda Kalsitriol İndeksinin, serum 25-(OH)D₃ vitamini hakkında bilgi verdiğini vurgulamışlardır. Vurgun ve ark. (20) raşitizm tanısı konan 51 çocukta PTH İndeksinde azalma ile sekonder hiperparatiroidizm ve Kalsitriol İndeksinde düşme ile 25-(OH)D₃ vitamini düzeylerinde azalma olduğunu dolaylı olarak göstermişlerdir. Çalışmamızda, olguların antiepileptik tedavi sonrası PTH İndeks ve Kalsitriol İndeksinin hem kontrol grubuyla hem de tedavi öncesindeki değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü. Ancak korelasyon testi yapıldığında PTH İndeksi ile PTH, Kalsitriol İndeksi ile 25-(OH)D₃ vitamini düzeyleri arasında korelasyon gösterilemedi. Buna rağmen PTH İndeks ve PTH'nın tanıdaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değeri yüksek bulundu. Buna ilişkin olarak PTH İndeksinin PTH düzeyini yansıtmadığı halde, osteopenik olguları değerlendirmede PTH ve PTH İndeksinin değerli bir parametre olduğu sonucuna vardık. Kemik mineral ölçümleri evre 2 raşitizm bulguları gösteren 8 olguda yapıldığında referans değerlere göre normal olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak valproik asit, karbamazepine, fenobarbital alan hastalarda kemik mineral metabolizması etkilenmekte, bu hastalarda biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Tanı ve takipte tüm parametrelerin birlikte kullanılması tanısal değeri arttırmaktadır. Bununla birlikte PTH ve PTH İndeksi raşitizm evrelemesine göre osteopenik olguları belirlemede kullanılacak değerli parametreler arasında yer alabilir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olgu sayımızı arttıramamış

olmamızdı. Diğer önemli kısıtlılığımız da çalışma hastalarından sadece ilaç kullanım sonrası 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin düzeylerini çalıştırıp kontrol grubu ile karşılaştırabilmemizdi. Bunun nedeni de hastanemizde bu parametrelerin çalışmamızı yaptığımız dönemde rutin olarak bakılmamasıydı. Çalışmamız için aldığımız kitler ile sadece çalışma grubumuzun ilaç kullanım sonrası kanlarından ve kontrol grubu hastalarının kanlarından 25(OH)D₃, PTH ve osteokalsin çalışabildik.

Etik onam: Bu çalışma Tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir (Tez numarası: 107964).

Yazar Katkıları:

Konsept: S.T.K., A.G.

Literatür Tarama: A.G.

Tasarım: S.T.K.

Veri toplama: A.G.

Analiz ve yorum: S.T.K., A.G.

Makale yazımı: A.G., S.T.K.

Eleştirel incelenmesi: S.T.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.







Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Behrman RE; Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 1993-2009.
- Dam M. Side-effects of drug treatment in epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl. 1988;117:34-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1988.tb08001.x. PMID: 2845702.
- Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG Jr. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. N Engl J Med. 1972 Nov 2;287(18):900-4. doi: 10.1056/NEJM197211022871803. PMID: 4561667.
- Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, Keränen T, Savolainen KE, Riekkinen P, Korhonen R. Carbamazepine and bone mineral metabolism. Acta Neurol Scand. 1984 Aug;70(2):77-80. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb00806.x. PMID: 6485747.
- Uçar B, Yakut A, Doğruel N, Bör Ö, Aydoğdu SD. Uzun süreli antikonvulsif ilaç kullanan epileptik çocuklarda rikets ve hipotiroidizm. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1998; 41: 473-483.
- Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. Clin Pediatr (Phila). 1999 Feb;38(2):93-8. doi: 10.1177/000992289903800205. PMID: 10047942.
- Tjellessen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsants. Acta Neurol Scand. 1982 Sep;66(3):335-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1982.tb06853.x. PMID: 6982586.
- Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. J Steroid Biochem Mol Biol. 1991 Oct;39(4A):479-85. doi: 10.1016/0960-0760(91)90241-v. PMID: 1654998.
- Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. J Pediatr. 1995 Aug;127(2):256-62. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70304-7. PMID: 7636651.
- Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. J Child Neurol. 2006 May;21(5):411-4. doi: 10.1177/08830738060210050101. PMID: 16901447.
- Oksel F, Akar O, Taneli B. Vitamin D-PTH Endokrin Aksı ve Kalsiyum, Fosfor, Alkalen Fosfataz İlişkisi. Ege Tıp Dergisi. 1997; 36(3-4): 105 - 108.
- Apak S. Pediatrik Epileptoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1986; 441-527.
- Schmitt BP, Nordlund DJ, Rodgers LA. Prevalence of hypocalcemia and elevated serum alkaline phosphatase in patients receiving chronic anticonvulsant therapy. J Fam Pract. 1984 Jun;18(6):873-7. PMID: 6726133.
- Serin HM, Koç ZP, Temelli B, Esen İ. The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine. Epilepsy Behav. 2015 Oct;51:221-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.06.025. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26298867.
- Oner N, Kaya M, Karasalihoğlu S, Karaca H, Celtik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. J Paediatr Child Health. 2004 Aug;40(8):470-3. doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00431.x. PMID: 15265190.
- Fan D, Miao J, Fan X, Wang Q, Sun M. Effects of valproic acid on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis. Seizure. 2019 Dec;73:56-63. doi: 10.1016/j.seizure.2019.10.017. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31756600.
- Hasaneen B, Elsayed RM, Salem N, Elsharkawy A, Tharwat N, Fathy K, El-Hawary A, Aboelenin HM. Bone Mineral Status in Children with Epilepsy: Biochemical and Radiologic Markers. J Pediatr Neurosci. 2017 Apr-Jun;12(2):138-143. doi: 10.4103/jpn.JPN_161_16. PMID: 28904570; PMCID: PMC5588637.
- Kokkonen J, Koivisto M, Kirkinen P. Seasonal variation in serum-25-OH-D3 in mothers and newborn infants in northern finland. Acta Paediatr Scand. 1983 Jan;72(1):93-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.1983.tb09670.x. PMID: 6858685.
- Markestad T, Halvorsen S, Halvorsen KS, Aksnes L, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. Acta Paediatr Scand. 1984 Mar;73(2):225-31. doi: 10.1111/j.1651-2227.1984.tb09933.x. PMID: 6331057.
- Vurgun N, Onağ A, Uyanık BS, Ece A, Taneli B. Vitamin D Eksikliğine Bağlı Rikets Olgularında Böbrek Tübül Fonksiyonları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996; 39(4): 687-696.

Plasenta Perkreatalı Hastalarda Sezaryen Sayısının Maternal ve Neonatal Mortalite ve Morbidite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship between the Number of Cesarean Sections and Maternal and Neonatal Mortality and Morbidity in Patients with Placenta Percreta

Mert Ulaş BARUT¹ , Esra TÜRK KEKLİK¹ , Rahime KADA DÜKEN² , Sibel SAK² 
Mehmet İNCEBİYİK² , Yusuf Ziya KIZILDEMİR² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Şanlıurfa Eyyübiye 800 Yataklı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu araştırma plasenta perkreatalı hastalarda sezaryen ile doğum sayısının natal ve postnatal mortalite ve morbiditeyle ilişkisinin retrospektif olarak karşılaştırılmasını incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışma Harran üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde Ocak 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında doğumu gerçekleştirilen 110 plasenta perkreatata hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların geçirilmiş sezaryen sayısına göre gruplandırılıp; gebelerin yaşı, doğum haftaları, prepartum ve postpartum kan transfüzyon ihtiyaçları, bebeklerinin 1. ve 5. dakika APGAR skorları, intraoperatif ve post op komplikasyonları, hastanede kalış süreleri ve peripartum invazyon durumuna göre koruyucu cerrahi/histerektomi yapıma durumları dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Sezaryen sayıları baz alınarak oluşturulan grupların geçirilmiş sezaryen sayısı arttıkça histerektomi olma durumları istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Fakat gruplar arasında yaş, doğum haftaları, prepartum ve postpartum kan transfüzyon ihtiyaçları, bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları, intraoperatif ve post op komplikasyonları ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç: Plasenta perkreatalı hastalarda geçirilmiş sezaryen sayısı arttıkça histerektomi olma insidansı artmaktadır. Bu durum hastaların morbiditesini artırmaktadır. Plasenta perkreatata tanısı konulduğunda optimal sonuç elde edebilmek için peripartum histerektomi ve uterin devaskülarizasyon manevraları konusunda deneyimli cerrahlara ihtiyaç vardır. Yeterli tecrübe ve donanıma sahip sağlık merkezlerinde multidisipliner yaklaşımlar hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Plasenta perkreatata, Geçirilmiş sezaryen öyküsü, Peripartum histerektomi

Abstract

Background: The aim of this study is to determine the level of attitudes of medical students towards scientific researches. In the study, it was also examined whether there was a significant difference between students' attitudes towards researches according to their gender and grade levels.

Materials and Methods: In this study, 110 placenta percreta patients who were delivered between January 2021 and January 2022 in the gynecology and obstetrics clinic of Harran University were included in the study. The patients were grouped according to the number of previous cesarean sections; Pregnant women's age, weeks of delivery, prepartum and postpartum blood transfusion needs, 1st and 5th minute APGAR scores of their babies, intraoperative and postoperative complications, length of hospital stay, and peripartum invasion status according to the status of performing preventive surgery/hysterectomy were retrospectively analyzed from the file records.

Results: As the number of previous cesarean section increased, the hysterectomy status of the groups formed based on the number of cesarean sections was found to be statistically significant.

However, it was determined that there was no significant difference between the groups in terms of age, weeks of birth, prepartum and postpartum blood transfusion needs, 1st and 5th minute APGAR scores of infants, intraoperative and postoperative complications, and hospital stay.

Conclusions: The incidence of hysterectomy increases as the number of previous cesarean sections increases in patients with placenta percreta. This situation increases the morbidity of the patients. Surgeons experienced in peripartum hysterectomy and uterine devascularization maneuvers are needed to achieve optimal results when the diagnosis of placenta percreta is made

Key Words: Placenta percreta, Previous cesarean section, Peripartum hysterectomy

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Rahime KADA DÜKEN
Şanlıurfa Eyyübiye 800 Yataklı Eğitim
Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa,
TÜRKİYE

E-mail: rahimekada@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 25.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1371454

Giriş

Plasental invazyon anomalisi üç farklı durumda sınıflandırılabilir: plasenta dokusunun miyometriyumun yüzeyini invaze ettiği plasenta akreata; Plasental villusların miyometriyumun daha derinlerine invaze ettiği plasenta inkreta ve koryonik villusların uterus serozasından geçerek mesane gibi çevredeki organları invaze edebildiği plasenta perkreta (PP)dir. Plasenta perkreatanın varlığı majör gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (1). Plasental invazyon anomalisi insidansı 540'ta 1 ile 93.000 doğumda 1 arasında değişmektedir (2). Plasenta invazyon anomalilerinde, antepartum tanı konulması prognozu etkileyen en önemli faktördür (3). Tanı; klinik ve ultrasonografi inceleme ile yapılır. Plasental invazyon anomalilerinin tanısını koymak için renkli doppler sonografi, transabdominal ve transvajinal ultrasonografi yer almaktadır. Ultrasonografide mesane ile uterus serozası arasındaki hiperekojenitenin incelenmesi, plasentada akım gösteren lakünler, retroplasental myometriyumun hipoekoik zonunun kaybının olması tanıda yardımcı olabilir (4, 5). Plasental invazyon anomalileri tanısında ultrasonun duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %97 olarak bildirilmiştir (6). En karakteristik klinik bulgu; genellikle gebeliğin ikinci yarısında görülen, çoğu kez tekrarlayıcı nitelikte olan ağrısız, spontan vajinal kanamadır (7).

Sezaryen ile doğumun sayısı son on yılda hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu artış hem primer sezaryen doğum sıklığının artmasına ve sezaryen doğumdan sonra vajinal doğum olasılığının azalmasına neden olmaktadır.

Plasenta perkreatanın en önemli risk faktörü hastanın geçirilmiş uterin cerrahi (sezaryen, myomektomi) öyküsüdür (8). Tekrarlayan sezaryenlerden sonra uterus insizyon yüzey alanı artar. Buna bağlı olarak o bölgeye embriyoların implantasyon ihtimali artar (9). Bu durum plasentanın normal migrasyonunu engelleyerek yetersiz ya da uygun olmayan plasenta invazyonuna neden olabilir (10). Anormal invazyon gösteren plasenta, obstetrik kanama ve doğum sonrası histerektominin en önemli nedenlerinden biri olmakta ve maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (11).

Materyal ve Metod

Bu çalışma Harran Üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde Ocak 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında doğumu gerçekleştirilen 110 plasenta perkreata hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, doğum haftaları, prepartum ve postpartum kan transfüzyon ihtiyaçları, bebeklerinin 1. ve 5. dakika APGAR skorları (ten rengi, kalp hızı, solunum hızı, refleksler ve kas tonusu), intraop ve postop komplikasyonları, hastanede kalış süreleri ve peripartum invazyon durumuna göre koruyucu cerrahi/histerektomi yapılma durumları dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi.

Sezaryen öyküsü olan ve yapılan ultrason muayenesinde plasenta previa tanısı alan hastalar incelenmiş olup, hastalar sezaryen sayılarına göre; 1 ve 2 sezaryenli(CS), 3 ve 4 sezaryenli ve 5 üstü mükerrer sezaryenli olmak üzere 3 ayrı gruba ayrıldı. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı.

Araştırmaya dahil edilecek ve dışlanacak bireyler aşağıdaki kriterleri içermektedir.

Dahil olma kriterleri

- Ultrason değerlendirmelerinde plasenta previa tanısı alan gebeler
- En az bir sezaryen öyküsü olan tekil gebelikler

Dışlama kriterleri

- Geçirilmiş ek batın cerrahisi olan gebeler
- Diyabet hastalığına sahip olma
- Kronik hipertansiyonu olan ve preeklamsi hastalar
- Kalp, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
- Koagülasyon bozukluğu olan (hemofili, trombositopeni)

Bu araştırma Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan ve İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından MART 2022 tarih ve HRU/22.06.26 sayılı karar ile etik izin alınmıştır.Helsinki Deklarasyonu'na göre yürütülmüştür.Hastalardan elde edilen sonuçların herhangi bir kişi, kurum ve şirket ile paylaşılacağı ve gizlilik ilkesine uyulacağına dair hastalara bilgi verilmiştir.

Veri Analizi

Verilerin analizinde SPSS 20,0 paket programı kullanıldı. Toplanan verilerin aritmetik ortalaması ve standart sapma değerleri hesaplandı. Verilerini normal dağılıma uygunlukları Kolmogorow Smirnow testi kullanılarak yapıldı. Verilen % değerlerin karşılaştırılmasında deskriptif istatistik yöntemi kullanıldı. Gruplara göre normal dağılım gösteren değişkenlerin analizi One-Way ANOVA testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu araştırma randomize olarak seçilen tüm gebelerin yaş ortalaması 32.76 ± 5.83 , gravite ortalamasının 4 , parite ortalaması 3 ve yaşayan sayısının 2 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırmaya Katılan Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik Özellikler (n=110)	Median (Min-Max)
Yaş(yıl)	33 (24-41)
Gravide	4 (2-7)
Parite	3 (2-6)
Yaşayan	2 (1-5)

Mean: ortalama SD: Standart sapma

Tablo 2.'de araştırma grupların hospitalizasyon süresi verilmiştir $p: 0,562$ olduğundan gruplar arasında hospitalizasyon süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm gebelerin operasyona alınma esnasında gebelik haftaları verilmiş olup p değeri 0.888 bulunmuştur. Gruplar arasında gebelik haftaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Hospitalizasyon süresi, Gebelik Haftası ve Yenidoğan APGAR skorları

	1-2 sezaryenli grup(n=46) Mean±SD	3-4 sezaryenli grup(n=53) Mean±SD	5ve üstü sezaryenli grup(n=11) Mean±SD	P
Hospitalizasyon süresi (Gün)	4,41±1,97	4,64±2,18	4,00±1,26	0,562
Gebelik Haftası	34,89±1,49	35,02±2,05	34,45±2,88	0,888

Post op yeni doğan APGAR skorları karşılaştırıldığında ise gruplar 1.dakikadaki APGAR skorları p değeri 0,789 ve gruplar 5.dakikadaki APGAR skorları p değeri 0,771 tespit

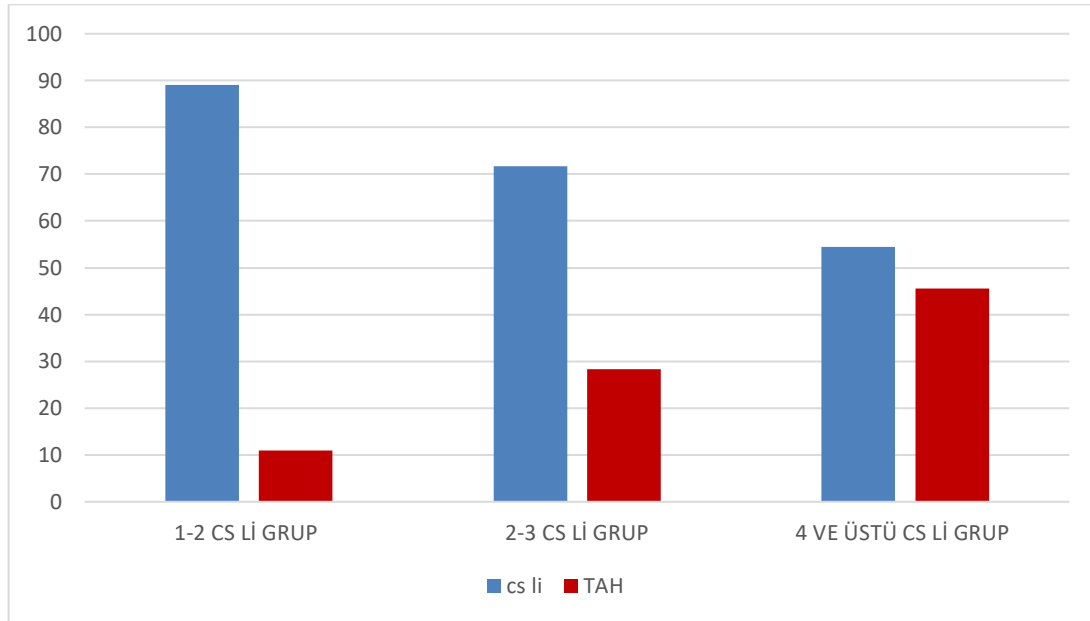
edilmiş olup ve gruplar arasında APGAR 1dk ve 5dk skorları arasında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara Göre Yenidoğanın APGAR Skorları

	1-2 sezaryana sahip grup(n=46) Median (Min-Max)	3-4 sezaryana sahip grup(n=53) Median (Min-Max)	5ve üstü sezaryana sahip grup(n=11) Median (Min-Max)	P
Yenidoğan APGAR 1.DK	6 (4-9)	6(4-8)	6 (4-9)	0,789
Yenidoğan APGAR 5.DK	7 (5-9)	7 (4-8)	7 (5-9)	0,771

Grafik 1' de hastalar uterus koruyucu cerrahi ve histerektomi olarak iki ayrı operasyon açısından değerlendirildiğinde, sezaryen sayısı 1-2 olanların 41 tanesi (%89.1) sezaryen olmuş ve 5 tanesi (%10.9) histerektomi olmuştur. Sezaryen sayısı 3-4 olanların 38 tanesi (%71.7) sezaryen olmuş ve 15 tanesi (%28.3) histerektomi olmuştur. Sezaryen sayısı 5 ve üstü

olanların 6 tanesi (%54.5) sezaryen olmuş ve 5 tanesi (%45.5) histerektomi olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. (p=0.02). Bu sonuç bize yüksek peripartum histerektomi oranlarının, geçirilmiş sezaryen sayısı ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

**Grafik 1.** Grupların Operasyon Şeklinin Oranı (Total Abdominal Histerektomi (TAH) ve sezaryen)

Verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare test (χ^2) kullanılmıştır.

Tablo 4.' de operasyon öncesinde ve operasyon esnasında yaşanan kan kaybına bağlı olarak, hastaların bir kısmına intraop ve/veya postop kan transfüzyonu (eritrosit süspansiyonu ve/veya taze donmuş plazma) yapılmıştır. Hastalar üç ayrı grup olarak değerlendirildiğinde ise; C/S sayısı 1-2 olanların 30 tanesine (%65.2) kan transfüzyonu yapılırken, 16 tanesine (%34.8) kan transfüzyonu yapılmadı.

C/S sayısı 3-4 olanların 33 tanesine (%62.3) kan transfüzyonu yapılırken, 20 tanesine (%37.7) kan transfüzyonu yapılmadı. C/S sayısı 5 ve üstü olanların 6 tanesine (%54.5) kan transfüzyonu yapılırken, 5 tanesine (%45.5) kan transfüzyonu yapılmadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0.80)

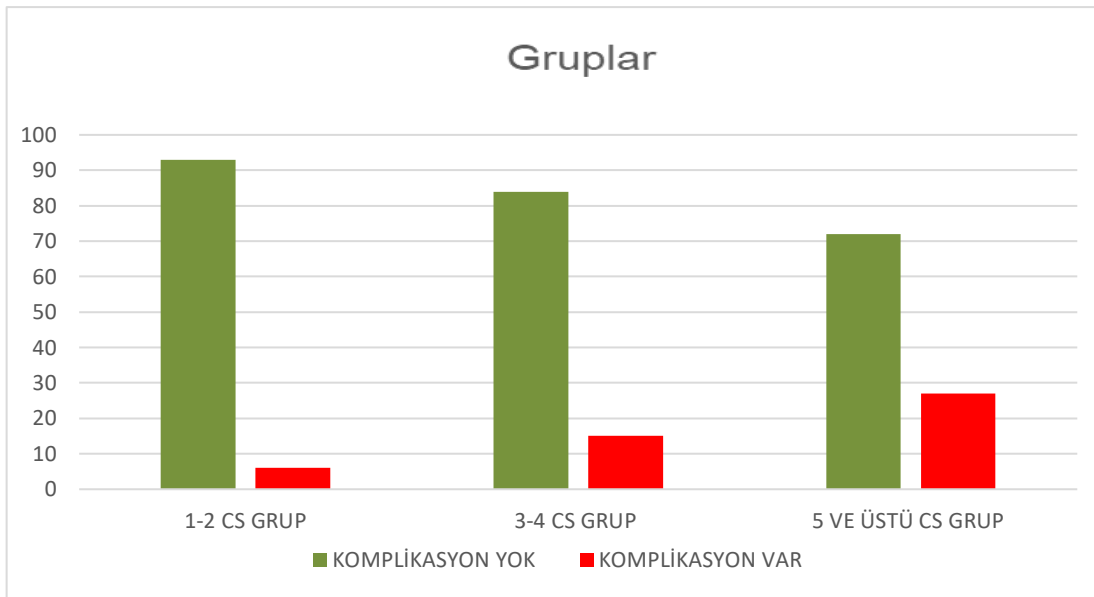
Tablo 4. Grupların Kan Transfüzyon Sayıları ve Oranları

	1-2 sezaryenli grup (n=46)	3-4 sezaryenli grup(n=46)	5ve üstü sezaryenli grup(n=46)	Toplam n=130
Kan Transfüzyon Yapılmamış	16 (34.8)	20 (%37,7)	5 (%45,5)	41 (%37,3)
Kan Transfüzyon yapılmış	30 (%65,2)	33 kişi (%62,3)	6 (%54,5)	69 (%62,7)

() yüzdeleri göstermektedir.

Grafik 2.' de C/S sayısı 1-2 olan gruptaki hastaların 43 tanesinde (%93.5) herhangi bir komplikasyon gelişmez iken 3 tanesinde (%6.5) komplikasyon gelişmiştir. C/S sayısı 3-4 olan gruptaki hastaların 45 tanesinde (%84,9) herhangi bir komplikasyon gelişmezken 8 tanesinde (%15,1) komplikasyon gelişmiştir. C/S sayısı 5 ve üstü olan gruptaki has-

taların 8 tanesinde (%72,7) herhangi bir komplikasyon gelişmez iken 2 tanesinde (%27,2) komplikasyon gelişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0.04). Maternal komplikasyonlar ise mesane/barsak yaralanması ve postop ileus tablosu olarak değerlendirilmiştir.

**Grafik 2.** Grupların Komplikasyon Yüzdeleri

Verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare test (χ^2) kullanılmıştır.

Tartışma

Bu araştırma plasenta perkreatalı hastalarda sezaryen ile doğum sayısının natal ve postnatal mortalite ve morbiditeyle ilişkisinin retrospektif karşılaştırılmasını incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda plasenta perkrate olan hastaların geçirilmiş sezaryen sayısı arttıkça histerektomi ihtimalleri ve komplikasyon oranlarının arttığını tespit ettik. Plasental invazyon anomalileri özellikle maternal kanama nedeni ile günümüzde neonatal ve maternal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır (12). Bu çalışmamızda hastalar sezaryen sayılarına göre gruplar karşılaştırılmış sezaryen sayısı arttıkça peripartum histerektomi oranları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (13). Çalışmamızı destekleyecek şekilde, De Mucio ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış olduğu sistematik ve meta-analizde çalışmada geçirilmiş sezaryen sayısı arttıkça plasenta perkrate olma riski artmakta ve yine sezaryen sayısı arttıkça hastaların histerektomi olma ihtimali artmaktadır (14). Tekrarlanan sezaryen doğumlarından sonra alt uterin segmentin aşırı diferansiyel gelişimi, plasentanın anormal implantasyonundan sorumlu olabilir (15).

Sholapurkar ve arkadaşların yayınladığı çalışmada bunun, plasentanın kötü iyileşmiş miyometriyal alanın belirgin bir şekilde invaze olmasından kaynaklandığı öne sürmektedir. Plasenta perkrate ve histerektomi de dahil olmak üzere her ilave sezaryen doğumunda annenin morbiditesi artmaktadır (16).

Plasental invazyon anomalisi öntanısı konulduğunda hastalara, kan transfüzyon gereksinimi, yoğun bakım ünitesinde takibin gerektiği ve peripartum histerektomi olma ihtimallerinin yüksek olduğu bilgisi mutlaka verilmelidir. Plasenta perkrate olan maternal morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan tüm hastalar üçüncü basamak referans bir hastanede multidisipliner deneyimli bir ekip tarafından opere edilmelidir. Plasenta perkrate hastalarımız yarısından fazlasının kan transfüzyon ihtiyacı olmuştur. Fakat kan transfüzyon ihtiyacı geçirilmiş sezaryen sayısı ile ilişki bulanmamıştır. Shinker SA ve arkadaşlarının yapmış olduğu toplum temelli bir çalışmada, plasenta perkrate hastalarına konser-

vatif (rahim koruyucu) cerrahilerde kan tansfüzyon ihtiyacının histerektomi olan hastalara oranla azalmakta olduğu vurgulanmaktadır (17).

Hastalarda doğum öncesi uterus rüptürü, vajinal kanama gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden doğumun erken planlanması önemlidir. Stabil (kanama veya erken doğum olmayan) hastalar için, Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji 34+0 ile 35+6 gebelik haftaları arasında planlı doğum yapılmasını önermektedir (18). Plasenta perkreatanın neden olduğu prematürite ve prematüriteye bağlı sorunlar, yenidoğanda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (19).

Tüm vakalarımız deneyimli cerrahlar tarafından opere edilmiştir. Operasyon sırasında mesanenin uterustan diseksiyonu titizlikle sağlanmasına rağmen plasentanın mesaneye invazyonu nedeniyle mesane yaralanmaları olmuştur. Tüm mesane yaralanmaları intraoperatif olarak tespit edilmiş ve onarılmıştır. Bu çalışmamızda geçirilmiş sezaryen sayısı arttıkça hastalarda komplikasyon oranı artışı görülmüştür. Çalışmamızı destekleyecek şekilde Lior friediriche ve arkadaşlarının İsrail’de retrospektif olarak 312 kadın ile yapmış olduğu çalışmada; önceki sezaryen doğumlarının sayısı ve plasenta perkreta açısından şüpheli preoperatif sonogramın intraoperatif mesane yaralanması için bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur (20).

Ülkemizde kaba doğum hızının en yüksek olduğu il olarak kabul edilen Şanlıurfa’da spontan vajinal doğumun yanı sıra sezaryen oranları da yüksek olup plasenta invazyon anomalilerine sık rastlanmaktadır (21). Bu araştırma retrospektif olarak bir yıl içinde hastaneye başvuran 110 hastanın verisini içermektedir.

Çalışmamızın güçlü yanı; Vaka sayısının yüksek olması ve bu çalışmada analiz edilen veriler güçlü bir ağı ve veri tabanına sahip olan üçüncü basamak hastaneden elde edilmiş olmasıdır. Zayıf yanları ise tek bir üçüncü basamak hastanede elde edilen verilerin retrospektif olarak değerlendirildiği tek merkezli bir pilot çalışmadır.

Sonuç

Plasenta perkreatalı hastalarda geçirilmiş sezaryen sayısı arttıkça hastaların histerektomi sıklığı ve komplikasyon oranları artmaktadır. Bu durum gebelerin ve neonatal bebeklerin morbidite ve mortalitesini artırmaktadır.

Sonuçlar olarak; doğum öncesi plasenta perkreatası tanısı konulduğunda optimal sonuç elde edebilmek için doğum zamanı, yeri ve şeklinin uygun şekilde planlanması önerilmektedir. Peripartum histerektomi ve uterin devaskularizasyon manevraları konusunda deneyimli cerrahlara ihtiyaç duyulmasının yanı sıra tecrübeli anestezi uzmanlarına ve yeterli miktarda kan ürünleri temin edileceği yüksek donanıma sahip sağlık merkezlerinde multidisipliner yaklaşımlar hayati öneme sahiptir.

Etik onam: Bu araştırma Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan ve İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından MART 2022 tarih ve HRU/22.06.26 sayılı karar ile etik izin alınmıştır.Helsinki Deklarasyonu’na göre yürütülmüştür.

Yazar Katkıları:

Konsept: E.T.K., M.U.B., R.K.D, S.S.

Literatür Tarama: E.T.K., M.U.B., R.K.D, S.S.

Tasarım: E.T.K., M.U.B., R.K.D, S.S.

Veri toplama: E.T.K., M.U.B., R.K.D, S.S.

Analiz ve yorum: E.T.K., M.U.B., R.K.D, S.S., M.İ., R.K.D., Y.Z.K.

Makale yazımı: E.T.K., M.U.B., R.K.D, S.S., M.İ., R.K.D., Y.Z.K.

Eleştirel incelenmesi: E.T.K., M.U.B., R.K.D, S.S., M.İ., R.K.D., Y.Z.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.








Kaynaklar

1. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS one*. 2012; 7(12): e52893.
2. Heena AB, Kumari G. Retrospective study of placenta accreta, placenta increta and placenta percreta in Peripartum hysterectomy specimens. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2020; 63(5): 87.
3. Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42(2): 381-402
4. Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2003; 13(3): 175-190.
5. Tuzovic L, Djelmis J, Ilijic M. Obstetric risk factors associated with placenta previa development: Case-control study. *CMJ* 2003; 44(6): 728-733.
6. D'Antonio F, Bhide A. Ultrasound in placental disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(3): 429-442
7. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(1): 47-51.
8. Stotler B, Padmanabhan A, Devine P, Wright J, Spitalnik SL, Schwartz J. Transfusion requirements in obstetric patients with placenta accreta. *Transfusion*. 2011; 51: 26-27.
9. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. Alt uterin segment sezaryen skarına implante edilen gebeliklerin ilk trimester teşhisi ve yönetimi. *Ultrason Obstet Gynecol*. 2003; 21: 220 - 227.
10. Mirkovic LJ, Janjic T, Sparic R, Ravlic U, Raslic Z. Placenta accreta: incidence and risk factors. *J Perinat Med* 2013; 41(Suppl 1): 1196.
11. Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. The morbidly adherent placenta: an overview of management options. *Acta Obstet Gynecol* 2010; 89(9): 1126-1133.
12. Marcellin L, Delorme P, Bonnet MP, Grange G, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F. Placenta Percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2019; 39(2): 94-96.
13. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos JF. Placenta accreta diagnosis and management expert consensus panel. figo consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: epidemiology. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140(3): 265-273.

14. De Mucio B, Serruya S, Aleman A, Castellano G, Sosa CG. A systematic review and meta-analysis of cesarean delivery and other uterine surgery as risk factors for placenta accreta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019; 147(3): 281-291.
15. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, & Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
16. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Plasenta akreata: risk faktörleri, perinatal sonuçlar ve sonraki doğumların sonuçları. *Ben J Obstet Gynecol*. 2013; 208: 219.e1 – 219.e7.
17. Salmanian B, Einerson BD, Carusi DA, Shainker SA, Nieto-Calvache AJ, Shrivastava VK, Subramaniam A, Zuckerwise LC, Lyell DJ, Khandelwal M, Fitzgerald GD, Hessami K, Fox KA, Silver RM, Shamshirsaz AA. Timing of delivery for placenta accreta spectrum: the Pan-American Society for the Placenta Accreta Spectrum experience. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2022; 4(6): 1007.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e259.
19. Nørgaard LN, Pinborg A, Lidegaard Ø, Bergholt T. A Danish national cohort study on neonatal outcome in singleton pregnancies with placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(5): 546-551.
20. Friedrich L, Mor N, Weissmann-Brenner A, Kassif E, Friedrich SN, Weissbach T, Castel E, Levin G, Meyer R. Risk factors for bladder injury during placenta accreta spectrum surgery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023; 161(3): 911-919.
21. TSB-Türkiye Sağlık Bakanlığı-<https://www.saglik.gov.tr/>. Erişim Tarihi:26.08.23

Effect of Kefir Consumption on Lipid Metabolism and Adipokine Hormones in BALB/C Mice Fed A High-Fat Diet

Yüksek Yağlı Bir Diyetle Beslenen BALB/C Farelerde Kefir Tüketiminin Lipid Metabolizması ve Adipokin Hormonlar Üzerine Etkileri

Seren ORHAN¹ , Hülya ÇIÇEK¹ , Mustafa ÖRKMEZ¹ , Mehmet Akif BOZDAYI¹ 
Efsane YAVUZ¹ , Davut Sinan KAPLAN² , Ahmet Sarper BOZKURT² 

¹Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Gaziantep, TÜRKİYE

²Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Gaziantep, TÜRKİYE

Abstract

Background: The imbalance in pro-inflammatory and anti-inflammatory hormones secreted by the increase in fat tissue causes chronic inflammation in the fat tissue. It is thought that this chronic inflammation causes metabolic complications resulting from obesity. Kefir is a type of probiotic that has recently attracted attention in the fight against obesity. This study aimed to examine the effects of kefir consumption on lipid profile and Adiponectin, Leptin, Resistin and Irisin/FNDC5 in the high fat diet fed BALB/C mouse model.

Materials and Methods: BALB/C strain male mice were divided into three groups: control group (n = 10), high fat diet (HFD) (n = 10) and HFD + Kefir (n = 10). Mice were fed specific dietary patterns for eight weeks. The control group was given standard pellet feed. The HFD group was given a high-fat diet containing 52% fat. In addition to the high-fat feed, 15 ml/kg kefir was given to the HFD+Kefir group via oral gavage. Lipid profile was measured on an autoanalyzer using commercial kits. Leptin, Adiponectin, Resistin and Irisin/FNDC5 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercially available kits.

Results: As a result of the experiment, there was no difference between the live weight gains of the groups. Epididymal fat weights in the HFD and HFD+Kefir groups were found to be statistically significantly higher than the control group. There was no significant difference between the epididymal fat weights of the HFD and HFD+Kefir groups. HDL Cholesterol (HDL-C), LDL Cholesterol (LDL-C) values in the HFD and HFD+Kefir groups were found to be statistically significantly higher than the control group. No statistically significant difference was detected between the HFD+Kefir group and the HFD group in terms of HDL-C, LDL-C values. There was no difference between groups in triglyceride values. Adiponectin and Irisin/FNDC5 values of the HFD+Kefir group were found to be statistically significantly lower than the other groups. There was no statistically significant difference between the control group and the HFD group in terms of Adiponectin and Irisin/FNDC5 values. There was no significant difference between the groups in Leptin and Resistin values.

Conclusions: It was thought that kefir may have metabolic effects through adipokines in the high-fat diet nutrition model, and it would be useful to support this with human studies.

Key Words: High fat diet, Probiotic, Kefir, Adipokines

Öz

Amaç: Yağ dokusunun artmasıyla salgılanan proinflatuvar ve antiinflatuvar hormonlardaki dengesizliğin, yağ dokusunda kronik inflamasyona neden olduğu, bunun da obeziteye bağlı metabolik komplikasyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Kefir son zamanlarda obeziteyle mücadelede dikkat çeken bir probiyotik türüdür. Bu çalışma, yüksek yağlı diyetle beslenen BALB/C fare modelinde kefir tüketiminin lipid profili ve Adiponektin, Leptin, Resistin ve Irisin/FNDC5 üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladı.

Materyal ve Metod: BALB/C suşu erkek fareler; kontrol grubu (n=10), yüksek yağlı diyet (YYD) (n=10) ve YYD+Kefir (n=10) olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Fareler sekiz hafta boyunca belirli diyet kalıplarıyla beslendi. Kontrol grubuna standart pelet yem verildi. YYD grubuna %52 yağ içeren yüksek yağlı bir diyet verildi. YYD+Kefir grubuna yüksek yağlı yem yanı sıra 15 ml/kg kefir oral gavaj yoluyla verildi. Lipid profili, ticari kitler kullanılarak bir otoanalizörde ölçüldü. Leptin, Adiponektin, Resistin ve Irisin/FNDC5 seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA) ile ölçüldü.

Bulgular: Deney sonucunda grupların canlı ağırlık artışları arasında fark saptanmadı. YYD ve YYD+Kefir gruplarında epididimal yağ ağırlıkları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. YYD ve YYD+Kefir gruplarının epididimal yağ ağırlıkları arasında anlamlı fark yoktu. YYD ve YYD+Kefir gruplarında HDL Kolesterol (HDL-K), LDL Kolesterol (LDL-K), değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. YYD+Kefir grubu ile YYD grubu arasında HDL-K, LDL-K değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Trigliserit değerlerinde gruplar arasında fark yoktu. YYD+Kefir grubunun Adiponektin ve Irisin/FNDC5 değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Kontrol grubu ile YYD grubu arasında Adiponektin ve Irisin/FNDC5 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Leptin ve Resistin değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Yüksek yağlı diyet ile beslenme modelinde kefir tüketiminin adipokinler aracılığıyla metabolik etkilere sahip olabileceği ve bunun insan çalışmaları ile desteklenmesinin faydalı olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Yüksek yağlı diyet, Probiyotik, Kefir, Adipokinler

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Seren ORHAN

Gaziantep University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Biochemistry, Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: serenkaleti@live.com

Received / Geliş tarihi: 04.10.2023

Accepted / Kabul tarihi: 26.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1371056

This article was produced from thesis number 710565 at the National Thesis Center in 2022.

Introduction

Although the main function of adipose tissue is energy storage, it also secretes large amounts of hormones called adipokines (1). Adipokines secreted by white adipose tissue are involved in a wide variety of metabolic processes, including glucose and lipid metabolism, eating behavior and regulation of energy intake (2). Intestinal microbiota has been found to be associated with the pathogenesis of some metabolic diseases. Regulation of the intestinal microbiome is applied as a useful treatment in the treatment of these diseases. Probiotics are microorganisms that regulate and improve the microbial balance in the intestine with regular use intestinal microbiota has been found to be associated with the pathogenesis of some metabolic diseases (3). Studies in animal models and humans have shown that probiotics have beneficial effects on obesity and its complications (4). Kefir is a drinkable type of probiotic obtained by fermentation of milk (5). Studies have shown that kefir has many cancer-preventing, immune-regulating and improving effects on lipid metabolism. However, the effects of kefir on lipid metabolism and obesity and the mechanisms through which these effects occur are still a matter of curiosity (6). This study was planned to determine the effects of kefir on lipid parameters (LDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglyceride) and Adiponectin, Leptin, Resistin and Irisin/FNDC5 in a mouse model fed with a high-fat diet.

Materials and Methods

This study was approved at the Gaziantep University Experimental Animals Local Ethics Committee meeting held on 25.12.2019 with decision number 2019/45. Additionally, this study was supported by Gaziantep University Scientific Research Projects Management.

In this study, BALB/C male mice obtained from Gaziantep University Experimental Animal Research Center were used. Mice were fed for 12 hours during the day and 12 hours at night in an environment with 23°C room temperature and 50-60% relative humidity. Mice were randomly divided into three groups and fed with the following dietary patterns for eight weeks (56 days).

Standard diet (control) group (n=10): Healthy mice fed with standard pellet feed and water ad libitum were given 15ml/kg of water by oral gavage.

High-fat diet group (HFD) (n=10): Prepared HFD and water were given ad libitum. Water was given by oral gavage at 15ml/kg.

Kefir + High fat diet group (Kefir+HFD) (n=10): 15ml/kg kefir prepared daily was given via oral gavage to mice fed with HFD ad libitum.

High Fat Diet (HFD)

Standard pellet feed was purchased from a specialized commercial feed manufacturer. In standard pellet feed, 14% of the energy is obtained from fats, 59% from carbohydrates

and 27% from protein. A high-fat diet was prepared by the researcher by adding 40 g of butter to 100 g of standard pellet feed (7). The result of the analysis of the high-fat diet is as follows: Carbohydrate 21.91 g/100 g, protein 8.35 g/100 g, fat 52.01 g/100 g, energy 589.37 kcal/100 g, moisture 11.27 g/100 g and ash content 6.46 g/100 g. In the high-fat diet used in our study, 80% of the energy is obtained from fats, 14% from carbohydrates and 5% from protein.

Preparation of Kefir

A total of 100 g of live kefir grains were used to ferment one liter of pasteurized milk. Milk and kefir grains were cultured in a glass container in a dark environment at 25 °C for 24 hours. Kefir grains were obtained from Danem Milk and Dairy Products (Isparta, Turkey). After 24 hours, the cultured milk was filtered through a sterile plastic strainer. Kefir milk was prepared daily throughout the experimental period. Lactic acid bacteria, molds and yeasts in the prepared kefir milk are counted and listed in the Table 1.

Table 1. Counting of microorganisms in kefir milk

Microorganism	Quantity
Total Lactic Acid Bacteria count	1.4x10 ⁶ (kob/mL)
Total Aerobic Mesophilic Bacteria Count	1.15x10 ⁸ (kob/mL)
Total Yeast and Mold Count	1.9x10 ⁸ (kob/mL)
Total Coliform count	not found

Measuring Body Weight and Visceral Fat Weight

Feeds were prepared daily. All mice were weighed manually at the same time on the same day every week. To determine the visceral fat weight, epididymal visceral adipose tissues were removed from the anterior, lateral and dorsolateral parts of the prostate of the mice after euthanasia and their weights were weighed using a precision scale.

Biochemical Parameters

At the end of the experiment, male BALB/C mice were anesthetized intraperitoneally with 60 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine, and blood samples were taken intracardiacly and transferred to yellow-capped biochemistry tubes. After 30 minutes, blood samples were centrifuged (4000 rpm, 10 minutes). Serum samples were stored in Eppendorf tubes at -80 °C. LDL Cholesterol (LDL-C), HDL Cholesterol (HDL-C) and Triglyceride levels were measured on the Beckman Coulter AU5800 (Japan) autoanalyzer using Beckman Coulter commercial kits (Ireland). The method uses an enzymatic method to measure. Leptin, Adiponectin, Resistin, Irisin\FNDC5 levels of serum samples were measured by enzyme-linked immunosorbent measurement (ELISA) method using a commercially available kit (USCN, China).

Statistical Method

The suitability of the data for normal distribution was determined by the Shapiro Wilk test. One-way ANOVA and LSD multiple comparison tests were used to compare normally distributed numerical variables in three groups, and Kruskal Wallis and Dunn multiple comparison tests were used for non-normally distributed characteristics. Mean median and standard deviation values were given as descriptive statistics. Analyzes were performed with the help of the SPSS statistical software package (version 24.0 for Windows, SPSS Inc., USA) and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

There was no statistically significant difference between the last week average weights of the groups and the average weight gains of the groups ($p > 0.05$) (Table 2). A significant difference was found between the epididymal fat weights of the groups ($p = 0.001$). Epididymal fat weights of the HFD group and HFD+Kefir group were found to be significantly higher than the control group. There was no significant difference between the epididymal fat weights of the HFD and HFD+Kefir groups ($p > 0.05$) (Figure 1).

Table 2. Comparison of weights and weight changes between groups

Variables	Control (n=9)	HFD (n=9)	HFD+Kefir (n=10)	p
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	
Week 1 weight (gr)	24,88 ± 4,22	29,56 ± 3,24	24,3 ± 2,11	0,003
Week 9 weight (gr)	28,38 ± 2,56	31 ± 3,67	28,7 ± 2,63	0,155
Week 1-9 weight change (gr)	3,5 ± 3,85	1,44 ± 4,56	4,4 ± 3,6	0,284

HFD: High Fat Diet, SD: Standard Deviation, $p < 0.05$.

A statistically significant difference was found between the groups in HDL-C, LDL-C values ($p = 0.001$). There was no statistical difference between the groups in triglyceride values ($p > 0.05$). HDL-C and LDL-C values were found to be higher in the HFD and HFD+Kefir groups than in the control group, and there was no difference between the HFD+Kefir group and the HFD group (Figure 2, Figure 3, Figure 4). There was no

statistically significant difference between the groups in Leptin and Resistin values ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between the groups in Adiponectin and Irisin/FNDC5 values ($p = 0.001$). Adiponectin and Irisin/FNDC5 values of the HFD+Kefir group were found to be lower than the other groups. There was no difference between the control group and the HFD group ($p > 0.05$) (Table 3).

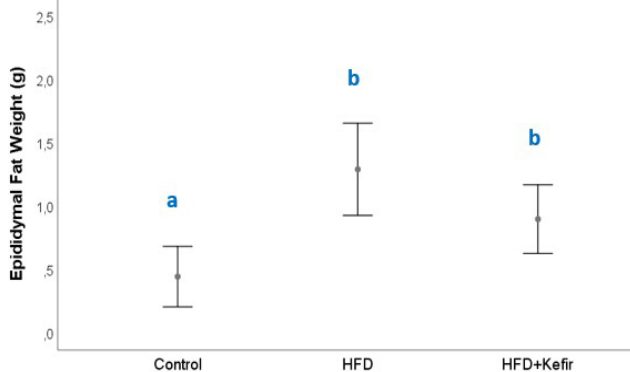


Figure 1. Comparison of the epididymal fat weights between groups. Different superscript letters between bars indicate significant difference ($p < 0.05$).

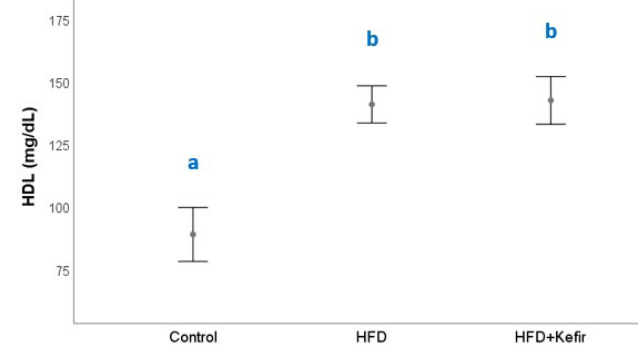


Figure 2. HDL-C values of Control, HFD, HFD+Kefir groups. Different superscript letters between bars indicate significant difference ($p < 0.05$).

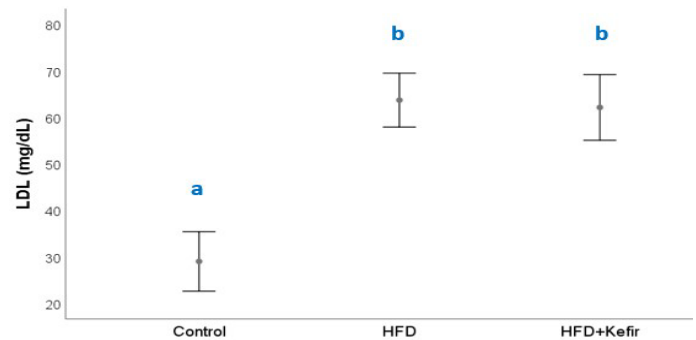


Figure 3. LDL-C values of Control, HFD, HFD+Kefir groups. Different superscript letters between bars indicate significant difference ($p < 0.05$).

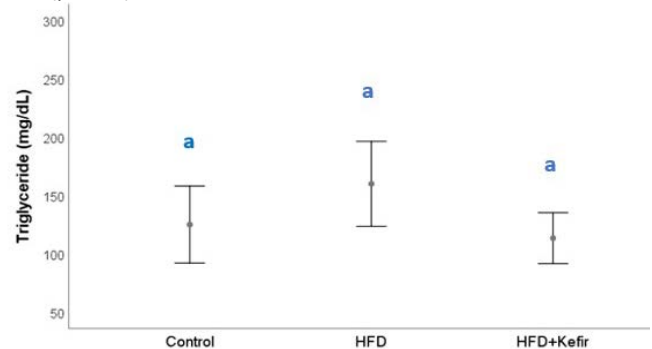


Figure 4. Triglyceride values of Control, HFD, HFD+Kefir groups. Different superscript letters between bars indicate significant difference ($P < 0.05$).

Table 3. Comparison of Resistin, Adiponectin, Leptin, FNDC5/Irisin values between groups

Variables	Control (n=9)	HFD (n=9)	HFD+Kefir (n=10)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Resistin (ng/mL)	55,27 ± 30,97	45,68 ± 22,54	52,87 ± 17,65	0,683
Adiponectin (ng/mL)	22,64 ± 8,60	22,06 ± 5,01	9,56 ± 7,39	0,001
Leptin (ng/mL)	236,14 ± 171,79	214,36 ± 181,74	283,7 ± 134,17	0,649
	Median (%25-%75)	Median (%25-%75)	Median (%25-%75)	
FNDC5/Irisin (ng/mL)	886,61 (599,61-1425)	1228 (851,9-1833,7)	356,56 (170,3-1311,3)	0,001

HFD: High Fat Diet, SD: Standard Deviation, p <0.05.

Discussion

In humans or animal models, excess fat from high-fat diets leads to obesity. In general, diets in which more than 30% of the total energy comes from fat cause obesity (8). In mice fed a high-fat diet, increased lipid molecules in the body are stored in the liver and fatty tissues (9). Therefore, measuring body fat in mice is a more sensitive indicator in determining obesity (10).

Li et al. compared the weight gain and lipid parameters of mice using four different mouse strains fed HFD. While Kunming and ICR mice gained significantly more body weight than control, C57BL/6 and BALB/C mice fed HFD, which is frequently used in obesity studies, did not show a significant increase in body weight compared to the control group. In our study, no significant difference was found between the body weights of the HFD group and HFD+Kefir group compared to the control. The lack of significant weight gain in mice despite HFD feeding may depend on the type and metabolic functions of the mice (9). According to our study, epididymal fat tissue weight in mice fed HFD and HFD+Kefir was found to be higher than the control group. It was observed that the epididymal fat weight in the HFD+Kefir group was lower than the HFD group, but this difference was not statistically significant.

However, one study investigated the effects of four different kefir (three conventional and one commercial) on weight gain, plasma cholesterol, and triglycerides in a mouse model of high-fat diet-induced obesity (10). The study showed that kefir consumption in a high-fat diet could reduce plasma cholesterol and triglyceride levels and weight gain. However, they have shown that different types of kefir have different levels of effects on weight gain and cholesterol levels. This has shown that differences in the microbial population of kefir are important in determining the effect of kefir on health (10). Considering similar results in the literature, it is thought that the effect of kefir consumption on visceral fat is related to the application time of kefir and the microbiological content of kefir (11).

It is generally accepted that HFD feeding disrupts the lipid profile by increasing triglyceride and LDL-C levels and decreasing HDL-C levels (12). LDL-C values increased in the HFD and HFD+Kefir groups, but no effect of kefir on LDL-C was observed. HDL-C values of HFD and HFD+Kefir groups were found to be significantly higher than the control group.

HDL-C is thought to be a beneficial factor in reducing blood lipid levels. HDL-C is generally expected to decrease in HFD-fed mice. Some studies in the literature are compatible with our current results (13-15). Li et al. created a high-fat diet-induced obesity model using four mouse strains and compared their lipid values. Interestingly, in this study, they found that obese mice had higher HDL-C than control mice in 3 mouse strains, including the BALB/C strain. Little information is available in the literature to explain the increased HDL-C values in obese mice. In our study, carbohydrate and protein rates are quite low compared to the standard diet due to the added fat to the diet. It is classified as a low-carbohydrate diet with a carbohydrate content of less than 26% of total energy (16). According to the results of a meta-analysis, applying a high-fat and low-carbohydrate diet increased LDL-C and HDL-C levels and decreased triglyceride levels (17, 18). According to a review examining the effect of diet on cardiovascular disease and lipid and lipoprotein levels, dietary saturated fatty acids predominantly increase LDL-C levels, with a modest increase in HDL-C (17).

Leptin controls body weight by controlling energy intake and energy expenditure. Serum Leptin concentrations generally correlate with body fat percentage, and higher serum levels have been found in obese individuals (19). Resistin is a hormone that has been proven to be associated with insulin resistance in rodents (20). Resistin is thought to be less associated with insulin resistance in humans than in rodents. Resistin plays a more active role in regulating inflammatory processes in humans (21). In our study, no statistically significant difference was found between groups in Resistin and Leptin levels.

Adiponectin mediates insulin function and glucose homeostasis, and circulating Adiponectin levels are negatively correlated with body fat mass and insulin resistance (20). Adiponectin values of the HFD+Kefir group were found to be lower than the other groups. Unexpectedly, there was no difference in Adiponectin values between the control group and the HFD group. Cipryan et al. examined leptin and lipid parameters in a study in which healthy individuals applied a high-fat and low-carbohydrate diet for 12 weeks. It was observed that Adiponectin levels increased significantly and Leptin levels decreased in the high fat low carbohydrate fed group

(22). In our study, the fact that Adiponectin remained constant despite the high fat content in the diet may be due to the decrease in carbohydrate content in the diet. The effects of probiotics on circulating Adiponectin in humans are uncertain. While some studies show that certain probiotics increase serum Adiponectin levels (23), Zhang et al. showed in their study in diabetic nephropathy patients that probiotics can significantly reduce Adiponectin levels (24). Oksaharju et al. also reported in their study that HFD increased Adiponectin levels and probiotic application prevented this increase (14). It found no consistent effect of probiotics specifically on Adiponectin and leptin. It was thought that the most important reason for the inconsistency between studies was the different effects of the probiotic types and doses used (23). Irisin is an adipomyokine encoded from the Fibronectin Type III Domain 5 (FNDC5) gene and activated after cleavage of the protein of the same name. Irisin is secreted primarily by muscle and in small amounts by adipose tissue (25). FNDC5/Irisin protects individuals from metabolic diseases by promoting the conversion of white adipose tissue into brown adipose tissue (26). Some studies have examined the connection between irisin and obesity in humans, but the results are not consistent. Some studies found a positive correlation between serum irisin levels, body mass index (BMI) and adiposity (27-29). It has been observed that the level of irisin in circulation decreases with weight loss after dietary changes. The reason for the increase in irisin in obesity may be due to the development of irisin resistance or the increase in the amount of irisin secreted from adipose tissue due to the increase in the amount of fat in the body (25). In our study, it was thought that the decrease in the amount of irisin due to kefir use may be due to the breaking of the resistance of this irisin or the decrease in the amount of epididymal fat. This made us think that there may be a relationship between probiotic use and FNDC5/Irisin levels.

Since there are limited studies on this subject in the literature, the effects of kefir on adipokine hormones in HFD nutrition have not yet been elucidated. It is thought that determining the effects of probiotic supplements on adiposity and lipid metabolism and understanding the mechanisms behind them will be useful in the treatment of obesity-related metabolic diseases. In our study, only blood levels of hormones were determined. In addition, it is thought that determining the expression levels of genes related to the production of these hormones in further studies will give us more detailed information. We also think that the lack of carbohydrate metabolism data in the study is one of the limitations of our study. It was thought that kefir may have metabolic effects through adipokines in the high-fat diet nutrition model, and it would be useful to support this with human studies.

Ethical Approval: This study was planned at Gaziantep University, Department of Medical Biochemistry and was approved by the Gaziantep University Experimental Animal Local Ethics Committee meeting dated 25.12.2019 with decision number 2019/45.

Author Contributions:

Concept: S.O., H.Ç., M.Ö.

Literature Review: S.O.

Design : S.O. H.Ç. M.Ö.

Data acquisition: S.O., M.A.B., E.Y., A.S.B., D.S.K.

Analysis and interpretation: S.O., H.Ç.

Writing manuscript: S.O.

Critical revision of manuscript: H.Ç., M.Ö.

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

Financial Disclosure: This study was supported by Gaziantep University Scientific Research Projects Management Unit: TF.UT.20.15..

References

1. Koebnick C, Black MH, Wu J, Shu YH, MacKay AW, Watanabe RM, et al. A diet high in sugar-sweetened beverage and low in fruits and vegetables is associated with adiposity and a pro-inflammatory adipokine profile. *The British journal of nutrition.* 2018;120(11):1230-9.
2. Rouhani MH, Hadi A, Ghaedi E, Salehi M, Mahdavi A, Mohammadi H. Do probiotics, prebiotics and synbiotics affect adiponectin and leptin in adults? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2019;38(5):2031-7.
3. Kim DH, Kim H, Jeong D, Kang IB, Chon JW, Kim HS, et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *The Journal of nutritional biochemistry.* 2017;44:35-43.
4. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2016;73(1):147-62.
5. Azizi NF, Kumar MR, Yeap SK, Abdullah JO, Khalid M, Omar AR, et al. Kefir and Its Biological Activities. *Foods (Basel, Switzerland).* 2021;10(6).
6. Choi JW, Kang HW, Lim WC, Kim MK, Lee IY, Cho HY. Kefir prevented excess fat accumulation in diet-induced obese mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry.* 2017;81(5):958-65.
7. Vitaglione P, Mazzone G, Lembo V, D'Argenio G, Rossi A, Guido M, et al. Coffee prevents fatty liver disease induced by a high-fat diet by modulating pathways of the gut-liver axis. 2019;8.
8. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews.* 2010;23(2):270-99.
9. Li J, Wu H, Liu Y, Yang L. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Experimental animals.* 2020;69(3):326-35.
10. Peluzio M, Dias MME, Martinez JA, Milagro FI. Kefir and Intestinal Microbiota Modulation: Implications in Human Health. *Frontiers in nutrition.* 2021;8:638740.
11. Rosa DD, Grześkowiak ŁM, Ferreira CL, Fonseca ACM, Reis SA, Dias MM, et al. Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome. 2016;7(8):3390-401.
12. Li J, Pang B, Shao D, Jiang C, Hu X, Shi J. Artemisia sphaerocephala Krasch polysaccharide mediates lipid metabolism and metabolic endotoxaemia in associated with the modulation of gut microbiota in diet-induced obese mice. *International journal of biological macromolecules.* 2020;147:1008-17.
13. Li J, Wu H, Liu Y, Yang L. High fat diet induced obesity model

- using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Exp Anim.* 2020;69(3):326-35.
14. Ivanovic N, Minic R, Dimitrijevic L, Radojevic Skodric S, Zivkovic I, Djordjevic B. Lactobacillus rhamnosus LA68 and Lactobacillus plantarum WCF51 differently influence metabolic and immunological parameters in high fat diet-induced hypercholesterolemia and hepatic steatosis. *Food & function.* 2015;6(2):558-65.
 15. Lee HS, Nam Y, Chung YH, Kim HR, Park ES, Chung SJ, et al. Beneficial effects of phosphatidylcholine on high-fat diet-induced obesity, hyperlipidemia and fatty liver in mice. *Life sciences.* 2014;118(1):7-14.
 16. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif).* 2015;31(1):1-13.
 17. Feingold KR. The Effect of Diet on Cardiovascular Disease and Lipid and Lipoprotein Levels. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
 18. Burén J, Ericsson M, Damasceno NRT, Sjödin A. A Ketogenic Low-Carbohydrate High-Fat Diet Increases LDL Cholesterol in Healthy, Young, Normal-Weight Women: A Randomized Controlled Feeding Trial. *Nutrients.* 2021;13(3).
 19. Kapar FS, Ciftci G. The effects of curcumin and Lactobacillus acidophilus on certain hormones and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):907-14.
 20. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(10).
 21. Haluzik M, Haluzikova D. The role of resistin in obesity-induced insulin resistance. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000).* 2006;7(4):306-11.
 22. Cipryan L, Dostal T, Plews DJ, Hofmann P, Laursen PB. Adiponectin/leptin ratio increases after a 12-week very low-carbohydrate, high-fat diet, and exercise training in healthy individuals: A non-randomized, parallel design study. *Nutrition research (New York, NY).* 2021;87:22-30.
 23. Noormohammadi M, Ghorbani Z, Löber U, Mahdavi-Roshan M, Bartolomaeus TUP, Kazemi A, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacological research.* 2023;187:106614.
 24. Zhang Y, Meng X, Ma Z, Sun Z, Wang Z. Effects of Probiotic Supplementation on Nutrient Intake, Ghrelin, and Adiponectin Concentrations in Diabetic Hemodialysis Patients. *Alternative therapies in health and medicine.* 2023;29(4):36-42.
 25. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews Endocrinology.* 2017;13(6):324-37.
 26. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. 2019;10(524).
 27. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(12):4899-907.
 28. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications.* 2013;27(4):365-9.
 29. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides.* 2013;39:125-30.

Sistemik Antimon ile Tedavi Edilen Kutanöz Leishmaniasis Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yanıtları

Clinical Characteristics and Treatment Responses of Patients Diagnosed with Cutaneous Leishmaniasis Treated with Systemic Antimony

Nebiye YENTUR DONI¹ , İsa AN² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kutanöz leishmaniasis (KL) *Leishmania* genusuna ait protozoan parazitlerin neden olduğu bir cilt hastalığıdır. KL tedavisi için en sık tercih edilen tedavi seçeneği beş değerli antimon bileşikleridir. Bu çalışmanın amacı sistemik antimon ile tedavi edilen KL tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarını araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışmaya deri ve zührevi hastalıkları kliniğimizde Mayıs 2018 – Mayıs 2020 tarihleri arasında KL tanısı konulan ve sistemik antimon ile tedavi edilen 52 hasta dahil edildi. Hastaların dosyalarında kayıtlı olan klinik ve demografik özellikleri incelendi. Sistemik antimon (intramüsküler meglumin antimonat (IM MA)) 20 mg/kg /gün dozunda 21 gün boyunca uygulandı. Tedavi yanıtı 12. haftada değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 30 (%57,7)'u kadın ve 22 (%42,3)'si erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 26,5±14,23 yıl idi. Lezyonlar en sık yüz bölgesinde yerleşmekteydi ve en sık nodüloülseratif tip lezyonlar görüldü. KL tanısı 48 (%92,3) hastada kutanöz smearde ve 4 (%7,7) hastada lezyonlu derinin histopatolojik incelenmesinde amastigotların görülmesi ile konuldu. IM MA tedavisi alan hastalar tedavi yanıtı açısından 12. haftada değerlendirildiğinde 50 (%96,1) hastada lezyonlarda tam klinik iyileşme, 2(%3,9) hastada ise kısmi klinik iyileşme görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızdaki veriler ülkemizde daha önce yayınlanan KL ile ilgili klinik ve demografik veriler ile benzerdi.

Anahtar Kelimeler: Antimon, Klinik özellikler, Kutanöz leishmaniasis, Meglumin antimonat

Abstract

Background: Cutaneous leishmaniasis (CL) is a skin disease caused by protozoan parasites belonging to the *Leishmania* genus. The most commonly preferred treatment option for CL treatment is pentavalent antimony compounds. The aim of this study is to investigate the clinical characteristics and treatment responses of patients diagnosed with CL treated with systemic antimony.

Materials and Methods: This retrospective study included 52 patients diagnosed with CL and treated with systemic antimony in our skin and venereal diseases clinic between May 2018 and May 2020. The clinical and demographic characteristics recorded in the patients' files were examined. Systemic antimony (intramuscular meglumine antimonate (IM MA)) was administered

Results: 30 (57.7%) of the patients in our study were female and 22 (42.3%) were male. The average age of the patients was 26.5±14.23 years. Lesions were most frequently located in the facial region, and noduloulcerative type lesions were most frequently seen. The diagnosis of CL was made by observing amastigotes in the cutaneous smear in 48 (92.3%) patients and in the histopathological examination of the lesioned skin in 4 (7.7%) patients. When the patients receiving IM MA treatment were evaluated at the 12th week in terms of treatment response, complete clinical recovery of the lesions was observed in 50 (96.1%) patients and partial clinical improvement was observed in 2 (3.9%) patients.

Conclusions: As a result, the data in our study were similar to the clinical and demographic data on CL previously published in our country.

Key Words: Antimony, clinical features, Cutaneous leishmaniasis, Meglumine antimonate

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. İsa AN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: is_an89@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.12.2023

Kabul tarihi / Accepted: 28.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1404486

Giriş

Kutanöz leishmaniasis (KL) *Leishmania* genusuna ait protozoan parazitlerin neden olduğu bir cilt hastalığıdır (1,2). KL tedavisi için en sık tercih edilen tedavi seçeneği beş değerli antimon bileşikleridir. Bu ilaçlar KL tedavisinde intralezyonel ve sistemik olarak uygulanırlar (3,4). Antimon bileşiklerine karşı farklı coğrafik bölgelerde %15'e kadar varan oranlarda primer direnç bildirilmiş olmakla beraber halen pek çok leishmania tipi için en sık kullanılan ilaçlardır (1). Direncin asıl mekanizması, parazit hücreindeki aktif ilaç konsantrasyonundaki azalmadır. İlaç alım düzeyindeki azalma, artan akışkanlık, ilaç aktivasyonunun inhibisyonu, metabolizma veya sekestrasyona bağlı olarak ilacın inaktif hale getirilmesi ve By-pass mekanizmasının geliştirilmesi gibi faktörlere bağlı olarak ilaç konsantrasyonu azalmaktadır (1,3) Skar gelişme riski yüksek olan lezyonlarda, 5 cm'den büyük ve 5'ten fazla lezyonu bulunan hastalarda, rezidivan lezyonu olan, yüz bölgesinde lezyonu olan ve intralezyonel tedavilere yanıtız lezyonları olan hastalarda sistemik antimon tedavisi düşünülmelidir (1,3,5). Bu çalışmanın amacı sistemik antimon ile tedavi edilen KL tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmaya deri ve zührevi hastalıkları kliniğimizde Mayıs 2018 – Mayıs 2020 tarihleri arasında KL tanısı konulan ve sistemik antimon ile tedavi edilen 52 hasta dahil edildi. Hastaların dosyalarında kayıtlı olan yaş, cinsiyet, lezyon sayısı, lezyon büyüklüğü, lezyonların süresi, lezyonların yerleşim yeri ve tedavi yanıtları gibi klinik ve demografik özellikleri incelendi.

KL tanısı şüpheli lezyonlardan alınan sürüntü materyallerinin direk mikroskopik incelenmesi veya lezyonlu derinin histopatolojik incelenmesinde amastigotların görülmesi ile konuldu. Sistemik antimon tedavisi çapı 5 cm'den büyük ve 5 adetten fazla lezyonu olan, yüz bölgesinde lezyonu bulunan, rezidivan lezyonu bulunan ve intralezyonel tedavilere yanıtız lezyonları olan hastalara uygulandı. Sistemik antimon (intramüsküler meglumin antimonat (IM MA)) 20 mg/kg /gün dozunda 21 gün boyunca uygulandı. Tedavi yanıtı 12. haftada değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak, kategorik veriler frekans (%) olarak hesaplandı.

Çalışmamız için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (HRÜ.23.21.09/13.11.2023). Çalışma retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak yapıldığı için hasta onamları alınmadı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 30 (%57,7)'u kadın ve 22 (%42,3)'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 26,5±14,23 yıl idi. Toplam lezyon sayısı 128 idi ve lezyon sayısı 1 ile 7 arasında değişmekteydi. En sık tek lezyon (%64) saptanırken, bir hastada 7 adet lezyon saptandı. Lezyonların yerleşim yerleri sıklık

sırasına göre yüz (62 lezyon), üst ekstremiteler (42 lezyon) ve alt ekstremiteler (24 lezyon) şeklindeydi. En sık nodüloülseratif tip lezyonlar (29 hasta) görülürken, diğer lezyonlar ise plak tip lezyonlar (19 hasta) ve papüler tip lezyonlar (4 hasta) idi. Ortalama lezyon süresi 6,9±2,4 ay ve ortalama lezyon büyüklüğü 6,6±2,4 cm idi (Tablo 1).

Tablo 1. Sistemik antimon ile tedavi edilen kutanöz leishmaniasis tanılı hastaların klinik özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	22 (%42,3)
Kadın	30 (%57,7)
Yaş (yıl)	26,5±14.23
Lezyon süresi (ay)	6,9±2.4
Lezyon büyüklüğü (cm)	6,6±2.4
Yerleşim yeri	
Yüz	62 (%48,4)
Üst ekstremiteler	42 (%32,8)
Alt ekstremiteler	24 (%18,8)
Lezyon tipi	
Nodüloülseratif	29 (%55,7)
Plak	19 (%36,5)
Papül	4 (%7,8)

KL tanısı 48 (%92,3) hastada kutanöz smearde ve 4 (%7,7) hastada lezyonlu derinin histopatolojik incelenmesinde amastigotların görülmesi ile konuldu. IM MA tedavisi alan hastalar tedavi yanıtı açısından 12. haftada değerlendirildiğinde 50 (%96,1) hastada lezyonlarda tam klinik iyileşme 2 (%3,9) hastada ise kısmi klinik iyileşme görüldü. Kısmi klinik iyileşme olan 2 hastada yüz bölgesinde rezidivan tip lezyonlar bulunmaktaydı.

Tartışma

KL'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiş olmasına rağmen aksini bildiren yayınlarda mevcuttur (1,6,7). Türkiye'de 3074 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %59'u kadın olarak bildirilmiştir (8). Diyarbakır'da yapılan bir başka çalışmada 1990 hastanın %55,5'inin kadın olduğu bildirilmiştir (9). Bu çalışmada da benzer şekilde hastalık kadınlarda daha sık görülmüştür.

KL'nin çocukluk yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedenin çocukluk çağında hastalığın geçirilerek bağışıklık kazanılması olabileceği belirtilmiştir (1,6,9). Uzun ve ark. yaptığı iki ayrı çalışmada KL hastalarının %41 ve %33'ünün 10-19 yaş aralığında olduğunu saptamıştır (8,10). Çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak hastalık çocukluk çağında daha sık görülmüştür.

KL, tatarcıkların elbiseyle örtülmeyen yerleri daha sık ısırması nedeniyle, bu bölgelerde lezyonlar daha sık ortaya çıkmaktadır (3,11). KL de lezyonlar farklı klinik görünümde olabileceği gibi en sık saptanan lezyon tipi nodüloülseratif tip lezyonlar olarak belirtilmiştir (3,13). Uzun ve ark. çalışmasında KL lezyonlarının %57,9'u yüz bölgesinde saptanmıştır (10). Ertuğ ve ark. da benzer şekilde KL tanılı hastaların %67,1'inde lez-

yonlar yüz bölgesinde saptanmıştır (12). Çalışmamızda da lezyonlar literatür verilerine benzer şekilde en sık yüz bölgesinde bulunmaktaydı ve en sık nodüloülseratif tip lezyonlar görülmekteydi.

KL de lezyonlar tek olabileceği gibi aynı anda çok sayıda lezyon da bulunabilmektedir (2,11,14). Türkiye’ de yapılan bir çalışmada KL tanılı hastaların büyük bir kısmında (%71) tek lezyon görüldüğü belirtilmiştir (15). Türkiye’ de yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde hastaların %68,5’inde tek lezyon saptanmıştır (13). Bu çalışmada da hastaların büyük kısmında tek lezyon görülürken bir hastada yedi adet lezyon saptanmıştır.

KL de lezyon büyüklüğü, hastalığın tanı süresi ve hastalığa bağlı diğer klinik durumlara göre değişebilmektedir (1,5). Gumurdulu ve ark. Çukurova bölgesinde yaptıkları, 40 hastayı içeren çalışmalarında, lezyon çaplarının 10 mm ile 70 mm arasında değiştiğini bildirmişlerdir (16). Bu çalışmada da lezyon boyutları literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

KL tanısı klinik özelliklere (epidemiolojik verilerle desteklenen) ve laboratuvar testlerine dayanmaktadır (11,17,18). Doğrudan parazitolojik inceleme (mikroskopi, histopatoloji ve parazit kültürü) ve/veya seroloji ve moleküler tanı ile dolaylı testler de dahil olmak üzere tanısal doğruluk açısından büyük farklılıklar gösteren çok sayıda tanı yöntemi tanımlanmıştır. Direk mikroskopik yöntemle %30 ile %96,2 arasında değişen oranda pozitiflik saptanmıştır (18-25). Bu çalışmada hastaların %92,3’ünde kutanöz smear ile tanı konulmuştur. Bu oranın yüksek olmasının nedeni, kutanöz yaymaların KL konusunda deneyimli dermatolog ve mikrobiyologlar tarafından incelenmesi olabilir.

KL tanısı alan hastalar hastalık kaynağı olması ve lezyonların ciddi skar bırakması nedeniyle tedavi edilmelidir. KL tedavisi için en sık tercih edilen tedavi seçeneği beş değerli antimon bileşikleridir. Bu ilaçlar KL tedavisinde intralezyonel ve sistemik olarak uygulanırlar. Sistemik antimon tedavisi 10- 20 mg/kg /gün dozunda 20 gün boyunca uygulanmaktadır (3-5). IL antimon tedavisi ile %60-67 arasında kür bildirilmiş iken sistemik antimon tedavisiyle %80 kür oranı bildirilmiştir (26). Çalışmamızdaki bütün hastalara IM MA tedavisi uygulanmıştır. IM MA tedavisi alan hastalar tedavi yanıtı açısından 12. haftada değerlendirildiğinde hastaların büyük bir kısmında (%96.1) lezyonlarda tam klinik iyileşme görülmüştür.

Kurumumuzun rutin laboratuvarındaki teknik imkanların yetersizliği nedeniyle, hastalığa neden olan *Leishmania* paraziti- nin tür düzeyinde tiplendirilmesinin yapılamaması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızdaki veriler ülkemizde daha önce yayınlanan KL ile ilgili klinik ve demografik veriler ile benzer bulunmuştur. Sistemik antimon tedavisinin, yüz bölgesinde yerleşen, 5’ten fazla lezyonu olan, çapı 5 cm’den büyük lezyonu olan, kronik lezyonları bulunan ve intralezyonel tedavilere yanıtı- z lezyonları olan hastalarda etkili bir şekilde kullanılabil- ceği düşünülmektedir.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (HRÜ.23.21.09/13.11.2023).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.Y.D., İ.A.

Literatür Tarama: N.Y.D., İ.A.

Tasarım: N.Y.D., İ.A.

Veri toplama: N.Y.D., İ.A.

Analiz ve yorum: N.Y.D.

Makale yazımı: N.Y.D., İ.A.

Eleştirel incelenmesi: N.Y.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Uzun S, Gürel MS, Durdu M, Akyol M, Fettahlıoğlu Karaman B, Aksoy M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):973-982.
2. Gurel MS, Tekin B, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2020;38(2):140-151.
3. Ateş F, Or E, Körpınar MA, Gönül R, Bahçeci T. Leishmaniasis Tedavisinde Antimon Bileşiklerinin Kullanımı. *YYU Vet Fak Derg* 2011, 22 (1), 53 – 57
4. Lyra MR, Oliveira LFA, Schubach AO, Sampaio RNR, Rodrigues BC, Hueb M, et al. A Randomized, Controlled, Noninferiority, Multicenter Trial of Systemic vs Intralesional Treatment With Meglumine Antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2023;77(4):574-582.
5. An I, Harman M, Esen M, Çelik H. The effect of pentavalent antimonial compounds used in the treatment of cutaneous leishmaniasis on hemogram and biochemical parameters. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019;38(3):294-297.
6. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One.* 2012;7(5):e35671.
7. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther.* 2009;22(6):491-502.
8. Uzun S, Usular C, Yucel A, Acar MA, Ozpoyraz M, Memişoğlu HR. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3,074 cases in the Cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol* 1999;140(2):347-50.
9. Sucakli MB, Saka G. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Diyarbakir (2002-2006). *Turkiye Parazitoloj Derg* 2007;31(3):165-9.
10. Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM, Memişoğlu HR. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. *J Parasitol* 2004;90(4): 853-9.
11. Zeyrek FY, Gürses G, Ulucu N, Yentür Doni N, Toprak Ş, Yeşilova Y, et al. Is the agent of cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa changing? First cases of Leishmania majör. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2014;38(4):270-4.
12. Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B, Doyuran SE. Aydın İlindeki Deri Leishmaniasisi Olgularının Retrospektif İncelenmesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2002;26 (2):140-2
13. Gurel MS, Ulukanligil M, Ozbilge H. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). *Int J Dermatol* 2002; 41(1): 32-7.
14. Erat T, An I. Treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15706.
15. Çulha G, Akçalı C. Hatay ve Çevresinde Saptanan Kutanöz Leishmaniasis Olguları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2006;30 (4): 268-71.

16. Gumurdulu D, Ergin M, Tuncer I, Uzun S, Memisoglu H. Histopathological and clinical evaluation of the cutaneous leishmaniasis in Southern Anatolia, Turkey. *Aegean Pathology Society* 2004;57-61
17. Nezhad HA, Borhani M, Norouzi M, Merzaie M. Cutaneous Leishmaniasis in school children in a border area at southwest of Iran. *Sci Parasitol* 2012;13(4):153-158
18. An I, Harman M, Çavuş İ, Özbilgin A. The Diagnostic Value of Lesional Skin Smears Performed by Experienced Specialist in Cutaneous Leishmaniasis and Routine Microbiology Laboratory. *Turk J Dermatol* 2019;13(Suppl. 1):1-5
19. Khatri ML, Di Muccio T, Gramiccia M. Cutaneous leishmaniasis in North-Western Yemen: a clinicoepidemiologic study and leishmania species identification by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(4):e15-21.
20. Rahman SB, Bari AU. Laboratory profile in patients of cutaneous leishmaniasis from various regions of Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(6):313-36.
21. Tareen A, Afaq S, Haque AU. Comparative study of the diagnosis of cutaneous leishmaniasis by slit skin smear and skin biopsy for histopathology. *JRMC* 2014;18:83-6.
22. Azmi K, Nasereddin A, Ereqat S, Schnur L, Schonian G, Abdeen Z. Methods incorporating a polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism and their use as a 'gold standard' in diagnosing Old World cutaneous leishmaniasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71(2):151-5.
23. Dar NR, Khurshid T. Comparison of skin smears and biopsy specimens for demonstration of leishmania tropica bodies in cutaneous Leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(2):765- 67.
24. Aviles H, Belli A, Armijos R, Monroy FP, Harris E. PCR detection and identification of Leishmania parasites in clinical specimens in Ecuador: a comparison with classical diagnostic methods. *J Parasitol.* 1999;85(2):181-7.
25. Rodríguez N, Guzman B, Rodas A, Takiff H, Bloom BR, Convit J. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization. *J Clin Microbiol.* 1994;32(9):2246-52.
26. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):335.e1-29.

Kronik Koroner Sendromlar Chronic Coronary Syndromes

İbrahim Halil TOPRAK¹ , Recep DEMİRBAĞ¹ 

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı. Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Kronik koroner sendromlar (KKS), kliniğinde uzun süreli değişikliğin olmadığı koroner arter hastalıklarıdır (KAH). Sık görülmekte ve hastaların hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. En sık etiyolojik eden aterosklerozdur. En önemli semptomu göğüs ağrısıdır. Anamnez ve fizik muayene genellikle tanı koydurucudur. Tanı testleri orta derecede KAH şüphesi olanlarda, karar vermede yol göstericidir. Tanıda çok kesitli bilgisayarlı tomografi istenmesi son kılavuzlarda öne çıkmaktadır. Tedaviyi yönlendirmede fonksiyonel tanı yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Esas tedavi koruyucu önlemler ve medikal tedavidir. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı olgularda girişimsel tedaviler önerilmektedir. KKS'nin prognozu oldukça iyidir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, kronik koroner sendromlar, stabil angina

Abstract

Chronic coronary syndromes (CCS) are coronary artery diseases (CAD) with no long-term clinical change. It is common and negatively affects the quality of life of patients. The most common etiologic cause is atherosclerosis. The most important symptom is chest pain. Anamnesis and physical examination are usually diagnostic. Diagnostic tests guide decision making in those with moderate CAD suspicion. The use of multislice computer tomography is prominent in the diagnosis in recently guidelines. It is recommended to use functional diagnostic methods rather than anatomical diagnosis in treatment. The main treatment is medical treatment and preventive measures. In cases where medical treatment is inadequate, interventional treatments are recommended. CCS prognosis is quite good.

Key Words: Coronary artery disease; chronic coronary syndrome, stable angina

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Recep DEMİRBAĞ

Harran Üniversitesi Osmanbey Kampüsü,
Mardin Yolu üzeri 20. Km
Haliliye, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: rdemirbag@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 10.08.2023

Kabul tarihi / Accepted: 09.10.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1257611

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık mortalite ve morbidite nedeni koroner arter hastalıklarıdır. Koroner arter hastalıkları (KAH), koroner damarların vasküler patolojileridir.. Kliniğini miyokardın oksijen sunum ve ihtiyacı arasındaki denge belirlemektedir. Patofizyolojisinde koroner arterlerdeki plağın oluşturduğu darlık, inflamasyon, trombüs, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve bozulmuş anjiyogenez gibi pek çok faktör rol oynamaktadır (1). Kliniği asemptomatik halden ani ölüme kadar değişkenlik gösterir. Klinik yaklaşımda KAH; akut koroner sendromlar (AKS) ve kronik koroner sendromlar (KKS) olarak sınıflandırılmaktadır (2). Bu yazıda KKS ele alınacaktır.

1.1. Tanım

Uzun süre göğüs ağrısının sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklikler olmaksızın aynı karakterde ortaya çıkması KKS başlığı altında ele alınmaktadır. Diğer bir tanımlama ile AKS dışındaki KAH'dır. KKS sınıflaması tablo 1'de yer almaktadır (3).

Tablo 1. Kronik koroner sendromların başlıca sınıflaması*

- AKS veya koroner revaskülarizasyon sonrası stabil olan hastalar
- Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olan koroner arter hastaları veya iskemik KMP'li hastalar
- Stabil anjina semptomları olan hastalar
- Anjina semptomları olan vazospazm veya mikrovasküler anjina.
- Efor testi, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi gibi test sonuçlarına göre KAH tanısı konan hastalar

AKS; akut koroner sendromlar, KAH; koroner arter hastalığı, KMP; kardiyomiyopati.

*3'nolu kaynaktan alıntı yapılmıştır.

1.2. İnsidans ve epidemiyoloji

AKS'lerin tedavisindeki gelişmeler KKS ile karşılaşma oranını arttırmıştır (4). KAH görülme sıklığı yaşla beraber artmakta ve 75 yaş üzerinde %20'ye yaklaşmaktadır (5). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında KAH'a bağlı ölümler (%42,5) ilk sırada yer almaktadır (6).

1.3. Etyopatogenez

Göğüs üzerinde hissedilen ağrı nedenleri tablo-2'de gösterilmiştir. Kalpten kaynaklanan ağrılar visseral nitelikte olduğu için ağrı yerini net olarak tanımlamak zordur. Kardiyak ağrı nedenleri arasında ilk sırada KAH gelmektedir. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, fazla kilo, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara, hareketsizlik ve stres sorumlu tutulan başlıca risk faktörleridir (7). KKS'de göğüs ağrısının ortaya çıkmasında belirleyici olan koroner kan akımıdır. Koroner kan akımının da düzenlenmesinde esas rolü vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon kapasitesine sahip koroner arteriyoller belirler. Koroner arterlerdeki tıkanıklıklar %70 seviyelerine ulaşıncaya kadar, koroner arteriyollerin vazodilatasyonu iskemiyi kompanse eder. Ancak darlığın >%70 olması, koroner arterlerdeki lokal veya yaygın spazm, emboli veya plak rüptürü ile oluşan akut oklüzyonlarda regülasyon

mekanizmalarının yetersiz kalmasına ve miyokard iskemisine yol açmaktadır (8,9)

Tablo 2. Göğüs ağrısının nedenleri

A-Kardiyak

- Koroner arter hastalıkları
 - Stabil anjina, anstabil angina, varyant angina, akut miyokard enfarktüsü
- Vasküler nedenler
 - Aort koarktasyonu, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon
- Perikardit, miyokardit,
 - Perikardiyal tamponat
- Kapak hastalıkları,
 - Aort darlığı, mitral kapak prolapsusu, subaortik stenoz
- Kardiyomiyopatiler

B-Kalp dışı nedenler

- Kas iskelet sistemi
 - Kostokondrit, göğüs travması, herpes zoster, servikal radikülopati, fibrozit, kosta kırığı, meme hastalıkları
- Solunum sistemi
 - Pulmoner emboli, pnömotoraks/hemotoraks, pnömoni, plörezi/plevral irritasyon, pnömomediastinum, bronşit, tümörler, pulmoner hipertansiyon
- Gastrointestinal sistem
 - Kolesistit, gastroözefagiyal reflü, peptik ülser, özefagus spazmı, dispepsi, hiatal herni, pankreatit, özefagus rüptürü
- Psikiyatrik
 - Panik bozukluk, anksiyete, depresyon, somatizasyon bozukluğu, hipokondriasis
- Diğer
 - Hiperventilasyon, CO zehirlenmesi, torasik outlet sendromu, ilaç yan etkisi

CO; karbon monoksit

2 -TANI

Öncelikle detaylı öykü ve fizik muayene sonrası gerekli testler ile tanı süreci tamamlanmalıdır.

2.1. Öykü

KKS tanısında özenle alınmış öykü büyük bir öneme sahiptir. KAH risk faktörlerinin, koroner işlem öyküsünün, eşlik eden hastalıkların ve alınan ilaçların detaylı bir şekilde sorgulanması gerekir. Hastalarda herhangi bir semptom görülmeyebilir. Hastalarda en sık görülen semptom "angina pectoris" olarak adlandırılan göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı ile gelen hastada ağrının yeri, nasıl hissedildiği, yayılımı, süresi, sıklığı, eşlik eden semptomlar, ağrıyı arttıran ve azaltan durumların sorgulanması gerekir. Ağrı, en sık retrosternal bölgede geniş bir alanda hissedilir. Sol kola, boyuna, sol omuza, alt çeneye, sırtta ve üst karın bölgesine yayılım gösterebilir. Hastalar ağrıyı göğüste basınç, sıkışma, ağırlık, baskı hissi ve yanma olarak tanımlayabilirler.

Ağrı 5-10 dakika sürer, fiziksel aktivite, heyecan, emosyonel stres, soğuk ve yemekle artar. İstirahat veya dil altı nitrat alınması ile azalır. Ağrıya bulantı-kusma, nefes darlığı, terleme ve hipotansiyon eşlik edebilir. İleri yaş, diyabetik ve bayanlarda göğüs ağrısı yerine, nefes darlığı ve yorgunluk gibi semptomlar görülebilir (2).

Göğüs ağrısı ile gelen hastada ilk yapılması gereken AKS veya KKS ayırımıdır. Göğüs ağrısının istirahatte ortaya çıkması, karakteristik yerleşimi, 20 dakika ve üzerinde sürmesi, yeni başlaması, göğüs ağrısının giderek artış göstermesi AKS düşündürmesi açısından önemlidir. AKS dışı düşünülen ağrılarda; yaş, cinsiyet ve semptomlar kullanılarak test öncesi klinik KAH olasılığı

(Pre-test probability, PTP) değerlendirilir (Şekil 1). Son kılavuzlarda bu değerlendirmeye nefes darlığı ve kalsiyum skorlaması da eklenmiştir. Klinik KAH olasılığı, istenecek fonksiyonel testleri belirlemede yol göstericidir. Bu testlerin tanıya en önemli katkısı ise, test öncesi klinik KAH olasılığı orta derece (%15-50) olanlardadır. Örneğin; test öncesi klinik KAH olasılığı düşük veya yüksek olanlarda yapılan testin negatif ve pozitif çıkmasının KAH olasılığına etkisi anlamlı olmayacaktır. Egzersiz testi öncesi KAH olasılığı düşük (<%15) kişilerde egzersiz toleransı iyi ve iskemi bulgusu yoksa başka bir incelemeye gerek yoktur (10).

Yaş, yıl	Göğüs ağrısı		Nefes darlığı	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30-39	≤4	≤5	0	3
40-49	≤22	≤10	12	3
50-59	≤32	≤13	20	9
60-69	≤44	≤16	27	14
70+	≤52	≤27	32	12

Test öncesi yaş, cinsiyet, göğüs ağrısı ve nefes darlığı durumuna göre KAH % görülme oranı <15 düşük. >15 orta ve yüksek olasılık.

Şekil 1. Klinik koroner arter hastalığı olasılığı *

*10 nolu kaynaktan alınmıştır.

2.2. Fizik muayene

Fizik muayenede amaç göğüs ağrısı ile başvuran hastada göğüs ağrısı nedenlerinin (kapak hastalıkları, aort diseksiyonu, pnömotoraks, pulmoner emboli, pnömoni vb) teşhisine yardımcı olmaktır. FM tamamen normal olabilir. İnspeksiyonla hastanın pozisyonu, bakışları, solunum durumu, anemisi, ödemi, kilo durumu, siyanozu, ksantomlar ve boyun venleri gözden geçirilir. Hastalar ağrı sırasında endişeli, soluk görünümlü, ciltleri terli olabilir. Palpasyonla kalp aktiviteleri ve apeks vurusunun yeri kontrol edilir. Taşikardik veya bradikardik nabız, hipotansiyon, dinlemekle üfürüm, 3. veya 4. kalp sesi ve akciğerlerde solunum seslerinde değişimler izlenebilir

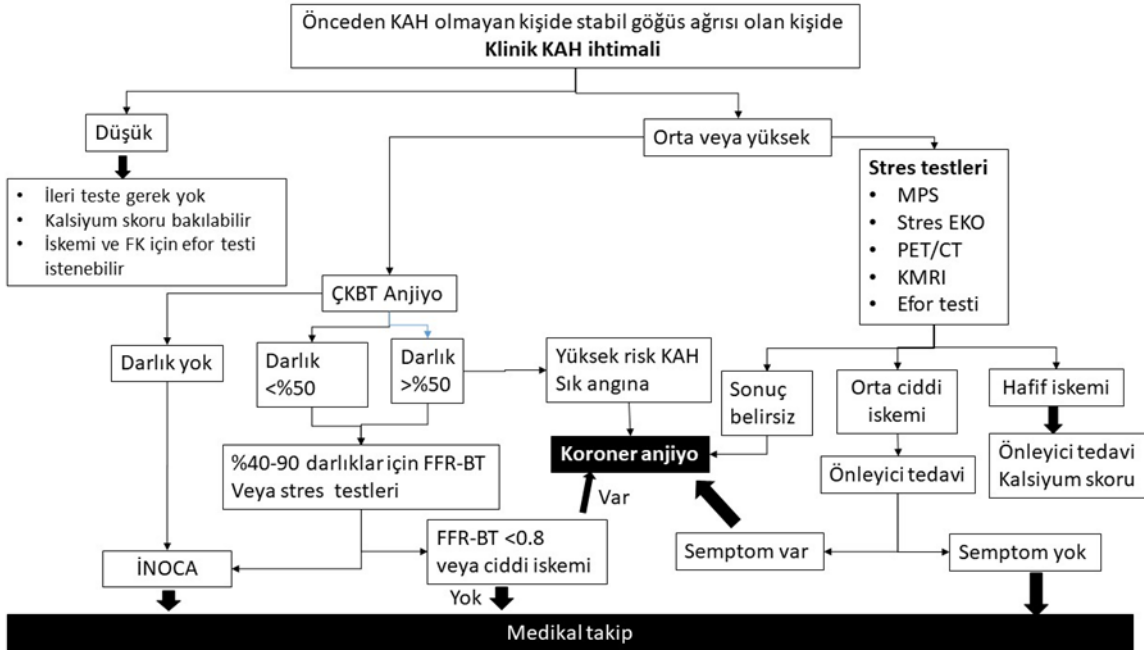
2.3. Laboratuvar

Laboratuvar testlerine; tanıyı desteklemek, tedavi yöntemini seçmek ve prognozu belirlemek amacıyla başvurulur. Testi seçerken testin hastaya getireceği riskler, maliyet-etkinlik oranı,

tanı ve tedavinin yönlendirilmesine katkısı göz önünde bulundurulur. KKS'de göğüs ağrısına yaklaşımda hastanın önceden KAH olup olması önemlidir (Şekil 2 ve 3). KAH'dan şüphelenilen hastalarda istenebilecek laboratuvar testleri de Tablo 3'de yer almaktadır.

Tüm hastalarda **EKG** ve standart biyokimyasal tetkikler istenir. AKS şüphesi varsa, yüksek duyarlılıklı kardiyak troponine bakılabilir. Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) de artmış olay riski ile ilişkili olduğu için ölçülebilir (11). Klinik tablo atipik ise, pulmoner hastalık veya kalp yetersizliği şüphesi olanlarda **göğüs röntgeni** çekilir.

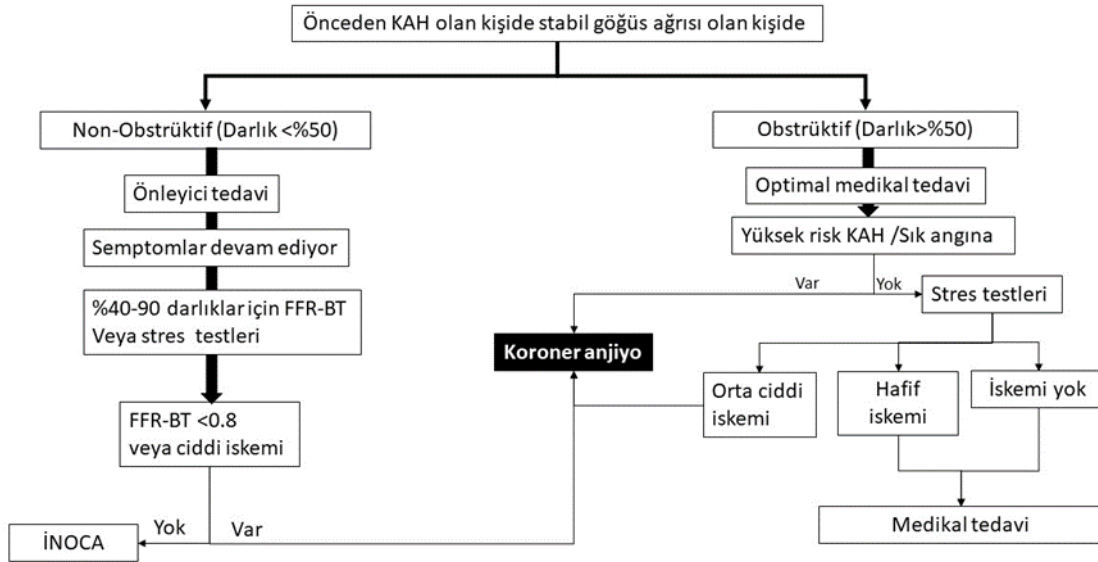
Anginaya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması, KAH'ı düşündürebilecek bölgesel duvar hareket bozukluklarının gösterilmesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) ölçümü ve diyastolik işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla **ekokardi-yografi** yapılabilir.



Şekil 2. Önceden KAH olmayana stabil göğüs ağrısına yaklaşım*

CKBT; çok kesitli bilgisayarlı tomografi, FFR-BT; bilgisayarlı tomografi ile hesaplanan koroner akım rezervi, FK; fonksiyonel kapasite, İNOCA; Ischemia with nonobstructive coronary arteries, KAH; koroner arter hastalığı, KMRI; kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, MPS; miyokard perfüzyon sintigrafisi, PET/CT; pozitron emission tomograph-computed tomography, EKO; ekokardiyografi

*10 nolu kaynaktan alınmıştır.



Şekil 3. Önceden KAH olan stabil göğüs ağrısına yaklaşım*

FFR-BT; bilgisayarlı tomografi ile hesaplanan koroner akım rezervi, İNOCA; Ischemia with non-obstructive coronary arteries, KAH; koroner arter hastalığı

*10 nolu kaynaktan alınmıştır

Tablo 3. Kronik koroner sendromlarda istenebilecek laboratuvar testleri

- EKG
- P-A Akciğer grafisi
- Biyokimya
 - Kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, ALT, total CK, lipitler, tam kan sayımı, elektrolitler,
- Efor testi
- Ekokardiyografi
- Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
 - FFR-BT
- Stres ekokardiyografi/SPECT Miyokard perfüzyon sintigrafisi
- Kardiyak MRI
 - MBFR
- PET-CT
 - MBFR
- Koroner anjiyografi
 - FFR
 - CFR
 - IMR

ALT; alanin aminotransferaz, BT; bilgisayarlı tomografi, CFR; koroner akım rezervi, CK; kreatinin kinza, FFR; fraksiyonel akım rezervi, GFR; glomerül filtrasyon hızı, IMR; microcirculatory resistance index, KAH; koroner arter hastalığı, KKS; kronik koroner sendromlar, MNFR; miyokardiyal kan akımı oranı, MRI; manyetik rezonans görüntüleme, PET-CT; pozitron emission tomograph-computed tomography, SPECT; single photon emission computed tomography

Efor testi: Duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olmasından dolayı, KAH tanı amacıyla istenmesi son kılavuzlarda önerilmemektedir. Efor testi daha çok fonksiyonel kapasite tayini ve asemptomatik hastaların değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Uygun istirahat EKG'si ve maksimal efor seviyesine sahip hastalarda tercih edilir.

Stres ekokardiyografi/miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS): İskeminin lokalizasyonunu ve miyokard canlılığının gösterilmesi amacıyla yapılmaktadır. Ayrıca koroner revaskülarizasyon kararının verilmesi amacıyla da yol göstericidir (12).

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) anjiyo: Koroner kalsiyum skoru, damar anatomisi, aterom plağının yapısı hakkında bilgi vermektedir. Yapılabilirse fraksiyonel akım rezerv (BT-FFR) ölçümü ile noninvaziv koroner damarların fonksiyonel değerlendirmesine de mümkün olabilecektir. Çekim kalitesi, yorumlamasının deneyim istemesi, aritmi veya kalp hızı yüksek (>70 atım/dk) olanlarda görüntü artefaktları, radyasyona maruziyet ve kontrast madde kullanımı en önemli dezavantajlarıdır. (13). Medikal tedaviye rağmen sık anjina ve stres ile iskemi gösterilen hastalarda ÇKBT anjiyo yapılması gerekir. ÇKBT anjiyoda sol ana koroner arterde >%50 darlık, BT-FFR'nin <0.80 olması veya 3 damarda ciddi darlık (>%70) varsa tedavi kararı için KAG yapılması önerilmektedir. Daha öncede bypass geçirmiş

ve non-invaziv test sonuçlarında orta ve üzeri iskemi gösterilmişse KAG, şüpheli iskemi durumunda ÇKBT anjiyo tercih edilebilir.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRI): Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRI); kardiyak morfoloji, ventriküler fonksiyon, miyokardiyal perfüzyon ve canlılık değerlendirilmesi açısından istenebilir. Radyasyon riskinin olmaması ve daha iyi yumuşak doku kontrastı sağlaması önemli avantajlarıdır (13). Ancak, kalp pili olanlar, glomerül filtrasyon hızı <30 ml/dakika, kapalı cihaz fobisi olanlar, son 12 saatte kafein alanlar ve vazodilatör tedavi alamayacak hastalarda yapılması önerilmez (14).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ile birlikte KAH olan hastalarda revaskülarizasyon kararı öncesi PET oldukça yol göstericidir. Miyokardta canlılık değerlendirilmesi ve koroner perfüzyon hakkında bilgi verir. Tanı koymada doğruluğu oldukça yüksektir. PET, mikrovasküler hastalıkların fonksiyonel değerlendirilmesi de yapılabilir (15)

Koroner anjiyografi: Göğüs ağrısının kontrolünde ilaç tedavisinin yetersiz kalması, stres testlerinde yüksek risk, ciddi ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliğiyle birlikte anjina varlığı, yüksek KAH bulunma olasılığı ve daha önceden revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass grefti) yapılmış hastalarda yeni ortaya çıkan göğüs ağrısı durumlarında KAG yapılması gerekir. Koroner arterlerde darlığın >%50 olması obstrüktif, ≤%50 olması ise obstrüktif olmayan KAH olarak tanımlanmaktadır. Sol ana koroner arterde %50 ve üzeri darlık ile %70 üzerinde olan 3 damar tıkanıklığı yüksek riskli KAH olarak kabul edilmektedir (3).

KAG, lümenografik değerlendirme ile anatomik darlık derecesini gösterir. Plak yapısını ve fonksiyonel değerlendirmeyi göstermez. İskemi, anatomik darlık derecesinden çok darlık sonucu gelişen hemodinamik ve fizyopatolojik sonuçlar belirler (16). Bu nedenle darlık derecesi %40-90 arası lezyonlarda uygun tedavi yöntemine karar verebilmek için fraksiyonel akım rezervi (FFR), koroner akım rezervi (CFR) ve mikrovasküler direnç indeksi (IMR) gibi fonksiyonel değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (17,18).

Şüpheli iskemisi olan ve obstrüktif KAH olmayan hastalarda mikrovasküler hastalık ve koroner vasopsazm zemininde gelişen obstrüktif olmayan koroner arterlerle birlikte iskemi "ischemia with non-obstructive coronary arteries" (INOCA) akla gelmelidir. Bu durum, özellikle bayan, hipertansiyon ve insülin direnci olan hastalarda daha sık görülmektedir. Tanıda fonksiyonel değerlendirme yöntemleri yol göstericidir (19).

3-TEDAVİ

Son kılavuzlarda değerlendirme ve tedavi süreçlerine hastanın da dahil edilmesi tavsiye edilmektedir (3). Tedavi süreçlerinin esas amaçları sağ kalımı arttırmak ve semptomları gidererek hayat kalitesini arttırmaktır. Tedavi; hayat tarzı değişikliği, medikal tedavi ve revaskülarizasyon olmak üzere üç başlık altında

ele alınmaktadır.

3.1. Hayat tarzı değişikliği

Amaç kardiyovasküler olayların önlenmesidir. Hasta ve yakınlarına, hastalıkların semptomları hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmesi yapılır. Yeterli egzersiz, uygun diyet (Akdeniz tipi diyet, kilolularda zayıflatıcı diyet, yoğun alkol kullananlarda alkol alımı kesilmeli) ve sigaranın bırakılması yönünde tavsiyelerde bulunulur. Anjinayı tetikleyen fiziksel ve emosyonel faktörler varsa (anemi, hipertiroidi. vb) tedavi edilir.

3.2. Medikal tedavi

Semptomları azaltmada, aterosklerozun ilerlemesini durdurmada ve aterotrombotik olayları önlemede medikal tedavi anahtar rol oynamaktadır. İlaç tedavisi her hastanın özelliklerine göre düzenlenmelidir. Hastalar ilaç tedavilerine verdiği cevaba göre 2-4 hafta sonra yeniden değerlendirilir.. Yeterince cevap alınmamış ise kombinasyon tedavisine geçilir.

Anti-anginal ilaç olarak ilk sırada kısa etkili nitratlar, beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir (Tablo 4). İlk tercih edilen ajanlara karşı kontrendikasyonları olan, bunları tolere edemeyen veya semptomatik kalan hastalarda uzun etkili nitratlar, ivabradin, nikorandil, ranolazin ve trimetazidin gibi ilaçlar eklenir .

Koroner girişimle ilaç salınımlı stent yerleştirilen hastalara en az altı ay süreyle 75-100 mg asetil salisilik asit ve 75 mg klopidogrel önerilir. Yüksek kanama riski durumlarında ikili antiplatelet tedavi daha kısa süreli verilir (1-3 ay). KKS hastalarda asetilsalisilik asit tedavisine tüm ömür boyu devam etmesi önerilir (19). LDL-kolesterol düzeyi <55 mg/dl olacak şekilde statin tedaviye eklenir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, özellikle birlikte ortaya çıkan hipertansiyon, SVEF ≤40%, diyabet ya da kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanılması uygundur (20).

3.3. Revaskülarizasyon:

Revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim veya bypass cerrahisi); medikal tedaviye rağmen ciddi anjinası olan, sol ventrikül EF <%40, sol ana koroner arter hastalığı, üç damar hastalığı, proksimal sol ön inen arter hastalığı, fonksiyonel testlerle sol ventrikülde >%10 iskemisi olan veya fonksiyonel değerlendirme sonucu anormal bulunan hastalarda tercih edilir (20,21).

4. PROGNOZ:

Koroner ateroskleroz çoğu kez yavaş ilerler. Doğal gidiş yoğun risk faktörü kontrolü ve revaskülarizasyonla değiştirilebilir. KKS'de prognoz genellikle iyidir. Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü yılda %2-3, mortalite %2-3 düzeylerinde görülmektedir (22)

Tablo 4: Kronik koroner sendromlu hastalarda anti-iskemik ilaç tedavisi*

	Standart Tedavi	Yüksek Kalp Hızı(>80/dk)	Düşük Kalp Hızı(<50/dk)	Sol Ven. Disfonk. veya Kalp Yet.	Düşük Kan Basıncı
1.Basamak	BB veya KKB	BB veya non-DHP-KKB	DHP-KKB	BB	Düşük doz BB veya Non-DHP-KKB
2.Basamak	BB+DHP-KKB	BB+ Non-DHP-KKB	UEN' a değiştir	BB+UEN veya BB+İbavradin	İbavradin, Trimetazidin veya Ranolazine değiştir
3.Basamak	İkincil sıradaki ilaçlardan ekle	BB+İbavradin	DHP-KKB +UEN	Diğer bir ikincil sıra ilacı ekle	İki tane ikincil sıra ilaç kombine et
4.Basamak			Nikorandil Ranolazin veya Trimetazidin ekle		

BB: Beta Bloker. KKB: Kalsiyum kanal blokerleri. DHP: Dihidroöidin arubu. UEN: Uzun etkili nitrat
*20 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.

Etik onam: Derleme yazısı olmasından dolayı etik kurula gerek duyulmamıştır

Yazar Katkıları:

Konsept: İ.H.T., R.D.

Literatür Tarama: İ.H.T., R.D.

Tasarım: İ.H.T., R.D.

Veri toplama: İ.H.T., R.D.

Analiz ve yorum: İ.H.T., R.D.

Makale yazımı: İ.H.T., R.D.

Eleştirel incelenmesi: İ.H.T., R.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum ve kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Sözen AB. Kronik koroner sendromlarda etiopatogenez. Kudat H, editör. Kronik Koroner Sendromlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2021.1-1.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41(3):407-477..
3. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023;148(9):e9-e119.
4. Tamargo J, Lopez-Sendon J. Ranolazine: a better understanding of its pathophysiology and patient profile to guide treatment of

- chronic stable angina. *Future Cardiol* 2022;18(3):235-251.
5. TÜİK. Türkiye İstatistik Kurumu. Sağlık Araştırması. Ankara; 2012. Erişim adresi: http://www.tuik.gov.tr/Kitap.do?metod=Kıta+pDe-tay&KT_ID=1&KITAP_ID=223. Erişim tarihi: 12/12/2013
 6. Civek S, Akman M. Dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi. *The Journal of Turkish Family Physician* 2022;13(1):21-28.
 7. Ceylan Y, Kaya Y, Tuncer M. Akut Koroner Sendrom Kliniği ile Başvuran Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *Van Tıp Dergisi* 18 (3):147-154, 2011
 8. Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. A National Study of the Prevalence of Life-Threatening Diagnoses in Patients With Chest Pain. *JAMA Intern Med* 2016;176(7):1029-32.
 9. Baykız D. Koroner arter darlığı olmadan angina ile seyreden durumlar (Mikrovasküler angina, vazospastik angina) ve özel durumlar (Kardiyak özel durumlar, non-kardiyak özel durumlar, cinsiyet, refrakter angina). Kudat H, editör. *Kronik Koroner Sendromlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021: 56-62.
 10. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368-e454.
 11. Karaca Özer P. Kronik koroner sendromlarda temel testler ve non-invaziv incelemeler. Kudat H, editör. *Kronik Koroner Sendromlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021:19-25.
 12. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991;83(5):1605-14.
 13. Erzengin F, Baykız D. Çok Kesitli Bilgisayarlı Koroner Tomografik Anjiyografi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2014;7(2):90-110
 14. Bayraktaroğlu S, Alper H. Koroner arter hastalığının tanisi ve prognoz belirlemede kardiyak manyetik rezonans görüntüleme [Cardiac magnetic resonance imaging in evaluation of coronary artery disease]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8 Suppl 1:38-42.
 15. Kazakauskaitė E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Rumbinaite E, Keršulis J, Kulakienė I, Jurkevičius R. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(3):47.
 16. Demirelli S, Firtına S, Ermiş E. Orta Düzeyde Koroner Arter Lezyonlarını Kantitatif Değerlendirmede Güncel Tanı Metotları. *MN Kardiyoloji* 2016;23 (2):95-104.
 17. Sinha A, Rahman H, Perera D. Coronary microvascular disease: current concepts of pathophysiology, diagnosis and management. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2020;10(1):22-30.
 18. Oktay V. Coronary Flow Reserve and Fractional Flow Reserve: Fundamentals. *Türkiye Klinikleri*; 2022:45-49.
 19. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(13):1352-1371.
 20. Ekici B. Kronik koroner sendromda girişimsel tedavi. Kudat H, editör. *Kronik Koroner Sendromlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021:52-55.
 21. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(3):e4-e17.
 22. O’Toole L. Angina (chronic stable). *BMJ Clin Evid* 2008;2008:0213.