

e-ISSN:2149-7869



Cilt: 24 Sayı: 4 / Ekim 2023

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

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

Prof. Dr. Necip BECİT

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

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

Öğr. Grv. Sevim EMECEN

Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR
Doç. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR
Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

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

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING
Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 24 Sayı / Number: 4 / Ekim 2023 Sayısı / October 2023

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

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

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt / Volume 24 Sayı / Number 4 / Ekim / October 2023

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

- Pellucid Marjinal Dejenerasyon ve Keratokonusun Scheimpflug Kamera Görüntüleme Paternlerinin ve Parametrelerinin Karşılaştırılması
Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL Yeşim ALTAY, Ahmet ŞENGÜN.....388-392
- Türk Populasyonunda Musculus Palmaris Longus ve Musculus Flexor Digitorum Superficialis'in Gösteriminde Kullanılan Testler Arasındaki Uyumun İncelenmesi
Mehmet DEMİR, Muhammed Furkan ARPACI, Sibel ATEŞOĞLU KARABAŞ, Adem DOĞANER, Atila YOLDAŞ.....393-398
- Gebelerin Covid-19 Hastalığı Hakkında Bilgi Düzeyi ve Aşılama Durumları
Emine TÜRKOĞLU YILMAZ, İrem KALIPÇI.....399-406
- Sağlık Kurumunda Çalışanların Atık Yönetimi Konusunda Bilgi Düzeyi: Bir Üniversite Hastanesi Örneği
Petek ŞARLAK KONYA, Hasan YAVUZ , Murat UZAKGİDER, Zeynep AYDIN, Tuğba YAĞIN, Rüveyda ERTUĞRUL, İdil Yaren ÖZKAN.....407-411
- Primer İmmün Trombositopenide Artmış Retiküler Lif Derecesi
Demircan ÖZBALCI, Emine Güçhan ALANOĞLU, Şirin BAŞPINAR, Enes GÜNHAN, Fatma GÜR HATİP, Ahmet Yunus HATİP412-418
- İlaç Zehirlenmesi İle Afyonkarahisar'da Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Yetişkin Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi
Merve BECİT KIZILKAYA, Şeyma ÖNCÜ, Hülya SEVİL, Şerife ÖZDİNÇ.....419-425
- Endoskopik Cerrahi İçin Olfaktör Fossanın Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi
Mehmet SERİNDERE.....426-432
- Covid-19 Salgın Döneminde Ağız Hijyen Ürünlerinin Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirmesi
Cemile YILMAZ, Latife ALTINOK UYGUN.....433-442
- 8-12 Yaş Grubu Çocuklarda Yeme Davranışı, Beslenme Özyeterliliği, Ebeveynlerin Çocukların Beslenme Tarzı Üzerine Etkisi İle Sağlık ve Yaşam Kalitesi İlişkisi
Pınar HAMURCU.....443-451
- Çocuk Hastalarda Henoch Schönlein Purpurasında Başlangıç Klinik Bulguları İle Böbrek Tutulumu Arasındaki İlişki
Dilek ÇAVUŞOĞLU, Ülkü YILDIRIMER, Ali KANIK, Mehmet HELVACI, Ali Rahmi BAKİLER, Önder YAVAŞCAN.....452-456
- MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hattında *Leucojum Aestivum'dan* Elde Edilen Galantaminin Antianjiojenik ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması
Ali Tarık İNCE, Funda KARABAĞ, İbrahim BULDUK.....457-465

➤ Metastatik Kolorektal Kanserli Hastaların EGFR Yada VEGF İnhibitörü Kullanım Durumlarına Göre Klinik Özelliklerinin İncelenmesi

Metin Deniz KARAKOÇ, Özden ÖZER.....466-474

➤ Çocuklarda Yapılan Nativ Böbrek Biyopsilerinin Klinikopatolojik Değerlendirilmesi

Şükran KESKİN GÖZMEN, Erkin SERDAROĞLU, Nida DİNÇEL, Pınar ERTURGUT,
Cemaliye BAŞARAN, Fatma DEVRİM, Özlem DUR, Betül PEHLİVAN ZORLU, Mehmet COŞKUN,
Malik ERGİN.....475-480

➤ Yumuşak Doku Kitlelerinde Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme: Görünür Difüzyon Katsayısı Ölçümü Malign Lezyonları Benignlerden Ayırabilir Mi ?

Mehmet OĞUZMAN, Cüneyt ÇALIŞIR, Ulukan İNAN.....481-487

➤ Romatoloji Polikliniğine Başvuran Geriyatrik Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Adem ERTÜRK, Alper SARI.....488-492

➤ Multipl Skleroz Hastalarında Servikal Displazi Riski

Özlem KAYACIK GÜNDAY, Gökçe ZEYTİN DEMİRAL, Şerafettin BAYSAL, Tacettin SEVİM,
Selin YOLDAŞ, Berkay ÇELEBİ, Ensar ÇAM.....493-499

➤ Penil Kurvatür Nedeniyle Nesbit Operasyonu Yapılan Hastaların Memnuniyet Düzeyleri ve Cerrahi Sonuçları

Mahmut ULUBAY, Ekrem AKDENİZ.....500-506

➤ PSA Testi: Yaş, Cinsiyet Ve Coğrafi Bölgelere Göre Kullanım, Sonuçlar ve Varyasyonlar

Şuayip BİRİNCİ, Mustafa Mahir ÜLGÜ.....507-513

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ Diş Çekiminin Yıkıcı Bir Komplikasyonu: Boyun ve Mediastinal Apsenin Eşlik Ettiği Lemierre Sendromu

Duygu İMRE YETKİN, Mehmet Ruhi ONUR.....514-517

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ Diyabetik Olmayan Hastalarda Hipoglisemi

Nuriye Hale ERBATUR, Ş.Mehlika KUŞKONMAZ.....518-526

PELLUSİD MARJİNAL DEJENERASYON VE KERATOKONUSUN SCHEIMPFLUG KAMERA GÖRÜNTÜLEME PATERNLERİNİN VE PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF SCHEIMPFLUG CAMERA IMAGING PATTERNS AND PARAMETERS OF PELLUCID MARGINAL DEGENERATION AND KERATOCONUS

Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL¹ Yeşim ALTAY¹, Ahmet ŞENGÜN²

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Medicana Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma Pellucid marjinal dejenerasyonlu (PMD) ve keratokonuslu (KC) gözlerdeki topografi paternlerini ve değişkenlerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma retrospektif, karşılaştırmalı olgu serisidir. PMD'li 15 hastanın 29 gözü ve KC'li 25 hastanın 46 gözü incelendi. Scheimpflug kamera ile elde edilen aksiyel eğrilik haritaları, anterior ve posterior elevasyon haritaları, ve pakimetri haritalarının topografik paternleri sınıflandırıldı.

BULGULAR: PMD'li gözlerdeki (tüm aksiyel eğrilik harita paterninin %93.1'i) yengeç-kıscacı paterni en yaygın olanıydı. Keratokonuslu gözlerde en sık paternler inferior dikleşme (%41.3) ve santral dikleşme (%39.1) idi. PMD'li gözlerde elevasyon haritalarındaki en sık patern asimetrik ada (%96.6) paterniydi. KC'li gözlerde ise, en sık elevasyon haritası paterni asimetrik inkomplet yükselti (%54.3) paterniydi ve bunu santral ada (%17.4) paterni ve asimetrik düzenli yükselti (%15.2) paterni takip ediyordu. PMD'li gözlerdeki en sık pakimetrik patern merkezden uzak oval (%51.7) paterni. KC'li gözlerde, parasantral oval (%54.3) patern en sık idi ve bunu merkezden uzak yuvarlak (%34.8) patern izliyordu. İşlem karakteristik (İK) grafikleri PMD ve KC ayırtetmede anterior ve posterior asferisite (Q) değerlerinin İK eğrisi altındaki en fazla alana (sırasıyla 0.98 ve 0.93) sahip olduklarını gösterdi.

SONUÇ: PMD'li gözlerde aksiyel eğrilik haritalarında yengeç-kıscacı paterni; anterior ve posterior elevasyon haritalarında asimetrik ada paterni; ve pakimetri haritalarında merkezden uzak oval patern sık olarak gözlemlendi. PMD'yi KC'den etkin bir şekilde ayırtetmede korneanın Q değerleri klinik olarak uygun değişkenler olabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Kornea hastalıkları, Keratokonus, Kornea topografisi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to compare the topography patterns and parameters in eyes with pellucid marginal degeneration (PMD) and eyes with keratoconus (KC).

MATERIAL AND METHODS: This study is a retrospective and comparative study. Twenty-nine eyes of 15 patients with PMD and 46 eyes of 25 patients with keratoconus (KC) underwent examination. Topographic patterns of axial curvature, anterior and posterior elevation maps, and pachymetric maps obtained by the Scheimpflug camera were categorized.

RESULTS: In eyes with PMD, the crab-claw pattern (93.1% of all axial curvature map patterns) was the most prevalent. The most common patterns in eyes with KC were inferior (41.3%) and central (39.1%) steepening patterns. In eyes with PMD, the asymmetric island pattern (96.6%) was the most prevalent pattern in elevation maps. Asymmetric incomplete ridge pattern (54.3%), center island (17.4%), and asymmetric regular ridge pattern (15.2%) were the most common elevation map patterns in eyes with KC. Among pachymetric map patterns, the decentred oval pattern was most frequent in eyes with PMD, paracentral oval pattern (54.3%), and decentred round pattern (34.8%) in eyes with KC. The result of the receiver operating characteristics (ROC) graphs showed that the anterior and posterior asphericity (Q) values had the maximum area under the ROC curve (0.98 and 0.93 respectively) in discriminating PMD and KC.

CONCLUSIONS: The crab-claw pattern for the axial curvature map, asymmetric island pattern for the anterior and posterior elevation map, and decentred oval pattern for the pachymetric map were frequently observed in eyes with PMD. Asphericity values of the cornea may be clinically relevant parameters for effectively discriminating PMD from KC.

KEYWORDS: Corneal diseases, Keratoconus, Corneal topography.

Geliş Tarihi / Received: 12.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 09.12.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Güzin TAŞLIPINAR UZEL

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: agtaslipinar@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0079-5179, 0000-0002-9624-440X, 0000-0003-2563-1792

Etik Kurul / Ethical Committee: Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu (23.03.2018/7).

INTRODUCTION

An ectatic disorder of the peripheral cornea, pellucid marginal degeneration (PMD), is characterized by a narrow band of thinning extending from the 4 to the 8 o'clock positions (1-3). Because PMD and keratoconus (KC) have similar clinical presentations, it is difficult to accurately assess the prevalence of PMD (4).

Although PMD and KC share many clinical characteristics, there are some distinctions in the age at which the diseases first manifest (5). It was reported that PMD was classically diagnosed between the second and fifth decades of life (6). Against the rule astigmatism is frequently seen in PMD due to flattening along the vertical meridian. The inferior peripheral steepening that extends into the mid-peripheral inferior oblique corneal meridians gives its distinctive crab-claw pattern in the corneal topography. However, it was found that this pattern was also seen in the eyes with KC (7). It can be challenging to distinguish between KC and PMD, especially in the early stages. Differentiation of PMD from KC is important because of incorrect diagnosis which could lead to inappropriate management. There are currently no specific topographic criteria for the diagnosis of PMD.

In order to distinguish between PMD and KC, this study aimed to identify topographic patterns and compare the quantitative parameters of PMD and KC obtained by the Scheimpflug camera.

MATERIALS AND METHODS

The medical records of 15 patients with PMD (29 eyes) and 25 patients with KC (46 eyes) were reviewed. Informed consent was obtained from all participants in the study. In slit lamp examination, band-like inferior corneal thinning and protrusion above this area, absence of Fleischer ring, Vogt's striae, and vascularization were evaluated as PMD. The KC group was clinically diagnosed with a conical protrusion, Vogt's striae, and Fleischer ring. Subclinical PMD and KC patients who were contact lens wearers were excluded. For all eyes, topographic and tomographic measurements were obtained by Scheimpflug camera (Pentacam; Oculus GmbH, Wetzlar, Germany). The most frequent patterns of four refractive maps (axial curvatu-

re, anterior and posterior elevation, and corneal thickness map) were determined. For the axial power map, a 1.5 Diopter (Dpt) color bar was used. The American color-coded bar was used for anterior and posterior elevation maps and corneal thickness maps. The pachymetry map was fixed to 300-900 micrometers in 10-micrometer steps. Best-fit sphere (BFS) program was used for elevation maps. The anterior elevation map was displayed in 5 μm steps, the posterior elevation map was displayed in 10 μm steps, and the corneal thickness map was displayed in 10 μm steps. Definitions of axial, elevation, and pachymetry maps were adapted from a study by Fuchihato et al. (8). These classifications were performed by one ophthalmologist (YA). The mean value of apex pachymetry (AP), the thinnest corneal thickness (TCT), the difference between AP and TCT, Kmax, anterior asphericity (Q), anterior K1, anterior K2, anterior astigmatism, posterior Q, posterior K1, posterior K2, posterior astigmatism were recorded. These values were compared between patients with PMD and patients with KC.

Ethical Committee

The Declaration of Helsinki was followed in the conduct of this retrospective and cross-sectional study. The institutional research committee's ethical guidelines were followed in all of the study's methods. (Institutional Review Board (IRB) approval is provided by Ufuk University with the project number 23.03.2018/7).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0. Descriptive statistics were given as mean, standard deviation, frequency, and percentage. We used a t-test to evaluate continuous data and Chi-square (χ^2) test for categorical data. P values less than 0.05 were regarded as statistically significant. The receiver operating characteristics (ROC) curves are formed for some asphericity parameters, and threshold values were determined to discriminate KC from PMD.

RESULTS

The current study included 29 eyes of 15 patients with PMD, and 46 eyes of 25 patients with KC. The mean age was 49.68 ± 13.41 years in the PMD group and 30.28 ± 9.65 years in

the KC group ($p < 0.001$). The female-to-male ratio was 30/16 in the KC group and 12/17 in the PMD group, and the difference was not statistically significant ($p = 0.057$). The crab-claw pattern was the most common pattern of axial power map in PMD patients (93.1%). In keratoconus patients, inferior steepening (41.3%) and central steepening patterns were almost equal in frequency (Figure 1, 2).

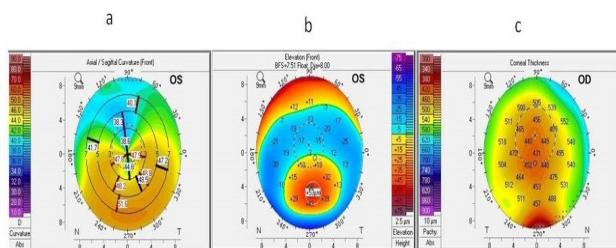


Figure 1: The most frequent topographic map patterns of pellucid marginal degeneration **a**. Crab-claw pattern **b**. Asymmetric island pattern **c**. Decentrated oval pattern

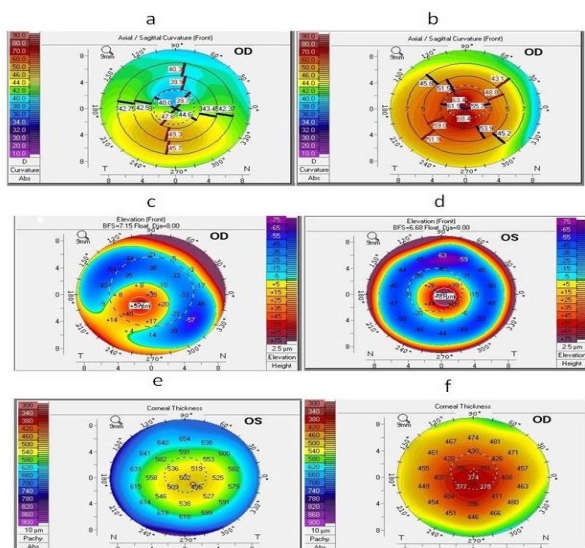


Figure 2: The most frequent topographic map patterns of keratoconus. **a**. Inferior steepening pattern **b**. Central steepening pattern **c**. Asymmetric incomplete ridge pattern **d**. Central island pattern **e**. Paracentral oval pattern **f**. Decentrated round pattern

Each group demonstrated similarities for the anterior and posterior surfaces in elevation maps. The most frequent pattern was an asymmetric island (96.6%) in the PMD group and an asymmetric incomplete ridge pattern (54.3%), central island (17.4%), and asymmetric regular ridge pattern (15.2%) in the KC group. The decentrated oval pattern was the most common pachymetric map pattern (51.7%) in eyes with PMD. The paracentral oval pattern (54.3%) and decentred round pattern (34.8%) were the two most prevalent patterns in eyes with KC (Figures 1, 2).

Shows the results of topographic analyses and intergroup comparisons (Table 1).

Table 1: Kmax: maximum curvature power of the front corneal surface; Q value: asphericity in the central 30° of cornea.

| Corneal parameters | PMD group | KC group | P |
|----------------------------------|--------------|--------------|---------|
| Apex pachymetry | 473.58±53.64 | 449.41±43.35 | 0.035* |
| Kmax | 56.01±8.33 | 57.27±8.01 | 0.51 |
| Thinnest corneal thickness (TCT) | 453.20±62.72 | 434.04±55.70 | 0.17 |
| Difference between apex and TCT | 21.13±21.42 | 15.43±17.46 | 0.21 |
| Anterior Q | 0.46±1.03 | -1.0±0.53 | 0.0001* |
| Anterior K1 | 39.93±5.79 | 47.59±4.86 | 0.0001* |
| Anterior K2 | 50.46±3.29 | 51.61±6.10 | 0.35 |
| Anterior astigmatism | 10.51±6.96 | 4.17±1.89 | 0.0001* |
| Posterior Q | 0.98±2.80 | -0.96±0.58 | 0.0001* |
| Posterior K1 | -5.42±1.08 | -6.94±0.89 | 0.0001* |
| Posterior K2 | -7.29±0.55 | -7.85±1.01 | 0.009* |
| Posterior astigmatism | 1.86±1.36 | 0.91±0.45 | 0.0001* |

In the PMD group, apex pachymetry values were significantly thicker than in the KC group ($p = 0.035$). The mean values of the thinnest corneal thickness (TCT) and the difference between apex thickness and TCT in the PMD group were similar to those in the KC group. The mean values of anterior Q, anterior K 1, anterior astigmatism, posterior Q, posterior K1, posterior K2 and posterior astigmatism were statistically different between groups ($p < 0.001$ for all). A ratio of against the rule of astigmatism was 93% in the PMD group. In the KC group, 58.3% of astigmatism was around the 30° horizontal axis.

The result of ROC graphs showed that the anterior and posterior Q values had the maximal area under the ROC curve (0.98 and 0.93 respectively) in discriminating PMD and KC. The anterior Q value showed 100% sensitivity and 84.8% specificity with a cutoff value of -0.46. The posterior Q value showed 100% sensitivity and 80.0% specificity with a cutoff value of -0.54 (Figure 3).

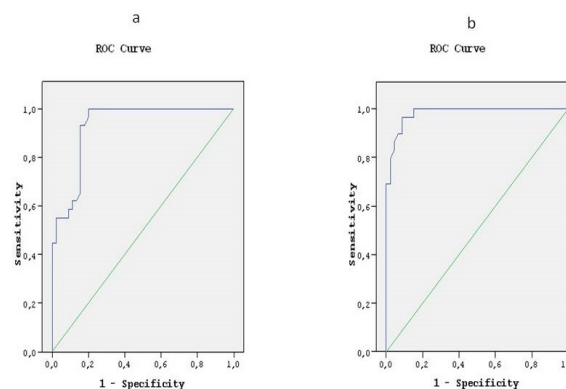


Figure 3: The Receiver Operating Characteristic (ROC) curves of Asphericity value (Q); **a**. Anterior Q **b**. Posterior Q

DISCUSSION

In the present study, crab claw patterns for the axial curvature map, asymmetric island patterns for the anterior and posterior elevation map,

and decentred oval patterns for the pachymetric map were frequently observed in the PMD group. Asphericity values of the cornea were found to be significant parameters in differentiating PMD from KC. Differentiation of PMD from KC may be difficult, especially in eyes with similar clinical findings and atypical topographic findings. Although the crab-claw pattern is the typical axial power map pattern for PMD patients, this pattern is also detected in eyes with inferior KC and pellucid-like keratoconus (1, 2, 9). Because both the prognosis and management of PMD and KC are different; analyzing only the anterior corneal surface is not sufficient in the differential diagnosis of PMD. To date, there are a few studies on the pattern of elevation and pachymetric maps in eyes with PMD (8,10,11). Therefore, it is important to describe the specific patterns for KC and PMD and combine them with other topographic measurements.

Based on our study in the PMD group; the crab-claw pattern was the most frequent pattern in the axial curvature map (93.1%). In the KC group; inferior steepening (41.3%) and central steepening (39.1%) were almost equal in frequency. These results were similar to a study in the Japanese population (8). Asymmetric island pattern (96.5%) in elevation maps of anterior or posterior surfaces was characteristic of PMD. An asymmetric incomplete ridge pattern was detected in both PMD and KC but the incidence in PMD was very low (3.4%). In the KC group, asymmetric incomplete ridge pattern (54.3%), central island pattern (17.4%), and asymmetric regular ridge pattern (15.2%) were common patterns.

For pachymetric maps, a decentred oval pattern (51.7%) was seen only in eyes with PMD. Paracentral oval (24.1% in PMD, 54.3% in KC), and decentrated round (20.7% in PMD, 34.8% in KC) patterns were seen in both PMD and KC with lower incidence in PMD eyes. In a study in the Japanese population, decentred round and decentrated oval patterns were seen only in eyes with PMD (8). There was a difference in corneal astigmatism between groups; due to the flattening of the vertical meridian, marked against the rule astigmatism was seen in PMD patients (93%). AP values were significantly higher in the PMD group ($p=0,035$). Although statistically

insignificant, the mean thinnest corneal thickness value and the difference between AP and TCT were higher in the PMD group. These results were similar to Tummanapalli's results (11).

In the present study, no statistically significant difference was found in maximum keratometry data (Kmax) between the groups. Fuchihata et al. reported a greater Kmax in eyes with KC than PMD (Kmax:63.0±10.9 D keratoconus vs. 52.1±5.70 D in PMD eyes) (8). However, Koçluk et al. (Kmax:49.7 D keratoconus vs. 54.6D PMD) and Koç et al. (50.4±3.2 D keratoconus vs 51.1±3.2 PMD) did not find significant differences between PMD and KC (9, 11).

Corneal Q is a descriptor of corneal shape and refers to the rate of change in curvature from the center of the cornea to the periphery. (13-15) The positive Q in eyes with PMD represents the oblate shape of the cornea. In our study in the PMD group the anterior and posterior Q values were significantly higher than in the KC group. The mean Q values were positive in the PMD group and negative in the KC group.

The result of ROC graphs of topographic parameters showed that the anterior and posterior Q values had the highest area under the ROC curve (0.98 and 0.93 respectively) in discriminating PMD and KC. The anterior Q value showed 100% sensitivity and 84.8% specificity with a cut-off value of - 0.46. The posterior Q value showed 100% sensitivity and 80.0% specificity with a cut-off value of - 0.54. Tummanapalli et al. reported that the anterior Q value which was recorded by an Orbscan IIz scanning-slit topographer had the highest area under the ROC curve (AUC=0.974) in discriminating between PMD and KC (sensitivity 93.3%, specificity 90.6% and cut-off value > -0.07) (11). Koçluk et al. found mean Q of -0.54 in keratoconus and 0.09 in the PMD group ($p<0.0001$) (12). But they did not evaluate these values with the ROC curve. However, Koç et al. did not find significant differences in asphericity data between these two ectasias ($Q=-0.04 \pm 0.37$ inferior keratoconus vs -0.05 ± 0.36 PMD, $p=0.95$) (9).

There are some limitations of our study. This was a retrospective case-series study and because of the rarity of PMD, the number of

patients with PMD was small. In addition, we were able to examine the corneal maps for 8 mm diameter zones. Belin et al. , suggested that eyes with PMD should analyze the pachymetric map covering the central 12 mm of the cornea (10). But Fuchihata et al. examined the corneal maps for central 12 mm diameter zones and found that most of the data outside the 9 mm diameter zone were extrapolated (8).

The results of our study showed that the crab-claw pattern (93.1%) for the axial curvature map, asymmetric island pattern for anterior and posterior elevation maps (96%), and decentred oval pattern (51%) for the pachymetric map were frequently observed in eyes with PMD. Asphericity values of the cornea may be clinically relevant parameters for effectively discriminating PMD from KC. There are KC indices in many current corneal topography devices (16). PMD indices may be developed with the use of these patterns and parameters. Further studies with larger groups might be required to verify these findings.

REFERENCES

1. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Contact Lens&Anterior Eye*. 2011;34:56-63.
2. Martínez-Abad A, Piñero DP. Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(4):341-349.
3. Singar E. Kornea ektazisine yaklaşım ve tedavi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2021; 30 (1): 55-74.
4. Baykara M, Doğru M, Özmen A, Özçetin H. Pellucid marjinal dejenerasyonda klinik ve diagnostik özellikler: 2 olgu sunumu. *MN Oftalmoloji*. 2002; 9:371-373.
5. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319.
6. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:293-322.
7. Lee BW, Jurkunas UV, Dagher MH et al. Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:154-156.
8. Fuchihata M, Maeda N, Toda R et al. Characteristics of corneal topographic and pachymetric patterns in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58:131-138.
9. Koç M, Tekin K, İnanç M, et al. Crab claw pattern on corneal topography: pellucid marginal degeneration or inferior keratoconus? *Eye*. 2017;32(1):1-8.
10. Belin MW, Asoto IM, Ambrosio R, et al. What's in a Name: Keratoconus, Pellucid Marginal Degeneration, and Related Thinning Disorders *Am J Ophthalmol*. 2011;152:157-162.
11. Tummanapalli SS, Maseedupally V, Mandathara P, Rathi VM, Sangwan S. Evaluation of corneal elevation and thickness indices in pellucid marginal degeneration and keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:56-65.
12. Koçluk Y, Yalnız-Akkaya Z, Burcu A, Örnek F. Comparison of Scheimpflug Imaging Analysis of Pellucid Marginal Corneal Degeneration and Keratoconus. *Ophthalmic Res*. 2015;53:21-27.
13. Calossi A. Corneal asphericity and spherical aberration. *J Refract Surg*. 2007;23(5):505-514.
14. Torquetti L, Ferrara P. Corneal asphericity changes after implantation of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *Emmetropia*. 2010;1:178-181.
15. Utine CA, Ayhan Z, Engin CD. Effect of intacorneal ring segment implantation on corneal asphericity. *Int J Ophthalmol*. 2018;11:1303-1307.
16. Belin MW, Ambrosio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol*. 2018;61:401-406.

TÜRK POPULASYONUNDA MUSCULUS PALMARIS LONGUS VE MUSCULUS FLEXOR DIGITORUM SUPERFICIALIS'İN GÖSTERİMİNDE KULLANILAN TESTLER ARASINDAKİ UYUMUN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE COMPATIBILITY BETWEEN THE TESTS USED IN THE DISPLAY OF PALMARIS LONGUS MUSCLE AND FLEXOR DIGITORUM SUPERFICIALIS MUSCLE IN THE TURKISH POPULATION

Mehmet DEMİR¹, Muhammed Furkan ARPACI², Sibel ATEŞOĞLU KARABAŞ¹, Adem DOĞANER³, Atila YOLDAŞ¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı

²Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Önkolda bulunan musculus palmaris longus (PL); her kışide bulunmayan, palmar fasyanın gerilmesinde rol oynayan ve rekonstruktif cerrahide kullanılan bir kas olup, klinikte bu kasın varlığının belirlenmesinde çeşitli testler kullanılmaktadır. Çalışmamızda, sağlıklı bireylerde PL ve musculus fleksor digitorum superficialis'in (FDS) gösteriminde kullanılan testlerin arasındaki uyumun incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmaya 2021 Eylül ile 2022 Temmuz tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi çalışanları ile Tıp Fakültesi öğrencileri arasından gönüllülük esasına uygun olarak rastgele seçilmiş 18 yaş üstü toplam 528 kişi katıldı. PL varlığının tespiti için gönüllülere Schaeffer testi, Pushpakumar testi, Thompson testi ve Mishra II testi, FDS kası için ise FDS fonksiyon testi uygulandı. Testler arasındaki uyumların belirlenmesinde Kappa katsayısından yararlanıldı.

BULGULAR: Her iki kolda yapılan testler arasında en uyumlu olan testin Schaeffer testi olduğu ve bu testin de en yüksek oranda Pushpakumar testi ile uyumlu olduğu belirlendi (Sol kolda Kappa: 0,856; p=0.001; Sağ kolda Kappa: 0,832; p=0.001). Sağ ve sol kolda uygulanan FDS fonksiyon testi ile PL'nin belirlenmesinde kullanılan dört test arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

SONUÇ: PL'nin belirlenmesinde en iyi uyumun Schaeffer testi ile Pushpakumar testi arasında olduğu belirlendi. Her iki kola uygulanan FDS fonksiyon testi ile PL için kullanılan testler arasında herhangi bir uyumun olmadığı belirlendi. Bulgularımızın PL ve FDS'yi belirleyen klinik uygulamalara yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Musculus palmaris longus, Schaeffer testi, musculus fleksor digitorum superficialis, Pushpakumar testi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The palmaris longus muscle (PL) in the forearm is a muscle that is not present in all individuals, and plays a role in stretching the palmar fascia and is used in reconstructive surgery, various tests are used to determine the presence of this muscle in the clinic. In this study, we aimed to / it was aimed to examine the compatibility between the tests used in the display of PL and musculus flexor digitorum superficialis (FDS) in healthy individuals.

MATERIAL AND METHODS: The research was carried out with a total of 528 participants over the age of 18 and randomly selected from among the staff of Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Medical Faculty, Research and Application Hospital and the students of the Faculty of Medicine between September 2021 and July 2022. Schaeffer's test, Pushpakumar's test, Thompson's test, and Mishra's II test were applied for PL presence, whilst FDS function test was applied for the presence of the FDS in the volunteers. The Kappa coefficient was used to determine the agreement between the methods.

RESULTS: We determined that the most suitable test among the tests performed on both arms was Schaeffer's test, and this test was the most suitable with Pushpakumar's test (Left arm Kappa: 0.856; p=0.001; Right arm Kappa: 0.832; p=0.001). There was no statistical correlation between the FDS function test applied on the right and left arms and the four tests used to determine PL.

CONCLUSIONS: We determined that the best suitability in the determination of PL was between the Schaeffer test and the Pushpakumar's test, and there was no correlation between the FDS function test applied to both arms and the tests used for PL. We believe that our findings will help clinical applications that determine PL and FDS.

KEYWORDS: Palmaris longus muscle, Schaeffer's test, Flexor digitorum superficialis muscle, Pushpakumar's test.

Geliş Tarihi / Received: 23.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 09.12.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Mehmet DEMİR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı

E-mail: mdemir2779@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2405-9317, 00-0003-3083-0155, 0000-0002-8469-4518, 0000-0002-0270-9350, 0000-0002-7807-0661

Etik Kurul / Ethical Committee: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu (25.08.2018/12).

GİRİŞ

Palmaris longus (PL) kası humerus'un epicondylus medialis'indeki ortak flexor orjininden başlayarak uzanır ve bu kasın tendonu palmar aponevrozdan oluşan flexor retinakulumun önünden geçerek buraya yapışır (1, 2). El bileğinin zayıf flexorlarından olan PL kasının çok kısa karnı olduğundan filogenetik olarak dejenerasyona açık bir kastır. Bu kas m. flexor carpi ulnaris'in lateral kısmı ile m. flexor carpi radialis'in medial kısmı arasında, zayıf fonksiyonel etki gösteren aksesuar kaslardandır (3).

Bu kas, tendonunun uzun olması nedeniyle greft almada kullanılan en uygun kaslardandır (4). PL'nin rekonstruktif el cerrahisinde özellikle tendon transferi ve greftlemede kullanılmasından dolayı, bu kasa ilişkin araştırmalar geçmiş birkaç dekatta önem kazanmıştır. PL tendonunun çeşitli kombinasyonları, baş ve boynun onkolojik hasarlarında, parmak artritinde ve çocuklardaki ptosis cerrahilerinde kullanılmaktadır (5). Bununla birlikte PL tendonunun cerrahide kullanılmasıyla uygun olmayan donör kullanımı sonucu görülen ölümlerin de önüne geçilmektedir (6). Bu nedenlerden dolayı birçok rekonstruktif el cerrahları ile plastik cerrahlar operasyon öncesinde PL tendonunun bulunma durumunu değerlendirmektedir (7).

PL kası her kişide bulunmayan bir kastır ve el cerrahi literatüründe PL kasının yokluğu %15 olarak bildirilmektedir (8). Meta analizler PL dominant olmayan eldeki yokluğunun %15,6-20,25 arasında olduğunu tanımlamaktadır (9). Bununla birlikte bu kasın olmaması dünya genelindeki farklı populasyonlarda ve etnik kökenlerde çeşitlilik gösterir. Örneğin Kore populasyonunda bu oran %0,6 iken, Türk populasyonunda %63,9 (8), Asya populasyonunda %2,9-4,5, Mısır ve Ortadoğu Arap populasyonunda ise bu oranlar sırasıyla %55 ve %41,7'dir (9). Sebastin ve ark'nın 2005'te yapmış olduğu çalışmada PL kasının varlığı genetik etmenlere bağlı olduğunu savunurken (10), bazı birkaç çalışmacı da PL kasının yokluk insidansının kadınlarda ve sol elde daha fazla olduğunu bildirmiştir (8, 11, 12).

PL varlığının belirlenmesinde referans alınan çok az standart test bulunmaktadır. Bu testlerle birlikte operasyon öncesi bulgular veya gelişmiş görüntüleme yöntemleri PL tendonunun varlığını veya yokluğunu göstermektedir (13). Literatürde PL varlığının de-

ğerlendirilmesinde standart olan Schaeffer testi (12), Thompson testi (14), Mishra I testi ve Mishra II testi (15) ve Pushpakumar iki parmak belirtisini (16) testleri kullanılmaktadır.

M. flexor digitorum superficialis (FDS) önkolda ve orta tabakadaki tek kastır. Humeroulnar ve humaroradial olarak iki başı bulunan bu kas sırasıyla humerus'un medial epikondilinden ve radius'un ön kısmından başlayıp, kasın dört tendonu 2, 3, 4 ve 5. parmakların palmar yüzüne yapışmaktadır. FDS tendonları geçtiği el bileği, interkarpal, karpometekarpal, metacarpofalangeal ve interfalangeal eklemler gibi birçok ekleme hareket yaptırmaktadır (17). FDS kası da bulunma bakımından farklılık gösteren kaslardan olup FDS kasının bulunmama prevalansı kafkas populasyonunda 15-21%, Çin populasyonunda %6,4 ve Hindistan populasyonunda ise %0,25 tir (18, 10). PL kasına benzer olarak FDS tendonunun yokluğu küçük parmak fonksiyonelliğini etkilememektedir (19). Fakat küçük parmak yaralandığı zaman bazı cerrahlar FDS kasının yokluğunun biletaral olup olmadığından emin olmak için diğer eldeki varlığını değerlendirmektedir (3). Çalışmamızda sağlık kişilerde PL varlığının her iki eldeki oranını klinikte kullanılan Schaeffer testi, Pushpakumar testi, Thompson testi ve Mishra II testi testleri ile bu testler arasında en iyi uyum gösteren testleri belirlemeyi ve bu testlerle FDS kasını belirleyen FDS fonksiyon testi ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2021 Eylül ile 2022 Temmuz tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi çalışanları ile Tıp Fakültesi öğrencileri arasından gönüllülük esasına uygun olarak rastgele seçilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü onamı alınmış 18 yaş üstü kişilerle yapıldı. Katılımcıların yaş, boy ve kiloları hazırlanmış olan anket formuna kaydedildi. Çalışmaya 18 yaş altı, üst ekstremitte cerrahi hikayesi, konjenital anomali, eklem limitasyonu ve nörovasküler disfonksiyonu olan bireyler dahil edilmedi.

Testler ve Uygulanışı:

Katılımcı destekli bir sandalyede dik şekilde otururken önkolu fizyoterapistin uygulaması için düz bir masa üzerinde konumlandırıldı ve sırasıyla aşağıda belirtilen tüm testler 13 yıl deneyimli uzman bir fizyoterapist

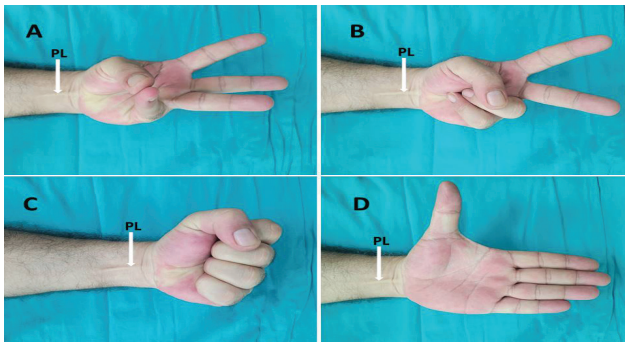
tarafından üçer tekrarlı yapıldı. Böylelikle testin belirleyiciliği konusunda emin olundu. Bu dört test parmak ve elbileğine fleksiyon hareketini yaptırdığından bu hareketlerde m. flexor carpi radialis ve m. flexor carpi ulnaris'in tendonları karıştırılabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda uyguladığımız testleri gönüllülere ilk olarak kendi elimizde gösterip, kişinin net bir şekilde algılamasını sağladıktan sonra testlere başlandı.

1. Schaeffer (Standart) Testi: Katılımcının ön-kolu supinasyonda birinci ve beşinci parmağı oppozisyonunda ve elbileği bir miktar fleksiyon pozisyonuna getirilir. Bu noktada fleksör karpi radialis kasının medialinde beliren tendon PL olarak kaydedilir (12) (**Şekil 1A**).

2. Pushpakumar Testi: Pushpakumar'ın iki parmak işaret metodu olduğu gibi katılımcıdan işaret ve yüzük parmaklarını tam ekstansiyona, elbileği ve diğer parmaklarını fleksiyona alması istenerek en sonunda başparmağın fleksiyondaki 4. ve 5. parmağın üzerine doğru tam oppozisyon yapılması sağlanarak bakılır. Bu noktada fleksör karpi radialis kasının medialinde beliren tendon PL olarak kaydedilir (16) (**Şekil 1B**).

3. Thompson Testi: Katılımcıdan ilk olarak tüm parmaklarını tam fleksiyona alarak yumruk yapması istenir. Son olarak da başparmağı diğer dört parmak üzerine doğru tam fleksiyon yapması istenerek, elbileğini bir miktar fleksiyona getirmesi istenir. Bu noktada fleksör karpi radialis kasının medialinde beliren tendon PL olarak kaydedilir (14) (**Şekil 1C**).

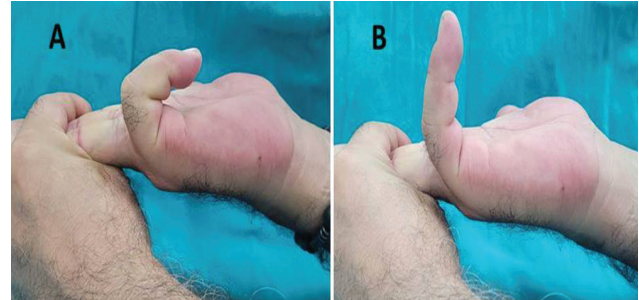
4. Mishra II Testi: Katılımcıdan başparmağını elbileğinin direncine karşı abduksiyonda tutarken diğer parmaklarını ekstansiyonda tutması ve elbileğini bir miktar fleksiyona alması istenir (15) (**Şekil 1D**).



Şekil 1: M. palmaris longus (PL) tendonunun klinikte kullanılan dört test ile gösterilmesi. **A)** Schaeffer Testi; **B)** Pushpakumar Testi; **C)** Thompson Testi; **D)** Mishra II Testi

5. Musculus flexor digitorum superficialis Fonksiyon Testi:

Bu kasın belirlenmesi katılımcıya küçük parmak dışındaki diğer tüm parmaklar tam ekstansiyona alınması ve uygulayıcının fleksiyon hareketinin limitlenmesi sağlandıktan sonra katılımcıdan küçük parmağını fleksiyona alması istenir. Eğer FDS varsa birey küçük parmağına fleksiyon hareketini yapar, küçük parmağa fleksiyon hareketini yaptıramazsa FDS kasının yokluğu belirlenir (20) (**Şekil 2 A, B**).



Şekil 2: M. flexor digitorum superficialis'in fonksiyon testi ile gösterilmesi. Araştırmacı tarafından bireyin 2, 3 ve 4 parmakları hafif ekstansiyona zorlanırken, bireyden beşinci parmağını fleksiyon durumuna getirmesi istenerek yapılır. **A:** 5. Parmak bağımsız olarak proksimal interfalangeal ekleminde fleksiyon yapıyorsa FDS tendonu var olarak kabul edildi. **B:** Fleksiyon yapmıyorsa FDS tendonu yok olarak değerlendirildi.

Etik Kurul

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurulu onayı alınmıştır (25.07.2018/12).

İstatistiksel Analiz

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. Verilerin değerlendirilmesinde nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Nitel değişkenlerin istatistik parametreleri oran (%) ve frekanslar (n) ile ifade edilmiştir. Yöntemlerin uyumlarının belirlenmesinde Kappa katsayısından yararlanılmıştır. İstatistik parametreleri sayı(%) ve ortalama±standart sapma ile ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 227'si (%43) erkek, 301'i (%57) kadın olmak üzere toplam 528 gönüllü katıldı. Gönüllülerin yaş ortalamaları $26,89 \pm 10,61$ yıl (20-33 yaş), boy ortalamaları $167,47 \pm 9,18$ cm (160-174 cm) ve vücut ağırlık ortalamaları ise $67,81 \pm 17,85$ kg (57,70-78,80 kg) olarak saptandı.

Sol kolda PL'nin belirlenmesinde uygulanan dört test arasındaki uyumluluk incelendiğinde Schaeffer testiyle; Pushpakumar testi (Kappa: 0.856; p=0.001), Thompson testi (Kappa: 0.595 p=0.001) ve Mishra II testi (Kappa: 0.775 p=0.001) arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**Tablo 1**).

Tablo 1: Sol kolda musculus palmaris longus ve musculus flexor digitorum superficialis (FDS) gösteriminde kullanılan testlerin uyumluluk katsayıları

| Testler | Schaeffer Testi | | Pushpakumar Testi | | Thompson Testi | | Mishra II Testi | |
|---------------------|-----------------|--------|-------------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|
| | Kappa | p | Kappa | p | Kappa | p | Kappa | P |
| Pushpakumar Testi | 0.856 | 0.001* | - | - | 0.622 | 0.001* | 0.795 | 0.001* |
| Thompson Testi | 0.595 | 0.001* | 0.622 | 0.001* | - | - | 0.648 | 0.001* |
| Mishra II Testi | 0.775 | 0.001* | 0.795 | 0.001* | 0.648 | 0.001* | - | - |
| FDS Fonksiyon Testi | -0.084 | 0.052 | -0.049 | 0.262 | -0.010 | 0.817 | -0.060 | 0.164 |

Kappa Coefficient; a:0.05; * İki test arasındaki uyum anlamlılığı (p)

Benzer şekilde Pushpakumar testiyle; Thompson testi (Kappa: 0.622 p=0.001) ve Mishra II testi (Kappa: 0.795; p=0.001) arasındaki uyumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Thompson testiyle de Mishra II testi (Kappa: 0.648; p=0.001) arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Schaeffer testi ile PL'nin bulunmadığı tespit edilen 172 (%90,5) katılımcıda, Puspakumar testinde de bulunmadığı tespit edildi (**Tablo 2**). Yine Schaeffer testi ile PL bulunduğu tespit edilen 323 (%95) katılımcıda, Puspakumar testinde de PL kasının bulunduğu görüldü (Tablo 1). Tüm bunlardan sol kol için PL'nin belirlenmesinde uygulanan testlerden en iyi uyumun Schaeffer testi ile Puspakumar testi (Kappa: 0.856; p=0.001) arasında olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Sol kolda musculus palmaris longus ve musculus flexor digitorum superficialis (FDS) gösteriminde kullanılan testler arasındaki uyumluluk oranları.

| Testler | | Schaeffer Testi | | Pushpakumar Testi | | Thompson Testi | | Mishra II Testi | |
|--------------------------|-----|-----------------|-----------|-------------------|-----------|----------------|-----------|-----------------|-----------|
| | | Yok n(%) | Var n(%) | Yok n(%) | Var n(%) | Yok n(%) | Var n(%) | Yok n(%) | Var n(%) |
| Pushpakumar Testi n(%) | Yok | 172(90,5) | 17(5,0) | - | - | 152(80,4) | 57(16,7) | 166(87,8) | 27(7,9) |
| | Var | 18(9,5) | 323(95,0) | - | - | 37(19,6) | 284(83,3) | 23(12,2) | 314(92,1) |
| Thompson Testi n(%) | Yok | 149(78,4) | 60(17,6) | 152(80,4) | 57(16,7) | - | - | 157(75,1) | 36(11,2) |
| | Var | 41(21,6) | 280(82,4) | 37(19,6) | 284(83,3) | - | - | 52(24,9) | 285(88,8) |
| Mishra II Testi n(%) | Yok | 164(86,3) | 29(8,5) | 166(87,8) | 27(7,9) | 157(75,1) | 36(11,2) | - | - |
| | Var | 26(13,7) | 311(91,5) | 23(12,2) | 314(92,1) | 52(24,9) | 285(88,8) | - | - |
| FDS Fonksiyon Testi n(%) | Yok | 59(31,1) | 134(39,5) | 63(33,3) | 130(38,2) | 75(35,9) | 118(36,9) | 63(32,6) | 130(38,7) |
| | Var | 131(68,9) | 205(60,5) | 126(66,7) | 210(61,8) | 134(64,1) | 202(63,1) | 130(67,4) | 206(61,3) |

n: kişi sayısı; (%): yüzde

Sağ kol için ise PL'nin belirlenmesinde uygulanan dört test arasındaki uyumluluk incelendiğinde Schaeffer testiyle; Pushpakumar testi (Kappa: 0.832; p=0.001), Thompson testi (Kappa: 0.566; p=0.001) ve Mishra II testi (Kappa: 0.775; p=0.001) ile uyumları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde Pushpakumar testi ile Thompson testi (Kappa: 0.617; p=0.001)

ve Mishra II testi (Kappa: 0.847; p=0.001) arasındaki uyumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ayrıca Thompson testi ile Mishra II testi (Kappa: 0.659; p=0.001) arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**Tablo 3**).

Tablo 3:Sağ kolda musculus palmaris longus ve musculus flexor digitorum superficialis (FDS) gösteriminde kullanılan testlerin uyumluluk katsayıları

| Testler | Schaeffer Testi | | Pushpakumar Testi | | Thompson Testi | | Mishra II Testi | |
|---------------------|-----------------|--------|-------------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|
| | Kappa | p | Kappa | p | Kappa | p | Kappa | p |
| Pushpakumar Testi | 0.832 | 0.001* | - | - | 0.617 | 0.001* | 0.847 | 0.001* |
| Thompson Testi | 0.566 | 0.001* | 0.617 | 0.001* | - | - | 0.659 | 0.001* |
| Mishra II Testi | 0.775 | 0.001* | 0.847 | 0.001* | 0.659 | 0.001* | - | - |
| FDS Fonksiyon Testi | 0.046 | 0.289 | 0.012 | 0.784 | 0.010 | 0.822 | -0.003 | 0.954 |

Kappa Coefficient; a:0.05; * İki test arasındaki uyum anlamlılığı (p)

Sağ kolda Schaeffer testi ile tespit edilen 329 (%96,5) katılımcıda PL'nin, Puspakumar testinde de mevcut olduğu görüldü (**Tablo 4**).

Tablo 4: Sağ kolda musculus palmaris longus ve musculus flexor digitorum superficialis (FDS) gösteriminde kullanılan testler arasındaki uyumluluk oranları

| Testler | Schaeffer Testi | | Pushpakumar Testi | | Thompson Testi | | Mishra II Testi | | |
|--------------------------|-----------------|-----------|-------------------|-----------|----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| | Yok | Var | Yok | Var | Yok | Var | Yok | Var | |
| | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | |
| Pushpakumar Testi n(%) | Yok | 161(85,2) | 12(3,5) | - | - | 144(83,7) | 66(18,5) | - | 161(85,2) |
| | Var | 28(14,8) | 329(96,5) | - | - | 28(16,3) | 291(81,5) | - | 28(14,8) |
| Thompson Testi n(%) | Yok | 145(77,1) | 65(19,1) | 144(83,7) | 66(18,5) | - | - | - | 145(77,1) |
| | Var | 43(22,9) | 276(80,9) | 28(16,3) | 291(81,5) | - | - | - | 43(22,9) |
| Mishra II Testi n(%) | Yok | 158(84,0) | 24(7,1) | 159(92,4) | 23(6,5) | 153(73,2) | 28(8,8) | - | - |
| | Var | 30(16,0) | 316(92,9) | 13(7,6) | 333(93,5) | 56(26,8) | 290(91,2) | - | - |
| FDS Fonksiyon Testi n(%) | Yok | 64(33,9) | 100(29,4) | 55(31,8) | 109(30,6) | 66(31,4) | 97(30,5) | 56(30,8) | 107(31,0) |
| | Var | 125(66,1) | 240(70,6) | 118(68,2) | 247(69,4) | 144(68,6) | 221(69,5) | 126(69,2) | 238(69,0) |

n: kişi sayısı; (%): yüzde

Yine Schaeffer testi ile PL'nin bulunmadığı tespit edilen 161 (%85,2) katılımcıda, Puspakumar testinde de mevcut olmadığı bulundu. Sağ kolda ise sol kolda olduğu gibi PL'nin belirlenmesinde kullanılan testlerde en iyi uyumun Schaeffer testi ile Puspakumar testi (Kappa: 0.832; p=0.001) arasında olduğu görüldü. Sağ ve sol kolda uygulanan FDS fonksiyon testi ile PL'nin belirlenmesinde kullanılan dört test arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılığın olmadığı görüldü (Tablo 1 ve 3).

TARTIŞMA

PL varlığının canlı insanlar ve kadavralar üzerinde araştırıldığı birçok çalışma olup, ırklar ve populasyonlar arasında yapılan çalışmalarda bu varlığının belirlendiği oranlar çeşitlilik göstermektedir. Yamine ve ark. 2013 yılında Arap toplumu üzerinde yaptığı çalışmada PL yokluğunun yüksek prevalanslı olduğunu (%41,7) (21), Loannis ve ark. PL yokluğunun dünya çapında geniş yelpazede bir oran aralığı olduğunu (1,5%-63,9%) ve Kafkas halkında da PL bu-

lunmama oranının %5,5 olduğunu bildirmiştir (22). Yong ve ark. birçok çalışmada PL'nin sol elde bulunmama oranının, sağ elde bulunmama oranından daha yüksek olduğunu, bu durumun da PL tendonunun sol eldeki bulunmama insidansının etnik bakımdan daha yüksek olduğunu gösterdiğini belirtmiştir (4). Bizim çalışmamızda da Türk toplumunda PL bulunma oranının sağ ve sol önkol taraflarında sayısal farklılıklar göstermediği sonucuna ulaşıldı. Birçok çalışmada da Schaeffer testinin PL tendonunu belirlemede en çok doğru tahmini yapan test olduğu bildirilmiştir (23 - 25). Bu test 1909 yılında Schaeffer tarafından tanımlanmıştır. Akabinde ilişkili klinik uygulamalarda kullanılan testler olan Thompson testi, Pushpakumar testi Bhattacharya fleksiyon testi gibi testlerle karşılaştırılmış ve Schaeffer testinin %98,1 oranında yüksek teşhis edebilme yeteneği olduğu, sensitivitesinin %93,6, spesifitesinin de %100 olduğu belirlenmiştir (23, 12). Johnson ve ark. da PL tendonunun varlığını Schaeffer testi ile %90 sensitivite ve spesifite ile belirlenebileceğini belirtirken, çalışmada uygulanan testlerden Thompson testinin %72, Mishra I testinin %83, Mishra II testinin %89 ile düşük sensitiviteye sahip olduğunu bildirmiştir (13). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla benzer olarak PL tendon varlığının belirlenmesinde en uyumlu testin Schaeffer testi olduğu ve bu testin yüksek oranda teşhis edebilme yeteneği olduğu belirlendi. Bu testlerin hastaya uygulanması esnasında bazı zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu testlerden en çok kullanılan Schaeffer testi kompleks manevralar içerdiğinden birçok hasta için anlaşılması zor bir testtir. Aynı şekilde Pushpakumar iki parmak testi de anlaşılması zor bir test olup, İngiltere ve İrlandada testte yapılan el pozisyonunun saygısızlık ifade eden hareket olarak bilinmesi, Pushpakumar testinin bu ülkelerde uygulanma alanını azaltmaktadır (16). Literatürde FDS ve PL tendonlarının fonksiyonel ilişkileri arasında tartışmalı sonuca ulaşan çalışmalar bulunmaktadır. Thompson ve ark. PL yokluğunun etkisinin FDS hareketlerinde düşüşe neden olduğunu bildirmiştir (14). Hintliler üzerindeki bir çalışmada da PL yokluğunun FDS zayıflığına neden olan anlamlı sonuçlara ulaşıldığı bildirilirken (3), Mugalur ve ark. bilateral PL yokluğu ve FDS varyasyonlarının el

fonksiyonunda anlamlı düşüşe neden olduğunu bildirmiştir (19, 20). Bu görüşlere zıt olarak Alzahrani ve ark. PL yokluğu ile FDS yokluğu arasında tüm durumlarda bir ilişki olmadığını, PL yokluğu ile FDS varyasyonlarının el fonksiyonunu etkilemediğini bildirmiştir (3). Benzer şekilde Baker ve ark. PL tendonu yokluğunun ve FDS tendonu varyasyonlarının bağımsız sonuçlar gösterdiğini bildirmiştir (26). Bir başka çalışmada da PL yokluğu ile FDS tendonlarının küçük parmakta yokluğu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (27). Bizim çalışmamızda PL varlığını belirleyen testlerle birlikte FDS kasının belirleyen testler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Uyguladığımız bu testleri anatomik bakımdan değerlendirdiğimizde; Schaeffer testinde FDS tendonlarının volar yüze hareketini kısıtlayıp, oppozisyon hareketiyle de palmar fasyayı gererek bu görevi yapan PL tendonuna gerginlik kazandırdığımızdan, Schaeffer testi kinesyolojik anatomi yorumlamasını karşılamaktadır. Thompson testinde yumruk yapıldığından tüm parmaklarda fleksiyon pozisyonu oluşmaktadır. Bu testte fleksör tendonlar volar yüze yaklaştığından bu hareket, FDS tendonları ile PL tendonlarının karıştırılma riskine daha açık hale getirmektedir. Mishra II testinde de palmar fasyayı germeden sadece ekstansiyon hareketiyle tendonlar dorsal yüze yaklaştırıldığından, PL tendonunun belirgin olma oranı düşmektedir. Anatomik yaklaşım ve nicel veriler bakımından Pushpakumar testinin klinikte en çok kullanılan Schaeffer testine yakın olduğunu düşünmekteyiz fakat test esnasında 4. ve 5. parmakların fleksiyona getirilmesi palmar fasyanın üzerine stres uygulamakta ve bindirilen bu yükün de palmar fasyayı fleksiyona getirme yoğunluğunu azalttığını düşünmekteyiz. Bu nedenle PL tendonunun belirlenmesinde Pushpakumar testinin, Schaeffer testi kadar etkili olmadığını düşünmekteyiz. Dolayısıyla bu testler içinde anatomik ve kinesyolojik bakımdan en uygun olanının Schaeffer testi olduğu görüldü. Sonuç olarak her iki kolda yapılan testlerin uyumlulukları ve anatomik değerlendirmeler bakımından diğer testlerle en uyumlu olan testin Schaeffer testi olduğu ve bu testin de en yüksek oranda Pushpakumar testi ile uyumlu olduğu görüldü. Bununla birlikte m. fleksor digi-

torum superficialis'in fonksiyon testi ile palmaris longus'un kasının belirlendiği testlerin sol ve sağ tarafta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görüldü. Çalışmamızdan elde edilen bulguların PL ve FDS'yi belirleyen klinik uygulamalara yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Williams PL, Warwick R, Dyson M, et al. *Gray's Anatomy*. 37th Edition, Edinb: Churchill Livingstone, 1989: 406-748.
2. Palastanga N, Field D, Soames R. *Anatomy and human movement: structure and function*. 7th Edition, Elsevier Health Sciences, 2018.
3. Alzahrani MT, Almalki MA, Al-Thunayan TA, et al. Clinical assessment of the congenital absence of palmaris longus and flexor digitorum superficialis muscles in young Saudi population. *Anat Res Int*. 2017; 5342497.
4. Yong MW, Yusof N, Rampal L, Arumugam M. Prevalence of Absence of Palmaris Longus and Its Association with Gender, Hand Dominance and Absence of FDS Tendon to Little Finger Among Malay Population. *J Hand Surg Asian Pac Vol*. 2017;22(4):484-9.
5. Chauhan R. Atypical innervation of palmaris longus-A case report. *J Anat Soc India*. 2003;52(2):171-3.
6. Jakubietz MG, Jakubietz DF, Gruenert JG, et al. Adequacy of palmaris longus and plantaris tendons for tendon grafting. *J Hand Surg Am*. 2011;36(4):695-8.
7. Machhindra MV, Garg B, Tiwari V, Kotwal P. AIIMS test: a simple test to look for presence of palmaris longus. *Musculoskelet Surg*. 2015;99(2):155-8.
8. Erić M, Koprivčić I, Vučinić N, et al. Prevalence of the palmaris longus in relation to the hand dominance. *Surg Radiol Anat*. 2011;33(6):481-4.
9. Boltuch AD, Marcotte MA, Treat CM, Marcotte AL. The Palmaris Longus and Its Association with Carpal Tunnel Syndrome. *J Wrist Surg*. 2020;9(6):493-7.
10. Sebastin SJ, Puhaindran ME, Lim AY, Lim IJ, Bee WH. The prevalence of absence of the palmaris longus a study in a Chinese population and a review of the literature. *J Hand Surg Br*. 2005;30(5):525-7.
11. Reimann AF, Daseler EH, Anson BJ, Beaton LE. The palmaris longus muscle and tendon. A study of 1600 extremities. *Anat Rec*. 1944;(89): 495-505.
12. Schaeffer JP. On the variations of the palmaris longus muscle. *Anat Rec*. 1909;3:275-8.
13. Johnson CC, Zusstone E, Miller TT, Nwawka OK, Lee SK, Wolfe SW. Clinical tests for assessing the presence and quality of the palmaris longus tendon: diagnostic accuracy of examination compared with ultrasound. *J Hand Surg Eur Vol*. 2020;45(3):292-8.
14. Thompson JW, McBatts J, Danforth CH. Hereditary and racial variation in the musculus palmaris longus. *Am J Phys Anthropol*. 1921;(2)4:205-18.
15. Mishra S. Alternative tests in demonstrating the presence of palmaris longus. *Indian J Plast Surg*. 2001;34:12-4.
16. Pushpakumar SB, Hanson RP, Carroll S. The 'two finger' sign. Clinical examination of palmaris longus (PL) tendon. *Br J Plast Surg*. 2004;57(2):184-5.
17. RL. Drake, W. Vogl, and AWM. Mitchell (Edited by). Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia, 3rd edition, USA: *Gray's Anatomy for Students*, 2014.
18. Austin GJ, Leslie BM, Ruby LK. Variations of the flexor digitorum superficialis of the small finger. *J Hand Surg Am*. 1989;14(2 Pt 1):262-7.
19. Mugalur A, Shahane SM, Samant A, et al. Anatomic variation of palmaris longus and flexor digitorum superficialis of little finger in Indian population. *SICOT J*. 2015;1:5.
20. Katusime A, Kigera JWM. Clinical assessment of the flexor digitorum superficialis muscle to the fifth finger accuracy of common tests. *SA Orthopaedic Journal*. 2012;11(4):52-4.
21. Yammine K. Clinical prevalence of palmaris longus agenesis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Anat*. 2013;26(6):709-18.
22. Loannis D, Anastasios K, Konstantinos N, Lazaros K, Georgios N. Palmaris Longus Muscle's Prevalence in Different Nations and Interesting Anatomical Variations: Review of the Literature [published correction appears in *J Clin Med Res*. 2015;7(11):825-30.
23. Kigera JWM, Mukwaya S. Clinical Assessment of the Palmaris Longus-Accuracy of common tests. *Ann Afr Surg*. 2012;9:104-7.
24. Kyung DS, Lee JH, Choi IJ, Kim DK. Different frequency of the absence of the palmaris longus according to assessment methods in a Korean population. *Anat Cell Biol*. 2012;45(1):53-6.
25. Sadeghifar A, Kahani AK, Saied A, Rasayi E. Interobserver and intraobserver reliability of different methods of examination for presence of palmaris longus and examination of fifth superficial flexor function [published correction appears in *Anat Cell Biol*. *Anat Cell Biol*. 2018;51(2):79-84.
26. Baker DS, Gaul JS, Williams VK, Graves M. The little finger superficialis-clinical investigation of its anatomic and functional shortcomings. *J Hand Surg*. 1981;(6): 374-8.
27. Abhilasha W, Charulata S. A study of absence of Palmaris Longus tendon and its association with other anatomical anomalies-a central Indian population study. *IJSR*. 2015;4(5):819-22.

GEBELERİN COVID-19 HASTALIĞI HAKKINDA BİLGİ DÜZEYİ VE AŞILANMA DURUMLARI

KNOWLEDGE LEVEL AND VACCINATION STATUS OF PREGNANTS ABOUT COVID-19 DISEASE

Emine TÜRKOĞLU YILMAZ¹, İrem KALIPÇI²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
²Turhal Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Gebelik varlığında koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) daha ağır seyredilmektedir. COVID-19 aşılmasının gebelerde kullanımı güvenli ve etkilidir. Bu çalışmada gebelerin COVID-19 hastalığı hakkında bilgi düzeyini irdelemek, aşılanma durumlarını belirlemek, aşı karışıklığının boyutunu ortaya çıkarmak ve bunun altında yatan sebepleri araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Turhal Devlet Hastanesi'nde, 6 Eylül 2021 - 27 Eylül 2021 tarihleri arasında, Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran 276 gebe hasta dahil edilmiştir. Hazırlanan anket formu, yüzyüze görüşme tekniği kullanılarak uygulanmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda katılımcıların bilgi sorularını doğru yanıtlama oranı %58.7-%74.3 arasında, enfeksiyondan korunma önlemlerine uyum oranları ise %35.9-%73.9 arasında saptandı. COVID-19 aşısı olmayan gebelerin oranı %52.5 olup, en önemli aşı (%59.3) olmama nedeni ise gebeliğine zarar verme korkusuydu. Katılımcıların %69.9'u gebelik döneminde yapılan diğer aşıları yaptırdığını/yaptıracağını, %92.8'i ise bebeğinin çocukluk aşılarını yaptıracağını belirtti.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonucunda gebelerin, COVID-19 bulaş yolları hakkında orta düzeyde bilgi sahibi olduğu bulunmuştur. Aşılar hakkında olumsuz düşünce oranı az olmasına rağmen, aşılanma oranı düşük bulunmuştur. Aşı yaptırmamanın altında yatan en önemli neden ise gebeliğine zarar gelmesi endişesiydi. Hekimlerin hastalarını açık ve şeffaf doğru bilgilendirmesi ile aşı tereddütü giderilebilir ve aşılanma oranları artırılabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Aşı tereddütü, COVID-19, COVID-19 aşıları, Gebelik.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can be more severe in the presence of pregnancy. The use of COVID-19 vaccines is safe and effective in pregnancy. In this study, it was aimed to examine the knowledge level of pregnant women about COVID-19 disease, to determine their vaccination status, reveal the extent of vaccine hesitancy, and investigate the underlying reasons.

MATERIAL AND METHODS: A total of 276 pregnant women/patients who applied to the obstetrics and gynecology outpatient clinic of Turhal State Hospital between September 6, 2021 and September 27, 2021 were included in the study. The prepared questionnaire was applied using a face-to-face interview technique.

RESULTS: In our study, the rate of participants answering the information questions correctly was between 58.7% and 74.3%, and the rate of compliance with the infection prevention measures was between 35.9% and 73.9%. A total of 52.5% of the pregnant women were not vaccinated against COVID-19, and the most important reason for not being vaccinated (59.3%) was the fear of harming their pregnancy. 69.9% of the participants stated that they had/would have other suggested vaccinations done during pregnancy, and 92.8% stated that they would have their baby's childhood vaccinations done.

CONCLUSIONS: As a result of this study, it was found that pregnant women had moderate knowledge about the transmission routes of COVID-19. Although the rate of negative thoughts about vaccines was low, the rate of vaccination was low. The most important reason for not vaccinating was the thought of harming their pregnancy. Vaccine hesitancy can be eliminated, and vaccination rates can be increased by providing clear and transparent information to their patients by physicians.

KEYWORDS: Vaccine hesitancy, COVID-19, COVID-19 vaccines, Pregnancy.

Geliş Tarihi / Received: 30.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 04.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Emine TÜRKOĞLU YILMAZ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: eminee43@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-4418-4692, 0000-0002-0236-9202

Etik Kurul / Ethical Committee: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurulu (15.10.2021/746).

GİRİŞ

Gebelerde "Ciddi akut solunum yetmezlik sendromu-koronavirus 2" (SARS-CoV 2)' nin neden olduğu "2019 Koronavirüs Hastalığının" (COVID-19) klinik seyri gebe olmayanlara kıyasla daha ciddi olabilmektedir. Gebelerde semptomatik COVID-19 varlığında, yoğun bakıma yatış öyküsü, mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite riski daha fazladır (1). Gebelerin yanısıra bebekleri de şiddetli COVID-19 için daha yüksek risk altındadır (2 - 3). Gebe olmayanlara kıyasla preeklampsi riski yaklaşık iki kat, yoğun bakım ihtiyacı beş kat, ölüm riski ise 22 kat daha fazladır (4). Şubat 2022 tarihi itibarıyla, en az bir ülkede kullanım alanı bulmuş 33, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kullanımı onaylanmış 10 COVID-19 aşısı bulunmaktadır (5). İnfeksiyöz hastalıkları önlemek için bilinen en etkili ve güvenli yöntem aşılamadır. Eski çağlardan günümüze kadar aşılardan sayısız salgın kontrol altına alınmış ve birçok enfeksiyon hastalığı eradike edilmiştir (6). Maalesef ki bu yararın göz ardı edilip nadir izlenen yan etkilerin ön plana çıkarılmaya çalışıldığı bir aşı karşıtı hareket çığ gibi büyümektedir (7 - 8). Aşı karşıtı eylemlerin yanı sıra, hekimler ve diğer sağlık çalışanları da, erişkin bağışıklama uygulamalarında gebelik bazı spesifik hasta popülasyonlarında kafa karışıklığı yaşayabilmektedir. Gebelik durumunda hangi aşılardan ne zaman yapılacağı tartışma konusuyken, kimi zaman da gebeler güvenle yapılabilecek aşılardan çekinmektedirler (6).

Hem uluslararası hem ulusal sağlık otoriteleri gebelerin COVID-19 aşısı olmasını ısrarla önermesine rağmen Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi verilerin açıkça paylaşıldığı ülkelerde bile gebelerde aşılama oranı düşük olarak bildirilmektedir (2). Bu çalışma gebelerin COVID-19 hastalığı ve aşılardan korkularını belirlemek, aşı karşıtlığının boyutunu ortaya çıkarmak ve bunun altında yatan sebepleri araştırmak üzere tasarlanmıştır.

Çalışmamız ile, pandeminin bir an önce sonlanmasını sağlayacak toplum bağışıklığını sağlamada en önemli araç olan COVID-19 aşılama hızını artırmak için aşı tereddütünün önündeki engelleri kaldırmak için sağlık politikalarının geliştirilmesine destek olmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız, Turhal Devlet Hastanesi'nde, 6 Eylül 2021 - 27 Eylül 2021 tarihleri arasında, Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran gebe hastaların dahil edildiği tanımlayıcı- kesitsel bir anket çalışmasıdır. Çalışma evrenini bu tarihler arasında başvuran 290 gebe hasta oluşturmaktadır. Anket formunu dolduran 280 kişi olup dördü eksik veri nedeniyle çalışma dışı bırakılmış; 276 kişilik örneklem büyüklüğüne ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; gebe olma, soruları anlayabilecek bilişsel yeterlilikte olma, anket sorularının tümünü yanıtlamış olma olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise soruları anlayacak bilişsel yetenekte olmama, soruların tümüne yanıt vermeme olarak belirlendi. Katılımcılar gönüllülük esasına göre çalışmaya alındı. Araştırma anketi Dr. İK tarafından katılımcılar ile yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak uygulandı. Araştırmada veri toplama aracı olarak araştırmacıların hazırladığı ve üç bölümden oluşan anket formu kullanılmıştır. İlk bölümde katılımcılara yaş, eğitim durumu, meslek gibi sosyo-demografik özellikler ile kronik hastalık öyküsü, gebelik ve canlı doğum sayısı, gebelik haftası gibi özgeçmiş ve gebelik öyküsünü sorgulayan sekiz soru soruldu. İkinci bölümde COVID-19 ile ilgili iki bilgi sorusu ve korunmak için aldıkları önlemleri irdeleyen bir soru soruldu. Bu bölümde açık uçlu sorular sorulup birden fazla seçeneği işaretleyebilecekleri belirtildi. Son bölümde ise COVID-19 deneyimleri ile ilgili beş soru, aşılama durumları ile ilgili üç soru, enfeksiyon ve aşıya bakış açıları ile ilgili altı soru soruldu. Anket toplamda 25 sorudan oluşmaktadır. Anket soruları ulusal ve uluslararası koronavirüs rehberlerinden yararlanılarak hazırlandı.

Etik Kurul

Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Proje No: 21-KAEK-190) (15.10.2021/746).

İstatistiksel Analiz

Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY). Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile ta-

nımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlandı. p değerleri 0,05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik özellikler, özgeçmiş ve gebelik öyküsü

Çalışmaya dahil edilen 276 gebenin yaş ortalaması 26.82±5.11 idi. Katılımcıların çoğunluğu lise (n=113, %40.9) ve ilköğretim (n=95, %34.4) mezunuydu. Ev hanımları çoğunlukta idi (n=221, %80.1). On dört (%5.1) gebede kronik hastalık öyküsü vardı. Bu hastalıklar sırası ile astım (n=7, %2.5), diabetes mellitus (n=3, %1.1), epilepsi (n=2, %0.7), malignite (n=1, %0.4) ve romatolojik hastalığı (n=1, %0.4). Katılımcıların %40.6'sının (n=112) ilk gebeliği olup ortalama gebelik sayısı 2.16±1.29 idi. Gebelerin %29.9'unun (n=146) daha önce canlı doğumu olmuştu. Gebelerin %40.2'si (n=111) ilk trimesterdeydi (**Tablo 1**).

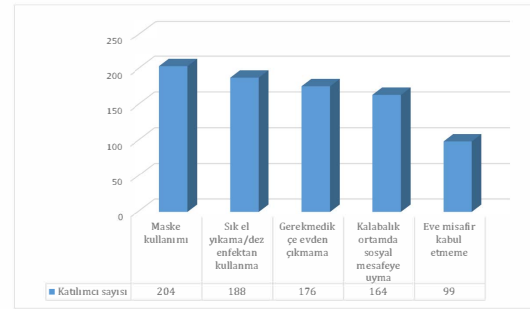
Tablo 1: Sosyodemografik özellikler, özgeçmiş ve gebelik öyküsü

| Değişkenler | Kategori | n=276 (%) |
|---------------------------|----------------------|------------|
| Yaş | 18-24 | 104 |
| | ≥25 | 172 |
| Eğitim durumu | Okuryazar değil | 3 (1.1) |
| | İlköğretim | 95 (34.4) |
| | Lise | 113 (40.9) |
| | Yükseköğretim | 19 (6.9) |
| | Üniversite | 45 (16.3) |
| | Lisansüstü | 1 (0.4) |
| Çalışma durumu | Ev hanımı | 221 (80.1) |
| | Çalışan | 43 (16.6) |
| | Öğrenci | 12 (4.3) |
| | Diğer | 0 |
| Kronik hastalık öyküsü | Astım | 7 (2.5) |
| | DM | 3 (1.1) |
| | Epilepsi | 2 (0.7) |
| | Malignite | 2 (0.7) |
| | Romatolojik hastalık | 1 (0.4) |
| | Yok | 262 (94.6) |
| | Gebelik sayısı | 1 |
| 2 | | 70 (25.4) |
| 3 | | 53 (19.2) |
| 4 | | 27 (9.8) |
| 5 | | 9 (3.3) |
| 6 | | 2 (0.7) |
| 7 | | 2 (0.7) |
| 8 | | 1 (0.4) |
| 9 | | 0 |
| Önceki canlı doğum durumu | Var | 146 (52.9) |
| | Yok | 130 (47.1) |
| Şu anki gebelik haftası | 1. trimester | 111 (40.2) |
| | 2. trimester | 73 (26.4) |
| | 3. trimester | 92 (33.3) |

COVID-19 bilgi soruları ve korunma yöntemleri "COVID-19 hangi vücut sistemini etkiler?" sorusuna "Solunum sistemi (akciğerler)" seçeneğini

işaretleyerek doğru yanıtlayan katılımcıların oranı %74.3 (n=205) idi. Bulaş yoluna yönelik sorulara verilen cevaplar ise şu şekildeydi; Katılımcıların %65.6'sı (n=181) COVID-19 pozitif bireyle uzun süre kapalı ortamda konuşma ile, %60.9'u (n=168) COVID-19 pozitif bireyin yüzümüze hapsirmesi ile, %58.7'si (n=162) COVID-19 pozitif bireyin kullandığı eşyalara dokunulan ellerle yüzümüze, gözümüze dokunma ile SARS-CoV-2 bulaşının mümkün olduğu bilgisine sahip iken %76.1'i (n=210) emzirme ile bulaşmadığı, %67'si (n=185) ise kan transfüzyonu ile bulaşmadığını biliyordu.

Gebelerin %73.9'u (n=204) maskeyi düzenli kullanıyor, %68.1'i (n=188) sık sık el yıkama/dezenfektan kullanmaya özen gösteriyor, %63.8'i (n=176) gerekmedikçe evden çıkmıyor, %59.4'ü (n=164) sosyal mesafeye uyma, %35.9'u (n=99) ise gerekmedikçe eve misafir kabul etmiyordu (**Şekil 1**).



Şekil 1: Gebelerin COVID-19 için aldıkları önlemler

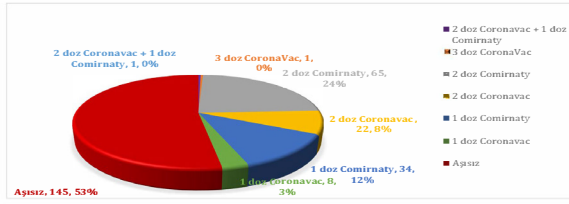
COVID-19 deneyimi, aşılama durumları ve aşıya bakiş açıları

Gebelerin %23.2'si (n=64) daha önce SARS-CoV-2 ile enfekte olmuştu. Bunların %9.4'ü (n=6) enfeksiyonu asemptomatik geçirirken, %46.9'u (n=30) nezle benzeri hafif semptomlar ile, %40.6'sı (n=26) pnömoninin eşlik ettiği ancak hastaneye yatış gerektirmeyen orta şiddetli enfeksiyon şeklinde, %3.1'i (n=2) ise pnömoninin eşlik ettiği ve hastaneye yatış gerektiren şiddetli enfeksiyon şeklinde geçirmişti. Henüz enfekte olmayanların %65.1'i (n=138) COVID-19 olmaktan endişe duyuyordu. Katılımcıların %44.9'unun (n=124) aile içinde, %15.9'unun (n=44) ise yakın çevresinde COVID-19'a yakalanan bireyler olmuştu. Katılımcıların COVID-19 aşılıları hakkındaki düşünceleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Gebelerin "COVID-19 aşıları hakkında ne düşünüyorsunuz?" sorusuna yanıtları

| | n=276 | % |
|---|-------|------|
| -Aşıların kesinlikle yararlı olduğunu düşünüyorum. | 152 | 55,1 |
| -Aşıların biraz yararlı olduğunu düşünüyorum. | 26 | 9,4 |
| -Aşıların içinde ne olduğunu bilmiyorum. Bu nedenle tam olarak güvenemiyorum. | 52 | 18,8 |
| -Aşılarla ilgili hiçbir fikrim yok. | 43 | 15,6 |
| -Aşı demek bile istemiyorum. Onlar birer biyolojik sıvı. | 3 | 1,1 |

Gebelerin %52.5'i (n=145) COVID-19 aşısı yaptırmamış iken, 65'i 2 doz Comirnaty, 34'ü 1 doz Comirnaty, 22'si 2 doz CoronaVac, sekizi 1 doz CoronaVac, biri 3 doz CoronaVac, biri ise 2 doz CoronaVac sonrası 1 doz Comirnaty ile aşılanmıştı (**Şekil 2**).

**Şekil 2:** Gebelerin COVID-19 için aşılanma durumları

Aşılananların %49.6'sında (n=65) aşı sonrası COVID-19'a yakalanma korkusu azalmıştı. Aşı olmayanların %33.1'i (n=17.4) en kısa zamanda aşı olmayı düşünüyordu. Aşı yaptırmayanların arasında en önemli neden %59.3 oranı ile (n=86) hamile olduğu için bebeğe zarar vermesi korkusuydu. Aşı yaptırmama nedenleri **Tablo 3**'te verilmiştir.

Tablo 3: Aşı yaptırmama nedenleri

| | n=145* | % |
|---|--------|------|
| Hamilelik | 86 | 59,3 |
| Çevresindekilerde aşı sonrası görüldüğü/duyduğu yan etkiler | 14 | 9,7 |
| Vakit bulamama | 11 | 7,6 |
| COVID-19 aşılanma güvenmeme | 8 | 5,5 |
| Yerli aşıları bekleme | 5 | 3,4 |
| Pandemiye inanmama | 4 | 2,8 |
| Aşı karşıtlığı | 4 | 2,8 |
| Medyadaki aşı karşıtı söylemler | 4 | 2,8 |
| Yakın çevresindekilerin aşı olmaması | 3 | 2,1 |
| İğne korkusu | 3 | 2,1 |
| alerji öyküsü | 1 | 0,7 |

* n=145: Aşı yaptırmayan gebe sayısı

Katılımcıların %69.9'u (n=193) gebelik döneminde yapılan diğer aşıları yaptırdığını/yaptıracağını, %92.8'i (n=256) ise doğumdan sonra bebeğinin çocukluk aşılarını yaptıracığını belirtti. COVID-19 aşısı olmayı etkileyen faktörler Gebeliğin ilk trimesterinde olanlarda ve >25 yaş üstü gebelerde aşılanma oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı (p<0.001, p=0.038).

COVID-19 bilgi düzeyine yönelik sorularına verilen yanıtlar ile COVID-19 aşısı olma durumu arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Katılımcıların COVID-19 aşısı olmasını etkileyen faktörler **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 4: Aşı yaptırmayı etkileyen faktörler

| Değişkenler | Aşı yaptıranlar n=131 | Aşı yaptırmayanlar n=145 | p | |
|---|---|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| Demografik Değişkenler | | | | |
| -Yaş | 18-24 >25 | 41 (31,3) 90 (68,7) | 63 (43,4) 82 (57,6) | 0,038 |
| -Eğitim düzeyi | Okur yazar değil veya ilk öğretim Lise ve üstü | 53 (40,4) 78 (59,6) | 45 (31) 100 (69) | 0,102 |
| -Çalışma durumu | Ev hanımı Çalışan Öğrenci | 100 (76,3) 24 (18,3) 7 (5,4) | 121 (83,4) 19 (13,1) 5 (3,5) | 0,332 |
| Klinik Değişkenler | | | | |
| -Kronik hastalıklar | Var Yok | 8 (6,1) 123 (93,9) | 6 (4,2) 139 (95,8) | 0,457 |
| -Önceki gebelik | İlk gebelik >1 gebelik | 51 (39) 80 (61) | 61 (42,1) 84 (57,9) | 0,596 |
| -Canlı doğum öyküsü | Var Yok | 74 (56,5) 57 (43,5) | 72 (49,7) 73 (50,3) | 0,256 |
| -Gebelik trimesteri | İlk İkinci Üçüncü | 77 (58,7) 33 (25,2) 21 (16,1) | 34 (23,4) 40 (27,6) 71 (49) | <0,001 |
| COVID-19 öyküsü | | | | |
| -COVID-19 geçirme öyküsü | Var Yok | 26 (19,9) 105 (80,1) | 38 (26,2) 107 (73,8) | 0,211 |
| -Ailede COVID-19 geçirme öyküsü | Var Yok | 59 (45,1) 72 (54,9) | 65 (41,3) 80 (59,7) | 0,972 |
| -Yakın çevrede COVID-19 geçirme öyküsü | Var Yok | 26 (19,9) 105 (80,1) | 18 (12,4) 127 (87,6) | 0,092 |
| COVID-19 bilgi düzeyi | | | | |
| "COVID-19 solunum sistemini etkiler" | Doğru yanıt Yanlış yanıt | 105 (80,1) 26 (19,9) | 115 (79,3) 30 (20,7) | 0,862 |
| "Enfekte kişiyle uzun süre kapalı ortamda konuşma ile bulaşır." | Doğru yanıt Yanlış yanıt | 89 (67,9) 42 (32,1) | 92 (63,4) 53 (36,6) | 0,433 |
| "Enfekte kişinin yüzümüze hapsürması ile bulaşır." | Doğru yanıt Yanlış yanıt | 84 (64,1) 47 (35,9) | 84 (57,9) 61 (42,1) | 0,293 |
| "Enfekte kişinin yüzümüze öksürmesi ile bulaşır." | Doğru yanıt Yanlış yanıt | 76 (58) 55 (42) | 77 (53,1) 68 (46,9) | 0,412 |
| "Enfekte kişinin kullandığı eşyalara dokunma ile bulaşır." | Doğru yanıt Yanlış yanıt | 75 (57,2) 56 (42,8) | 87 (60) 58 (40) | 0,643 |
| "Enfekte anneden bebeğe anne sütü ile bulaşır." | Doğru yanıt Yanlış yanıt | 106 (80,9) 25 (19,1) | 104 (71,7) 41 (29,3) | 0,074 |
| "Enfekte kişinin kanı başkasına verildiğinde bulaşır." | Doğru yanıt Yanlış yanıt | 88 (67,1) 43 (32,9) | 97 (66,9) 48 (33,1) | 0,961 |
| Koruyucu önlemlere uyma | | | | |
| Gerekmedikçe evden çıkmama | Evet Hayır | 82 (62,6) 49 (37,4) | 94 (64,8) 51 (35,2) | 0,538 |
| Eve misafir kabul etmeme | Evet Hayır | 50 (38,2) 81 (61,8) | 49 (33,8) 96 (66,2) | 0,523 |
| Sosyal mesafeye uyma | Evet Hayır | 84 (64,1) 47 (35,9) | 80 (55,2) 65 (44,8) | 0,180 |
| Maske kullanımı | Evet Hayır | 101 (77,1) 30 (22,9) | 103 (71) 42 (29) | 0,366 |
| Siklet yıkama/dezenfektan kullanma | Evet Hayır | 92 (70,2) 39 (29,8) | 96 (66,2) 49 (33,8) | 0,624 |

TARTIŞMA

Gebeler ciddi viral enfeksiyonlara karşı savunmasızdır ve bu ilişki COVID-19 pandemisi sırasında güçlü bir şekilde gösterilmiştir. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve diğer güvenilir sağlık otoriteleri tarafından COVID-19 aşılarının gebelerde güvenli ve etkili olduğu belirtilmesine ve tüm gebelere önerilmesine rağmen, gebelerde aşılanma oranları düşüktür (2 - 3). Bu çalışma ile bölgemizde hem kendi hem de fetus için COVID-19' un olumsuz sonuçları açısından risk altında olan gebelerin düşük COVID-19 aşılanma oranını ortaya çıkarmıştır. Çalışmaya dahil edilen 276 gebenin %55.1'i aşıların gerçekten yararlı olduğunu düşünürken, kesinlikle aşı karşıtı olanların oranı sadece %1.1 idi. Ancak buna rağmen gebelerin yalnız %47.5' i aşılanmıştı. En az 2 doz aşılanmış olanların oranı ise %31.8 idi. Aşılanmayanların en önemli nedeni ise %59.3 oranı ile gebeliğine zarar gelmesi endişesiydi.

Bu sonuç bize göstermiştir ki; aşılanma süreci doğru bir şekilde yönetilip sağlık çalışanları tarafından hastalar doğru bir şekilde bilgilendirilebilirse aşılanma oranları artırılabilir, aşı tereddütleri ortadan kaldırılabilir.

CDC verilerine göre ABD’de gebelerin aşılama oranı %42.6’dır. ABD’de Ocak 2020 ile Ocak 2022 arasında saptanan SARS-CoV2 ile infekte gebelerin %20.5’i hastaneye yatırılmış, %3.8’inde yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş, %1’i entübe edilmiştir (9).

Hastaneye yatırılmış gebelerin %97’si aşılanmamış kişilerden oluşmaktadır (10). Ülkemizde gebelerin aşılama durumuna ait güncel veri bulunmamaktadır. Ancak toplam aşılama oranı ile bilgiler mevcuttur. Bakanlık verilerine göre 16 Şubat 2022 tarihi itibarı ile 18 yaş üstü nüfusta, bir doz aşılama oranı %92.7 iken iki doz aşılama oranı %84.8’dir (11). Çınar ve ark.nın çalışmasında 1500 gebeye anket uygulanmış, bunlarının %67.6’sının aşılandığı, %32.3’ünün ise hiç aşı olmadığı tespit edilmişti. Bu çalışmada aşılananların kaç doz aşılandığı bilgisine yer verilmemişti (12). Litvanya’da yapılmış bir çalışmada ise gebelerin %69.1’i iki doz COVID-19 aşısı olmuştu (13). Bizim çalışmamızda ise en az bir doz aşılama oranı %47.5 iken en az iki doz aşılama oranı %38.1 olarak bulundu. Çınar ve ark.nın çalışması bizim çalışmamızdan daha ileri bir tarihte yapıldığı, daha fazla sayıda katılımcı sayısına sahip olduğu için aşılama oranı daha yüksek saptanmış olabilir.

SARS-CoV-2 bulaşmasının üç temel yolu vardır: damlacık, aerosol geçişi ve dolaylı yoldan temas (14). Ana bulaş yolu öksürme, hapşırma, şarkı söyleme ve normal konuşma ile ortaya çıkan damlacıklardır (1). Birçok çalışma, COVID-19’un anne sütü aracılığıyla bulaşmadığını göstermektedir (3,15-16). COVID-19’un kan transfüzyonu ile bulaş olasılığı ihmal edilebilir düzeydedir (17). Bizim çalışmamızda da katılımcıların bulaş yoluna yönelik soruları doğru yanıtlanma oranı %58.7 ile %76.1 arasında değişiyordu.

Gebelerde COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için alınacak önlemler genel popülasyondan farklı değildir (18). Yüzeyleri su ve sabun/deterjanla temizlemek, el hijyenine önem göstermek ile temas yolu ile bulaş riski azaltılabilir (19). Solunum damlacıkları ile enfeksiyon riski ise, bulaşıcı kaynaktan uzak durma ve cerrahi maske kullanımı ile azaltılabilir (1). Kaplan ve ark.nın çalışmasında gebelerin %98.3’ü maske kullanıyor, %96.6’sı ellerini sık yıkıyor, %95.6’sı solunumsal semptomu olan

kişilere karşı sosyal mesafe kuralına uyuyordu (20). Kaya Şenol ve ark.nın çalışmasında da en sık (%95) uyulan önlem maske kullanımıydı. Aynı çalışmada sık el yıkayanların oranı %87.5, evden çıkmayanların oranı %22.5, eve misafir kabul etmeyenlerin oranı %66.3’tü (21). Çalışmamızda diğer çalışmalar benzer şekilde en fazla uyulan önlem maske kullanımıydı. Diğer korunma önlemlerine uyum oranı düşük düzeydeydi. Bunun sebebinin katılımcıların eğitimi düzeyinin düşük olması ve kırsal kesimde yaşamaları ile ilişkili olabileceği kanısındayız.

Ülkemizde aktif kullanımda olan COVID-19 aşılı inaktif ve mRNA teknolojisi ile hazırlanmıştır. İnaktif aşılama gebelik döneminde güvenle kullanılabilen, etkili ve deneyimin çok olduğu aşılardır (22). mRNA aşılı da canlı virus partikülü içermeyen aşılama olup gebelerde kullanılabilirler (23). Yaklaşık 31.000 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada, COVID-19 mRNA aşısı sonrası fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, konjenital anomali ve neonatal ölüm oranlarının, aşı olmayanlardan daha fazla olmadığı gösterilmiştir (23). Çalışmamızda aşı yaptırmama nedenlerinin arasında en önemli neden olarak gebelik yer almaktadır. Aşı karşıtı olan sayısının az olmasına (%1.1) rağmen önemli bir kısmının (%59.3) yalnız gebelik olmalarından dolayı aşı yaptırmamış olmaları dikkat çekicidir. Çalışmamızdaki diğer üç önemli neden ise; yan etki korkusu, vakit bulamama ve aşılar güvenmemeydi. Çınar ve ark.nın çalışmasında da gebelerin %59’unun aşıların gebeliğine zarar vereceği düşüncesi ile aşı olmadığı tespit edilmişti (12). Polat ve ark.nın çalışmasında gebelerin, aşıların bebeklerine ve kendilerine zarar vereceği düşüncesi, yan etkiler gelişebileceğine inanmaları ve aşılar güvenmemeleri en önemli aşı olmama nedenlerini oluşturuyordu (24). Dünyanın farklı bölgelerindeki gebelerde de aşılama sebepleri benzer şekildeydi. Skjefte ve ark.nın 16 farklı ülkedeki gebe ve küçük çocuğu olan annelerle yaptıkları bir çalışmada, katılımcıları %48’i COVID-19 aşılarıyla ilgili olumsuz düşüncelere sahipti. Aşılama altında yatan en önemli nedenler, aşıların gebelikte güvenilir olmadığı düşüncesi, genel olarak aşı karşıtlığı görüşlerinin olması ve aşılar bağlı gelişebilecek yan etki korkusuydu (25).

Gebelikle ilgili faktörlerden COVID-19 aşısı olmayı etkileyen tek parametre gebelik trimesteriydi. Gebeliğin ilk trimesterinde olanlarda aşı olma oranı istatistiksel olarak daha fazla bulundu. Çınar ve ark.nın çalışmasında da gebelik haftası aşı olmayı etkileyen bağımsız faktörler arasında yer almaktaydı. Ancak bu çalışmanın ayrıntısında hangi haftalarda aşılama oranının daha yüksek olduğu belirtilmemiştir (12). Göncü Ayhan ve arkadaşları'nın çalışmasında da ilk trimesterdeki gebeler COVID-19 aşılmasına daha olumlu bakıyordu (26). Japonya'da yapılmış çalışmalarda gebeliğin ilk trimesterinde depresyon ve anksiyetenin diğer trimesterlere kıyasla daha fazla olduğu ve pandemi döneminde de bu kaygının daha da arttığı belirtilmiştir. Bu nedenle ilk trimesterdeki aşılama oranı yüksek saptanmış olabilir (27, 28).

Eğitim düzeyi ile aşı olma arasında pozitif bir ilişki beklense de çalışmamızda ilginç bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ters ilişki saptandı. Okur-yazar olmayan ve ilköğretim mezunlarında aşılama oranı daha fazla bulundu. COVID-19 bilgi sorularını doğru yanıtlayanlarda da aşılama oranları yanlış yanıtlayanlardan farklı değildi. Ancak 25 yaş üstü olan gebelerde aşı olma oranı istatistiksel olarak daha fazla bulundu. Polat ve ark.nın çalışmasında da eğitim düzeyi ile aşı olma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı (24).

Çalışmamızda COVID-19 önlemlerine uyan gebelerle uymayanlar arasında da aşılama açısından fark saptanmadı. Demir Bozkurt ve ark.nın gebelerin COVID-19 pandemi sürecindeki anksiyete düzeylerinin araştırıldığı çalışmasında, evde kalıp gerekmedikçe dışarı çıkmayan gebelerde anksiyetenin düşük olduğu, kendisini ve bebeğini güvende hissettiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada gebelerin hijyen önlemlerini artırdığında da anksiyetelerinin azaldığı belirtilmiştir (29). Çalışmamızdaki enfeksiyondan korunma önlemlerini almalarına rağmen aşılama oranlarının düşük olması, bu önlemleri aldıklarında, aşıya gerek kalmadan bebeklerini ve kendilerini enfeksiyondan koruyabileceklerine inanmaları olabilir. Gebelerin kendilerinin, ailelerinden ya da yakın çevrelerinden herhangi birinin daha önce COVID-19 geçirmiş olması aşı yaptırmaya kararını etkilemiyordu. Polat ve ark.nın çalışmasında da durum ben-

zerdi. Ancak bu çalışmada eşleri COVID-19 aşısı olan gebelerde aşılama daha fazlaydı (24).

Battarbee ve ark.nın gebelerin aşıya bakış açısını değerlendirdikleri çok merkezli bir anket çalışmasında gebelerin %72'si COVID-19 olmaktan endişeliydi. Bu endişelerinin temel nedeni ise enfeksiyonun bebeklerine zarar vermesi (%95) ve kendilerine zarar vermesi (%80) korkusuydu. Bu çalışmada enfekte olmaktan korkanların oranı korkmayanlardan fazla olmasına karşın, aralarında aşı reddi açısından fark saptanmamıştı (30). Çalışmamızda ise henüz aşılama oranı düşük olan gebelerin yaklaşık üçte ikisi COVID-19 olmaktan korkarken, henüz aşılama oranı düşük olanların üçte biri yakın zamanda aşılama planlıyordu. Aşılama oranının yarısında aşı sayesinde enfekte olma korkusu azalmıştı. Gebelik kalmayı planlayan kadınlarda ve gebelerde aşılama teşvik edilirse, aşılama oranları artırılabilir, gebelerin enfekte olma korkuları ve anksiyete düzeyleri azaltılabilir düşüncesideyiz.

Gebelik döneminde, gebenin enfeksiyon etkenine maruz kalma riski yüksekse, enfeksiyon anne ve fetus için risk oluşturuyor ve aşının teratojen olmadığı biliniyorsa aşılama önerilir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), hamile kadınlar için tetanoz, difteri, aselüler boğmaca (Tdap) ile grip aşılı önermektedir. Başka enfeksiyonlar açısından riskli durumlarda canlı aşılar dışındaki aşılar da yapılabilir (21). Dereli ve arkadaşlarının çalışmasında gebelerin %63.2'sinin tetanoz, %11.9'unun grip aşılı olduğunu bildirdiği bildirilmiştir. Ülkemizde Kul ve ark.nın çalışmasında gebelerin grip aşısı yaptırmaya oranları %8.3, Dereli ve ark.nın çalışmasında ise %11.9 gibi düşük oranlarda bulunmuşken, İspanya'da %40,5; Amerika'da ise %49.1 gibi daha yüksek oranlar bildirilmiştir (31 - 34). Ülkemizde tetanoz aşılama oranları daha yüksek görünmektedir. Dereli ve ark.nın çalışmasında gebelerin %63.2'sinin, Pirdal ve ark.nın çalışmasında ise %97.3'nün aşılandığı bildirilmiştir (32, 35). Tetanoz aşılama oranının grip aşılama oranından daha yüksek oranlarda saptanmasının, gebelikte tetanoz aşılama oranının rutin aşı takviminde yer alması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da katılımcıların %69.9'u gebelik döneminde yapılan diğer aşıları yaptırdığını/yaptıracağını belirtmiştir. Bu oran ülke verileri ile uyumludur.

Çalışmamızın en temel kısıtlılığı ikinci basamak bir ilçe hastanesinde gerçekleştirilen tek merkezli bir kesitsel bir araştırma olmasıdır. Bu nedenle çalışma sonuçlarını ülke bazında genellemek mümkün değildir. Bu çalışma göstermiştir ki; aşı tereddüdü süreci doğru bir şekilde tanımlanır ve hekimler tarafından hastalar doğru bir şekilde bilgilendirilirse aşı reddi engellenebilir. Hastaların aşuların etkinliği, olası yan etkileri, endikasyon ve kontrendikasyonları hakkında doğru bilgilendirilmesi çok önemlidir. Sosyal medyadaki aşularla ilgili yanlış haberler aşı tereddüdü ve aşı reddini arttırmaktadır. Bu konudaki bilgi kirliliği azaltılmasına yönelik sağlık politikalarının geliştirilmesine ciddi ihtiyaç vardır. Özellikle gebelik gibi spesifik popülasyonlarda aşularla ilgili tereddütlerin giderilmesine için gebelerin soruları, bilimsel veriler ışığında şeffaf ve anlaşılır bir dille sabırla yanıtlanmalıdır. Bu konuda özellikle gebe takibi yapan kadın doğum uzman hekimlerine ve aile hekimlerine büyük görev düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Acker K, Eagen-Torkko M, Riley LE, et al. COVID-19 infection, prevention, and control considerations in the obstetric environment. *Clin Obstet Gynecol.* 2022;65(1):134-47.
2. IDSA. Pregnant/Lactating. Erişim tarihi: 8 Nisan 2022. Available from: <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/special-populations/pregnant-women/>.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim considerations for infection prevention and control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in inpatient obstetric healthcare settings. Erişim tarihi: 29 Ocak 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcareguidance.html>.
4. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection. The INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26.
5. COVID19 Vaccine Tracker. Erişim Tarihi: 2 Şubat 2022. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/#vaccine-list>.
6. Telli Dizman G. Aşılama beyin yakan sorular. In: Aydın M, Sayın Kutlu S. XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi; 2021 May 26-30; Çevrimiçi, Türkiye. p. 214.
7. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, et al. Measuring vaccine hesitancy: the development of a survey tool. *Vaccine* 2015;33:4165-75.
8. World Health Organization (WHO). Ten threats to global health in 2019. Erişim Tarihi: 2 Şubat 2022. Available from: <https://www.DSÖ.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID data tracker. Erişim tarihi: 29 Ocak 2022. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-population>.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency preparedness and response. Erişim tarihi: 30 Ocak 2022. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00453.asp>.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 aşısı bilgilendirme platformu. Erişim tarihi: 17 Şubat 2022. Available from: https://covid19asi.saglik.gov.tr/?gclid=CjwKCAiAgbiQBhAHEiwAuQ6Bkrxtj7o3BkZBmr6shaAoXNQu9Daqtv4LqeU7sclQvVdgmZdH2Ds-SxoCsOMQAvD_BwE.
12. Çınar G, Köksoy ÜC, Bayındır Z, ve ark. Gebelerin SARS-CoV 2 aşularına karşı bilgi, tutum ve davranışlarının ve aşı kararsızlığı/reddi nedenlerinin değerlendirilmesi. In: Sümer Ş, Türker NXXII Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Mart 2022 9-12, Antalya, Türkiye. p.344.
13. Adhikari EH, Spong CY. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women. *JAMA.* 2021;325(11):1039-40.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Scientific brief: SARS-CoV-2 transmission. Erişim tarihi: 29 Ocak 2022. Available from: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>.
15. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Atanu FO, et al. Maternal transmission of SARS-CoV-2: safety of breastfeeding in Infants born to infected mothers. *Front Pediatr.* 2021;9:738263.
16. World Health Organization (WHO). Breastfeeding advice during the COVID-19 outbreak. Erişim tarihi: 29 Ocak 2022. Available from: <http://www.emro.who.int/nutrition/news/breastfeeding-advice-during-the-covid-19-outbreak.html#:~:text=Standard%20infant%20feeding%20guidelines,years%20of%20age%20or%20beyond>.
17. Owusu M, Sylverken AA, El-Duah P, et al. Low risk of SARS-CoV-2 in blood transfusion. *PLoS ONE.* 2021;16(4):e0249069.
18. Desdicioğlu R, Yavuz AF. COVID-19 ve gebelik. *Ankara Med J.* 2020;(2):482-487.
19. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Scientific Reports.* 2020;10:13892.

- 20.** Kaplan Ö, Kaplan A, Çağlı F, Çetin Ş. Gebelerin Covid-19 korku düzeyleri ile kullandıkları koruyucu, geleceksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları arasındaki ilişki. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Derg. 2022;10(2):590-602.
- 21.** Kaya Şenol D, Uçar Z. COVID-19'un gebelik, doğum öncesi bakım ve doğum üzerindeki etkileri. TJFMPC. 2022;16(1):57-65.
- 22.** Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2009;49(6):817.
- 23.** Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. N Engl J Med. 2021;384(24):2273-82.
- 24.** Polat G, Sağlam ZA, Polat İ, Yücel B. Gebelikte COVID-19 aşılmasını etkileyen hasta faktörleri: Bir anket çalışması. İKSSTD. 2022;14(2):170-5.
- 25.** Skjeftje M, Ngirbabul M, Akeju O, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. Eur J Epidemiol. 2021;36:197-211.
- 26.** Goncu Ayhan S, Oluklu D, Atalay A, et al. COVID-19 vaccine acceptance in pregnant women. Int J Gynaecol Obstet. 2021;154(2):291-6.
- 27.** Suzuki S, Eto M. Screening for depressive and anxiety symptoms during pregnancy and postpartum at a Japanese perinatal center. J Clin Med Res. 2017;9(6):512-5.
- 28.** Suzuki S. Psychological status during the first trimester of pregnancy under the COVID-19 epidemic in Japan. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022.;35(15):3007-8.
- 29.** Demirel Bozkurt Ö, Taner A, Doğan S. Gebelerin COVID-19 pandemi sürecinde anksiyete düzeyleri, baş etme durumları ve etkileyen faktörler. J Nursology. 2022;25(2):69-76.
- 30.** Battarbee AN, Stockwell MS, Varner M, et al. Attitudes toward COVID-19 illness and COVID-19 vaccination among pregnant women: a cross-sectional multicenter study during August-December 2020. Am J Perinatol. 2022;39(1):75-83.
- 31.** Kul G, Erdoğan N. Gebelerin mevsimsel influenza aşısı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. Anadolu Klin Tıp Bilim Derg. 2020;25(3):258-63.
- 32.** Dereli F, Kundakçı G, Yıldırım JG, Uyanık G, Yılmaz M. Aile sağlığı merkezine başvuran gebelerin bağışıklama durumlarının belirlenmesi. İKÇÜSBFD 2021;6(2):77-83.
- 33.** Vila-Candel R, Navarro-Illana P, Navarro-Illana E, et al. Determinants of seasonal influenza vaccination in pregnant women in Valencia, Spain. BMC Public Health. 2016;16:1173.
- 34.** Kahn KE, Black CL, Ding H, et al. Influenza and tdap vaccination coverage among pregnant women United States, April 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(38):1055-9.
- 35.** Pirdal H, Yalçın BM, Ünal M. Gebelerin gebelik izlemeleri, gebelikleri ile ilgili bilgi düzeyleri ve etkileyen faktörler. Türk Aile Hek Derg.2016;20(1):7-15.

SAĞLIK KURUMUNDA ÇALIŞANLARIN ATIK YÖNETİMİ KONUSUNDA BİLGİ DÜZEYİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ ÖRNEĞİ

THE KNOWLEDGE LEVEL OF THE EMPLOYEES IN THE HEALTH INSTITUTION ABOUT WASTE MANAGEMENT: AN EXAMPLE OF A UNIVERSITY HOSPITAL

Petek ŞARLAK KONYA¹, Hasan YAVUZ², Murat UZAKGİDER², Zeynep AYDIN², Tuğba YAĞIN²,
Rüveyda ERTUĞRUL², İdil Yaren ÖZKAN²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Dönem Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Atık yönetiminin amacı, insan sağlığı ve çevreye zarar vermeden ekonomik yolla atıkların toplanması, ayıklanması, geri dönüştürülmesi, bertaraf edilmesidir. Çalışmamızda; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi hastane personelinin anket uygulama yolu ile, atık yönetimi konusundaki bilgi düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2020 - Temmuz 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesinde çalışan 261 katılımcı dahil edildi. Katılımcılara eğitim durumu, görev yeri ve ünvanı, tıbbi atık ile ilgili eğitim durumu, maruziyeti ve bilgi düzeyi ile ilgili 20 sorudan oluşan anket düzenlendi.

BULGULAR: Çalışmaya katılanların 101(%38.7)'i erkek, 160 (%61.3)'i kadındı. Katılımcıların görev ünvanları incelendiğinde 42(%16.1) araştırma görevlisi, 38(%14.6) akademisyen, 112(%42.9) hemşire, 21(%8) temizlik personeli ve 48 (%18.4) tıp fakültesi öğrencisi çalışmaya katıldı. Katılımcıların 194(%74.3)'ünün atık yönetimi hakkında en az bir kez eğitim aldığı, 128(%49.4)'inin ise hastane atık prosedürünü en az bir kez okuduğu saptandı. Hastanelerde tıbbi atık sorumlusunun kim olduğu ile ilgili soruyu, çalışanların yalnızca 41(%15.7)'i başhekim diyerek doğru cevapladı. Tıbbi atıkların konulması gereken poşet rengini katılımcıların büyük bir çoğunluğu 255(%97.7)'i kırmızı olarak doğru cevaplarırken evsel nitelikli atıklarda ise siyah renk olarak doğru cevaplama oranı 194(%74.3), cam ambalaj atıklarında ise 133(% 51) idi. Atık yönetimi ile ilgili bilgi sorularından en yüksek puanı hemşireler alırken, en düşük puanı temizlik personellerinin aldığı görüldü.

SONUÇ: Çalışmamızda tıbbi atık ile ilgili eğitim alan sağlık çalışanı oranı %74.3 olmasına karşın, tüm sorulara verilen doğru cevap oranı daha düşüktü. Atık yönetimi ile ilgili bilgi sorularına verilen puanlar incelendiğinde yalnızca 30 (%11.4) kişinin tam puan aldığını, en düşük puanı alanların ise atıklara en çok maruz kalan grup olan temizlik personelleri olduğu belirlendi. Çalışmamızın çarpıcı sonuçlarından biri de kırmızı tıbbi atık poşet rengi dışındaki atık poşet renklerinin doğru bilinme oranının çok düşük olmasıdır. Buradan yola çıkarak evsel ve cam atık prosedürünü eğitimlerde tekrar vurgulamak gerektiği kanısındayız.

ANAHTAR KELİMELER: Atık, Tıbbi, Maliyet.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of waste management is to collect, sort, recycle and dispose of wastes economically without harming human health and the environment. In our study it was aimed to investigate the knowledge level of Afyonkarahisar Health Sciences University hospital staff on waste management by applying a questionnaire.

MATERIAL AND METHODS: Two hundred and sixty one participants working at Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between January 2020 and July 2020 were included in the study. A questionnaire consisting of 20 questions was administered to the participants about their educational status, place of duty and title, educational status, exposure and level of knowledge about medical waste.

RESULTS: Of the participants, 101 (38.7%) were male and 160 (61.3%) were female. Regarding the job titles of the participants, 42 (16.1%) research assistants, 38 (14.6%) academicians, 112 (42.9%) nurses, 21 (8%) cleaning staff and 48 (18.4%) medical students participated in the study. It was determined that 194 (74.3%) of the participants received training on waste management at least once, and 128 (49.4%) read the hospital waste procedure at least once. Only 41 (15.7%) of the employees answered the question about who was responsible for medical waste in hospitals, by saying they were chief physicians. While the majority of the participants answered the color of the bag that should be put in medical waste as red, 255 (97.7%) correctly, the correct answer rate was 194 (74.3%) for domestic wastes and 133 (51%) for glass packaging wastes. It was seen that nurses got the highest score from the information questions about waste management, while the cleaning staff got the lowest score.

CONCLUSIONS: Although the rate of healthcare workers who received training on medical waste in our study was 74.3%, the rate of correct answers to all questions was lower. When the scores given to the questions about waste management were examined, it was determined that only 30 (11.4%) people received full points, and the lowest scorers were the cleaning personnel, the group most exposed to waste. One of the striking results of our study is that the rate of correct recognition of the colors of the waste bags other than the red medical waste bag color is very low. Based on this, we believe that it is necessary to emphasize the domestic and glass waste procedure again in the trainings.

KEYWORDS: Waste, Medical, Cost.

Geliş Tarihi / Received: 13.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Petek ŞARLAK KONYA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: petekkonya@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5055-1220, 0000-0003-0336-796X, 0000-0001-5262-3363, 0000-0003-1802-9322,

0000-0002-5852-4187, 0000-0002-7656-9207

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (03.01.2020/25).

GİRİŞ

Son yıllarda artan nüfusa oranla sağlık tesislerinde giderek miktarı artan atıklar, sağlık çalışanları ve hastalar için risk oluşturmakta ve toplum sağlığını tehdit eder duruma gelmektedir. Atık yönetiminin amacı, atıkların toplum sağlığı ve çevreye zarar vermeden en ekonomik yolla toplanması, ayrıştırılması, kullanılacak hale geri dönüştürülmesi, dönüştürülemez ise miktar ve hacminin azaltılarak güvenli şekilde bertaraf edilmesidir (1). Resmi Gazete'de 25.01.2017 tarih ve 29959 sayı ile yayınlanan "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" (TAKY) ile bu alanda yapılacak uygulamalar yeniden düzenlenmiştir (2). Atıkların bertarafı için hastanelerde mutlaka bir atık planı ve atık yönetimi uygulamasının olması gerekmektedir. Hastanelerde atık yönetimi ekibinin; sorumluluk bilinci ile planlı hareket etmesi, atık personelinin eğitilmesi, atık taşımaya uygun araçların temini sağlanması, atıklar için hastane içi ve dışında uygun bertaraf yöntemlerini tespit etmesi ve uygulaması gerekir (3). Hastanelerde atıkların doğru ayrıştırılması ve minimuma indirilmesi için atık yönetim ekibi dışında, tüm çalışanların konu hakkında bilgi sahibi olması önemlidir. Atık yönetim ekibi tarafında hizmet içi eğitimlerle, hastanede çalışan tüm personele atıkları nasıl ayrıştıracağı periyodik olarak anlatılırsa, atık yönetiminde hedefe ulaşmak daha kolay olacaktır. Bu çalışmada; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi hastane personelinin atık yönetimi konusundaki bilgi düzeyinin araştırılması, yanlış uygulamaların tespit edilmesi ve böylece riskli temasların önüne geçilmesi ve maliyetin azaltılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesinde çalışan öğretim görevlisi ve araştırma görevlisi doktor, hemşire, temizlik personeli ve hastanemizde kliniklerde aktif olarak çalışan 6. sınıf tıp fakültesi öğrencileri dâhil edildi. Ocak 2020 - Temmuz 2020 tarihleri arasında 261 personel ile yüz yüze görüşme yöntemi ile 20 başlıktan oluşan anket uygulandı. Belirtilen tarihlerde hastanemizde gündüz mesaisinde çalışan sağlık personellerinden çalışmaya katılmaya gönüllü olanlara anket uygulandı ve çalışmamızın sonlanma tarihi olan Temmuz 2020 itibarı ile toplanan 261 anket çalışmaya dahil edildi.

Anketin ilk dört sorusu sağlık çalışanlarının cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi ve çalıştığı birim bilgilerinden oluşan demografik verileri içermektedir. Anket formunun diğer kısmında ise tıbbi atık yönetimi ile ilgili sorular olup toplam 20 sorudan oluşmaktaydı. Anketin 18-20. soruları birden fazla cevap seçeneği olan sorular olup, her soru 5 maddeden oluşup, her doğru cevap 1 puan olarak değerlendirildi. En yüksek puan 15 olarak puanlandırıldı. Uyguladığımız anket tıbbi atık konusundaki literatür ve yapılan benzer çalışmalar esas alınarak hazırlandı (3)(**Ek-1**).

Etik Kurul

Çalışmaya başlamadan önce, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.01.2020 tarihli 2020/25 sayılı toplantısında araştırmanın tıbbi etik yönden uygun olduğuna dair onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Bulgular, SPSS paket programı ile Ki-Kare testi istatistik yöntemi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde aritmetik ortalama, standart sapma, yüzde değerleri gibi tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Sonuçlar (ortalama \pm standart sapma) olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılanların 101 (%38.7)'i erkek, 160 (%61.3)'ü kadındı. Katılımcıların görev ünvanları incelendiğinde 42(%16.1) araştırma görevlisi, 38(%14.6) öğretim görevlisi, 112(%42.9) hemşire, 21(%8) temizlik personeli ve 48 (%18.4) tıp fakültesi öğrencisi çalışmaya katıldı. Katılımcıların demografik verileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Demografik özellikler

| | | Sayı | % |
|---------------|---------------------------|------|------|
| Cinsiyet | Erkek | 101 | 38.7 |
| | Kadın | 160 | 61.3 |
| Eğitim düzeyi | Lise | 21 | 29.2 |
| | Önlisans | 76 | 32.3 |
| | Lisans | 84 | 30.5 |
| | Lisansüstü | 79 | |
| | Araştırma görevlisi | 42 | 16.1 |
| Görev yeri | Öğretim görevlisi | 38 | 14.6 |
| | Hemşire | 112 | 42.9 |
| | Temizlik personeli | 21 | 8 |
| | Tıp fakültesi öğrencileri | 48 | 18.4 |

Çalışmada katılımcıların 194(%74.3)'ünün atık yönetimi hakkında en az bir kez eğitim aldığı, 132(%50.6) sinin ise hastane atık prosedürünü okumadığı tespit edildi. Tıbbi atık maruziyetine bağlı kesici delici alet yaralanması ile ilgili soruya katılımcıların %56.7'si hiç maruz kalmadım, %8.8'i her hafta maruz kalıyorum, %9.1'i ayda

bir maruz kalıyorum, %25.2'si de yılda bir- iki kez maruz kalıyorum cevabını verdi. Sonuçlar incelendiğinde en fazla tıbbi atığa maruz kalanların temizlik işçileri, daha sonra hemşireler olduğu görüldü. Hastanelerde tıbbi atık sorumlusunun kim olduğu ile ilgili soruyu, çalışanların yalnızca %15.7'si başhekim diyerek doğru cevapladı. Katılımcıların %47.5'i tıbbi atıkların atılması ile ilgili yaşanan en önemli sorunun, günlük işlerin yoğunluğundan kaynaklandığını ifade etti. Tıbbi atık poşetinin rengini 255 (%97.7) katılımcı kırmızı olarak doğru cevapladı. Evsel nitelikli atıklarda ise siyah renk olarak doğru cevaplama oranı %74' idi. Cam ambalaj atıklarının atılması gereken poşet rengi sorusuna katılımcıların 133'ü (% 51) mavi cevabı vererek doğru cevapladı. Katılımcıların %32.2'si ise cam ambalaj atıklarının kırmızı poşete atılması gerektiğini söyledi. Çalışmamızda görev unvanları yanında görev yerleri de incelenmiş olup, üroloji, kulak burun boğaz, plastik cerrahi ve dahiliye biriminde çalışan katılımcılar %50 ve üzeri oranlarda cam ambalaj atıklarının kırmızı poşetlere atılması gerektiğini ifade eden bölümlerdi. Tıbbi atık torbasının ne kadarı doldurulmalıdır sorusuna katılımcıların büyük bir kısmı (%87) doğru cevapladı. Anketimizin son 3 sorusunda katılımcılara atık uygulamaları bilgi düzeyi ile ilgili sorular yöneltilmiş olup, doğru cevaplar maksimum 15 puan üzerinden puanlandırıldı. Her soru 5 maddeden oluşup, her doğru cevap 1 puan olarak değerlendirildi. Doğru yanlış işaretlenmesine göre maksimum 5 puan üzerinden puanlandırıldı. En yüksek puanı hemşireler alırken, en düşük puanı ise temizlik personelleri aldı. Görev unvanlarına göre puan dağılımı **Tablo 2'**de gösterilmiştir. Puanlar branşlara göre incelendiğinde en yüksek puanı alan bölüm göğüs cerrahisi iken en düşük puanı alan bölüm kulak burun boğazdı. Görev yerlerine göre puan dağılımı **Tablo 3'**de gösterildi.

Tablo 2: Görev ünvanlarına göre puan dağılımı

| Görev | Puan | | | | | | | | |
|---------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| | 7,00 | 9,00 | 10,00 | 11,00 | 12,00 | 13,00 | 14,00 | 15,00 | |
| Hemşire | 0 | 5 | 5 | 11 | 29 | 27 | 22 | 12 | |
| Temizlik personeli | 1 | 2 | 2 | 3 | 8 | 3 | 2 | 0 | |
| Tıp öğrencisi | 0 | 2 | 2 | 6 | 8 | 15 | 7 | 7 | |
| Araştırma görevlisi | 0 | 1 | 2 | 4 | 13 | 9 | 9 | 3 | |
| Öğretim görevlisi | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 14 | 9 | 8 | |
| Total | 1 | 11 | 12 | 25 | 62 | 68 | 49 | 30 | |

Tablo 3: Görev yerlerine göre puan dağılımı

| | | Puan | | | | | | | | | |
|----------|-----------------------------|------|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| | | 5 | 6 | 7 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Branşlar | Genel Cerrahi | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 4 | 3 | 0 |
| | Göz Hastalıkları | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | Acil Servis | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 | 3 | 5 | 2 |
| | Göğüs Hastalıkları | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 4 | 0 | 3 | 2 |
| | Göğüs cerrahisi | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| | Beyin Cerrahisi | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 5 | 1 | 1 |
| | Dermatoloji | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | Plastik Cerrahi | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 2 | 2 | 0 |
| | Anestezi ve Reanimasyon | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 5 | 4 | 6 | 1 |
| | Ortopedi ve Travmatoloji | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 4 | 3 | 1 | 2 |
| | Dahiliye | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 5 | 5 | 1 |
| | Pediyatri | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 2 |
| | Çocuk Cerrahisi | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | Kadın Hastalıkları ve Doğum | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 6 | 5 | 5 |
| | Kalp-damar Cerrahisi | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 3 | 1 | 3 |
| | Üroloji | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 1 | 0 |
| | Kulak Burun Boğaz | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 |
| | Kardiyoloji | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 |
| | Enfeksiyon Hastalıkları | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 8 | 3 | 1 |

TARTIŞMA

Tıbbi atıkların bertarafı sırasında ortaya çıkan maliyet, hastane giderlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 23 Aralık 2021 tarihinde yayınlanan tıbbi atık istatistik verilerinde, sağlık kuruluşlarından 110 bin ton tıbbi atık toplandığı bildirildi (4). Toplanan atık miktarını azaltmak için denetimlerin ve personele verilen eğitimlerin artırılması, atıkların insan sağlığı ve çevreye zarar vermeden en ekonomik yolla bertaraf edilmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların %74.3'ü tıbbi atık eğitimi almış olup, buna benzer olarak Akbulat ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada %69.6 (5), Terzi ve ark. yaptığı bir çalışmada ise %80.5 oranında sağlık çalışanlarının tıbbi atıklar konusunda eğitim aldıkları tespit edildi (6). Çalışmamızdaki eğitim alan personel oranını literatürle benzer olup, eğitim oranının artırılması ve niteliğini geliştirmek için çalışmalar yapılmasının faydalı olacağı görüşündeyiz. Tıbbi atıklara bağlı delici kesici yaralanmalara maruz kaldığınız oluyor mu?" sorusuna çalışanların %56.7'si hiç maruz kalmadım, %8.8'i her hafta maruz kalıyorum, %9.1'i ayda bir kez maruz kalıyorum, %25.2'si de yılda bir- iki kez maruz kalıyorum cevabını verdi. Çalışmamızda "Hiç maruz kalmadım" cevabı verenlerin çoğunluğu oluşturması çalışanların tıbbi atık toplanması ve taşınması konusunda eğitim düzeylerinin yük-

sek olması ile ilişkili olabilir. En sık maruz kalan grup olan temizlik personelleri ve hemşirelere verilen eğitimlerin ve denetimlerin artırılması gerektiği sonucuna varıldı. Hastanelerde tıbbi atık sorumlusunun kim olduğu ile ilgili soruya, çalışanların %15.7'si başhekim, %65.9'u enfeksiyon kontrol komitesi, %4.6'sı başhemşirelik olarak cevap verdi. Cansaran ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada da çalışmamıza benzer olarak tıbbi atık sorumlusunun kim olduğu sorusuna sadece %10'u doğru cevap verdi (7). Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğine göre tıbbi atık sorumlusu hastane başhekimidir, çalışmaya katılanların büyük bir çoğunluğunun bu soruyu yanlış cevaplama dikkat çekicidir. Bunun katılımcıların yaklaşık yarısının atık prosedürünü okumaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Tıbbi atıkların atılması konusundaki en önemli problem ile ilgili soruyu, katılımcıların büyük bir çoğunluğu %47.5 ile günlük iş yükü, %26.4'ü ise denetim olmaması olarak cevapladı. Bu sebeple günlük pratikte atık yönetimini kolaylaştırmak ve iş yükünü azaltmak için atık kovalarının sayısının artırılması ve personelin daha kolay ulaşabileceği yerlere konulması gerektiği düşünülmektedir. Hastanemizde enfeksiyon kontrol birimi tarafından denetimler yapılmakta olup %26.4 gibi büyük bir oranda denetimin yetersiz bulunması bize denetimleri artırmamız gerektiğini düşündürmüştür.

Hastane, laboratuvar, klinik gibi sağlık kuruluşlarında ortaya çıkan atıklar, evsel atıklar, tıbbi atıklar, tehlikeli atıklar ve radyoaktif atıklar olmak üzere dört farklı gruba ayrılırlar (8).

Atıklar, farklı renklerde plastik torba veya kaplar içinde toplanmalıdır. Tıbbi atıklar, sağlık kuruluşları, araştırma laboratuvarları tarafından üretilen tüm atıkları içerirler ve kırmızı renk torbalarla toplanırlar. Evsel nitelikli atıklar, temizlik hizmetlerinden, mutfaklardan, atölyelerden kaynaklanan kontamine olmamış atıkları içerir ve siyah renk torbalarla toplanırlar. Kâğıt, karton, plastik atıklar ise diğer atıklardan ayrı olarak mavi renkli plastik torbalarla toplanırlar. Serum ve ilaç şişeleri gibi cam ambalaj atıkları ise cam ambalaj kumbaralarında, kumbara olmaması halinde ise diğer ambalaj atıkları ile birlikte mavi renkli plastik torbalarla toplanırlar (9).

Tıbbi atıkların konulması gereken poşet rengini katılımcıların büyük bir çoğunluğu (%97.7) kırmızı olarak doğru cevapladı. Evsel nitelikli atıklarda ise siyah renk olarak doğru cevaplama oranı %74'dü. Cam ambalaj atıklarının atılması gereken poşet rengi sorusuna katılımcıların %51'i mavi cevabı vererek doğru cevapladı. Katılımcıların %32.2'si ise cam ambalaj atıklarının kırmızı poşete atılması gerektiğini söyledi. Üroloji, kulak burun boğaz, plastik cerrahi ve dahiliye biriminde çalışan katılımcılar %50 ve üzeri oranlarda cam ambalaj atıklarının kırmızı poşetlere atılması gerektiğini ifade eden bölümlerdi. Literatürdeki çalışmalarda da bununla uyumlu olarak sağlık çalışanları genellikle tıbbi atıkların kırmızı renkli torbalarda toplanması gerektiğini bilirken; evsel atıkların siyah ve cam atıkların mavi torbalarda toplanması gerekliliği konusunda yeterli bilgi seviyesine sahip değildi (10). Bu durum atık maliyetini çok artıracığı için, bununla ilgili eğitimlerin tekrar gözden geçirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Anketimizin son 3 sorusu 15 alt maddeden oluşmakta ve her doğru cevap 1 puan olarak belirlendi. Buna göre en yüksek puanı hemşireler alırken, en düşük puanı ise temizlik personelleri aldı. Puanlar branşlara göre incelendiğinde en yüksek puanı alan bölüm göğüs cerrahisi iken en düşük puanı alan bölüm kulak burun boğazdı. Branş bazında puanlandırma sonuçları incelendiğinde, denetimlerin daha düşük puan alan branşlara daha sık yapılması gerektiği sonucuna varıldı. Doğru bir tıbbi atık yönetimi için sağlık çalışanlarına işe alımdan sonra uyum programları düzenlenmesi, uyum programı içerisinde atık yönetimi eğitimi ve belirli aralıklarla hizmet içi eğitim verilmesi gerekmektedir. Düzenlenen eğitimlere katılımının denetlenmesi önemlidir. Hastanelerde her geçen gün atık miktarı artan hasta sayısı ile orantılı olarak artış göstermektedir. Bu artış insan sağlığı ve çevre için risk oluşturmakla beraber maliyeti ciddi oranda artırmaktadır. Hastanemiz personelinin bilgi düzeyini ölçmek ve yapılan yanlış uygulamaları tespit ederek hem maliyeti azaltmak hem de çalışan sağlığını korumak için bu anket çalışması planlandı. Uygulanan anket sorularına verilen cevaplar incelendiğinde, tıbbi atık ile ilgili eğitim alan sağlık çalışanı oranı %74.3 olmasına karşın, neredeyse tüm sorulara verilen doğru

cevap oranı daha düşüktü. Birden fazla seçeneği olan ve her bir doğru cevap puanlandırılan sorulara verilen puanlar incelendiğinde yalnızca 30 (%11.4) kişinin tam puan olan 15 puanı aldığını tespit ettik. Personelin bilgi düzeyi ve görev dağılımları arasındaki ilişki incelendiğinde, tıbbi atıklara en çok maruz kalan temizlik personellerinde ciddi bir bilgi açığı olduğunu gördük.

Demografik verilerde çalışanların eğitim düzeyi incelendiğinde, çoğunluğu ilkökullü ve ortaokul mezunu oldukları görülen temizlik personelinin, eğitim katılım oranının yüksek olmasına karşın, başarı oranlarının düşük olmasının sebebinin eğitim durumları olabileceğini düşündük. Bu nedenle temizlik personeli ve hastanedeki yardımcı sağlık personelinde eğitim seviyesini daha üst seviyelere çekmenin, hastanedeki tıbbi atık planının daha verimli yürütülmesinde katkı sağlayabileceği kanısına vardık. Anketimizin diğer çarpıcı sonuçlarından biri de kırmızı tıbbi atık poşet rengi dışındaki atık poşet renklerinin doğru bilinme oranının çok düşük olmasıydı. Katılımcıların %32'si cam atıkların kırmızı poşetlere atılacağını söylemiş olup bu yanlış uygulamanın hem maliyeti çok artıracığı hem de riskli temaslara sebebiyet vereceği düşünüldü. Burdan yola çıkarak hastanemizde verilen eğitimlerde evsel ve cam atık prosedürünü tekrar vurgulamak gerektiği kanısındayız. Çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak, hastanemizde tıbbi atık eğitim programlarının ve denetimlerin süreklilik göstermesi ile yanlış uygulamaların önüne geçilebileceği ve tıbbi atık bilgi düzeyinin ve farkındalığın artırılabilirliği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Ertaş H. , Güden M. A. HASTANELERDE TIBBİ ATIK YÖNETİMİ. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi. 2019; (1): 53-67.
2. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı 23/03/2017 Tarihli 30016 Sayılı Resmi Gazete Atık Yönetimi Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/03/20170323-20.htm>
3. Hasçuhadar M, Kaya Z, Şerbetçioğlu S, Arslan T, Altınkaya S. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Personelinin Tıbbi Atık Konusunda Bilgi Düzeyi. Turkish Medical Journal. 2007;1:138-44.
4. Türkiye İstatistik Kurumu. Atık İstatistikleri. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Atik-Istatistikleri-2020-37198>. Erişim tarihi: 23 Aralık 2021.

5. Akbolat M, Işık O, Dede C. Sağlık Çalışanlarının Tıbbi Atık Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2011;2(3):131-140.
6. Terzi Ö, Aker S, Terzi Ö, Sünter AT, Pekşen Y. Hastane Temizlik Elemanları ve Mesleki Enfeksiyon Riski: Bilgi ve Davranışlar Üzerine Bir Çalışma. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;16(1): 7-12.
7. Cansaran D. Çalışanların Tıbbi Atık Bilinci Düzeyini Belirlemeye Yönelik Bir Çalışma: Merzifon Devlet Hastanesi Örneği. MANAS Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2017; 6(3): 271-284.
8. Rahman S, Açık Y, Gülbayrak C, ve ark. Sağlık Kuruluşlarının Tıbbi Atıkları Toplama, Depolama ve Bertaraf Etme Yöntemleri. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2009;11:3-14.
9. Birpınar ME, Bilgili MS, Erdoğan T. Medical Waste Management in Turkey: A Case Study of Istanbul. Waste Management. 2009;29(1): 445-8.
10. Boz M, Çimen M. Sağlık çalışanlarının tıbbi atık yönetimi bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi, Sağlık Akademi Dergisi. 2021; 8(4): 296-303.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PERSONELİ TIBBİ ATIK BİLGİ DÜZEYİ TESPİT FORMU

- 1- Eğitim durumunuz nedir?
() İlkokul () Ortaokul () Lise () Yüksekokul
- 2- Yaşınız?
- 3- Cinsiyetiniz?
() Kadın () Erkek
- 4- Göreviniz nedir ve kaç yıldır bu görevdesiniz?
() Hemşire
() Temizlik personeli
() Tıp Öğrencisi
() Araştırma Görevlisi
() Öğretim Görevlisi....
- 5- Tıbbi atıklarla ilgili eğitim durumunuz nedir?
() Hiç almadım
() Bir kez aldım
() Her yıl alıyorum
() Yalnızca Tıp Fakültesinde, teorik derslerde verilen bilgileri alıyorum.
- 6- Atık Yönetim Prosedürünü hiç okudunuz mu?
() Okudum. () Okumadım.
- 7- Tıbbi atıkların sağlığını için tehlike oluşturduğu bir duruma maruz kaldınız mı?
() Hiç maruz kalmadım
() Her Hafta maruz kalıyorum
() Her ay maruz kalıyorum
() Yılda bir iki kez maruz kalıyorum
- 8- Hastanelerde tıbbi atık sorumlusu kimdir?
() Başhekimlik
() Enfeksiyon kontrol komitesi
() Başhekimlik
() Temizlik sorumlusu
() Bilmiyorum
- 9- Hastanemizde tıbbi atıklar nasıl taşınmaktadır?
() Kurumun kendi aracı ile
() Belediye aracı ile
() Özel şirket aracı ile
() Bilmiyorum
- 10- Atık torbaları en fazla hangi oranda doldurulmalıdır ?
() 1/4
() 2/4
() 3/4
() 4/4 (tam dolu)
- 11- Tıbbi atıklar konusunda yeterince denetlendiğini düşünüyor musunuz ?
() Düşünüyorum. () Düşünmüyorum.
- 12- Sızca tıbbi atıkların atılması konusunda yaşadığınız en önemli sorun nedir? (Birden fazla sorun işaretlenebilir)
() Bilginin eksikliği
() İşlerin yoğunluğu
() Konuyu önemli bulmuyorum
() Tıbbi atık poşetinin el altında olmaması
() Servislerde genel olarak bu konunun üzerinde durulmadığını ve denetlenmediğini düşünüyorum.
- 13- Tıbbi atıkların konulduğu poşet rengi hangisidir?
() Siyah () Mavi () Kırmızı () Bilmiyorum
- 14- Tehlikeli atık poşetlerine atılmayan atığı işaretleyiniz.
() Kartuş-toner
() Teknik atölyede toplanan floresanlar
() El antiseptik kutuları
() Tüm kimyasalların boş kutuları
() Ambalajı bozulmuş ilaçlar
- 15- Evsel nitelikli atıkların konulduğu poşet hangisidir?
() Siyah () Mavi () Kırmızı () Bilmiyorum
- 16- Serum ve ilaç şişeleri gibi cam ambalaj atıklarının toplandığı poşet hangisidir?
() Siyah () Mavi () Kırmızı () Bilmiyorum
- 17- Aşağıdaki maddelerden şişe cam atığı uygun olan seçeneklerden doğru olanları "D", yanlış "Y" olarak işaretleyiniz?
() Serum şişeleri
() Doktor hemşire ofisleri atıkları
() Su şişeleri
() İdrar sondası ve torbası
() Serum iğneleri, intraketler, enjektörler
- 18- Aşağıda tıbbi atıklarla ilgili uygulamalar verilmiştir. Bunlardan doğru olanları "D", yanlış olanları "Y" olarak işaretleyiniz?
() Pansuman için kullanılan spanç kullanıldıktan sonra tıbbi atık değildir.
() Enjektör ile birlikte ambalajları da tıbbi atıktır.
() Atıkların her seferinde yeni bir torba ile değiştirilmesi gerekmektedir. Asla boşaltılma yapılmamalıdır.
() Tıbbi atık torbalara ağzına kadar doldurulabilir
() Tıbbi atık torbalarının üzerinde tıbbi atık ve/veya uluslararası amblem olmalıdır.
() Hastayı muayene ettiğimiz eldivenler kontamine olmasa da tıbbi atık poşetine atılmalıdır.
- 19- Aşağıdaki maddelerden tıbbi atığı uygun olan seçeneklerden doğru olanları D, yanlış olanları Y olarak işaretleyiniz.
() Kesici ve delici aletler (bisturi, iğne vs.)
() Hastanın kan ve salgılarıyla temas etmiş alet ve malzemeler
() Yemek atıkları
() Serum iğneleri, intraketler, enjektörler
() Kullanılan tek kullanımlık malzemelerin ambalajları
- 20- Aşağıdaki eşleştirmelerden doğru olanları "D", yanlış olanları "Y" olarak işaretleyiniz.
() Serum şişeleri – mavi poşet
() Kontamine sargı bezleri – siyah poşet
() El antiseptik kutuları – kırmızı poşet
() Ağır metal içeren atıklar – tehlikeli atık

PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE ARTMIŞ RETİKÜLER LİF DERECEŚİ

INCREASED RETICULAR FIBER GRADE IN PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Demircan ÖZBALCI¹, Emine Güçhan ALANOĞLU¹, Şirin BAŞPINAR²,
Enes GÜNHAN³, Fatma GÜR HATİP⁴, Ahmet Yunus HATİP⁵

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı

³Akşehir Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Ramatoloji Bilim Dalı

⁵Isparta Şehir Hastanesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Primer immün trombositopenide (İTP) kemik iliği fibrozis, trombopoetin reseptör agonist tedavileri sırasında fibrozisli vakalar bildirildiğinden ilgi odağı haline gelmiştir, ancak hastaların tanı anında fibrozis durumunu değerlendiren az sayıda çalışma vardı. Bu çalışmanın amacı İTP'li hastalarda kemik iliği fibrozisinin özellikle tedaviye yanıt ve prognoza etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastaların kemik iliği retikülin lif derecesi, hemoglobin, trombosit, yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, başvuru sırasında hepatit ve otoimmün belirteçleri, yanıt, remisyon durumu ve remisyon süresi ve tedaviler hastaların tıbbi dosyalarından kaydedildi ve her parametre, İTP'li 53 hastada retiküler lif derecesi ile bir ilişki açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların %79,3'ünde kemik iliği retikülin içeriği derece 1 veya daha fazlaydı. Kemik iliği retiküler lif derecesi ile tanı anında toplam kan sayımı, birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedaviye yanıt süreleri, tedavi sonrası trombosit sayıları ve iki tedavi hattı arasındaki süre, yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, antinükleer antikor pozitifliği ve yanıt oranı ve süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tanı anındaki trombosit sayısı ile yaş arasında anlamlı ve pozitif korelasyon ($p<0,05$), tanı anındaki beyaz kan ve nötrofil sayısı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon vardı ($p<0,05$).

SONUÇ: İTP'li hastalarda ilk kez daha yüksek dereceli fibrozis bulundu. İTP ve otoimmün fibrozis arasındaki bağlantıyı doğrulamak için kemik iliği biyopsilerinin takip edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Primer immün trombositopenide (İTP), Retiküler lif, Prognoz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Bone marrow fibrosis in primary immune thrombocytopenia (ITP) has become a centre of attention since cases with fibrosis were reported during trombopoetin receptor agonist therapies but, there have been few studies evaluating the fibrosis status of the patients at diagnosis. The aim of the study was to evaluate the impact of marrow fibrosis on especially response to treatment and prognosis in patients with ITP.

MATERIAL AND METHODS: Bone marrow reticulin fiber grade, haemoglobin, platelets, age, sex, co-morbidities of the patients, hepatitis and autoimmune markers on admission, response, remission status and duration of remission and treatments were recorded from medical files of the patients and each parameter was evaluated for an association with reticular fiber grade in 53 patients with ITP.

RESULTS: 79.3% of patients had marrow reticulin content grade 1 or more. No significant correlations were found between bone marrow reticular fiber grade and total blood count at diagnosis, response times to the first, second- and third-line treatment, platelet counts after treatment and time between two treatment lines, age, gender, presence of comorbidity and antinuclear antibody positivity and response rate and time. There was a significant and positive correlation between platelet count at diagnosis and age ($p<0.05$) and, there was a statistically significant and negative correlation between white blood and neutrophil count at diagnosis and age ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: For the first time, higher grade of fibrosis was found in patients with ITP. Prospective studies with follow-up bone marrow biopsies are needed to validate the link between ITP and autoimmune fibrosis.

KEYWORDS: Primary Immune Thrombocytopenia (ITP), Reticular fiber, Prognosis.

Geliş Tarihi / Received: 25.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Demircan ÖZBALCI

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

E-mail: demircanozbalci@sdu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9635-3091, 0000-0002-8089-9401, 0000-0002-4947-7569, 0000-0002-9157-0804,

0000-0002-6651-3162, 0000-0002-7595-2175

Etik Kurul / Ethical Committee: Süleyman Demirel Üniversitesi Etik Kurulu (10.06.2021/222).

INTRODUCTION

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder that is associated with autoantibodies to platelets and in relation to that, a platelet count of $< 100 \times 10^9$ L. It has a chronic course especially in adults and its incidence is 3.3/10000 (1). The clinical presentations are highly variable; there may be a sudden onset of bleeding episodes such as petechia and non-palpable purpuras and low platelet counts ($< 20000 \mu\text{L}$); however, in most of the patients, the disease tends to have an insidious onset with relatively high platelet counts. Treatment is usually indicated when bleeding occurs, or platelet counts are below 20×10^9 . Corticosteroids are the first line treatment option in ITP; despite good response rates (80%), many of the patients eventually relapse (2). Splenectomy has been a good choice of second line therapy for decades with good five-year response rate of 60-70% but, post-operative complications, risk of developing infections, thromboembolism and pulmonary hypertension has made the option fallen out of sight with fewer than 25% of patients with relapsed ITP have been receiving this treatment option (3 - 5). Rituximab and immunosuppressives are other alternatives; Rituximab especially induces good response rates at the beginning but on follow up; five-year response rate is 20% (6), so, alternative therapies were explored so as to achieve a durable response in ITP. Thrombopoietin receptor agonists (TRA), Eltrombopag and Romiplostim, have been shown to be active in refractory ITP. In extend study, Eltrombopag therapy induces an 85% response rate and durable platelet counts more than 50×10^9 could be achieved with treatment (7). On the other side, 303 patients who had received Romiplostim in trials were reviewed and Romiplostim usage showed a significant increase of platelet levels in 75% of patients (8) so, both Romiplostim and Eltrombopag became useful options in the treatment of refractory ITP. Adverse effects were usually mild and transient; they didn't seem to be related to significant morbidity; however, thromboembolic disease and bone marrow fibrosis were reported. Myelofibrosis wasn't found to be a common event with TRA; most studies did only find a slightly increased risk with usually complete resolution of fibrosis when stopping

TRA temporarily, even in some patients, fibrosis resolved completely despite ongoing TRA therapy (3, 8 - 11). Bone marrow fibrosis is caused by increased deposition of reticulin fiber, a special form of collagen, in bone marrow. Bone marrow reticular fiber grade is evaluated by pathologists with special scoring methods, and thus, information about the fibrotic structure in the bone marrow can be obtained. The etiology of bone marrow fibrosis includes hematopoietic and non-hematopoietic malignancies and chronic myeloproliferative disorders. Bone marrow fibrosis in ITP became a centre of attention since cases with fibrosis have been reported during TRA therapies but, in ITP, there were few studies evaluating the fibrosis status of the patients at diagnosis and these studies found no correlation with disease severity (12 - 14). The diagnosis of ITP does not require bone marrow biopsy especially in younger adults; so, in many centres there is not enough data to evaluate the bone marrow findings in ITP. We aimed to study the impact of marrow fibrosis on especially response to treatment and prognosis in patients with ITP who were treated in our centre.

MATERIALS AND METHODS

Newly diagnosed two hundred sixty-four patients with ITP who were followed up in Süleyman Demirel University Medical Hospital between 2006 and 2018 were at first included and retrospectively evaluated in this study. Bone marrow reticulin fiber grade, haemoglobin, platelets, age, sex, co-morbidities of the patients, hepatitis and autoimmune markers on admission, response, remission status and duration of remission and treatments were recorded from medical files of the patients. Co-morbidities were grouped as hypertension, diabetes, atherosclerotic heart disease, chronic renal failure, congestive heart disease, cerebrovascular disease and hyperlipidemia. Formalin-fixed, paraffin-embedded bone marrow biopsies obtained at the diagnosis were available for all of the patients. Reticulin fiber grade was evaluated with the Thiele grading scale by an expert pathologist working in the field of hematopathology. According to this scale, bone marrow fibrosis was defined according to reticulin content of bone marrow as described by Thiele (Grade 0-3) (15). Response to a treatment

was defined as a platelet value over $30000 \times 10^3/\mu\text{L}$ and loss of treatment response was defined as platelet levels below $30000 \times 10^3/\mu\text{L}$. Duration of remission is defined as the time between first- and second-line therapy. The duration of treatment response was recorded as days and, if the response to the previous line treatment was lost, each new treatment modality and platelet counts and how long the patient remains in remission with these treatments had also been recorded. We then evaluated whether marrow fibrosis had any relation to platelets, hepatitis markers, autoimmune markers, co-morbid diseases on admission and, the relation to response to specific treatment, remission duration and effect on multiple line therapy. Each treatment modality was evaluated separately. We excluded the patients without definitive medical recordings and after those exclusions 53 patients were included in the study.

Ethical Committee

Informed consent form was obtained from all patients. The study was approved by Ethical Committee of Suleyman Demirel University Medical Faculty on 10.06.2021 with number 222. The study was carried out according to the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Was done using SPSS 24.0 IBM SPSS Statistics for Windows (version 24.0. Armonk, NY). For descriptive statistics, mean and standard deviation were given for continuous data, and numbers and percentages were given for discrete data. In univariate analysis, $p < 0.05$ were considered significant. Chi-square and Fisher exact test were used in the analysis of categorical data, mean comparison was used in the analysis of quantitative data; t test in regular distribution; Mann-Whitney U test for those with irregular distribution; Spearman correlation test was used for correlation analysis.

RESULTS

20 male and 33, female participated in our study. 30.1% of the participants were 65 years and older; 32 (60.3%) did not have comorbidities. Of the comorbidities, 30.1% of the participants had hypertension, 24.5% had diabetes mellitus, 11.3% had coronary artery disease,

3.7% had chronic kidney failure, 1.8% had a history of cerebrovascular accident and 7.5% had hyperlipidemia. For bone marrow reticulin fiber grade of the patients; 20.8% of them were grade 0, 28.3% were grade 1, 37.7% were grade 2, and 13.2% were grade 3 (**Table 1**). 79.2 % of patients had grade 1 or more reticular fiber and 50.9 % of patients had a reticular fiber grade 2 or more.

Table 1: Characteristics of the Participants and Values at Diagnosis

| | n | % | |
|--|------------------------------------|----|------|
| Age | <65 | 37 | 69.9 |
| | 65 | 16 | 30.1 |
| Gender | Male | 20 | 37.7 |
| | Female | 33 | 62.3 |
| Comorbidities* | None | 33 | 62.2 |
| | Hypertension | 16 | 30.1 |
| | Diabetes Mellitus | 13 | 24.5 |
| | Coronary Artery Disease | 6 | 11.3 |
| | Chronic Renal Failure | 2 | 3.7 |
| | History of Cerebrovascular Disease | 1 | 1.8 |
| | Hyperlipidemia | 4 | 7.5 |
| Reticular Fiber Grade | 0 | 11 | 20.8 |
| | 1 | 15 | 28.3 |
| | 2 | 20 | 37.7 |
| | 3 | 7 | 13.2 |
| Total Blood Count at Diagnosis (Mean \pm Standard Deviation) | | | |
| Platelet Count | 8.55 $10^3/\mu\text{L}$ \pm 5.32 | | |
| White Blood Count | 7.42 $10^3/\mu\text{L}$ \pm 2.63 | | |
| Hemoglobin Count | 12.9 g/dL \pm 2.04 | | |
| Neutrophil Count | 4.82 $10^3/\mu\text{L}$ \pm 2.13 | | |
| Viral Markers | | | |
| Viral Marker N/A | n | % | |
| Anti-Hbs-Ag | Negative | 35 | 66 |
| | Positive | 16 | 30.2 |
| HbsAg | Negative | 48 | 90.6 |
| | Positive | 3 | 5.7 |
| Anti-HCV | Negative | 51 | 96.2 |
| | Positive | 0 | 0 |
| Anti-HIV | Negative | 51 | 96.2 |
| | Positive | 0 | 0 |
| Autoimmune Markers | | | |
| Anti-nuclear Antibody | Negative/N/A | 40 | 75.5 |
| | Positive | 13 | 24.5 |
| Other Immune Markers | Negative/N/A | 52 | 98.1 |
| | Positive | 1 | 1.9 |

* Multiple options are marked.

The treatment methods applied to the participants were defined as first, second, third, and fourth-line therapy. Accordingly, 1 mg/kg steroid treatment was given to all patients in the first line treatment. In the second line, 16 patients received 1mg/kg steroid, 5 patients received immunosuppressive treatment (including azathioprine), 3 patients received rituximab, and one patient underwent splenectomy. In addition, seven patients received intravenous immune globulin rescue therapy (Four patients taking corticosteroid, two patients taking azathiopurine, one patient taking rituximab). In the third line, 1mg/kg steroid was applied to 5 patients, rituximab to 2 patients, immunosuppressive treatment to 1 patient, eltrombopag to 2 patients, and splenectomy to 1 patient. In the fourth line, 3 patients received eltrombopag (**Table 2**). The response rate of the participants to the first line treatment was 90.6%, and the mean response time was $3.94 \pm (3.72)$ days.

Response rate to the second line treatment was 84%, mean response time was $3 \pm (1.73)$ days. Response rates according to treatment modality were 87.5% in patients receiving steroid treatment, 67.7% receiving rituximab treatment, and 80% receiving immunosuppressive therapy.

Table 2: Applied Treatment Methods

| | | N | % |
|-------------|-------------------|----|------|
| First Line | Corticosteroid | 53 | 100 |
| | Total | 53 | 100 |
| Second Line | Corticosteroid | 16 | 64 |
| | Rituximab | 3 | 12 |
| | Immunosuppressive | 5 | 20 |
| | Splenectomy | 1 | 4 |
| | Total | 25 | 100 |
| Third Line | Corticosteroid | 5 | 45.4 |
| | Rituximab | 2 | 18.2 |
| | Eltrombopag | 2 | 18.2 |
| | Immunosuppressive | 1 | 9.1 |
| | Splenectomy | 1 | 9.1 |
| | Total | 11 | 100 |
| Fourth Line | Eltrombopag | 3 | 100 |
| | Total | 3 | 100 |

The response rate to the third line treatment was 72.7%, and the mean response time was $9.33 \pm (4.5)$ days. In the 3rd line, one patient who underwent splenectomy, 4 of 5 patients who received steroid, 2 patients who received rituximab, and 1 of 2 patients who received eltrombopag had responded to treatment. There was no response in one patient who received immunosuppressive therapy. In patients with relapse, the mean time to transition to the second treatment after response to the first treatment was 209.9 days, and the mean time to transition to the third treatment after response to the second treatment was 35.4 days.

Evaluation of significant correlation between bone marrow reticular fiber grade and total blood count at diagnosis, response times to the first, second- and third-line treatment, post-treatment platelet counts and time between two treatment lines revealed no significant correlation (**Table 3**).

Table 3: Investigation of Reticular Fiber Grade and Correlation of Some Values with Age

| | Mean Value | Correlation with Reticular Fiber Grade | Correlation with Age |
|--|--------------------|--|----------------------|
| | | P | P |
| Platelet Count at Diagnosis | 8.55 \pm (5.32) | 0.755 | 0.028 ^c |
| White Blood Cell Count at Diagnosis | 7.42 \pm (2.63) | 0.227 | 0.170 |
| Hemoglobin Count at Diagnosis | 12.90 \pm (2.04) | 0.435 | 0.014 ^b |
| Neutrophil Count at Diagnosis | 4.82 \pm (2.13) | 0.581 | 0.021 ^b |
| Response Time to First Line Treatment | 3.94 ^a | 0.811 | 0.364 |
| Response Time to Second Line Treatment | 3.0 ^a | 0.989 | 0.267 |
| Response Time to Third Line Treatment | 9.33 ^a | 0.713 | 0.827 |
| Platelet Counts in First Response | 28.50 \pm (25.5) | 0.616 | 0.661 |
| Platelet Counts in Second Response | 42.38 \pm (19) | 0.101 | 0.921 |
| Platelet Counts in Third Response | 47.5 \pm (32.7) | 0.920 | 0.870 |
| Time Interval between Loss of Response and Second Line Treatment | 209.9 | 0.954 | 0.111 |
| Time Interval between Loss of Response and Third Line Treatment | 35.4 | 0.482 | 0.352 |

a: day b: negative correlation c: positive correlation

There was a significant and positive correlation between platelet count at diagnosis and age ($p < 0.05$). In addition, there was a statistically

significant and negative correlation between white blood and neutrophil counts at diagnosis and age ($p < 0.05$) (Table 3). Then, we evaluated whether the patients' response to the first- and second-line treatment and the response time to the first- and second-line treatment were related to various variables such as age, gender, presence of comorbidity and antinuclear antibody positivity and response rate and time. However, no statistically significant correlation was found between these variables (**Table 4**).

Table 4: Analysis of Time of Treatment Response and Response Status According to Some Variables

| | | Response to First Line | | Response to Second Line | | Response Time to First Line Treatment | Response Time to Second Line Treatment |
|-----------------------|---------------|------------------------|---------|-------------------------|---------|---------------------------------------|--|
| | | Available(%) | None(%) | Available(%) | None(%) | Mean* | Mean* |
| Age | <65 | 86 | 14 | 82.4 | 17.6 | 3.16 | 3.38 |
| | ≥ 65 | 100 | 0 | 87.5 | 12.5 | 5.50 | 2.38 |
| Gender | Male | 80 | 20 | 100 | 0 | 3.81 | 2.55 |
| | Female | 97 | 3 | 71.4 | 28.6 | 4.00 | 3.50 |
| Comorbidities | None | 90.6 | 9.4 | 87.5 | 12.5 | 4.55 | 3.23 |
| | Available | 90.5 | 9.5 | 77.8 | 22.2 | 3 | 2.63 |
| Anti-nuclear antibody | Negative/None | 87.5 | 12.5 | 84.2 | 15.8 | 3.80 | 3.20 |
| | Positive | 100 | 0 | 83.3 | 16.7 | 4.31 | 2.50 |

*day **Fisher's exact test

No significant correlation was observed between the degree of fibrosis and the patient's age ($p = 0.4$). The patients with grade 1 fibrosis or more and those without fibrosis were compared by taking the cut-off level at 65 and 75 years of age and there was no significant difference between the age groups in terms of fibrosis ($p = 0.2$ and $p = 0.3$ respectively). There was no statistically significant correlation between the gender of the patients and the reticular fiber grade ($p = 0.4$). Also, the reticular fiber grade of subset of patients, who received only corticosteroids as second line treatment, were not significantly different when compared to the other treatment groups ($p = 0.2$).

DISCUSSION

Platelet-related autoantibody production can be seen in 60-70% of patients with ITP; these antibodies also inhibit platelet production from megakaryocytes (16, 17). It has been reported that some platelet autoantibodies may also cause apoptosis of platelets (18). Although the underlying causes are not fully understood, myelofibrosis can also be seen in autoantibody-related diseases. Autoimmune myelofibrosis can be detected in systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, autoimmune hemolytic anemia and ITP (19). In SLE, autoantibodies, immune complexes, and cytokines, es-

pecially transforming growth factor- β (TGF- β) along with TGF- β , platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-2, IL-8, IL-17 and interferon- γ (IFN- γ) have been shown to be effective in fibrogenesis and those cytokines were blamed in the etiopathogenesis of autoimmune myelofibrosis (19-22). Depending on these factors, collagen is produced by fibroblast activation in the bone marrow (22). In addition, disturbances in collagen breakdown due to decreased collagenase activity may also contribute to fibrosis (23). In studies conducted with chronic ITP patients, among those cytokines related to fibrosis, only elevated levels of IFN- γ and IL-17 were detected; TGF- β levels were found to be similar to control patients (24). Based on these findings, the increase in reticular fiber degree that was seen in patients with ITP seemed to be related to a different pathway, independent of TGF- β and driven by IL-17 and IFN- γ . For this reason, studies evaluating the cytokine pathways responsible for fibrotic and non-fibrotic patients with ITP are clearly needed. The clinics are also quite different from ITP; pancytopenia and splenomegaly are observed in autoimmune myelofibrosis, but none of these entities can be seen besides thrombocytopenia in ITP. Similar to ITP, response to steroid therapy is quite good; generally, complete recovery can be seen regarding to cytopenia and spleen size (20).

Autoimmune myelofibrosis related to ITP has not been thoroughly investigated. There were very few trials evaluating the bone marrow fibrosis in ITP; therefore, a clear opinion on this subject could not be reached (12 - 14).

Those studies highlighted that the minority of patients had mild increase in bone marrow reticulin content and this had not been related to response to therapy and prognosis. However, in our study, we found that 79.3% of patients had marrow reticulin content grade 1 or more. Etturup et al. (13), had found only 39% of patients had grade 1 or more marrow fibrosis and, Rizvi et al. (12) found an even lower percentage of patients (29.1%) were in this group. Our results clearly showed that, bone marrow fibrosis in ITP might have been more prevalent than previously thought and this is the first study

to demonstrate this finding. In this study, we evaluated whether the bone marrow fibrosis had any impact on therapeutic response and prognosis of the patients with newly diagnosed ITP. We could not find a significant correlation between bone marrow fibrosis and mean duration of remission, platelet levels after therapy and time for response to treatment lines. Corticosteroid therapy is the treatment choice of both ITP and autoimmune myelofibrosis at first line and provides a dramatic improvement in clinical and laboratory findings in patients with autoimmune myelofibrosis. In our study, three of seven relapsed patients with reticular fiber grade 2 or more received corticosteroid therapy and did not need additional therapy until the end of their follow-up (for at least more than twelve month). Bone marrow biopsy was not performed again after remission or relapse after first line treatment in most of our patients; therefore, we could not evaluate whether corticosteroid therapy induced a decrease in bone marrow reticular fiber or relapse was associated with an increase in reticular fiber grade. These three patients were above 65 years old, therefore, we also evaluated whether age over 65 had a correlation with bone marrow fibrosis but there was no significant correlation between age and fiber grade. Also, there was no significant difference between reticular fiber of second line steroid patients and other groups. Therefore, based on our findings, we could not suggest that bone marrow fibrosis may be associated with autoimmunity, or that steroid therapy is associated with remission in patients with high fiber grade, but we believe that this hypothesis can be tested in larger prospective studies. Aging can be related to low haemoglobin and leukocyte counts (25), and we also showed that there was a negative correlation between age and haemoglobin-leukocyte and neutrophil levels of the patients. However, it is also interesting to note that no other studies dealing with ITP and fibrosis could demonstrate this finding. A negative correlation was found between leukocyte counts and testosterone and sex hormone binding globulin levels before and testosterone was also found to significantly and negatively affect platelet reactivity (26, 27). We can speculate that, en-

doocrinologic and/or immunologic changes in elderly population adversely affect relapse and treatment need on ITP, but studies are needed to verify our results and test this hypothesis. Fibrosis in ITP could also be related to thrombopoietin receptor agonist therapy, but it was found to be very infrequent (7, 11, 28). We had two patients receiving Eltrombopag but there was no clinical need to evaluate these two patients about increased reticular fiber grade, so no bone marrow biopsy was performed during their follow-up. That's why, we could not evaluate the relationship between fibrosis and Eltrombopag in this study. The main weakness of the study was its retrospective design. If, after steroid therapy and before relapse, had biopsy was taken and the reticular fiber level had been examined, the relationship between fibrosis and remission and relapse could have been revealed more clearly. Apart from this, if approximately forty-one patients with whom we could reach reticular fiber grades but without follow-up data could be included in the study, it would have been possible to study with a larger patient group. However, the main strengths of the study were it presented new information to the literature due to few studies on the subject, had a higher patient population than other studies and the degree of reticular fiber was found higher than other studies.

In conclusion, there was a significant and positive correlation between platelet count at diagnosis and age and significant negative correlation between white blood and neutrophil count at diagnosis and age. We found a higher grade of fibrosis in our study population with ITP for the first time. The American Society of Hematology guidelines did not offer most of the newly diagnosed patients with ITP if there were not additional abnormalities to evaluate (2) but, according to data from this study, every patient with a diagnosis of ITP might need evaluation with a bone marrow biopsy at first. ITP might be related to autoimmune fibrosis and prospective studies with follow-up bone marrow biopsies are needed to validate this hypothesis.

REFERENCES

1. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;20;124(22):3308-15.
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;10;3(23):3829-3866.
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immunethrombocytopenia *Blood*. 2017;25;129(21):2829-35.
4. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol*. 2016;91(4): 267-72.
5. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1429-34.
6. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(2):75-81.
7. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. 2017; 7;130(23):2527-36.
8. Bidika E, Fayyaz H, Salib M, et al. Romiplostim and Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia as a Second-Line Treatment. *Cureus*. 2020(21);12(8): e9920.
9. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104(6):1112-23.
10. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol*. 2015;102(3):259-70.
11. Brynes RK, Wong RS, Thein MM, et al. A 2-Year, Longitudinal, Prospective Study of the Effects of Eltrombopag on Bone Marrow in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Acta Haematol*. 2017;137(2):66-72.
12. Rizvi H, Butler T, Calaminici M, et al. United Kingdom immune thrombocytopenia registry: retrospective evaluation of bone marrow fibrosis in adult patients with primary immune thrombocytopenia and correlation with clinical findings. *Br J Haematol*. 2015;169(4):590-4.
13. Etrrup MS, Jensen AØ, Engebjerg MC, et al. Bone marrow reticulin and collagen content in patients with adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a Danish nationwide study. *Am J Hematol*. 2010;85(12):930-4.
14. Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP, et al. Bone marrow reticulin in patients with immune thrombocytopenic purpura. Presented at the 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, Florida. 2016;(12);9-12.

- 15.** Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128-32.
- 16.** Zhang HY, Hou M, Zhang XH, et al. [The diagnostic value of platelet glycoprotein-specific autoantibody detection in idiopathic thrombocytopenic purpura]. 2004;12(2):204-6.
- 17.** Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2003;102(3):887-95.
- 18.** Leytin V, Mykhaylov S, Starkey AF, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits anti-glycoprotein IIb-induced platelet apoptosis in a murine model of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2006;133(1):78-82.
- 19.** Marcellino B, El Jamal SM, Mascarenhas JO. Distinguishing autoimmune myelofibrosis from primary myelofibrosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(9):619-26.
- 20.** Hasselbalch HC. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(2):133-45.
- 21.** Mbonu I, Sossou C, Nnaoma CB, et al. A Case of Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Autoimmune Myelofibrosis. *Am J Case Rep*. 2019;(20):937-940.
- 22.** Barcellini W, Iurlo A, Radice T, et al. Increased prevalence of autoimmune phenomena in myelofibrosis: relationship with clinical and morphological characteristics, and with immunoregulatory cytokine patterns. *Leuk Res*. 2013;37(11):1509-15.
- 23.** Pundole X, Konoplev S, Oo TH, Lu H. Autoimmune myelofibrosis and systemic lupus erythematosus in a middle-aged male presenting only with severe anemia: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(19):741.
- 24.** Rocha AM, Souza C, Rocha GA, et al. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2011;96(10):1560-4.
- 25.** Mahlkecht U, Kaiser S. Age-related changes in peripheral blood counts in humans. *Exp Ther Med*. 2010;1(6):1019-25.
- 26.** Park B, Lee YJ. Inverse association of testosterone and sex hormone binding globulin levels with leukocyte count in middle-aged and elderly men. *Aging Male*. 2018;21(3):176-81.
- 27.** Karolczak K, Konieczna L, Kostka T, et al. Testosterone and dihydrotestosterone reduce platelet activation and reactivity in older men and women. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(5):902-29.
- 28.** Teofili L, Giona F, Martini M, et al. Thrombopoietin receptor activation, thrombopoietin mimetic drugs, and hereditary thrombocytosis: remarks on bone marrow fibrosis. *J Clin Oncol*. 2010;28(19): e317-8.

İLAÇ ZEHİRLENMESİ İLE AFYONKARAHİSAR'DA ÜÇÜNCÜ BASAMAK SAĞLIK KURULUŞUNA BAŞVURAN YETİŞKİN OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ADULT CASES ADMITTED TO A THIRD STAGE HEALTH INSTITUTION IN AFYONKARAHİSAR PROVINCE WITH DRUG INTOXICATION

Merve BECİT KIZILKAYA¹, Şeyma ÖNCÜ², Hülya SEVİL³, Şerife ÖZDİNÇ³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Dört yıllık süre içinde acil servise ilaç zehirlenmesi ile başvuran yetişkin olguların demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2018 - 2021 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Hastanesi Acil Servisine ilaç zehirlenmesi tanısı ile başvuran, 18 yaş ve üzeri hastaların özellikleri, hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait demografik özellikler (cinsiyet ve yaş), servise başvuru tarihi ve saati, zehirlenme etkeninin kan düzeyi (toksik/nontoksik), zehirlenme tipi (intihar/kazai), zehirlenme etkenleri (ilaç sınıfı, miktarı, tekli veya çoklu ilaç alımı), prognoz (iyilik hali ile acil servisten taburcu, servise yatış, sevk, tedavi reddi) bilgileri toplandı.

BULGULAR: Çalışma grubunun (n=155) %62.6'sı (n=97) kadın olup yaş ortalaması 34.08±13.51 (min-maks:19-89) olarak saptandı. Olguların %56.1'inin saat 16.00-23.59 arasında acil servise başvurduğu ve sadece dördünün kaza ile kalan 151 kişinin ise intihar amaçlı ilaç alımı sonucu zehirlendiği tespit edildi. Öte yandan, vakaların %26.5'i (n=41) 24 saat içinde acil servisten taburcu edilirken 49 hastanın takibi 24 saatten uzun sürdüğü tespit edildi. Hastaların %34.8'i (n=54) tedaviyi reddettiği ve 4 hastanın servisi izinsiz terk ettiği belirlendi. 59 kişinin (%38.1) tekli ilaç alımı ile ve 96 kişinin (%61.9) çoklu ilaç alımı ile acil servise başvurduğu saptandı. Sinir sistemi ilaçları, kas iskelet sistemi ilaçları ve solunum sistemi ilaçlarının kullanımına bağlı gelişen zehirlenmelerin en sık karşılaşılan zehirlenmeler olduğu tespit edildi. Tanımlanan ilaçlar arasında ise parasetamol, klorfeniramin, sertralin, amoksisilin, essitalopram ve naproksenin başı çektiği tespit edildi.

SONUÇ: Çalışmamızda saptanan demografik özellikler ülkemizdeki çeşitli sağlık kurumlarından bildirilen sonuçlar ile uyumludur. Prospektif çalışma tasarımı ile bilgilerin hasta başında toplanması ve sağlık hizmetlerinin daha iyi planlanmasına olanak sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: İlaç, Zehirlenme, Özkıyım, Erişkin, Acil servis, Parasetamol.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the demographic and clinical characteristics of adult drug intoxication cases admitted to emergency department over four-year period.

MATERIAL AND METHODS: The characteristics of patients aged 18 years and over who applied to Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital Emergency Service with drug intoxication between 2018 and 2021 were analyzed retrospectively through the information management system and patient files. Information of the demographic characteristics of the patients (gender and age), date and time of admission, blood level of the poisoning agent (toxic/nontoxic), type of poisoning (suicide/accidental), poisoning factors (drug class, amount, single or multiple drug intake), prognosis (discharged, hospitalization, referral, treatment refusal) was collected.

RESULTS: 62.6% (n=97) of the study group (n=155) were women and the mean age was 34.08±13.51 (min-max:19-89). 56.1% of the cases were applied to the service at 16.00-23.59. 4 patients were poisoned by accident and 151 patients were poisoned due to suicidal. 26.5% (n=41) of the cases were discharged from the service within 24 h, the follow-up of 49 patients lasted longer than 24 h. 34.8% (n=54) of the patients refused treatment and 4 patient left the service without permission. 59 people (38.1%) applied to the service with single and 96 people (61.9%) with multiple drug intake. The most common causes of poisoning were nervous system drugs, musculoskeletal system drugs and respiratory system drugs. Paracetamol, chlorpheniramine, sertraline, amoxicillin, escitalopram and naproxen were found to be the leading drugs among the identified drugs.

CONCLUSIONS: The demographic characteristics determined in our study are consistent with the results reported from various health institutions in our country. With the prospective study design, it will allow the collection of information at the bedside and better planning of health services.

KEYWORDS: Drug, Intoxication, Suicide, Adult, Emergency Department, Paracetamol.

Geliş Tarihi / Received: 22.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Şeyma ÖNCÜ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: dr.seymaoncu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8084-4419, 0000-0003-2468-2416, 0000-0002-3536-3253, 0000-0003-3948-8501

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (07.01.2022/23).

GİRİŞ

Teknolojik gelişmeler sonucunda ve değişen günümüz yaşam koşullarında bilerek veya bil-meyerek, akut veya kronik zehirlenmelere yol açabilecek pek çok kimyasal madde veya biyo-lojik etkene maruziyet kaçınılmaz hale gelmiştir (1). İlaçlar, zehirlenmelere neden olan ajanların başında gelmektedir. İlaç zehirlenmeleri, has-tanelerin acil servislerine başvuruların önemli bir kısmından sorumludur. Klinik toksikolojide-ki son gelişmelere rağmen, gün geçtikçe artan zehirlenme olguları, hem ülkemizde hem de dünyada önemli bir sağlık sorunu ve sosyo-e-konomik problem olmaya devam etmektedir. İlaç zehirlenmesine bağlı gelişebilen morbi-dite ve mortalite toksik maddenin türüne ve miktarına, hastanın demografik özelliklerine ve hastaneye başvuru süresine bağlıdır (2 - 6).

Akut zehirlenme tanı ve tedavi uygulamaları-nın hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için zehirlenme olgularının etiyolojik ve demografik özelliklerinin bilinmesi önem teşkil etmektedir. Buna ek olarak, toplumda zehirlenme risklerinin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve alınabilecek önlemlerin belirlenmesine ışık tutması bakımın-dan zehirlenme verilerinin biriktirilmesi, bu veri-lerin kullanılarak risk profili oluşturulması ve ze-hirlenme istatistiklerinin sürekli güncellenmesi de son derece önemlidir. Ancak, ülkemizde ze-hir danışma merkezleri kurulmuş olmasına rağ-men ilaç zehirlenmeleri ile ilgili veriler sınırlıdır.

Zehirlenme sıklığı ve özellikleri ülkeler arasında ve hatta aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında de-ğişkenlik göstermektedir (7). Çalışmanın amacı, dört yıllık bir süre içinde acil servise ilaç zehirlen-mesi ile başvuran yetişkin olguların demografik ve klinik özelliklerini retrospektif olarak incele-mektir. Bu toksikolojik değerlendirme, ilaçlar ile zehirlenmelerin nedenleri ve oranlarına ait bilgi-ler içermesi bakımından sağlık meslek mensup-ları ve sağlık yöneticileri tarafından kullanılabi-lecek güncel veri sunmayı da amaçlamaktadır. İlaç zehirlenmesi risklerinin değerlendirilmesi ve öngörülmesi açısından önem teşkil etmekte olan çalışmamız, bölgesel sağlık tedbirleri ve po-litikalarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel olarak tasarlanan ça-lışmamızda, 01.01.2018 - 31.12.2021 tarihleri

arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üni-versitesi (AFSÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servise ilaç zehirlenme tanısı ile başvuran, 18 yaş ve üzeri hastaların özellikle-ri, hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dos-yaları üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Örnek büyüklüğü, önceki çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda örnek olarak or-talama %6.2 kabul edilerek (8), %5 sapma ve %95 güven düzeyinde, Open Epi programı ile en az 87 kişi olarak hesaplandı. Ancak çalış-mamızda örnek seçilmeyip çalışma süresi bo-yunca tüm hasta verileri çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda 162 kişinin dosyası incelenmiş olup dosyasında eksiklik olan 7 kişi çalışma dışı bırakıldı. Toplam 155 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları-na veya hasta dosyalarına ulaşılamayan ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edil-medi. Acil servise müracaat eden hastalara ait demografik özellikler (cinsiyet ve yaş), servi-se başvuru tarihi ve saati, zehirlenme etkeni-nin kan düzeyi (toksik/nontoksik), zehirlenme tipi (intihar/kazai), zehirlenme etkenleri (ilaç sınıfı, miktarı, tekli veya çoklu ilaç alımı), prognoz (iyilik hali ile acil servisten taburcu, ser-vise yatış, sevk, tedavi reddi) bilgileri oluştur-duğumuz bilgi toplama formuna kaydedildi.

Maruz kalınan ilaçlar Dünya Sağlık Örgütü'nün ATC Kodlaması esas alınarak sınıflandırıldı (9). Maruziyetin toksik/nontoksik düzeyi hak-kında karar vermek amacıyla MICROMEDEX® Healthcare Series programı kullanıldı (10).

Etik Kurul

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (07.01.2022/23).

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı bilgiler sayı (n), yüzde (%), ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Bağımlı ve bağımsız de-ğişkenler arasındaki ilişki ki kare testi ile de-ğerlendirildi. Yaş ortanca değerden iki gruba ayrılarak analize alındı. Veriler SPSS-24 (SPSS INC., Chica-go, IL, USA) istatistik programı ile analiz edilerek $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamızda 4 yıllık veri incelendiğinde, acil servis başvurularının %0.22'sini ilaçlarla zehirlenmeler oluşturduğu saptandı. Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri ve taburculuk bilgisi **Tablo 1**'de sunuldu. 155 hastanın %62.6'sını (n=97) kadınlar ve %37.4'ünü (n=58) erkekler oluşturuyordu. Yaş ortalaması 34.08 ± 13.51 (min-maks:19-89) olarak saptandı. Başvuru saatleri değerlendirildiğinde vakaların %22.6'sının saat 00.00-07.59 arasında, %21.3'ünün saat 08.00-15.59 arasında ve %56.1'inin saat 16.00-23.59 arasında acil servise başvurduğu tespit edildi. Zehirlenme şikayeti ile acil servise başvuran hastalardan sadece dördünün kaza ile, kalan 151 kişinin ise intihar amaçlı ilaç alımı sonucu zehirlendiği tespit edildi. Vakaların %26.5'i (n=41) 24 saat içinde acil servisten taburcu edilirken 49 hastanın takibi 24 saatten uzun sürdüğü görüldü. Bu hastalardan 24'ü dahiliye servisine, 12'si anestezi yoğun bakım ünitesine, 11'i psikiyatri servisine ve 2'si ise kadın doğum servisine yatırıldığı saptandı. Hastaların %34.8'inin (n=54) tedaviyi reddettiği ve 4 hastanın da acil servisi izinsiz terk ettiği belirlendi.

Tablo 1: Çalışma grubundaki hastaların özellikleri (n=155)

| | n (%) |
|------------------------|-----------------------|
| Cinsiyet | |
| Kadın | 97 (%62.6) |
| Erkek | 58 (%37.4) |
| Yaş ort ± S (min-maks) | 34.08 ± 13.51 (19-89) |
| Başvuru saatleri | |
| 00.00-07.59 | 35 (%22.6) |
| 08.00-15.59 | 33 (%21.3) |
| 16.00-23.59 | 87 (%56.1) |
| İlaç alım nedeni | |
| İntihar | 151 (%97.4) |
| Kazai | 4 (%2.6) |
| Prognoz | |
| Acil servisten taburcu | 41 (%26.5) |
| Yatış | 49 (%31.6) |
| Sevki | 7 (%4.5) |
| Tedavi ret | 54 (%34.8) |
| İzinsiz terk | 4 (%2.5) |

Yaş ve başvuru saatleri ile yatış veya taburculuk durumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kadın cinsiyette hastaneye yatış oranının erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**Tablo 2**).

Tablo 2: Yaş, cinsiyet, başvuru saatleri ile yatış/taburculuk durumunun değerlendirilmesi

| | Yatan hasta (n=56) | Taburcu hasta (n=41) | P* |
|------------------|--------------------|----------------------|-------|
| Yaş | | | |
| 30 yaş ve altı | 20 (%48.8) | 21 (%51.2) | 0.127 |
| 30 yaş üzeri | 36 (%64.3) | 20 (%35.7) | |
| Cinsiyet | | | 0.011 |
| Kadın | 39 (%68.4) | 18 (%31.6) | |
| Erkek | 17 (%42.5) | 23 (%57.5) | |
| Başvuru saatleri | | | 0.833 |
| 00.00-07.59 | 14 (%58.3) | 10 (%41.7) | |
| 08.00-15.59 | 15 (%62.5) | 9 (%37.5) | |
| 16.00-23.59 | 27 (%51.1) | 22 (%44.9) | |

*:ki kare testi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda (n=155), 59 kişinin (%38.1) tekli ilaç alımı ile ve 96 kişinin (%61.9) çoklu ilaç alımı ile acil servise başvurduğu saptandı. Yaş, cinsiyet ve başvuru saatleri ile tekli/çoklu ilaç alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (**Tablo 3**).

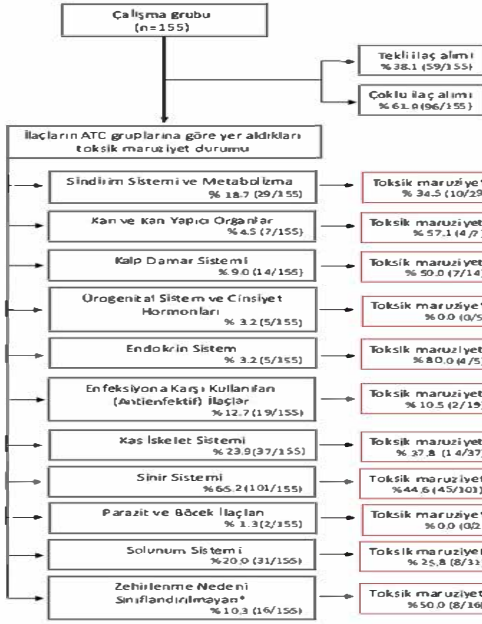
Tablo 3: Yaş, cinsiyet, başvuru saatleri ile tekli/çoklu ilaç alımının değerlendirilmesi

| | Tekli ilaç alımı (n=59) | Çoklu ilaç alımı (n=96) | P* |
|------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Yaş | | | |
| 30 yaş ve altı | 26 (%35.1) | 48 (%64.9) | 0.473 |
| 30 yaş üzeri | 33 (%40.7) | 48 (%59.3) | |
| Cinsiyet | | | 0.713 |
| Kadın | 38 (%39.2) | 59 (%60.8) | |
| Erkek | 21 (%36.2) | 37 (%63.8) | |
| Başvuru saatleri | | | 0.524 |
| 00.00-07.59 | 14 (%40.0) | 21 (%60.0) | |
| 08.00-15.59 | 15 (%45.5) | 18 (%54.5) | |
| 16.00-23.59 | 30 (%34.5) | 57 (%65.5) | |

*:ki kare testi ile değerlendirildi.

Bireysel maruziyet durumları göz önünde bulundurulduğunda en sık maruziyetin sinir sistemi ilaçları (%65.2) olduğu görüldü. Daha sonra sırası ile kas iskelet sistemi (%23.9), solunum sistemi (%20.0), sindirim sistemi ve metabolizma (%18.7), antienfektif (%12.3), kalp damar sistemi (%9.0), kan ve kan yapıcı organ (%4.5), ürogenital sistem ve cinsiyet hormonları (%3.2), endokrin sistem (%3.2) ve parazit ve böcek ilaçlarına (%1.3) maruziyet belirlendi. Bunun yanı sıra, zehirlenme etkeni sınıflandırılmayan ise %10.3'lük kısmı oluşturduğu saptandı. Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçlarına maruz kalan bireylerin %34.5'inde, kan ve kan yapıcı organlar ilaçlarına maruz kalan bireylerin % 57.1'inde, kalp damar sistemi ilaçlarına maruz kalan bireylerin %50.0'sinde, endokrin sistem ilaçlarına maruz kalan bireylerin %80.0'inde, antienfektif ilaçlara maruz kalan bireylerin %10.5'inde, kas iskelet sistemi ilaçlarına maruz kalan bireylerin %37.8'inde, sinir sistemi ilaçlarına maruz kalan bireylerin %44.6'sında ve solunum sistemi ilaçlarına maruz kalan bireylerin % 25.8'inde toksik düzeyde maruziyet olduğu tespit edildi. Ürogenital sistem ve cinsiyet hormonları ilaçlarına ve parazit ve böcek ilaçlarına maruz kalan bireylerin hiçbirinde toksik düzeyde maruziyet tespit edilmedi (**Şekil 1**). Acil servise tekli veya çoklu ilaç alımı ile başvuran 155 kişinin toplamda 397 adet ilaç aldığı belirlendi. Çalışma grubundaki hastaların maruz kaldıkları ilaçların sayısal dağılımı **Tablo 4**'de verilmiştir. Hastaların maruz kaldıkları ilaçlar içinde en sık bildirilenle-

rin %21.9 (34/155) parasetamol, ardından %7,8 (12/155) klorfeniramin, %7,7 (12/155) sertralin, %7,1 (11/155) amoksisilin, %5.8 (9/155) essitalopram ve %5.8 (9/155) naproksen olduğu tespit edildi. Zehirlenmeye neden olan ilaç alım yolları değerlendirildiğinde ise ilacı toz haline getirmek suretiyle inhalasyon yolu ile intihar girişimde bulunan 1 kişi dışında olguların oral yolla ilaç alımı sonucu zehirlendiği tespit edildi.



Şekil 1 : Çalışma grubundaki hastaların maruz kaldıkları ilaçlar (ATC gruplarına göre) ve toksik maruziyet durumu

Tablo 4 : Çalışma grubundaki hastaların maruz kaldıkları ilaçların sayısal dağılımı

| ATC Kodu | Sınıflandırma | % (Sayı/Toplam) |
|----------|--|------------------|
| A | Sindirim Sistemi ve Metabolizma | %11.8 (47/397) |
| A02 | Mide ilaçları | |
| A02B | Peptik ülser ve gastro-özofageal reflü ilaçları | %23.4 (11/47) |
| A03 | Gastrointestinal fonksiyonel hastalıklar | |
| A03A | Bağırsak hastalıkları | %19.2 (9/47) |
| A03B | Belladonna ve türevleri | %17.0 (8/47) |
| A03F | Motilite stimulanları | %8.5 (4/47) |
| A07 | İshal ilaçları, barsak antienfektifleri ve antienfektifleri | |
| A07A | Bağırsak antienfektifleri | %4.3 (2/47) |
| A07B | Bağırsak adsorbantları | %2.1 (1/47) |
| A10 | Diyabet (şeker hastalığı) ilaçları | |
| A10B | Kan şekerini düşüren ilaçlar | %12.8 (6/47) |
| A11 | Vitamin ilaçları | %10.6 (5/47) |
| A12 | Mineraller | %2.1 (1/47) |
| B | Kan ve Kan Yapıcı Organlar | %2.8 (11/397) |
| B01 | Antitrombotikler | |
| B01A | Antitrombotik ilaçlar | %18.2 (2/11) |
| B03 | Anemi (kansızlık) ilaçları | |
| B03A | Demir eksikliği ilaçları | %36.4 (4/11) |
| B03B | B12 vitamini ve folik asit ilaçları | %45.4 (5/11) |
| C | Kalp Damar Sistemi | %5.3 (21/397) |
| C04 | Periferik vazodilatörler | %4.8 (1/21) |
| C05 | Vazoprotektifler | %19.1 (4/21) |
| C07 | Beta bloke edici ajanlar | %33.3 (7/21) |
| C08 | Kalsiyum kanal blokörleri | %23.8 (5/21) |
| C09 | Kan basıncını düzenleyen ilaçlar | %14.3 (3/21) |
| C10 | Lipid metabolizma ilaçları | %4.8 (1/21) |
| G | Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları | %1.8 (7/397) |
| G02 | Diğer jinekolojik ilaçlar | %14.3 (1/7) |
| G03 | Cinsiyet hormonları ve genital sistem | %7.1 (4/57) |
| G04 | Ürolojik ilaçlar | %14.3 (1/7) |
| H | Endokrin Sistem | %1.3 (5/397) |
| H03 | Tiroid ilaçları | %60.0 (3/5) |
| H04 | Pankreas | %40.0 (2/5) |
| J | Enfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar | %6.3 (25/397) |
| J01 | Antibakteriyel (antibiyotik) ilaçlar | |
| J01A | Tetrasiklinler | %8.0 (2/25) |
| J01C | Penisilinler | %44.0 (11/25) |
| J01D | Diğer beta-laktam antibiyotikler | %20.0 (5/25) |
| J01M | Kinolonlar | %16.0 (4/25) |
| J01X | Diğer antibakteriyeller | %8.0 (2/25) |
| J02 | Antimikotik ilaçlar | %4.0 (1/25) |
| M | M-Kas İskelet Sistemi | %12.1 (48/397) |
| M01 | Anti-inflamatuvar ve antiromatikler | |
| M01A | M01A- Steroid olmayan ilaçlar (nonsteroid) | %83.3 (40/48) |
| M03 | M03- Kas gevşeticiler | |
| M03B | M03B- Santral etkili kas gevşeticiler | %14.6 (7/48) |
| M04 | M04- Gut hastalığı ilaçları | %2.1 (1/48) |
| N | Sinir Sistemi | % 41.1 (163/397) |
| N02 | Acı kesici / Ateş düşürücü (Analjezik) | |
| N02B | Diğer analjezikler ve antipiretikler | %28.8 (47/163) |
| N02C | Migren ilaçları | %6.0 (1/163) |
| N03 | Antiepileptik ilaçlar | |
| N04 | Parkinson ilaçları | %12.3 (20/163) |
| N05 | Psikoleptikler | %1.2 (2/163) |
| N05A | Antipsikotikler | %16.6 (27/163) |
| N05B | Anksiyolitikler | %9.8 (16/163) |
| N06 | Psikoanaleptikler | |
| N06A | Antidepresanlar | %25.2 (41/163) |
| N06B | Psikostimulan ilaçlar | % 4.3 (7/163) |
| N06D | Anti demans ilaçları - Alzheimer ilaçları | % 0.0 (1/163) |
| N07 | Diğer sinir sistemi ilaçları | |
| N07C | Baş dönmesi ilaçları | % 0.0 (1/163) |
| P | Parazit ve Böcek İlaçları | % 0.5 (2/397) |
| P02 | Antihelmintik ilaçlar | |
| P02C | Antinematodal ilaçlar | % 100.0 (2/2) |
| R | Solumun Sistemi | % 13.1 (52/397) |
| R01 | Burun İlaçları | % 19.2 (29/52) |
| R03 | Solumun sisteminde tıkanma-astım ilaçları | % 5.8 (3/52) |
| R05 | Soguk algınlığı ve öksürük ilaçları | % 23.1 (12/52) |
| R06 | Sistemik antihistaminikler | % 51.9 (27/52) |
| - | Zehirlenme nedeni sınıflandırılmayan | % 4.0 (16/397) |

TARTIŞMA

Bu çalışmada yılda yaklaşık 450 bin ayaktan hastanın tedavi edildiği üçüncü basamak bir üniversite hastanesine ilaç zehirlenmeleri nedeniyle başvuran hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve sunulmuştur. İlaçlara erişimin kolay hale gelmesi ile ilaç zehirlenmeleri dünya çapında önem taşıyan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Farklı ülkelerde farklı veriler olmakla birlikte, zehirlenmeler hastanelerin acil servislerine başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Avustralya'da zehirlenmeler tüm acil başvuruları arasında %5 oranında iken, Çin'de %3 ve İngiltere'de %1 civarındadır (11). Ülkemizin farklı bölgelerde yapılan araştırmalarda ise acil servis başvurularının %0.8-5'ini zehirlenme vakalarının teşkil ettiği bildirilmiştir (11,12). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise Bursa Uludağ Tıp Fakültesi'nde (8) %6.2'sini, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (13) %1.78'i ve Sivas Numune Hastanesinde (14) acil başvurularının %0.26'sını akut zehirlenmelerin oluşturduğu bildirilmiştir. Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında buldukları orana benzer şekilde bizim araştırmamızda acil başvurularının %0.22'sini ilaç zehirlenmeleri oluşturuyordu (14). Oranın diğer çalışmalara kıyasla düşük saptanmasının nedeni bizim araştırmamızda yalnızca ilaç zehirlenmeleri değerlendirilmiş olup ilaç dışı zehirlenmelerin (CO, gıda, ev içi kimyasallar vb) dahil edilmemiş olması olabilir. Ayrıca acil başvurularındaki zehirlenme vakalarındaki oranlar; sağlık kurumlarının konumu, hizmet sunduğu topluluk ve acil servise başvuran acil olmayan vakaların sayısı gibi pek çok faktöre bağlı değişkenlik göstermiş olabilir (15). Bunun yanı sıra, değişen oran metodolojik farklılıklardan da kaynaklanabilir.

Çalışmamızda ilaç zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların yaklaşık üçte ikisini kadın hastalar oluşturuyordu. Ayrıca kadın hastaların servise veya yoğun bakıma yatış oranı, başka bir deyişle daha uzun izlem süresi gerekliliği erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksekti.

Farklı bölgelerde yapılan pek çok çalışmada da zehirlenmelerin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (13, 16, 17). Psikiyatrik hastalıkların kadınlarda daha sık görülmesi, cinsiyet dengesizliğini açıklamada anlamlı görülmektedir (18).

Yaş gruplarına göre ilaç zehirlenmelerinin dağılımına bakıldığında; yaş ortalaması da dikkate alınarak genç hastaların yoğunlukta olduğu görülmektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ilaç zehirlenmelerinin daha çok genç bireylerde gözleendiği belirlenmiştir (19, 20).

Çalışmamızda başvuruların %97.4'ünün intihar amaçlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamız ile uyumlu olarak, Kayseri ilinde ikinci basamakta zehirlenme nedeniyle başvuran hastalar ile (n=615) yapılan bir çalışmada en fazla kadın cinsiyet ve intihar amacıyla acil servise başvuruların olduğu bildirilmiştir (21).

ilaç zehirlenmelerinin yarısından fazlasının saat 16.00-23.59 arasında gerçekleştiği saptanmıştır. Bu bulgular, zehirlenmelerin daha çok akşam saatlerinde olduğuna işaret eden çalışmalar ile uyumludur. Aile fertlerinin evde bulunabileceği saatlerde zehirlenmenin gerçekleşmesi intihar eğiliminden çok ikincil kazançların ön planda olduğunu düşündürmektedir (13, 22).

Çalışmamızda 59 kişinin tekli ilaç alımı ile ve 96 kişinin çoklu ilaç alımı ile acil servise başvurduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda zehirlenmeye neden olan ilaç etken grupları ve bireysel maruziyet durumları göz önünde bulundurularak toksik maruziyet düzeyleri incelenmiştir. Sinir sistemi ilaçları ile kas iskelet sistemi ilaçlarına maruziyetin daha sık olduğu ve sinir sistemi ilaçlarına maruz kalan bireylerin %44.55'inde ve kas iskelet sistemi ilaçlarına maruz kalan bireylerin % 37.84'ünde toksik düzeyde maruziyet olduğu tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan pek çok çalışmada da çalışmamıza benzer zehirlenme etkenleri saptanmış olup analjezikler ve antidepresanların ilk sıralarda olduğu görülmektedir. Diyarbakır ilinde yapılan, üçüncü basamak acil servise başvuran ve yatarak tedavi gören zehirlenme olguları incelenmiş (n=80), ilaçlar içinde en fazla psikiyatrik ilaçlar ve parasetamolün zehirlenme etkenleri olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (23). Ankara ilinde yapılan bir çalışmada ise (n=568) en sık zehirlenme nedenlerinin %42 oranında ilaçlar (en sık analjezikler), %29 oranında gıda maddeleri ve %22 oranında karbonmonoksit gazı olduğu rapor edilmiştir (24). Çok merkezli bir çalışmada (n=552), acil servise zehirlenme nedeniyle

başvuran hastalarda en sık bildirilenler analjezik ve antidepresan ilaçlar olduğu, bir hastada ise mortalite geliştiği saptanmıştır (11). Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi'nin yapmış olduğu bir çalışmada zehirlenme etkenlerine maruziyette en fazla karşılaşılan maddeler ilaçlar (%73) olup bunları, kimyasallar, metaller, kozmetikler ve alkolün izlediği; zehirlenme olaylarında en çok karşılaşılan ilaç grubu analjezikler (%15.5) ve antidepresanlar (%13.5) olup özellikle parasetamol ve amitriptilin başı çektiği bildirilmiştir (25). Parasetamol ve diğer analjeziklerin zehirlenmelerde sıklıkla karşımıza çıkması, klorfeniramin ile kombinasyonlarının sık olması, eczanelerde reçetesiz olarak satılması ve toplumda doktor kontrolü olmadan sıklıkla kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca psikiyatrik tedavi alan hastalarda intihar düşüncesinin anlamlı olarak yüksek bulunması, sertralin ve essitalopram gibi antidepresan ilaçlara zehirlenme vakalarında sıklıkla karşılaşılmamasının nedenini açıklamaktadır (26). Bunun yanı sıra çalışmamızda sık karşılaşılan etken gruplarından birinin amoksisilin olduğu görülmektedir. Bu durumun antibiyotiklerin yanlış kullanımı ve gereğinden fazla reçete edilmesi ile ilgili olabileceği ve ayrıca akılcı antibiyotik kullanımını artırmak için yapılan çalışmaların daha fazla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Türkiye İstatistik Kurumu verileri, Ulusal Zehir Danışma Merkezi raporları ve literatür verileri analiz edilerek gerçekleştirilen toksikolojik bir araştırmada, Türkiye'deki zehirlenmelerde ve zehirlenmelere bağlı ölümlerde görülen son 10 yıl içerisindeki artışa (~1,6 kat) dikkat çekilmektedir (3, 27). Zehirlenme vakalarındaki dikkat çekici artışın nedeninin bulunması için güncel çalışmalar yapılmalıdır. Zehirlenmeler hakkında güncel verilere ulaşılabilmesi için epidemiyolojik çalışmalara oldukça ihtiyaç vardır. İlaveten, özellikle analjezik ve antidepresan ilaçların reçetelendirilmesinde intihar olasılığı her zaman için göz önünde bulundurulmalıdır.

Ülkemizde zehirlenme ön tanısı ile acil servislere başvuran hastalar ile ilgili yapılan pek çok çalışmada, zehirlenme etkeninin en sık ilaçlar olduğu görülmektedir. İstanbul ilinde üçüncü basamak acil servise başvuran hastalarda yapılan küçük ölçekli (n=147) retrospektif bir

çalışmada, zehirlenme etkeninin en sık ilaçlar (% 49) olduğu bildirilmiştir (16). Kırıkkale ilinde yapılan benzer bir çalışmada (n=497) ise ilaçlarla zehirlenmelerin (% 37) daha sık görüldüğü raporlanmıştır (13). Daha yakın geçmişte yapılan çalışmalara baktığımızda, İzmir ilinde ikinci basamak acil servise başvuran hastalarda yapılan (n=355) çalışmada, zehirlenmelerin en sık sebebinin (%86) ilaçlar olduğu bildirilmiştir (17).

Verilerin retrospektif olarak toplanması ve hastalara ait klinik bilgilere ayrıntılı olarak ulaşılamaması (komorbidite ve kullanmakta olduğu ilaçlar vb.) bu çalışmanın kısıtlılığıdır. Afyonkarahisar ilinde benzer çalışmanın olmaması ve bulgularımızın literatüre katkısı çalışmanın üstünlükleridir.

Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan demografik özellikler ülkemizdeki çeşitli sağlık kurumlarından bildirilen sonuçlar ile uyumludur. Prospektif çalışma tasarımı ile bilgilerin hasta başında toplanması ve sağlık hizmetlerinin daha iyi planlanmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Klaassen CD, Casarett LJ, Doull J, Casarett and O'Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 8th edition. New York: McGraw-Hill Professional Publishing Pergamon Press 2013 ISBN: 0071769234.
2. Ekingen E, Göktekin MÇ, Ardiç S, Alatas ÖD. Retrospective analysis of suicide attempt with analgesics. Eurasian Journal of Emergency Medicine. 2015;14:172-6.
3. Göney G. 1923'den günümüze Türkiye'de Zehirlenme Oranları ve Nedenlerinin Analizi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2021; Özel Sayı(1):1-6.
4. Calcaterra SL, Severtson SG, Bau GE ve ark. Trends in intentional abuse or misuse of benzodiazepines and opioid analgesics and the associated mortality reported to poison centers across the United States from 2000 to 2014. Clinical Toxicology. 2018;56(11):1107-14.
5. Dines AM, Wood DM, Yates C ve ark. Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN), Clinical Toxicology. 2015;53(9):893-900.
6. Müller D ve Desel H. Common causes of poisoning: etiology, diagnosis and treatment. Deutsches Ärzteblatt Int. 2013;110(41):690-700.
7. Tunçok Y ve Kalyoncu NI, 2007. T.C. Sağlık Bakanlığı birinci basamağa yönelik zehirlenmeler tanı ve tedavi rehberleri. SB, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. 14, 35-8.

8. Demircan C, Çekiç C, Akgül N ve ark. Acil dahiliye ünitesi hasta profili: 1 yıllık deneyim. Uludağ Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;39:39-43.

9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. In: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Oslo; 2012.

10. IBM. Micromedex© Drug Interactions. <https://www.micromedexsolutions.com> Erişim tarihi: 1 Eylül 2022.

11. Ödemiş H, Çavuş U ve Yıldırım S. İlaç Zehirlenmesi ile Acil Servise Başvuran Vakaların İncelenmesi. Phoenix Medical Journal. 2021;3(2):64-8.

12. Ayan M, Başol N, Karaman T, Taş U ve Esen M. Zehirlenme ile acil servise gelen hastaların retrospektif değerlendirilmesi:20 aylık çalışma. The Journal of Academic Emergency Medicine. 2012;11:146-50.

13. Deniz T, Kandış H, Saygun M, Büyükkoçak Ü, Ülger H ve Karakuş A. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Analizi. Duzce Medical Journal. 2009;11(2):15-20.

14. Yılmaz Y, İnal FY, Toptaş M, Gürel B ve Erşan İ. Sivas Numune Hastanesine başvuran intoksikasyon olgularının geriye dönük değerlendirilmesi. Haseki Tıp Bülteni. 2013;51:178-82.

15. Kellermann AL, Weinik RM. Emergency departments, medicaid costs, and access to primary care Understanding the link. N Engl J Med. 2012; 366:2141-3.

16. Yeşil O, Akoğlu, H., Onur Ö ve Güneysel Ö. Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Analizi. Marmara Medical Journal. 2008;21(1):26-32.

17. Dal O, Kavak H, Akay S, Ünlüer EE. ve Aksay E. Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük İncelenmesi. Çağdaş Tıp Dergisi. 2013;3(1):22-7.

18. Kıyan S, Öz Saraç M, Ersel M ve ark. Akut zehirlenme hastalarının iki yıllık değerlendirilmesi. Turk J Emerg Med. 2009;9:24-30.

19. Sorge M, Weidhase L, Bernhard M, Gries A ve Petros S. Self-poisoning in the acute care medicine 2005–2012. Anaesthetist. 2015;64:456–62.

20. Özayar E, Değerli S, Güleç H, Şahin Ş ve Dereli N. Yoğun bakıma kabul edilen zehirlenme olgularının retrospektif analizi. Yoğun Bakım Dergisi. 2011;3:59–62.

21. Şahin T, Koç N, Türkön O, ve ark. Kayseri Şehir Hastanesi Yetişkin Acil Servisine İntihar Amaçlı İlaç Alımı Nedeniyle Müracaat Eden Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Analizi. Van Tıp Dergisi. 2021;28(1):100-10.

22. Dağlı R, Kocaoğlu N, Bayır H ve ark. Yoğun bakım servisindeki intoksikasyon vakalarının incelenmesi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2016;3:17–20.

- 23.** Akın D, Tüzün Y ve Çil T. Türkiye'nin Güneydoğusundaki akut zehirlenme olgularının profili. *Dicle Tıp Dergisi*. 2007;34(3):195-8.
- 24.** Kavalcı C, Durukan P, Çevik Y, Özer M ve İkizceli İ. Zehirlenme olgularının analizi: Yeni bir hastanenin bir yıllık deneyimi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*. 2006;6(4):163-6.
- 25.** Yıldıztepe E, Hocaoğlu-Aksay N, Demir Ö ve ark. Analysis of the Year 2007 Data of Dokuz Eylül University Drug and Poison Information Center, Turkey. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*. 2010;30(5):1622.
- 26.** Goldney RD. Suicide prevention is possible: a review of recent studies. *Arch Suicide Res*. 1998;4:329-39.
- 27.** Koç İ. Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) Raporları 2014-2020 yılları, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2021.

ENDOSKOPIK CERRAHİ İÇİN OLFAKTÖR FOSSANIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE OLFACTORY FOSSA WITH COMPUTED TOMOGRAPHY FOR ENDOSCOPIC SURGERY

Mehmet SERİNDERE

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu vaka-kontrol çalışmasının amacı, klinik ve radyolojik olarak sinüzit tanısı alan hastalar ve kontrol grubunun bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde olfaktor fossa (OF) anatomisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: BT taraması için sevk edilen klinik ve radyolojik kronik sinüzit tanılı 100 hasta ile sinüzit tanısı olmayan 100 hasta dahil edildi. OF tipleri Keros sınıflamasına göre kaydedildi. Medial etmoid çatı noktası (MEÇN) yüksekliği, kribriform plate (KP) yüksekliği ve genişliği, OF derinliği ve genişliği, lateral lamel-Kribriform plate açısı (LLKPA) da ölçüldü.

BULGULAR: Ortalama OF derinliği sağ ve sol tarafta sırasıyla 5,9 mm ve 6,1 mm idi. Sağ ve sol tarafta en sık görülen tip Tip 2 idi. MEÇN'nin ortalama yüksekliği sağ ve sol tarafta 27,9 mm idi. Ortalama KP yüksekliği sağ ve sol tarafta sırasıyla 22,0 mm ve 21,8 mm idi. Ortalama OF genişliği sağ ve sol tarafta sırasıyla 4,1 mm ve 3,4 mm idi. Ortalama KP genişliği sağ ve sol tarafta sırasıyla 2,8 mm ve 2,4 mm idi. Ortalama sağ ve sol LLKPA sırasıyla 77,6° ve 79,1° olarak bulundu. Sinüziti olan ve olmayan hasta gruplarında parametreler arasında anlamlı fark yoktu.

SONUÇ: Sonuçlara göre, sinüzit varlığının OF anatomisine herhangi bir etkisi yoktur. Ancak bu bölgenin anatomisinin preoperatif değerlendirilmesi fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) sırasında oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmede çok önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Anatomi, Bilgisayarlı tomografi, Kafa tabanı, Etmoid sinüs.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this case-control study is to assess the olfactory fossa (OF) anatomy in computed tomography (CT) images of patients with clinical and radiological diagnoses of sinusitis as well as those of patients of a control group.

MATERIAL AND METHODS: 100 patients without sinusitis and 100 patients with a clinical and radiological diagnosis of chronic sinusitis who were referred for CT scans were included. The OF types were recorded according to the Keros classification. Medial ethmoid roof point (MERP) height, cribriform plate (CP) height and width, OF depth and width, and angle of lateral lamella-cribriform plate (ALLCP) were also measured.

RESULTS: The mean depth of OF was 5.9 mm and 6.1 mm on the right and left sides, respectively. The most common type was type 2 on the right (51%) and left (45.5%) sides. The mean height of the MERP was 27.9 mm in both the right and left sides. The mean height of CP was 22.0 mm and 21.8 mm on the right and left sides, respectively. The mean width of the OF was 4.1 mm and 3.4 mm on the right and left sides, respectively. The mean width of CP was 2.8 mm and 2.4 mm on the right and left sides, respectively. The mean right and left ALLCP were 77.6° and 79.1°, respectively. No significant difference was found between the parameters in the case and control groups.

CONCLUSIONS: According to the results, the presence of sinusitis has no effect on the anatomy of the OF. However, preoperative evaluation of the OF anatomy is very important in minimizing complications that may occur during functional endoscopic sinus surgery (FESS).

KEYWORDS: Anatomy, Computed tomography, Cranial base, Ethmoid sinus.

Geliş Tarihi / Received: 16.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 25.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Mehmet SERİNDERE

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü

E-mail: drserindere@hotmail.com

Orcid No : 0000-0003-1166-2467

Etik Kurul / Ethical Committee: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulu (30.06.2022/14).

INTRODUCTION

With the development of technological advances in medicine, functional endoscopic sinus surgery (FESS) is frequently used during surgery in the paranasal sinus region of Ear-Nose-Throat practice. With this method, all sinus ostia can be reached. However, the nasal cavity is very close to the intracranial and orbital fossa in terms of localization and anatomy. Moreover, the nasal cavity and paranasal sinuses show a great deal of variation among individuals. Therefore, a number of complications of FESS surgeries have been described and classified as minor and major complications. Major complications are observed at a rate of 0–1.5% and have been defined as cerebrospinal fistulae, orbital complications, and intracranial injuries (1). Minor complications include bleeding, ostial stenosis, infection, insensitivity of the teeth or lips, and recurrence. Anatomical formations and possible variations in the skull base should be thoroughly investigated and identified to minimize the risk and to prevent complications (2). The ethmoidal roof separates ethmoid cells from the anterior cranial fossa. Fovea ethmoidalis (part of the frontal bone) forms the roof of the ethmoid labyrinth and fuses with the lateral lamella of the cribriform plate (LLCP)(3). LLCP is located in the lateral part of the olfactory fossa (OF), which is a depression in the anterior cranial cavity and the crista galli in the medial part. The OF depth is identified by the height of the LLCP (4). According to the Keros classification in 1962, OF depth is evaluated as three types. Depths between 1–3 mm, 4–7 mm, and 8–16 mm were defined as types 1, 2, and 3, respectively (5). Type 3, which has a very thin cribriform plate (CP), is the most dangerous and important type to encounter during FESS (6). Computed tomography (CT) is used to detect the type and extent of anatomical distortions in the nose and paranasal sinus (7). The aim of this study is to assess and compare the OF anatomy in CT images of patients with clinical and radiological diagnoses of sinusitis as well as those of a control group.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection and Evaluation Criteria: Paranasal sinus CT images taken between December 2021 and April 2022 of patients at Hatay Education and Research Hospital were evaluated.

The control group and the case group with clinically and radiologically confirmed diagnoses of chronic sinusitis were included. The presence of craniofacial deformity or syndrome, nasal masses causing bone erosion, history of trauma, cleft lip-palate, history of nasal surgery, images of patients younger than 18 years of age, and low-quality images were excluded from the study. CT images of 200 patients who met the inclusion criteria were selected using the random sampling method; 100 patients with clinical and radiological diagnoses of sinusitis and 100 patients without sinusitis were evaluated retrospectively. CT images of all patients were obtained using a 128-slice CT scanner (GE Revolution EVO CT Scanner, GEMedical Systems, Milwaukee, WI, USA). The parameters were 100 kV, 20 mAs, section thickness 0.625 mm, and field of view (FOV) 20 cm. The OF was evaluated according to the Keros classification (5), which divides it into three types according to the difference in height between the ethmoid roof and the CP (**Figure 1**):

Type 1: 1–3 mm deep

Type 2: 4–7 mm deep

Type 3: more than 7 mm deep.

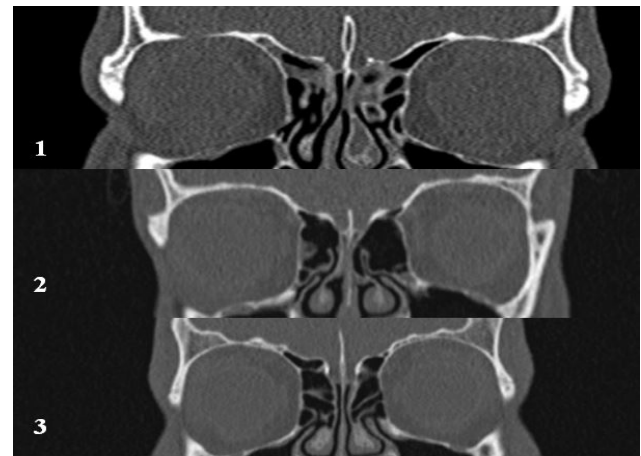


Figure 1: Olfactory fossa types according to Keros classification (5)

Measurements were made from coronal sections in which the infraorbital nerve was visible based on the study of Özeren Keşkek and Aytuğar (8). Vertical height from the medial ethmoid roof point (MERP) and vertical height from CP to the horizontal plane through the infraorbital foramen were measured bilaterally. To define OF depth, the LLCP was calculated by subtracting the CP height from the MERP height (MERP – CP = LLCP) (9 – 12). The following measurements were taken (8).

MERP and CP Height: The MERP is the point where the ethmoid roof medially meets the LLCP. A horizontal plane was created, passing through the infraorbital nerves on both sides. The vertical distance between this horizontal plane and the MERP was defined as the MERP height, and the vertical distance between the CP and this horizontal plane was defined as the CP height.

OF and CP Width: The horizontal width of the CP was measured bilaterally. The width of the OF was measured bilaterally from the midpoint of the MERP and the CP.

Angle of the Lateral Lamella-Cribriform Plate: The angle between the lateral lamella and the horizontal plane continuing from the CP was measured (**Figures 2, 3**).

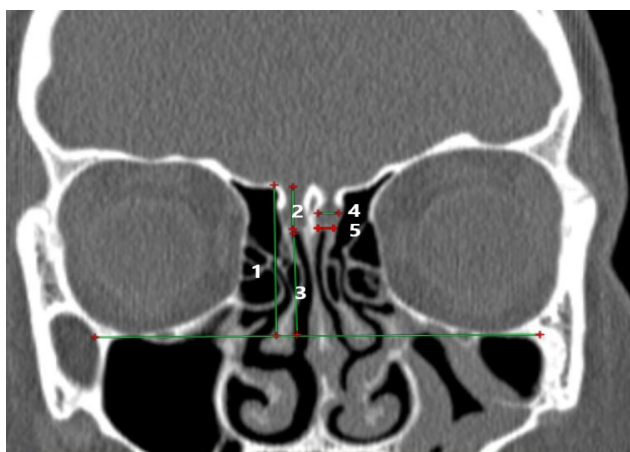


Figure 2: The radioanatomical measurements of olfactory fossa. 1= height of medial ethmoid roof point, 2= olfactory fossa depth, 3= cribriform plate height, 4= olfactory fossa width, 5= cribriform plate width

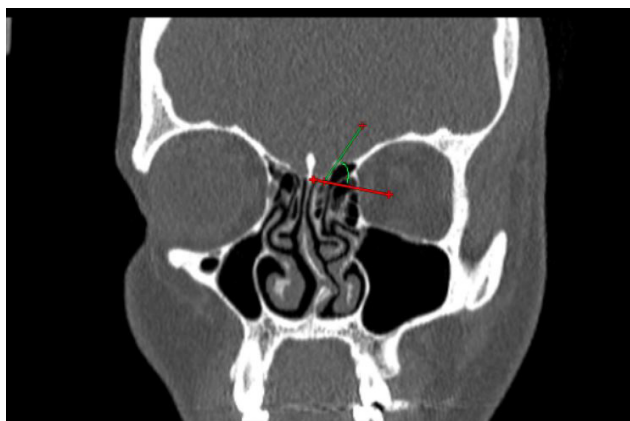


Figure 3: The measurement of angle of lateral lamella cribriform plate

Only coronal images were evaluated, and measurements were performed in the bone window. Paranasal sinus CT scans for each patient were assessed by a radiologist experienced in head and neck radiology. After a 15-day inter-

val, all measurements were repeated for analysis of intraobserver reliability.

Ethical Committee

Ethical approval was obtained from the Hattay University, Non-Interventional Clinical Studies Ethical Committee (Decision No: 14, Date: 30.06.2022). All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Informed consent was obtained from all patients included in the study.

Statistical Analysis

In the descriptive statistics of the data, mean, standard deviation, median minimum, maximum, frequency, and ratio values were used. The distribution of variables was analyzed using the Kolmogorov–Smirnov test. Independent sample t-test, Mann–Whitney U test, and Chi-squared test were used during the analysis of quantitative and qualitative independent data. Fisher's exact test was used when the Chi-squared test conditions were not met. Wilcoxon and McNemar tests were used in the analysis of dependent quantitative and qualitative data, respectively. Intraclass correlation (ICC) was used in the correlation analysis between observers. An ICC less than 0.40 is considered weak agreement, a value between 0.40 and 0.75 is considered fair, and a value greater than 0.75 is considered excellent (13). $P < 0.05$ indicated statistical significance. SPSS v28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software was used for the statistical analysis.

RESULTS

The reliability was estimated by intraclass correlations (ICC) for all observations. Tests revealed a strong correlation coefficient between the first and second readings by the same observer ($r = 1.00$; ICC 1.0). Evaluation of sinusitis and type distribution and all measurements did not differ significantly between the first and second readings ($p=1.000$). The anatomical evaluations of OF were made on the images of 200 patients aged 18–87 years (88 females; 112 males; mean age: 36.8 years). **Table 1** shows the incidence of OF types and the mean values of all parameters.

Table 1: The radioanatomical measurement values of parameters

| | Min-Max | Median | Mean±ss/n-% |
|---|-------------|--------|-------------|
| Age | 18.0 - 87.0 | 34.0 | 36.8 ± 16.9 |
| Gender | | | |
| Female | | | 88 44.0% |
| Male | | | 112 56.0% |
| Sinusitis | | | |
| (-) | | | 100 50.0% |
| (+) | | | 100 50.0% |
| Right olfactory fossa depth | 1.9 - 14.0 | 5.9 | 5.9 ± 2.2 |
| Right OF types | | | |
| I | | | 38 19.0% |
| II | | | 102 51.0% |
| III | | | 60 30.0% |
| Left olfactory fossa depth | 1.9 - 17.4 | 6.0 | 6.1 ± 2.4 |
| Left OF types | | | |
| I | | | 34 17.0% |
| II | | | 91 45.5% |
| III | | | 75 37.5% |
| Medial ethmoid roof point height | | | |
| Right | 18.3 - 36.8 | 28.2 | 27.9 ± 3.7 |
| Left | 19.8 - 38.6 | 28.2 | 27.9 ± 3.6 |
| Cribriform plate height | | | |
| Right | 13.5 - 30.2 | 22.0 | 22.0 ± 3.2 |
| Left | 13.1 - 29.2 | 21.7 | 21.8 ± 3.1 |
| Olfactory fossa width | | | |
| Right | 1.8 - 14.7 | 3.8 | 4.1 ± 1.6 |
| Left | 1.3 - 16.0 | 3.0 | 3.4 ± 1.7 |
| Cribriform plate width | | | |
| Right | 1.2 - 5.1 | 2.6 | 2.8 ± 0.8 |
| Left | 1.2 - 7.3 | 2.3 | 2.4 ± 0.7 |
| Angle of lateral lamella cribriform plate | | | |
| Right | 44.5 - 99.3 | 77.4 | 77.6 ± 10.2 |
| Left | 42.5 - 99.9 | 79.8 | 79.1 ± 12.0 |

The age of the patients with sinusitis was significantly higher than the group without sinusitis ($p=0.007$). Gender distribution did not differ significantly between the groups with and without sinusitis ($p=0.254$). No statistical difference was found between all parameters, including OF types (for right side $p=0.197$, for left side $=0.130$);-MERP (for right side $p=0.484$, for left side $=0.371$) and CP height (for right side $p=0.167$, for left side $=0.313$);OF (for right side $p=0.581$, for left side $=0.621$) and CP width (for right side $p=0.966$, for left side $=0.528$);angle of lateral lamella-cribriform plate (ALLCP) (for right side $p=0.608$, for left side $=0.843$); and the groups with and without sinusitis (**Table 2**).

Table 2: Difference in parameters between case and control groups

| | Sinusitis (-) | | Sinusitis (+) | | P |
|---|---------------|--------|---------------|--------|--------------------|
| | Mean±ss/n-% | Median | Mean±ss/n-% | Median | |
| Age | 33.7 ± 16.0 | 28.5 | 39.9 ± 17.2 | 36.5 | 0.007 ^m |
| Gender | | | | | |
| Female | 48 48.0% | | 40 40.0% | | 0.254 ^x |
| Male | 52 52.0% | | 60 60.0% | | |
| Right olfactory fossa depth | 6.0 ± 2.0 | 6.0 | 5.8 ± 2.4 | 5.6 | 0.527 ¹ |
| Right OF types | | | | | 0.197 ^x |
| I | 14 14.0% | | 24 24.0% | | |
| II | 54 54.0% | | 48 48.0% | | |
| III | 32 32.0% | | 28 28.0% | | |
| Left olfactory fossa depth | 6.1 ± 2.2 | 6.0 | 6.1 ± 2.5 | 6.1 | 0.966 ¹ |
| Left OF types | | | | | 0.130 ^x |
| I | 13 13.0% | | 21 21.0% | | |
| II | 52 52.0% | | 39 39.0% | | |
| III | 35 35.0% | | 40 40.0% | | |
| Medial ethmoid roof point height | | | | | |
| Right | 27.7 ± 3.7 | 28.2 | 28.1 ± 3.7 | 28.2 | 0.484 ¹ |
| Left | 27.7 ± 3.6 | 27.9 | 28.1 ± 3.6 | 28.3 | 0.371 ¹ |
| Cribriform plate height | | | | | |
| Right | 21.7 ± 3.2 | 21.8 | 22.4 ± 3.2 | 22.2 | 0.167 ¹ |
| Left | 21.6 ± 3.1 | 21.6 | 22.0 ± 3.1 | 21.9 | 0.313 ¹ |
| Olfactory fossa width | | | | | |
| Right | 4.0 ± 1.6 | 3.8 | 4.1 ± 1.5 | 3.9 | 0.581 ^m |
| Left | 3.3 ± 1.5 | 3.0 | 3.5 ± 1.9 | 3.0 | 0.621 ^m |
| Cribriform plate width | | | | | |
| Right | 2.8 ± 0.9 | 2.6 | 2.8 ± 0.8 | 2.6 | 0.966 ^m |
| Left | 2.3 ± 0.8 | 2.3 | 2.4 ± 0.7 | 2.3 | 0.528 ^m |
| Angle of lateral lamella cribriform plate | | | | | |
| Right | 77.2 ± 10.2 | 76.8 | 77.9 ± 10.3 | 78.2 | 0.608 ¹ |
| Left | 78.9 ± 11.4 | 78.7 | 79.3 ± 12.6 | 80.7 | 0.843 ¹ |

¹Independent sample t test /^m Mann-whitney u test /^x Chi-Square test

DISCUSSION

The present study concluded no statistically significant difference in case and control groups in terms of all parameters, including OF types, MERP and CP height, OF and CP width, and ALLCP. The importance of OF evaluation (which includes the ethmoid roof and CP) in FESS is constantly increasing due to skull base damage caused by its highly fragile structure (14 – 16). Due to the close relationship of vital structures, such as the optic nerve and anterior ethmoid artery, FESS has also become a procedure with serious complications (17). CT has made a great contribution in the diagnosis and evaluation of sinonasal disease in order to minimize complications (18). In this study, CT is a reliable imaging method in the evaluation of OF anatomy due to its high intraobserver agreement. In addition, the high intraobserver agreement also revealed the consistency of OF typing and measurements.

OF Types According to Depth Measurements

In the present study, the most common OF type was type 2 on the right (51%) and left (45.5%) sides. Type 1 was more common in some studies (10,19–23), while type 2 was more common (61%–76.1%) in other studies, including the current study (2, 4, 8, 12, 14, 24 – 30). The highest incidence was reported in the study of Periyasamy et al. (28), but the incidence was found to be higher (80% and 83.3% on the right and left side of control group, respectively) because they divided 120 patients into 4 groups as the right and left, case (with sinusitis) and control groups, and calculated the incidence over 30 samples each. Elwany et al. (18) reported that type 2 OF was the most common type in males, while type 1 was most common in females. Murthy and Santosh (29) and Abdulhadi et al. (31) evaluated CT images of patients undergoing FESS and reported type 2 and type 1 as the most frequent types, respectively. In contrast, Gauba et al. (32) reported that type 3 was slightly high. Babu et al. (25) reported that the mean OF depths on the right and left sides were 5.27 mm and 5.25 mm, respectively. In the studies by Özeren Keşkek and Aytuğar (8), Sancar and Duman (20), Karatay and Avcı (4), Murthy and Santosh (29), and Abdulhadi et al. (31), the mean OF depth was 5.67 mm, 3.54 mm, 4.89 mm, 5.21 mm, and

3.58 mm, respectively. Patil et al. (26) reported that the mean OF depth on the right and left sides was 5.3 mm and 5.42 mm, respectively. In the study by Murthy and Santosh (29), a mean OF depth of 5.21 mm was reported, while Naidu et al. (30) reported median depths of 5.6 and 6 mm on the right and left sides, respectively; Shrestha et al. (10) reported that OF on the right side was deeper. In the study by Lakhani et al. (12), the highest depth of OF was reported as 6.543 and 6.2 mm on the right and left sides, respectively, in the 51–60 years age group. In this study, the mean OF depth was 5.9 mm and 6.1 mm on the right and left sides, respectively. Thus, a slightly higher OF depth was recorded in this study compared to the evaluated studies mentioned above.

MERP and CP Height

In this study, the mean MERP height was 27.9 mm on both the right and left sides. The mean CP height was 22.0 mm and 21.8 mm in the right and left sides, respectively. Özeren Keşkek and Aytuğar (8) reported mean MERP and CP heights of 26.35 mm and 20.66 mm, respectively. Belgin et al. (33) reported that the average of the right and left MERP and CP height were 25.55 mm and 20.55 mm, as well as 25.24 mm and 20.82 mm, respectively. Erdogan et al. (34) reported the right and left CP heights as 25.01 mm and 25.38 mm, respectively. However, in the study by Munoz-Leija et al. (35), the mean right CP height was 8.94 mm and 10.21 mm in males and females, respectively, while the mean left CP height was 8.99 mm and 10.20 mm in males and females, respectively. The low values in Munoz-Leija et al.'s study (35) were attributed to the difference in the method of measurement characterized by measuring the anteroposterior length of the CP. However, the results of the other two studies (33, 34) were close to those in this study.

OF and CP Width

This study reported that the mean OF width was 4.1 mm and 3.4 mm on the right and left sides, respectively. The mean CP width was 2.8 mm and 2.4 mm on the right and left sides, respectively. In the study of Özeren Keşkek and Aytuğar (8), the OF and CP widths were reported as 3.51 mm

and 2.72 mm, respectively. Skorek et al. (36) reported mean OF width to the lateral lamella and CP values of 3.4 mm and 3.2 mm, respectively. In a cadaveric study by Coelho et al. (37), the average CP width (including the crista galli) was reported as 4.53 mm. The higher CP width found by Coelho et al. (37) may be related to the fact that they studied cadavers and included crista galli in the measurements. Angle of the Lateral Lamella-Cribriform Plate Özeren Keşkek and Aytuğar (8) reported right and left ALLCP of 72.23° and 76.09°, respectively. Elwany et al. (18) reported mean ALLCP of 29.13° and 29.28° on the right and left sides in males, respectively, and 24.15° and 24.2° on the right and left sides of females, respectively. Abdullah et al. (38) reported a mean ALLCP of 70.1°. In the current study, the mean right and left ALLCP were 77.6° and 79.1°, respectively. The mean ALLCP angle in this study was close to those found in the studies by Abdullah et al. (38) and Özeren Keşkek and Aytuğar (8), but higher than the study by Elwany et al. (18).

Relationship between Sinusitis and Olfactory Fossa Anatomy

Periyasamy et al. (28) investigated OF anatomy and rhinosinusitis and reported the OF depth in rhinosinusitis and control patients. Similar to the results in our study, they concluded that type 2 was more prevalent in both the case and control groups. Apart from that study, to the best of our knowledge, no other in-depth studies about the effect of rhinosinusitis on the anatomy of the OF exist in the literature.

Although the absence of other in-depth studies evaluating the relationship between the anatomy of the OF and the presence of rhinosinusitis suggests our study is a significant contribution to the literature, this could be considered a study limitation, as there are no comparable study results to discuss. Nevertheless, this study will be a guide for future studies on this subject. And future studies with larger sample sizes will contribute to the literature. Evaluation of OF anatomy only in the sinusitis group could be considered another study limitation. In future studies, the anatomy of the OF in other paranasal sinus diseases, such as nasal polyposis or allergic fungal sinusitis, could be evaluated.

Clinical Importance of Olfactory Fossa for FESS

The olfactory fossa, an anatomical structure of the anterior skull base, is susceptible to injury during FESS as a result of its proximity to the nasal cavity and paranasal sinuses. It is bordered medially by the crista galli, laterally by the LLCP, and inferiorly by the fragile CP. The LLCP is the thinnest bone in the entire anterior skull base, so it is the most injury-prone area of the OF, and lesions are common (25, 39).

Type 3 has the longest lateral lamellae, resulting in a maximum risk of perforation in the anterior cranial fossa. Anatomical variations result in challenges for the endoscopic surgeon, such as a lower skull base, which greatly reduces the height of the ethmoid complex. The surgeon may incorrectly assume that the superior ethmoidal air cells are located here and accidentally enter the anterior cranial fossa, causing iatrogenic sequelae (23, 40, 41).

In conclusion, preoperative evaluation of OF anatomy is very important in minimizing complications that may occur during FESS. Indeed, these pre-surgery measurements give confidence to surgeons, and CT is an important imaging modality in evaluating the anatomy of this region.

REFERENCES

1. McMains KC. Safety in endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(3):247-51.
2. Kaplanoglu H, Kaplanoglu V, Dilli A, et al. An analysis of the anatomic variations of the paranasal sinuses and ethmoid roof using computed tomography. *Eurasian J Med.* 2013;45(2):115-25.
3. Moradi M, Dalili B. Variations of Ethmoid Roof in the Iranian Population-A Cross-Sectional Study. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2020;32(110):169.
4. Karatay E, Avci H. Evaluation of olfactory fossa anatomy by computed tomography and the place of Keros classification in functional endoscopic sinus surgery. *South Clin Ist Euras.* 2021;32(1):47-52.
5. Keros P. On the practical value of differences in the level of the lamina cribrosa of the ethmoid. *Z Laryngol Rhinol Otol.* 1962;41:809-13.
6. Jacob TG, Kaul JM. Morphology of the olfactory fossa – A new look. *J Anatomic Soc India.* 2014;63:30-5.
7. Savvateeva DM, Güldner C, Murthum T, et al. Digital volume tomography (DVT) measurements of the olfactory cleft and olfactory fossa. *Acta Otolaryngol.* 2010;130:398-404.
8. Özeren Keşkek C, Aytuğar E. Radiological Evaluation of Olfactory Fossa with Cone-Beam Computed Tomography. *J Oral Maxillofac Res.* 2021;12(3):e3.
9. Rathnakar P, Shrinath D, Kamath P. Computed tomographic study of depth of anterior skull base in dakshina kannada population. *Int J Anat Res.* 2016;4(3):2738-42.
10. Shrestha BL, Karmacharya S, Shrestha KS. Radiological Analysis of Olfactory Fossa Depth: A Tertiary Care Hospital Based Study. *BJHS.* 2018;3(3)7: 575 - 9.
11. Erdem G, Erdem T, Miman MC, et al. radiological anatomic study of the cribriform plate compared with constant structures. *Rhinology.* 2004;42(4):225-9.
12. Lakhani M, Raza I, Khan RN, et al. Assessment of Olfactory Fossa Depth based on Keros Classification using Computerised tomography (Ct) in Age Groups of Both Genders. *J Rawalpindi Med Coll.* 2022;26(1):78-82.
13. Fleiss JL. Reliability of measurement. In: Fleiss JL, editor. *The design and analysis of clinical experiments*, 1986 edition. New York: John Wiley and Sons Inc, 1986:1-31.
14. Costa ALF, Paixão AK, Gonçalves BC, et al. Cone Beam Computed Tomography-Based Anatomical Assessment of the Olfactory Fossa. *Int J Dent.* 2019;2019:4134260.
15. Kayabasi S, Hizli O, Ozkan D. Does paranasal sinus development affect olfactory fossa depth and lateral lamella length? *Laryngoscope.* 2019;129(11):2458-63.
16. Adeel M, Ikram M, Rajput MSA, et al. Asymmetry of lateral lamella of the cribriform plate: a softwarebased analysis of coronal computed tomography and its clinical relevance in endoscopic sinus surgery. *Surg Radiol Anat.* 2013;35(9):843-7.
17. Asal N, Muluk NB, Inal M, et al. Olfactory fossa and new angle measurements: lateral lamella-cribriform plate angle. *J Craniofac Surg.* 2019;30(6):1911-4.
18. Elwany S, Medanni A, Eid M, et al. Radiological observations on the olfactory fossa and ethmoid roof. *J Laryngol Otol.* 2010;124(12):1251-6.
19. Basti RS, Braggs AV, Mynalli S, et al. Anatomical variations of olfactory fossa according to Kero's classification in Dakshin Karnataka: a comparison study with other races. *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology.* 2018;3(1):19-22.
20. Sancar B, Duman SB. Olfactory Fossa Evaluation as a Maxillary Sinus Development Using Cone Beam Computed Tomography. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;1-5.
21. Shama SA, Montaser M. Variations of the height of the ethmoid roof among Egyptian adult population: MDCT study. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015; 46(4): 929-36.
22. Alazzawi S, Omar R, Rahmat K, Alli K. Radiological analysis of the ethmoid roof in the Malaysian population. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39(4):393-6.

- 23.** Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;38(1):32-7.
- 24.** Güldner C, Diogo I, Windfuhr J, et al. Analysis of the fossa olfactoria using cone beam tomography (CBT). *Acta oto-laryngologica.* 2011;131(1):72-8.
- 25.** Babu AC, Nair MR, Kuriakose AM. Olfactory fossa depth: CT analysis of 1200 patients. *Indian J Radiol Imaging.* 2018;28:395-400.
- 26.** Patil DT, Ullas LY, Chaithanya A, et al. Evaluation of olfactory fossa depth using computed tomography in South Indian population: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Radiol.* 2021;9:40-4.
- 27.** Salroo IN, Dar NH, Yousuf A, et al. Computerised tomographic profile of ethmoid roof on basis of keros classification among ethnic Kashmiri's. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016;2:1-5.
- 28.** Periyasamy V, Bhat S, Mamatha H, et al. Anterior skull base variations and its implications using CT scan imaging for safer Endoscopic surgeries. *J Anat Soc India.* 2018;67(2):153-7.
- 29.** Murhty A, Santosh B. A Study of Clinical Significance of the Depth of Olfactory Fossa in Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;69(4):514-22.
- 30.** Naidu L, Sibiyi LA, Aladeyelu OS, Rennie CO. A computed tomography assessment of olfactory fossa depth in relation to Functional endoscopic sinus surgery in a South African population. *Transl Res Anat.* 2022;28:100219.
- 31.** Abdulhadi BN, Shyaa AI, ALTamimi L. Computed tomography assessment of the ethmoid roof based on Keros classification in Iraqi patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *JID Health.* 2021;4(2):365-70.
- 32.** Gauba V, Saleh GM, Dua G, et al. Radiological classification of anterior skull base anatomy prior to performing medial orbital wall decompression. *Orbit.* 2006;25(2):93-6.
- 33.** Belgin CA, Bayrak S, Orhan K. Evaluation of The Ethmoid Bone Using by Cone Beam Computed Tomography In Turkish Subpopulation. *Clin Exp Health Sci.* 2021;11(4):679-82.
- 34.** Erdogan S, Keskin IG, Topdag M, et al. Ethmoid roof radiology; analysis of lateral lamella of cribriform plate. *Otolaryngol Pol.* 2015;69:53-7.
- 35.** Muñoz-Leija MA, Yamamoto-Ramos M, Barrera-Flores FJ, et al. Anatomical variations of the ethmoidal roof: differences between men and women. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:1831-6.
- 36.** Skorek A, Tretiakow D, Szmuda T, Przewozny T. Is the Keros classification alone enough to identify patients with the 'dangerous ethmoid'? An anatomical study. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(2):196-201.
- 37.** Coelho DH, Pence TS, Abdel-Hamid M, Costanzo RM. Cribriform plate width is highly variable within and between subjects. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(5):1000-5.
- 38.** Abdullah B, Chew SC, Aziz ME, et al. A new radiological classification for the risk assessment of anterior skull base injury in endoscopic sinus surgery. *Sci Rep.* 2020;10(1):4600.
- 39.** Alsaied AS. Paranasal sinus anatomy: what the surgeon needs to know, in: B.S. Gendeh (Ed.), *Paranasal Sinuses*, Intech Open, 2017, <https://doi.org/10.5772/intechopen.6908>.
- 40.** Hosemann W, Draf C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2013;12:Doc06.
- 41.** Al-Abri R, Bhargava D, Al-Bassam W, Al-Badaai Y, Sawhney S. Clinically significant anatomical variants of the paranasal sinuses. *Oman Med J.* 2014;29 (2):110-3.

COVID-19 SALGIN DÖNEMİNDE AĞIZ HİJYEN ÜRÜNLERİNİN KULLANIM ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE USAGE HABITS OF ORAL HYGIENE PRODUCTS DURING THE COVID-19 EPIDEMIC PERIOD

Cemile YILMAZ, Latife ALTINOK UYGUN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Anket çalışmamızda; COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında bireylerin ağız bakım ürünlerini kullanma alışkanlıklarındaki değişiklikler ve ağız ve diş sağlıklarına verdikleri önemin ne kadar etkilendiği değerlendirilmek istenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: COVID-19 pandemisi döneminde ağız ve diş sağlığının korunması için aldıkları tedbirler ve dental market ürünleri hakkındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik hazırlanan anket 510 hasta ile yapıldı. Anket formundaki ifadeler Lawshe tekniği ile belirlendi. İfadeler için 5 puanlık Likert ölçeği; ağız bakım ürünlerini kullanma ve tercih etmede etkili olan faktörler ve COVID-19' un ağız sağlığını etkileme derecesini değerlendirmek için kullanıldı. Katılımcıların demografik özellikleri ve diş fırçalama sıklığına ilişkin veriler toplandı. Ortalamaları alınarak skorlar hesaplandı ve istatistiksel analiz yapıldı.

BULGULAR: Kadınların diş macunu kullanımı ve tercihi skorları yüksek bulunmuştur. Ağız bakım ürünlerinin COVID-19 pandemisinin etkilerini azalttığına yönelik fikir birliği olduğu ancak ağız bakım ürünlerini tercih etmede önceliğin bulaşıcılığı azaltmaya yönelik olmadığı bulunmuştur. Katılımcılarımızın % 51,2'si pandemi sonrası dönemde gargara kullanımının gerekli olduğu konusuna katıldıklarını belirtmiştir. Ancak katılımcıların %59,4' ünün pandemi nedeniyle gargara kullanım ve tercihlerini değiştirmedikleri belirlendi. Katılımcılardan elde edilen skorlar farklı olsa da, yüksek oranda katılımcının ağız ve diş sağlığı konusunda yeterli bilgi ve davranışa sahip olmamalarına rağmen iyi bir ağız bakımına sahip oldukları bulunmuştur.

SONUÇ: COVID-19 pandemisi toplum tarafından bir ağız sağlığı sorunu olarak algılanmamakta ve ağız sağlığı konusunda farkındalık sınırlıydı. Profilaktik ağız hijyeni rejimi, kötü ağız sağlığının zararlı sonuçları konusunda farkındalığı teşvik ederek ağız sağlığını önemli ölçüde iyileştirebilir.

ANAHTAR KELİMELELER: COVID-19, Ağız Hijyeni, Ağız Sağlığı, Diş Bakımı, Sağlık Eğitimi, Diş.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our survey study; it is desired to evaluate the changes in the habits of individuals using oral care products before and after the COVID-19 pandemic and how much the importance they attach to oral and dental health is affected.

MATERIAL AND METHODS: The survey was conducted with 510 patients to evaluate assess the measures taken to protect oral and dental health during the COVID-19 pandemic and their level of knowledge about dental market products. The statements in the questionnaire were determined using the Lawshe technique and a 5-point Likert scale was used to evaluate the factors that influence the use and preference of oral care products and the impact of COVID-19 on oral health. Data regarding the demographic characteristics of the participants and the frequency of tooth brushing were also collected. The scores were calculated by calculating averages and statistical analysis was conducted.

RESULTS: Women's toothpaste use and preference scores found high. Additionally, it was determined that there is a general agreement among participants that oral care products can help reduce the effects of the COVID-19 pandemic, but the primary consideration when choosing oral care products is not to prevent infection. 51,2 % of participants agreed that using mouthwash is important in the post-pandemic period. However, it was also found that 59,4 % of participants did not change their mouthwash usage or preferences as a result of the pandemic. Despite this, a high percentage of participants had good oral hygiene even though they may not have a lot of knowledge or positive behaviors related to oral and dental health.

CONCLUSIONS: The COVID-19 pandemic was not seen as an oral health issue by society and there was limited awareness about oral health. Implementing a prophylactic oral hygiene routine can improve oral health by raising awareness of the risks of poor oral health.

KEYWORDS: COVID-19, Oral Hygiene, Oral Health, Dental Care, Health Education, Dental.

Geliş Tarihi / Received: 21.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 25.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Cemile YILMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı

E-mail: dt.cemileyilmaz@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-7780-079X, 0000-0003-2593-171X

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (02.07.2021/369).

GİRİŞ

Koronavirüslerin yeni bir üyesi haline gelen şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adlı virüs, Çin' in Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen çok fazla sayıda hastaya atipik pnömoni teşhisinin konulmasıyla Aralık 2019' da ilk kez ortaya çıkmıştır ve 11 Mart 2020' de Dünya Sağlık Örgütü COVID-19' u küresel acil bir durum olarak ilan etmiştir (1, 2).

Periodontal hastalıklar genellikle diş destek dokularının akut veya kronik inflamasyonuna neden olan mikrobiyal dental plağın uzun süre birikiminden kaynaklanır. Periodontal hastalıklar ile sistemik diğer hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır (3). Periodontal ceplerin, SARS-CoV-2' nin potansiyel viral rezervuarı olarak rol oynayabileceği ve enfekte bireydeki viral yükü artırabileceği bildirilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada COVID-19' lu hastalarda dişeti kanamasının arttığı görülmüştür. Bu semptomun, viral enfeksiyon azaldıktan sonra klinik olarak düzeldiği tespit edilmiştir (5). Ağızdaki patolojik bakteri dengesizliği ile ilişkili olarak periodontitis ve çürük en yaygın görülen ağız hastalıklarındandır. Ağızdaki yüksek bakteriyel ve viral yük, kardiyovasküler hastalık, kanser, nörodejeneratif hastalık ve otoimmün hastalıklar gibi sistemik hastalıkları daha da karmaşık hale getirebilmektedir. Bu durum ağız ve vücut sağlığının birbiriyle bağlantılı olduğunu işaret etmektedir. COVID-19 için belirlenmiş risk faktörleri (yaş, cinsiyet ve komorbiditeler) ayrıca oral mikrobiyomdaki dengesizliklerle de yakından ilgilidir. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve kalp hastalığı gibi kronik sistemik rahatsızlıklar periodontal hastalığın ilerlemesinde rol oynayan *F. nucleatum*, *P. intermedia* ve *P. Gingivalis* gibi periodontal patojenlerle ilişkilidir. Çalışmalar, gram negatif bakteriler nedeniyle oluşan periodontal hastalığın COVID-19 semptomlarını şiddetlendirebileceğini göstermiştir (6, 7).

Kötü ağız sağlığı vücudun diğer kısımlarını olumsuz etkileyebilir. Tükürük bezleri, bademcikler ve dil, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı oldukça hassastır. Ağız boşluğu, akciğerler ve bağırsak gibi vücudun farklı bölgelerinde bulunan patojenik mikrobiyomun inflamasyon ve oksidatif yükü arttırdığı bildirilmiştir. Ağız boşluğundaki patojenler ile birlikte SARS-CoV-2 virüsü vücuttaki enfeksiyon, inflamatuvar ya-

nıt ve sitokin fırtınasını arttırmada kritik bir rol oynamaktadır. Kötü ağız sağlığının, COVID-19 enfeksiyonu ve COVID-19 hastalarında daha yüksek hastalık riski ile doğrudan ilişkilidir (8).

Ağız gargaraları ağız çalkalama solüsyonlarıdır ve birçoğu ağız kokusunu engellemek, diş çürüğünü önlemek ve plak oluşumunu azaltmak için kullanılmaktadır. Bazı ülkelerde soğuk algınlığı ve grip mevsiminde hijyen önlemi olarak tavsiye edilmektedir. Bazı antimikrobiyal aktiviteye (Çoğu antibakteriyel özelliklere sahipken, birkaçı da antiviral özelliklere sahiptir.) sahip gargaraların birçoğu reçetesiz satın alınabilir. Virüslerin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarının bulaşmasını önlemek veya semptomlarını hafifletmek için nazal irrigasyon veya ağız gargalarının kullanımında son zamanlarda ciddi artış olmuştur. Bu tür bir hastalığın bulaşması, viral parçacıklar içeren küçük damlacıkların solunması veya transfer yoluyla (örneğin, yüzeylerden ellere ve daha sonra yüze, ağıza ve buruna) gerçekleşmektedir (9). Bu nedenle, eski bir terapötik yöntem olan boğaz gargarası, COVID-19 salgınını kontrol etmede yararlı olabilir. Boğaz gargarasında kullanılan fiziksel yıkama maddesi virüs ve enfekte hücrelerin dökülmesine yardım ederek ya da virüsün kimyasal inaktivasyonuna neden olarak etki göstermektedir (10).

COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinin yüksek olduğu durumlar başta olmak üzere genel sağlık ile ağız sağlığı arasında yakınlık olması bireylerde ağız hijyeni uygulamalarının önemini ön plana çıkarmaktadır. Anket çalışmamızda; COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında bireylerin ağız bakım ürünlerini kullanma alışkanlıklarındaki değişiklikler ve ağız ve diş sağlıklarına verdikleri önemin ne kadar etkilendiği değerlendirilmek istenmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda 2 tane sıfır hipotezi kurulmuştur: I. Sıfır hipotezi; COVID-19 pandemisinin bireylerde ağız bakım bilinci seviyesi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. II. Sıfır hipotezi; COVID-19 pandemisinin bireylerin ağız bakım ürünlerini kullanma alışkanlıklarında herhangi etkisi yoktur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Hekimliği Anabilim Dalı' na Temmuz - Ağustos 2021 tarih-

leri arasında başvuran ve araştırmaya katılmaya onay veren 510 kişi gönüllü olarak çalışmaya dâhil edildi. COVID-19 pandemi dönemindeki ağız ve diş sağlığı bilinç düzeylerini öğrenmeye yönelik değerlendirme anketi tasarlanmıştır. Hazırlanan ankette pandemi öncesi ve sonrasında bulaşma riski ihtimalini azaltmak/ortadan kaldırmak için katılımcıların ağız ve diş sağlığının korunmasına yönelik uyguladıkları yöntemler, tercih etme nedenleri ve bilgi düzeyleri değerlendirilmiştir. Anket çalışması Lawshe tekniği kullanılarak uzman görüşleri doğrultusunda farklı uzmanlık gruplarında (Restoratif Diş Tedavisi Uzmanı, Periodontoloji Uzmanı, Endodonti Uzmanı, Pedodonti Uzmanı, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Uzmanı) pilot çalışması yapılarak oluşturulmuştur. Uzmanlardan her bir maddeyi, ölçülmek istenen alanı temsil edip etmemeye, ölçüm aracına uygunluk ve anlaşılabilirlik açısından değerlendirmeleri istendi. Bu değerlendirmede "1= Uygun / gerekli, 2= Uygun değil / gereksiz, 3= Geliştirilmesi / düzeltilmesi gerekir" şeklinde üçlü derecelendirme skalası kullanıldı. Uzmanlardan dönen geri bildirimler sonrası, her maddenin kapsam geçerlilik oranı hesaplandı.

Kapsam geçerliliği sonrası anket, "Ağız ve Diş Sağlığı" konusunda yeterli düzeyde bilgisi olan bir uzman tarafından değerlendirildi. Uzman değerlendirmesi ve önerileri doğrultusunda maddelerde gerekli değişiklikler yapıldı ve anlaşılabilirliğin belirlenmesi için 20 katılımcıya uygulandı. Bu uygulama sonucunda anlaşılmayan ifadeler tekrar düzenlendi ve 29 maddelik anketin uygulamasına geçildi. İfadeler için 5 puanlık Likert ölçeği; ağız bakım ürünlerini kullanımda etkili olan faktörler ve COVID-19'un ağız sağlığını etkileme derecesini değerlendirmek için kullanıldı. Yanıtlar sırasıyla '1', '2', '3', '4' ve '5' olarak puanlanan 'Kesinlikle katılmıyorum', 'Katılmıyorum', 'Kararsızım', 'Katılıyorum' ve 'Kesinlikle katılıyorum' şeklindeydi (Olumsuz ifade içerenlerde tam tersi olacak şekilde kodlanmıştır). Katılımcıların özelliklerine (cinsiyet, yaş, medeni durum, meslek, eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve diş fırçalama sıklığı) ilişkin veriler toplanmıştır.

Anket; katılımcıların COVID-19 öncesi ve sonrasında ağız hijyeni alışkanlıklarına (diş fırçalama sıklığı, diş macunu seçimi, diş ipi kullanma, günlük ağız gargarası veya dil temizleyici kullanımı), ağız hijyeni ile ilgili endişelerine, ağız bakım

ürünlerini tercih etme nedenleri ve etkileme durumuna ile ilişkin ifadelerin yanı sıra ağız sağlığına yönelik gelişmeleri takip ettikleri yerleri öğrenmeye yönelik ifadeler içermektedir. Çalışmanın amacı açıklandıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul eden hastalara bilgilendirme formu, onam formu ve anket verilerle doldurmaları istenmiştir.

Etik Kurul

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri ile ilgili kılavuz ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma kesitsel tipte bir çalışma olup, araştırmının etiği Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan alınmıştır (2 Temmuz 2021, 2021/369). Ayrıca araştırma konusunun COVID-19 ile ilgili olması nedeniyle Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyon onayı da alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm anketler hastalar tarafından değerlendirildikten sonra üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler; demografik değişkenleri ve her bölümde soru başına yanıtların frekans dağılımını sunmak için kullanıldı. Verilerin normallik testi Shapiro-Wilk testiyle yapıldı. Ölçek puanlarının 2 gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, 2' den fazla gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel prosedürler SPSS yazılımı (Sürüm 26, IBM, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 510 birey dâhil edilmiş olup, katılımcıların 323' ü (% 63,3) kadın, 187' si (% 36,7) erkekti. Çalışmaya katılanların 114' ü (% 22,4) sağlık personeli ve 396' sı (% 77,6) diğer meslek grubu mensubuydu. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve diş fırçalama sıklığına ait yanıtların dağılımı **Tablo 1'** de gösterilmiştir. Katılımcılara COVID-19 pandemisi döneminde diş fırçalama sıklıklarındaki değişim, diş macunu kullanımı ve diş macunu tercihini öğrenmeye ilişkin yöneltilen ifadeler ve ifadelere alınan yanıtların dağılımı **Tablo 2'** de verilmiştir.

Tablo 1 : Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri ve Diş Fırçalama Sıklıkları

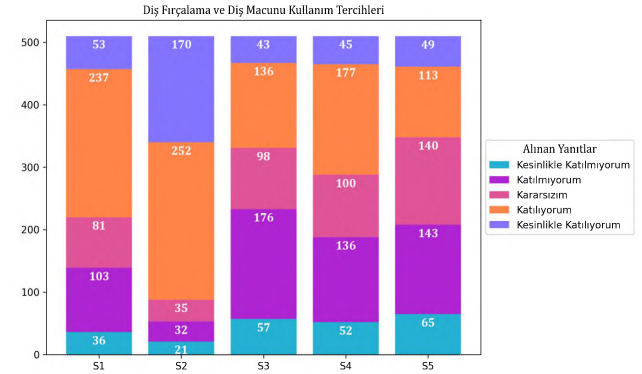
| | n | % |
|------------------------------|-----|------|
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 323 | 63,3 |
| Erkek | 187 | 36,7 |
| Medeni Durum | | |
| Evlü | 279 | 54,7 |
| Bekar | 226 | 44,3 |
| Boşanmış | 5 | 1 |
| Yaş | | |
| 18 ve Altı | 61 | 12 |
| 19-30 | 182 | 35,7 |
| 31-40 | 145 | 28,4 |
| 41-50 | 82 | 16,1 |
| 51-60 | 30 | 5,9 |
| 61-70 | 10 | 2 |
| Eğitim Durumu | | |
| Okuryazar Değil | 3 | 0,6 |
| İlkokul | 71 | 13,9 |
| Ortaokul | 52 | 10,2 |
| Lise | 188 | 36,9 |
| Üniversite | 176 | 34,5 |
| Yüksek Lisans | 10 | 2 |
| Doktora | 10 | 2 |
| Meslek | | |
| Sağlık Personeli | 114 | 22,4 |
| Diğer Meslekler | 396 | 77,6 |
| Gelir Durumu | | |
| Asgari Ücretin Altı | 138 | 27,1 |
| Asgari Ücret | 161 | 31,6 |
| 3600 TL-5000 TL | 105 | 20,6 |
| 5001 TL-6500 TL | 62 | 12,2 |
| 6501 TL-8650 TL | 36 | 7,1 |
| 8650 TL ve Üstü | 8 | 1,6 |
| Diş Fırçalama Sıklığı | | |
| Fırçalamıyorum | 14 | 2,7 |
| Ayda 1-2 Kez | 10 | 2 |
| Haftada 1-2 Kez | 106 | 20,8 |
| Günde 1-2 Kez | 380 | 74,5 |

Tablo 2 : COVID-19 Pandemi Döneminde Diş Fırçalama Sıklığı, Diş Macunu Kullanımı ve Tercih Etme Nedenlerine Yönelik İfadelere Alınan Yanıtların Dağılımı

| | Kesinlikle Katılıyorum (n / %) | Katılıyorum (n / %) | Kararsızım (n / %) | Katılmıyorum (n / %) | Kesinlikle Katılmıyorum (n / %) |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------|
| S1: COVID-19 pandemisi sürecinde diş fırçalama sıklığım arttı. | 53 / %10,4 | 237 / %46,5 | 81 / %15,9 | 103 / %20,2 | 36 / %7,1 |
| S2: Diş fırçalarken macun kullanmaya daha çok özen gösteririm. | 170 / %33,3 | 252 / %49,4 | 35 / %6,9 | 32 / %6,3 | 21 / %4,1 |
| S3: COVID-19 pandemisi sürecinde dişlerimin daha çok sararmasını istemediğim için diş macunu olarak en çok beyazlatma özelliğine sahip diş macunlarını tercih etmeye özen gösteririm. | 43 / %8,4 | 136 / %26,7 | 98 / %19,2 | 176 / %34,5 | 57 / %11,2 |
| S4: COVID-19 pandemisi sürecinde diş macunu seçiminde içerik olarak en çok hassasiyet giderici özelliğe sahip diş macunu tercih ederim. | 45 / %8,8 | 177 / %34,7 | 100 / %19,6 | 136 / %26,7 | 52 / %10,2 |
| S5: COVID-19 pandemisi sürecinde diş macunu seçiminde içerik olarak en çok flor içeren diş macunu tercih ederim. | 49 / %9,6 | 113 / %22,2 | 140 / %27,5 | 143 / %28,0 | 65 / %12,7 |

Şekil 1 dikkate alındığında katılımcılara yöneltilen "S1: COVID-19 pandemisi sürecinde diş fırçalama sıklığım arttı." sorusuna 290'ünün katıldığı (katılıyorum/kesinlikle katılıyorum dâhil), "S2: Diş fırçalarken macun kullanmaya daha çok özen gösteririm." sorusuna 422'isinin katıldığı (katılıyorum/kesinlikle katılıyorum dâhil) ve "S4: COVID-19 pandemisi sürecinde diş macunu seçiminde içerik olarak en çok hassasiyet giderici özelliğe sahip diş macunu tercih ederim." sorusuna 222'isinin katıldığı (katılıyorum/kesinlikle katılıyorum dâhil) gözlenirken; "S3: COVID-19 pandemisi sürecinde dişlerimin daha çok sararmasını istemediğim için diş macunu olarak en çok beyazlatma özelliğine sahip diş macunlarını tercih etmeye özen gösteririm." ifadesine 233'ünün katılmadığı (katılmıyorum/kesinlikle katılmıyorum dâhil) ve "S5: COVID-19 pandemisi sürecinde diş macunu seçiminde içerik olarak en çok flor içeren diş macunu tercih ederim." ifadelerine de 208'inin katılmadığı (katılmıyorum/kesinlikle katılmıyorum dâhil) görülmüştür.

tercih etmeye özen gösteririm." ifadesine 233'ünün katılmadığı (katılmıyorum/kesinlikle katılmıyorum dâhil) ve "S5: COVID-19 pandemisi sürecinde diş macunu seçiminde içerik olarak en çok flor içeren diş macunu tercih ederim." ifadelerine de 208'inin katılmadığı (katılmıyorum/kesinlikle katılmıyorum dâhil) görülmüştür.

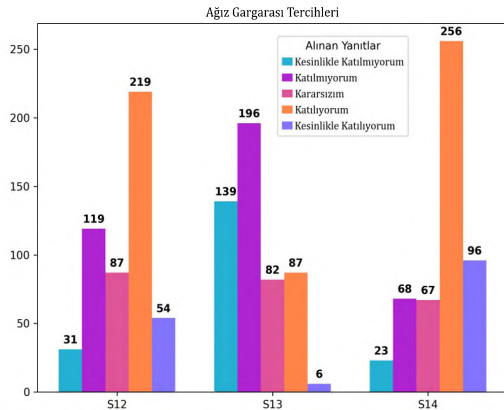
**Şekil 1 :** Diş Fırçalama ve Diş Macunu Tercih Bölümüne Alınan Yanıtlar

COVID-19 pandemisi sürecinin katılımcıların ağız sağlığı bilincini üzerine etkisini değerlendirmek için ağız bakım ürünlerini kullanma nedenleri ve COVID-19 pandemisi sonrasında rutinlerine eklemeyi tercih ettikleri ürünler ile ilgili ifadelerine alınan yanıtların dağılımı **Tablo 3'** de verilmiştir.

Tablo 3 : Ağız Bakım Ürünlerini Kullanma Nedenleri ve Tercih Ettikleri Ürünler ile İlgili İfadelere Alınan Yanıtların Dağılımı

| | Kesinlikle Katılıyorum (n / %) | Katılıyorum (n / %) | Kararsızım (n / %) | Katılmıyorum (n / %) | Kesinlikle Katılmıyorum (n / %) |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------|
| S6: Ağız bakım ürünlerimi daha çok ağız kokusunu azalttığı için kullanıyorum. | 36 / %7,1 | 205 / %40,2 | 82 / %16,1 | 138 / %27,1 | 49 / %9,6 |
| S7: Ağız bakım ürünlerimi dişlerim daha beyaz olsun istediğim için kullanıyorum. | 85 / %16,7 | 207 / %40,6 | 84 / %16,5 | 108 / %21,2 | 26 / %5,1 |
| S8: Ağız bakım ürünlerimi daha çok COVID-19 bulama riskini azalttığına inandığım için kullanıyorum. | 17 / %3,3 | 159 / %31,2 | 85 / %16,7 | 172 / %33,7 | 77 / %15,1 |
| S9: COVID-19 pandemisi sonrasında günlük ağız bakımım için diş ipi kullanmaya başladım. | 16 / %3,1 | 82 / %16,1 | 76 / %14,9 | 240 / %47,1 | 96 / %18,8 |
| S10: COVID-19 pandemi sonrasında günlük ağız bakımım için diş temizleyicisi kullanmaya başladım. | 14 / %2,7 | 62 / %12,2 | 80 / %15,7 | 260 / %51,0 | 94 / %18,4 |
| S11: COVID-19 pandemi sonrasında günlük ağız bakımım için ağız gargarası kullanmaya başladım. | 50 / %9,8 | 211 / %41,4 | 78 / %15,3 | 134 / %26,3 | 37 / %7,3 |

Ağız gargarası seçiminde katılımcılara yöneltilen ifadelerine (S12, S13, S14) katılım durumları (katılıyorum/kesinlikle katılıyorum dâhil) değerlendirildiğinde; ılık tuzlu su ("273") ve eczaneden alınan ve/veya hekim tarafından reçete edilmiş gargarayla ("352") kullanmayı tercih edenlerin sayılarının, sirke ile gargara yapmayı tercih edenlere ("93") göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (**Şekil 2**).



Ağız Gargarası Seçiminde Yöneltilen İfadeler
 S12: Ağız gargarası olarak "Ilık Tuzlu Su" ile gargarayı tercih ederim.
 S13: Ağız gargarası olarak "Sirke" ile gargarayı tercih ederim.
 S14: Ağız gargarası olarak "Eczaneden alınan ve/veya Hekim tarafından reçete edilmiş" gargarayı tercih ederim.

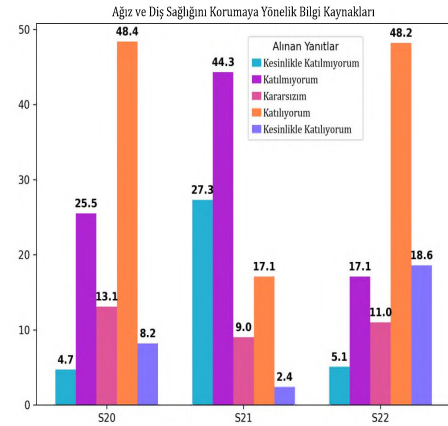
Şekil 2 : COVID-19 Pandemisi Sürecinde Katılımcıların Ağız Gargarası Kullanım Tercihleri

COVID-19 pandemisinin ağız bakım ürünleri hakkındaki ve ağız ve diş sağlığı bilinci üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için katılımcılara yöneltilen ifadeler ve yanıtları **Tablo 4'** de verilmiştir.

Tablo 4 : Ağız Bakım Ürünlerinin COVID-19 Pandemi Süreci ve Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi için Katılımcılara Yöneltilen İfadeler

| | Kesinlikle Katılmıyorum (n / %) | Katılmıyorum (n / %) | Kararsızım (n / %) | Katılıyorum (n / %) | Kesinlikle Katılıyorum (n / %) |
|--|---------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|
| S15: COVID-19 pandemi süreci gargara kullanımını ve seçimini etkilemedi. | 54 / % 10,6 | 249 / % 48,8 | 69 / % 13,5 | 117 / % 22,9 | 21 / % 4,1 |
| S16: Ağız bakım ürünlerinin COVID-19 hastalığının bulaşma riskini azalttığına inanmıyorum. | 34 / % 6,7 | 98 / % 19,2 | 84 / % 16,5 | 205 / % 40,2 | 89 / % 17,5 |
| S17: COVID-19 pandemisi ağız bakım ürünlerini kullanma miktarımı değiştirmede. | 48 / % 9,4 | 172 / % 33,7 | 68 / % 13,3 | 172 / % 33,7 | 50 / % 9,8 |
| S18: COVID-19 pandemisi ağız bakım ürünlerini tercih etme sebebi etkilemedi. | 51 / % 10,0 | 165 / % 32,4 | 63 / % 12,4 | 170 / % 33,3 | 61 / % 12,0 |
| S19: COVID-19 pandemisi ağız sağlığına verdiğim önemim artmasını sağlamadı. | 35 / % 6,9 | 127 / % 24,9 | 75 / % 14,7 | 200 / % 39,2 | 73 / % 14,3 |

Katılımcılara COVID-19 pandemi sürecinde ağız ve diş sağlığını korumaya yönelik gelişmeleri takip ettikleri bilgi kaynaklarını öğrenmek amaçlı yöneltilen ifadeler (S20, S21, S22) alınan katılma durumları (katılıyorum/kesinlikle katılıyorum dâhil) incelendiğinde; "Diş Hekimimden" (% 66,8), "İnternet ve sosyal medya aracılığıyla" (% 56,6) ifadelerine verilen katılma oranları "Arkadaşlarım ve/veya Tanıdıklarım-dan" (% 19,5) ifadesine verilen katılma oranından daha yüksek olduğu gözlenmiştir (**Şekil 3**). Katılımcıların demografik özellikleri ve diş fırçalama sıklıklarına göre diş macunu kullanımı ve tercihleri, ağız bakım ürünleri kullanımları ve COVID-19 riski etkilerine ait skorlamaları **Tablo 5'** te gösterilmiştir.



Ağız ve Diş Sağlığını Korumaya Yönelik Bilgi Kaynaklarını Öğrenmek için Katılımcılara Yöneltilen İfadeler
 S20: COVID-19 pandemisi sürecinde ağız ve diş sağlığını korumaya yönelik gelişmeleri daha çok "İnternet ve/veya Sosyal Medya" aracılığıyla takip ettim.
 S21: COVID-19 pandemisi sürecinde ağız ve diş sağlığını korumaya yönelik gelişmeleri daha çok "Arkadaşlarımdan ve/veya Tanıdıklarım-dan" öğrendim.
 S22: COVID-19 pandemi sürecinde ağız ve diş sağlığını korumaya yönelik gelişmeleri daha çok "Diş Hekimimden" öğrendim.

Şekil 3 : COVID-19 Pandemi Sürecinde Ağız ve Diş Sağlığını Korumaya Yönelik Bilgi Kaynakları

Tablo 5 : Katılımcıların Diş Macunu Kullanımı, Ağız Ürünleri Kullanımı ve COVID-19 Pandemi Etkisi Ölçeğinden Aldıkları Skorlar

| | Diş Macunu Kullanımı ve Tercihleri | | Ağız Bakım Ürünü Kullanımı | | COVID-19 Riski Etkisi | | |
|------------------------------|--|---|----------------------------|---|-----------------------|---|--------|
| | Ortanca (Q1-Q3) | p | Ortanca (Q1-Q3) | p | Ortanca (Q1-Q3) | p | |
| Cinsiyet | Kadın Erkek | 3,40±1,00 3,20±0,80 | 0,075 | 3,00±0,56 3,00±0,67 | 0,477 | 3,20±1,40 3,20±1,20 | 0,596 |
| Medeni Durum | Evli Bekar Böğünmüş | 3,20±1,00 3,20±0,85 3,00±1,10 | 0,773 | 3,00±0,67 2,89±0,67 2,78±0,67 | 0,463 | 3,20±1,40 3,00±1,40 2,80±0,70 | 0,180 |
| Yaş | 18 ve Altı 19-30 31-40 41-50 51-60 61-70 | 3,00±0,90 3,20±1,00 3,20±1,00 3,40±0,90 3,40±1,20 2,90±0,70 | 0,035 | 3,00±0,78 2,89±0,67 3,00±0,72 3,00±0,56 3,22±0,63 2,78±0,72 | 0,313 | 3,40±1,20 3,00±1,40 3,20±1,40 3,40±1,40 3,20±1,45 3,10±1,65 | 0,125 |
| Meslek | Sağlık Personeli Diğer Meslekler | 3,20±0,80 3,20±1,00 | 0,363 | 2,89±0,56 3,00±0,67 | 0,003 | 2,80±1,40 3,20±1,20 | <0,001 |
| Eğitim Durumu | Okuryazar Değil İlköğül Ortaöğül İşçi Üniversite Yüksek Lisans Doktora | 4,00±-- 3,20±0,80 3,20±0,95 3,20±1,00 3,40±1,20 3,20±1,15 2,90±1,65 | 0,135 | 3,22±-- 3,00±0,78 3,11±0,72 3,00±0,67 2,89±0,67 2,89±0,28 2,67±1,36 | 0,033 | 3,60±-- 3,40±1,40 3,50±1,15 3,21±1,35 2,80±1,40 2,60±1,65 2,40±1,45 | <0,001 |
| Gelir Durumu | Asgari Ücretin Altı Asgari Ücret 3600 TL-5000TL 5001 TL-6500 TL 6501 TL-8650 TL 8650 TL Ve Üstü | 3,40±1,00 3,20±0,80 3,20±1,00 3,20±1,00 3,10±1,30 2,70±2,05 | 0,002 | 2,89±0,69 3,00±0,56 3,11±0,67 3,00±0,56 2,89±0,67 2,78±0,61 | 0,191 | 2,80±1,20 3,40±1,00 3,40±1,40 3,00±1,00 2,70±1,35 2,40±1,40 | <0,001 |
| Diş Fırçalama Sıklığı | Fırçalanmıyorum Ayda 1-2 Kez Haftada 1-2 Kez Günde 1-2 Kez | 3,00±1,40 3,00±1,45 3,20±0,80 3,20±1,00 | 0,248 | 2,78±0,64 2,67±1,06 3,00±0,67 3,00±0,56 | 0,042 | 2,80±1,40 2,50±1,25 3,20±1,20 3,20±1,40 | 0,423 |

Q1-Q3=İQR= Çeyreklik değerleri

Hesaplamalara göre diş macunu kullanımı ve tercihleri, yaş ($p= 0,035$) ve gelir durumuna ($p= 0,002$) göre; ağız bakım ve ürünleri kullanımı, meslek ($p= 0,003$), eğitim durumu ($p= 0,033$) ve diş fırçalama sıklığına ($p= 0,042$) göre; COVID-19 riski etkilerinin ise meslek, eğitim durumu ve gelir durumu ($p= <0,001$) gibi faktörlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

COVID-19' un klinik davranışı hastanın periodontal durumu ile ilişkilidir. COVID-19' un kronik periodontitis ve periodontal patojenlerle güçlü bir bağlantısı vardır ve ağız sağlığı yönetimi bu komorbiditeleri önlemek için etkili bir önlemdir. Periodontal patojenler ve ürünleri

(IL-6 gibi inflamatuvar mediatörler dâhil) kan dolaşımına girebilir ve böylece çeşitli sistemik hastalıklara neden olabilir. Yaygın ve kronik bir oral hastalık olan periodontitis sistemik sağlığı da etkileyebilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar; COVID-19' un şiddetli klinik seyrini etkilediği bilinen kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, kronik böbrek hastalığı, solunum yolu hastalığı ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların kronik periodontitis ile ortak risk faktörleri olduğunu göstermiştir (11, 12). Sampson ve ark.' ları kötü ağız hijyeninin, özellikle diyabet, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık nedeniyle post-viral biyofilmlere yatkın hastalarda komplikasyon oluşturmaya açısından bir risk olarak görülmesi gerektiğini ve iyi bir ağız hijyeninin komplikasyon riskini azaltmada rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (6).

Ağız boşluğu, virüsün ana giriş kapılarından biri olarak kabul edilir. Enfeksiyöz duyarlılık için ağız boşluğunun potansiyel yüksek risk taşıdığı tespit edilmiştir. Oral epitelde, SARS-CoV-2 için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerinin çok sayıda bulunması ile bu risk doğrulanmaktadır (13). Enfeksiyondan sonraki ilk hafta içinde, virüslerin aktif olarak orofarenks (ağız ve yutak) ve boğazda çoğaldığı ve SARS-CoV-2 virüsünün ilk olarak boğazda tutulum gösterdiği tespit edilmiştir (14). SARS-CoV-2 virüsü, üst solunum yollarında yaygın olarak bulunan ACE2 reseptörlerini (dolayısıyla etkilenen kişilerde akciğer lezyonlarına neden olur.) ve tükürük bezlerinin kanallarını kaplayan epitel hücrelerini kullanarak insan hücrelerini enfekte eder, bunlar enfeksiyonun ilk hedefleridir (15).

Klinik uygulamada ve günlük yaşamda ağız sağlığını optimize etmek, COVID-19 ile enfeksiyonu önlemede bu yüzden çok önemlidir. Ayrıca ACE2 reseptörleri ağızda, özellikle büyük bir viral mikrobiyotaya rezervuarı olan dilde de bulunabilmektedirler. Bu nedenle ağız bölgesindeki viral yükü azaltmak için diş fırçalama, arayüz ve dil temizliği şarttır (7, 15).

Japonya' da randomize bir test çalışması, günde 3 kez musluk suyuyla boğaz gargarasının üst solunum yolu enfeksiyonu insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Musluk suyu veya tuzlu su ile gargara yapmanın maliyeti ucuz ol-

duğundan, üst solunum yolları enfeksiyonunu azaltmada sosyal ve ekonomik faydaları olabileceği bildirilmiştir (10). Çin'de yapılan bir çalışmada, nazofarenksteki (burun ve yutak) yüksek SARS-CoV-2 RNA yükünün; hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Enfeksiyonun ilk aşamasında vücut dokusundaki virüs miktarının azaltılmasının, hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebileceği bildirilmiştir (16). Tükürük ve burun salgılarındaki yüksek SARS-CoV-2 viral yükü, toplumsal yayılım ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (17 - 19). Enfeksiyon öncesi ve sonrasında nazal irrigasyon ve tuzlu su ile gargara uygulamaları, boğazda çoğalıp ve geniş bir alana yayılım gösterme eğilimdeki virüsün üst solunum yolu epiteline (burun epiteli ve/veya boğaz mukozası) tutulumunu engelleyerek yayılma riskini sınırlandırabilir (18, 20). Tuzlu su ile gargara, faringeal mukozadaki patojenleri açıkça hedef alan ucuz ve çok bilinen basit bir yöntemdir. Geniş antiviral etkilere sahip NaCl çözeltisi, gargara şeklinde ve nazal irrigasyon ile kullanılarak oral ve nazal boşluklar için koruma görevi görür (18).

Carrouel ve ark.' ları bir kişinin öksürdüğünde, hapşırıldığında, nefes aldığı veya konuştuğunda mikroorganizmalar içeren tükürük damlacıkları ürettiğini ve esas olarak viral yükün hastalığın erken evresinde tükürükte sürekli olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca virüs yüklü aerosollerin, SARS-CoV-2' nin yayılmasına katkıda bulunabildiğini ve 7-8 m mesafeye kadar çevrede kontaminasyona neden olabileceğini tespit etmişlerdir. Bu yüzden tükürük, COVID-19 pandemisi sırasında önemli bir bulaşma kaynağıdır. Bireyler arasında tükürük damlacıklarının miktarı ve boyutu farklılık gösterir; dolayısıyla bireyler arasındaki bulaşma riski de değişir (21). SARS-CoV-2 içeren damlacıklar, bir konakçıya, ağızdan, gözlerinden veya doğrudan solunarak nüfuz edebilir. Böylece konakçı enfekte olur ve daha sonra COVID-19 hastalığının klinik belirtileri gelişebilir. Ağız boşluğu önemli bir SARS-CoV-2 rezervuarı olduğundan, COVID-19 pandemisine karşı mücadelede ağız gargarası kullanımı önemli olabilir. Dolayısıyla gargara kullanımı, viral yükü ve aynı zamanda enfekte bir birey tarafından dökülen viral parçacıkların sayısını azaltarak hastalığın şiddetinin azalmasına veya hastada daha hızlı bir iyileşme görülmesini sağlayabilir (17, 21).

Oral, nazal ve solunum yolu birbiriyle güçlü bir şekilde bağlantılı olduğundan, SARS-CoV-2 gibi solunum yolu enfeksiyonları sırasında antiseptik gargara kullanımı iyi bir ağız hijyeninin sağlanmasında çok önemlidir. Setilpiridinyum klorür (CPC) veya povidon-iyodin (PVP-I) içeren ağız gargaraları, COVID-19' un şiddetini, bulaşma riskini ve günlük yaşamda veya dental prosedürler sırasında üretilen aerosollerdeki damlacıklarda SARS-CoV-2 oral viral yükünü azaltarak etki göstermektedirler (21).

Tiong ve ark.' ları çalışmalarında ticari olarak temin edilebilen farklı gargara formülasyonlarının (Setilpiridinyum klorür, Heksetidin ve Klorheksidin) nazofarenks ve orofarenks içerisindeki virüs yükünü azaltabildiğini bildirmişlerdir. Ancak Timol formülasyonlu gargara ve NaCl çözeltisi kullanımının SARS-CoV-2' ye karşı virüsidal aktiviteye sahip olmadığını tespit etmişlerdir (19).

Panta ve ark.' ları çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde normal tuzlu su (% 0,9) ve deniz suyu spreyi (% 2,3) ile nazal irrigasyonun faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, hipertonic salinin kullanımının iyileşen hastalarda SARS-CoV-2 viral yükünü azaltabildiğini ve bulaşma zincirinin kırılmasına katkıda bulunabildiğini saptamışlardır (18). Machado ve ark.' ları çalışmalarında % 1,5 NaCl çözeltisinin SARS-CoV-2 virüsünün replikasyonunu % 100 inhibe ettiğini tespit etmişlerdir, bu da hipertonic salin kullanımını destekleyen bir başka çalışmadır (22). Başka bir çalışmada ise, sadece su ile gargara yapmanın üst solunum yolu enfeksiyonunu önlemede tek başına yeterli olduğu bildirilmiştir. Böylece gargara kullanımının virüslerin mekanik olarak ayrılmasını sağlayarak etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (23).

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak viral yük ile mücadelede ılık tuzlu su ve eczane/ hekim tarafından reçete edilen gargara kullanıcıları çoğunluktadır. Gargara kullanımının, COVID-19 pandemisinin etkilerini azalttığına katılanların oranının daha yüksek olduğu; ancak COVID-19 dönemi sürecinin katılımcılar arasında gargara seçimi ve kullanımında değişiklik meydana getirmediği gözlemlenmiştir. Ayrıca COVID-19 pandemisinde kadınların ağız gargarası kullanımının ("168") erkeklere ("93") göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu farklılığın

sebebi; kadınların kişisel ve ağız hijyenleri ile daha fazla ilgilenmeleri ve ağız gargaralarının kozmetik ürünlerle yakından ilgisi olmasından kaynaklanabilir.

González-Olmo ve ark.' ları aynı evde yaşayan bireyler arasında COVID-19' un yayılmasının kolaylaşıp kolaylaşamayacağını inceledikleri çalışmalarında ağız hijyeni alışkanlıklarını (diş fırçalama, diş ipi, gargara ve dil fırçalama) da değerlendirmişlerdir. Dil temizliği dışında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (15). Aile bireyleri tarafından, bireyler arasında bulaşıcılığı önlemek için COVID-19 hastalığına karşı evlerde yapılacak temizlik ve aseptisi ile ilgili gerekli tedbirler iyi bilinmektedir. Ancak bireyler arasında viral yükü azaltmak için ağız bakımı için gereken yeterli bilinç seviyesine ulaşamamıştır (24). Çalışmamızda katılımcıların COVID-19 sonrasında diş fırçalama sıklığında artış ve pandemi öncesinde ağız bakım rutinlerinde gargara kullanımının olduğu gözlemlenmiştir. "S8" ve "S16" ifadelerine katılımcıların katılım durumu (katılıyorum/kesinlikle katılıyorum) incelendiğinde; ağız bakım ürünlerinin COVID-19 bulaşma riskini azalttığına inanların oranı % 57,7 bulunurken, ağız bakım ürünlerini bulaşma riskini azaltmak için tercih eden ve kullananların oranı (% 34,5) çok daha az bulunmuştur. Çalışmada katılımcıların bulaşma riskini azalttığına inandıkları için gargara kullanımını rutinlerinde devam ettirdikleri gözlenirken; katılımcılar arasında diş ipi ve dil temizliğine başlama konusunda farkındalık oluşmadığı tespit edilmiştir. Çalışmada COVID-19 pandemisinin bireylerin ağız bakım ürünlerini kullanma alışkanlıkları ve nedenleri üzerinde etkisi olmadığına dair II. sıfır hipotezimiz kısmen reddedilmiştir.

Bireylerin sağlık ihtiyaçları, tıbbi ve diş hekimliği hizmetlerinin eksikliği ayrıca enfeksiyona yakalanma korkusu nedeniyle karantina döneminde ciddi bir şekilde etkilenmiştir (25). Ağız sağlığını korumaya yönelik uygulamalardan birisi de diş fırçalama sıklığıdır. Özellikle, toplam katılımcıların % 74,5' inin dişlerini günde 1-2 kez fırçaladığı çalışmamızda, diş fırçalama sıklığı, diş macunu kullanımı ve tercihlerine yönelik yöneltilen ifadeler (S1, S2, S3, S4, S5) ve S18' e alınan yanıtlar değerlendirildiğinde fırçalama sıklığının arttığı ve tercih etme nedenlerinin pandemiden etki-

lendiği gözlenirken; S17 ve S19' a alınan yanıtlar değerlendirildiğinde pandemi üzerinde ağız bakım ürünlerinin etkisine katılımcıların kısmen katıldıkları bulunmuştur. Katılımcılardan elde edilen skorlar farklı olsa da, sonuç, bu ankete katılanların çoğunluğunun iyi ağız hijyeni davranışına sahip olduğunu göstermektedir. Bu da pandemi zamanında diş tedavisine gitme korkusu nedeniyle insanların ağız sağlıklarına daha fazla dikkat ettikleri gerçeğiyle ilgili olabilir.

Brondani ve ark.' ları COVID-19 pandemisinin ergenlerde ağız sağlığı ile ilgili psikososyal ve davranışsal değişiklikleri değerlendirerek algılanan değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında diş fırçalama sıklığında ve diş hekimliği hizmetlerinin kullanımında belirgin azalma görüldüğünü tespit etmişlerdir (26). Bu çalışmada ise; 18 yaş ve altı bireylerin ağız bakım ürünlerini kullanmanın pandeminin etkilerini (COVID-19 Riski Etkisi: $3,40 \pm 1,20$) değiştirebileceğini düşündüklerini ancak pandemi ile alışkanlıklarında bir değişiklik yaşayıp yaşamadıkları konusunda kararsız (Diş Macunu Kullanımı ve Tercihleri: $3,00 \pm 0,90$, Ağız Bakım Ürünü Kullanımı: $3,00 \pm 0,78$) kaldıkları tespit edilmiştir.

Eğitim geçmişi ve sosyoekonomik durum da ağız sağlığı ile ilgili davranışları etkileyen faktörlerden olabilir. Sosyoekonomik faktörlerin bireylerde ağız sağlığı algısı ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (23, 25). Sosyoekonomik eşitsizlikler; psikososyal, çevresel ve maddi yoksunlukların altında yatan etkiler nedeniyle ağız diş sağlığı hizmetinin kullanımını etkileyebilir. Düşük sosyoekonomik seviyeye sahip çocukların diş hekimine gitme olasılığı daha düşüktür. Günlük diş fırçalama ve ağız hijyeni rutinleri diş tedavisi ihtiyacını en aza indirmeye yardımcı olacaktır (25).

Matsuyama ve ark.' ları COVID-19 pandemisi nedeniyle kötüleşen sosyoekonomik koşulların ağız ve diş sağlığını kötüleştirdiğini tespit etmişlerdir (27). Trohel ve ark.' ları ağız ve diş bakımı ihtiyaçlarının prevalansını ölçmek ve bu parametredeki varyasyonları açıklayabilecek demografik, sosyo-ekonomik ve davranışsal değişkenleri tanımladıkları çalışmalarında cinsiyetlerin eşit oranda etkilendiğini, düşük sosyo-ekonomik seviyeye sahip yetişkinler arasında ağız ve diş bakımı ihtiyaçlarının prevalansının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (28). Çalış-

mamızda bu çalışmaya benzer olarak cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0,075$). Katılımcılar arasında asgari ücret ve altında sosyo-ekonomik seviyeye ("299") sahip olup "S1" ifadesine "katılıyorum/kesinlikle katılıyorum" yanıtı ("175") alınan kadınların sayısı ("126") erkekler göre yüksek bulunmuştur. Kadınların muhtemelen ağız sağlığı konusunda daha bilinçli oldukları ve erkeklere kıyasla daha iyi bir ağız sağlığına sahip oldukları sonucuna varabiliriz.

Goswami ve ark.' ları COVID-19 pandemisi sürecindeki karantina döneminde ebeveynlerin çocuk hastalar üzerindeki genel tutum ve davranışlarını incelemiştir. Çalışmalarında; ağız diş sağlığı hizmetlerine ulaşmadaki kısıtlılık nedeniyle, çocukların ağız sağlığı prognozunu iyileştirmek ve ağız hijyeninin daha iyi korunmasını sağlamak için ebeveynlerin çocuklarının diş fırçalama sıklıklarını arttırdıkları ve ağız hijyeni rutinine % 15' nin gargara, % 3,3' nün diş ipi eklediğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip ebeveynlerin, ağız hijyeni konusunda daha bilinçli olduklarını ve uygun ağız hijyeni önlemlerini uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bu durumu, alt ve orta sosyoekonomik seviye sahip ebeveynlerin eğitim seviyesinin düşük olma ihtimalinin daha yüksek olması ve üst seviyedekilere göre daha fazla mali kriz yaşamaları ile açıklamışlardır (25). Bu çalışma ile paralel olarak, çalışmamızda, pandemi sonrasında düşük sosyoekonomik koşullardaki katılımcıların diş ipi ve dil temizleyici kullanımını rutinlerine dâhil etmemeleri ve ağız bakım ürünleri (diş ipi, dil temizleyicisi, gargara) alma konusundaki sınırlı istek ve kararsıza yakın tutumları COVID-19 pandemisinin ekonomik etkisi ile açıklanabilir. Ayrıca "S1" ifadesine katılımcılardan "katılıyorum/kesinlikle katılıyorum" şeklinde alınan yanıt sayısı, asgari ücret ve asgari ücretin altında gelir durumu olanlarda "175" iken; "3600-5000 TL" ve üzeri olanlarda ise "115" olarak bulunmuştur. Düşük sosyoekonomik koşullardaki katılımcıların diş macunu kullanımı ve fırçalama ile pandeminin etkilerini azaltmaya çalıştıkları sonucunu çıkarabiliriz.

Eğitim seviyesi, sağlık ile ilgili alışkanlıkların benimsenmesini veya sosyal yaşam koşullarını iyileştirebilecek bilgi birikimini sağlayabilir. Eğitim almamış ebeveynlerin, ağız ve diş sağ-

lığı ile ilgili daha düşük düzeyde bilgiye sahip olduğu bilinmektedir. İyi bir eğitim seviyesi, ebeveynlerin uygun bilgi kaynaklarına daha fazla erişebilecekleri anlamına gelmektedir (29). Bir bireyin okuryazarlığı ağız sağlığı davranışlarıyla ilgili kararlarını etkiler, daha iyi bir ağız sağlığı davranışı gösterme konusunda daha olumlu tutumlar sergiler (30). Okuryazarlık oranının yüksek olduğu kişilerde daha sık diş fırçalama ve daha iyi bir ağız hijyeni gözlemlenebilir. Çalışmamızda da okuyazarlık seviyeleri arasında ağız bakım ürünlerini kullanma ($p=0,033$) ve COVID-19 riski etkilerinde ($p= <0,001$) anlamlı fark elde edilmiştir. Bu sonuca göre okuyazarlık seviyesi yüksek olan katılımcıların pandemiye hayatlarında yeni bir durum olarak algılamadıklarını ve eski rutinlerini devam ettirerek tutumlu bir davranış sergiledikleri söylenebilir. Çalışmada COVID-19 pandemisinin bireylerde ağız bakım bilinci seviyesi hakkında hiçbir farklılık meydana getirmeyeceğine dair I. sıfır hipotezimiz kısmen reddedilmiştir.

Eğitim seviyeleri "Üniversite, Yüksek Lisans ve Doktora"dan herhangi biri olan, meslek olarak sağlık personeli olan ve gelir durumu "asgari ücret altı", "6501-8650" ve "8650 ve üstü"olan katılımcıların, COVID-19 pandemisinin ağız bakım ürünlerini kullanım miktarları, tercih etme nedenlerini değiştirmediklerine dair katılım oranı daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak pandemi öncesinde ağız sağlığı bilinci var olanların alışkanlıklarını ve alım gücü düşük olanların ağız bakım ürünlerini tedarik etmede zorluk yaşamaya devam etmelerinden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Genel olarak bu çalışma, COVID-19 pandemisinin toplum tarafından yeni bir ağız sağlığı sorunu olarak algılanmadığını ve ağız sağlığına verilen önemin artmasına rağmen yeterli düzeyde ağız sağlığı bilincinin oluşmadığını göstermiştir.

Bu çalışmanın kısıtlamalarından biri, çalışmaya katılan bireylerden eğitim düzeyi düşük olanların sayısının çok az olmasıdır. Ayrıca COVID-19 hastalığını geçirip geçirmeme ayrımı yapılmadığı için ve ağız sağlığı bilincinin pandemi etkisi ile değişkenliği net bir şekilde incelenememiştir. Kadın, erkek ve sağlık personeli katılımcı sayısının daha fazla ve eşit oranlarda olduğu, COVID-19 pandemisinin toplumsal etkisinin, ağız sağlığı bilinci ve diş tedavilerine yönelik tutumun değerlendirildiği ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ağız boşluğu, COVID-19 da dâhil olmak üzere farklı patojenlere ana giriş yeridir. Uygun gargara/ağız çalkalama suyunun kullanılması ve kötü ağız sağlığının zararlı sonuçları konusunda farkındalığı teşvik eden profilaktik ağız hijyeni rejimi, ağız sağlığını önemli ölçüde iyileştirebilir ve COVID-19 salgını sırasında ağız ve genel sağlık arasındaki dengeyi sağlayabilir.

COVID-19' dan enfeksiyonu önlemek için, genel hijyenin ayrılmaz bir parçası olarak ağız hijyeni önlemlerinin önemi hakkındaki konularda bireyleri eğitmek için nüfus merkezli programlar ve kampanyalar gereklidir. Çalışmamızla birlikte COVID-19 pandemisi sürecinde ağız ve diş sağlığının korunması, geliştirilmesi ve bireyleri bilinçlendirme konusunda; ağız bakım ürünlerinin önemi ve etkinliği geri planda kaldığı ve toplum bilincinin yetersiz olduğu görülmüştür. Toplumdaki bireyler ağız bakım ürünleri hakkında bilgilendirilmeli ve diş macunu, diş ipi, dil temizleyici ve gargaraların kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.

TEŞEKKÜR

Prof. Dr. İsmet DOĞAN' a çalışmamızın istatistiksel metot ve analiz konusundaki yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Abdulkareem AA, Abdulbaqi HR, Alshami ML, Al-Rawi NH. Oral health awareness, attitude towards dental treatment, fear of infection and economic impact during COVID-19 pandemic in the Middle East. *Int J Dent Hyg.* 2021;19(3):295-304.
2. Célia-Regina-Maio Pinzan-Vercelino K, Freitas M-S, Valquiria-Mendes-Pereira Girão D-d, et al. Does the use of face masks during the covid-19 pandemic impact on oral hygiene habits, oral conditions, reasons to seek dental care and esthetic concerns? *J Clin Exp Dent.* 2021;13(4):e369.
3. Cai W, Marouf N, Said KN, Tamimi F. Nature of the interplay between periodontal diseases and COVID-19. *Front Dent Med.* 2021;2:735126.
4. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses.* 2020;143:109907.
5. Manzalawi R, Alhmamey K, Abdelrasoul M. Gingival bleeding associated with COVID-19 infection. *Clinical case reports.* 2021;9(1):294-7.
6. Sampson V, Kamona N, Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? *Br Dent J* 2020;228(12):971-5.

7. Imai K, Tanaka H. SARS-CoV-2 Infection and Significance of Oral Health Management in the Era of "the New Normal with COVID-19". *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6527.
8. Coke CJ, Davison B, Fields N, et al. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *J Clin Med.* 2021;10(1):156.
9. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect health-care workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD013627.
10. Tsai CL, Wu PC. Possible beneficial role of throat gargling in the coronavirus disease pandemic. *Public health.* 2020;185:45-6.
11. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med.* 2021;17(1):16.
12. Marouf N, Cai WJ, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2021;48(4):483-91.
13. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8.
14. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-74.
15. González-Olmo MJ, Delgado-Ramos B, Ruiz-Guillén A, Romero-Maroto M, Carrillo-Díaz M. Oral hygiene habits and possible transmission of COVID-19 among cohabitants. *J BMC oral health.* 2020;20(1):1-7.
16. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral immunology.* 2021;34(5):330-5.
17. Chopra A, Sivaraman K, Radhakrishnan R, Balakrishnan D, Narayana A. Can povidone iodine gargle/mouth-rinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. *Jpn Dent Sci Rev.* 2021;57:39-45.
18. Panta P, Chatti K, Andhavarapu A. Do saline water gargling and nasal irrigation confer protection against COVID-19? *Explore (NY).* 2021;17(2):127-9.
19. Tiong V, Hassandarvish P, Abu Bakar S, et al. The effectiveness of various gargle formulations and salt water against SARS-CoV-2. *Sci Rep-Uk.* 2021;11(1):1-7.
20. Baxter AL, Schwartz KR, Johnson RW, et al. Rapid initiation of nasal saline irrigation to reduce severity in high-risk COVID+ outpatients. *Ear, nose, & throat journal.* 2022:1455613221123737.
21. Carrouel F, Goncalves LS, Conte MP, et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *J Dent Res.* 2021;100(2):124-32.
22. Machado RRG, Glaser T, Araujo DB, et al. Hypertonic saline solution inhibits SARS-CoV-2 in vitro assay. *bioRxiv.* 2020.
23. Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, et al. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: a randomized trial. *Am J Prev Med.* 2005;29(4):302-7.
24. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
25. Goswami M, Grewal M, Garg A. Attitude and practices of parents toward their children's oral health care during COVID-19 pandemic. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2021;39(1):22.
26. Brondani B, Knorst JK, Tomazoni F, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on behavioural and psychosocial factors related to oral health in adolescents: A cohort study. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(4):539-46.
27. Matsuyama Y, Aida J, Takeuchi K, Koyama S, Tabuchi T. Dental Pain and Worsened Socioeconomic Conditions Due to the COVID-19 Pandemic. *J Dent Res.* 2021;100(6):591-8.
28. Trohel G, Bertaud-Gounot V, Soler M, Chauvin P, Grimaud O. Socio-Economic Determinants of the Need for Dental Care in Adults. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158842.
29. Piovesan C, Antunes JL, Guedes RS, Ardenghi TM. Influence of self-perceived oral health and socioeconomic predictors on the utilization of dental care services by schoolchildren. *Brazilian oral research.* 2011;25(2):143-9.
30. Lipsky MS, Su S, Crespo CJ, Hung M. Men and Oral Health: A Review of Sex and Gender Differences. *Am J Mens Health.* 2021;15(3):15579883211016361.

8-12 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA YEME DAVRANIŞI, BESLENME ÖZYETERLİLİĞİ, EBEVEYNLERİN ÇOCUKLARIN BESLENME TARZI ÜZERİNE ETKİSİ İLE SAĞLIK VE YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN EATING BEHAVIOR, NUTRITIONAL SELF-EFFICIENCY, EFFECT OF PARENTS ON CHILD'S NUTRITIONAL STYLE WITH HEALTH AND QUALITY OF LIFE IN CHILDREN AGED 8-12 YEARS

Pınar HAMURCU

İstanbul Beykent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada 8 - 12 yaş grubu çocukların yeme davranışı, beslenme özyeterliliği, ebeveynlerin çocukların beslenme tarzı üzerine etkisi ile sağlık ve yaşam kalitesi ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kesitsel, tanımlayıcı tipte olan çalışma, Ataşehir Koleji'nde kayıtlı 79 öğrenci ve ebeveynleriyle yürütülmüştür. Bilgi Formu Öğrenci Sağlık Değerlendirme Anketi (ÖSDA), Çocuk Beslenme Öz-Yeterlik Ölçeği (ÇBÖÖ), Anne-Baba (Ebeveyn) Besleme Tarzı Anketi (EBTA), Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA) ve Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL) çocuklara ve ebeveynlerine yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. Veri analizleri IBM SPSS26® yazılımı ile yapılmıştır.

BULGULAR: Öğrencilerin %50,6'sı erkektir. Neyzi standartları Beden Kütle İndeksi (BKİ) sınıflamasına göre çocukların %50,6'sı kiloludur. Çocukların cinsiyetine göre ÇBBÖ hariç tüm ölçek puanlarında, okunulan sınıf düzeyine göre ÖSDA ve Kid-Kindl puanlarında ve çocukların BKİ'sine göre ÖSDA puanlarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca, çocukların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları arttıkça; sağlık değerlendirmelerinde %50,2'lik, sağlıklı yeme davranışlarında %57,8'lik ve ebeveynlerinin sağlıklı beslenme tarzında %54,7'lik puan artışlarıyla anlamlı ilişkileri ortaya konulmuştur ($p=0,000$). Ebeveynlerin sağlıklı beslenme tarzı puanları arttıkça; çocukların sağlıklı yeme davranışı puanları %66,3 ve sağlık değerlendirme puanları %44,5 artmaktadır ($p=0,000$). Çocukların sağlık değerlendirme puanları arttıkça da, sağlıklı yeme davranışları puanlarında %42,8 artmaktadır ($p=0,000$).

SONUÇ: Ebeveynlerin beslenme alışkanlıkları ve bilgi düzeyleri, çocukların yeme davranışları gelişiminde önemli bir pay sahibidir. Bu nedenle, sağlıklı alışkanlıkların hayata geçirilmesi ve sağlıklı yaşam biçimlerinin uygulanabilmesi için, sağlık ve beslenme konuları tüm ilköğretim öğrencilerine ve ebeveynlerine çeşitli eğitimlerle aktarılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Çocuk sağlığı, Çocukluk çağı beslenme ve yeme bozuklukları, Ebeveyn-çocuk ilişkileri, Beslenme davranışı, Yaşam kalitesi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to examine the relationship between 8 - 12 age group children's eating behavior, nutritional self-efficacy, the effect of parents on children's nutrition style, and health and quality of life.

MATERIAL AND METHODS: This cross-sectional, descriptive study was conducted with 79 students and their parents, at Ataşehir College. Information Form, Student Health Assessment Questionnaire (SHAQ), Healthy Eating Self-Efficacy for Children Scale (HESCS), Parent's Feeding Style Questionnaire (PFSQ), Children's Eating Behavior Questionnaire (CEBQ), Generic Health-Related Quality of Life Questionnaire for Children (Kid-KINDL) were administered to children and their parents by face-to-face interview method. IBM SPSS26® software was used in the analysis of the obtained data.

RESULTS: In this study, 50.6% of the participants were boys. According to Neyzi standards Body Mass Index (BMI) classification 50.6% were overweight. Significant differences were found in scores of all scales except HESCS according to the, children's gender, in SHAQ and Kid-Kindl scores according to, children's enrolled class levels, in SHAQ scores according to children's grades ($p<0.05$). It was found that, as children's health-related quality of life scores increased, a 50.2% in children's health assessments, a 57.8% in children's healthy eating behaviors and a 54.7% in parents' healthy eating style scores were also increased statistically significant ($p=0.000$). With parents' healthy eating style scores increased, a 66.3% increase in children's healthy eating behaviors scores and a 44.5% increase in children's health assessments scores were found ($p=0.000$). As children's health-related quality of life scores increased, a 42.8% in children's healthy eating behaviors scores was increased ($p=0.000$).

CONCLUSIONS: Parents' nutritional habits and knowledge levels have an important role in the development of children's eating behaviors. For this reason, health and nutrition issues should be conveyed to all primary school students and their parents through various trainings in order to implement healthy habits and practice healthy lifestyles.

KEYWORDS: Child health, Feeding and eating disorders of childhood, Parent-child relations, Feeding behavior, Quality of life.

Geliş Tarihi / Received: 18.11.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 06.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Pınar HAMURCU

İstanbul Beykent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

E-mail: pinarham@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-7569-6984

Etik Kurul / Ethical Committee: Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu (29.01.2021/106).

GİRİŞ

Yaşamın belki de en temel gereksinimi olan beslenme için, yemek yemek; yeme davranışı için de iştah gereklidir. İştah, bir besinin zevk ile arzu edilerek yenilmesini (1); iştahsızlık ise, besin seçme, yeni bir besin yememe, az yeme, oldukça yavaş yeme, abur-cuburları yemek yerine yeme veya içecekleri yemek yeme yerine tercih etme şeklinde yeme davranışlarını kapsar (2). İştahsızlık nedeniyle, dengesiz ve yetersiz beslenme, çocukluk döneminde hızlı gelişen zihinsel, fiziksel, bilişsel işlevlerin yanı sıra öğrenme yeteneği ve akademik başarıyı negatif etkilemektedir (3). Diğer taraftan, vitamin/mineral yetersizlikleri, malnutrisyon, bağışıklığın azalmasına bağlı hastalıkların geç iyileşmesi, akut/kronik ishaller, kalp ve damar hastalıkları, bazı sindirim sistemi ve solunum yolu hastalıkları ortaya çıkabilir (4). Yeme davranışının diğer bir boyutu da, kısa zaman dilimlerinde fazla miktarda besin tüketilmesi olarak tanımlanan ve iştah fazlalığı ile ilişkili aşırı yemedir. Aşırı beslenme ise, çocukluk dönemlerinde tohumları ekilen obezite, insulin direnci gelişimi, tip 2 diyabet, bazı kalp-damar hastalıkları beraberinde metabolik sendrom gelişimine yol açabilir (5).

Çocuklarda yeme davranışı bozukluklarının gelişmesinde, çocukların gösterdikleri yeme davranışları ve ebeveynlerin çocuklarını besleme tarzları etkin rol oynamaktadır (6). Ev hayatını çevreleyen ailenin, çocuğun yaşamı boyunca devam edecek davranışlarının oluşmasındaki rolü nedeniyle, ebeveynlerin beslenme alışkanlıkları ve beslenme stratejileri, çocuğun yeme davranışının ve yiyecek seçimlerinin en baskın belirleyicileridir. (7). Beslenme eğitimi ve yemek planlama, yemek pişirme becerisi geliştirme gibi faaliyetlerin sürdüğü aynı zamanda ekran süresini azaltmaya odaklanan topluluklarda çocuklarda sağlıklı yeme davranışlarının geliştiği gösterilmiştir (8). Başka bir çalışmada, ebeveynlerin fazla kilolu olan çocuklarını normal kiloda algıladıkları zaman, çocukların fazla miktarda yemek yemelerine engel olmadıkları, hatta daha fazla yemeleri konusunda cesaretlendirildikleri, diğer taraftan ebeveynlerin fazla kilolu çocuklarının fazla kilolu olarak algıladıkları zaman ise sağlıksız yiyecekler ve abur cubur tüketmelerine tolerans göstermedikleri saptanmıştır (9). Yeme davranışı bireyin sosyodemografik özelliklerinden, o anki duygu durumundan, önceki

deneyimlerinden, iştahından, beden algısından, şişmanlık/zayıflık eğiliminden, hormonlarından, genetiğinden; bir halka dışarıda da çevresel etmenlerden, medyadan, dini/kültürel inanışlardan etkilenmesinin (10) yanında, beslenme davranışı gelişimini ve besin seçimini etkileyen bir başka faktör de çocuğun özyeterlilik seviyesidir. Özyeterlilik; kişi zor bir durumla karşılaştığında, bu konu ile baş edip/edemeyeceğine dair gerekli becerileri, geçmiş tecrübelerini gözden geçirerek, kendisi hakkında yargısı ve kendisine duyduğu inanç ile güdülemesi olarak tanımlanabilir (11).

Yeme davranışı bozuklukları sonucu ortaya çıkabilecek sorunlar ilk olarak bireylerin sağlığını ve yaşam kalitesini etkileyecektir. Özellikle, kişiliğin temellerinin atıldığı okul çağındaki çocuklarının sağlıklı beslenme ve hayat kalitesi alışkanlıkları, aynı zamanda toplum sağlığı açısından da önem teşkil etmektedir. Bu çalışmada 8- 12 yaş grubu çocukların yeme davranışı, beslenme özyeterliliği, ebeveynlerin çocukların beslenme tarzı üzerine etkisi ile sağlık ve yaşam kalitesi ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel, tanımlayıcı tipteki araştırmanın evrenini, 2020 - 2021 eğitim-öğretim yılında Ataşehir Koleji'nde kayıtlı, 8 - 12 yaş grubu 120 öğrenci ve ebeveynleri; örneklemini ise, çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve bilgileri eksiksiz tamamlayan 79 öğrenci ve ebeveynleri oluşturmuştur. Araştırma verileri Nisan - Mayıs 2021 tarihlerinde Bilgi Formu (çocukların cinsiyeti, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve kayıtlı oldukları sınıfı sorgulayan 4 soru), Öğrenci Sağlık Değerlendirme Anketi (ÖSDA), Çocuk Beslenme Öz-Yeterlilik Ölçeği (ÇBÖÖ), Anne-Baba (Ebeveyn) Besleme Tarzı Anketi (EBTA), Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA) ve Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL)'nin çocuklara ve ebeveynlerine birlikte anketör tarafından yüzyüze görüşme yöntemiyle uygulanmasıyla elde edilmiştir. Beden Kütle İndeksi (BKİ) hesaplamasında [vücut ağırlığı (kg) / boy (m)²] formülü kullanılmış ve Neyzi standartlarına göre (zayıf < 5. persentil; normal 5.-85. persentiller arası; kilolu: 85.-95. persentiller arası; şişman (obez) ≥ 95. persentil) değerlendirilmiştir (12). Bu kapsamda, çalışmada %49,4'ü kız ve %50,6'sı erkek olmak üzere 79

çocuk ve ebeveynleri katılmıştır. Neyzi standartları BKİ sınıflamasına göre çocukların %20,3'ü zayıf, %29,1'i normal vücut ağırlığında ve %50,6'sı kiloludur ve BKİ ortalamaları ise $19,20 \pm 4,48$ kg/m^2 'dir. Çalışmada, 2., 3. ve 4. sınıfta okuyan 33 çocuk "<5. Sınıf", 5., 6. ve 7. Sınıfta okuyan 46 çocuk ise "≥5. Sınıf" olarak gruplanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Öğrenci Sağlık Değerlendirme Anketi (ÖSDA): İlkokul öğrencilerinde fiziksel aktivite, beslenme tutumu, yiyecek seçimi davranışını izleme ve ölçmek amacıyla 2003 yılında Texas-Houston Üniversitesi, ABD Tarım Bakanlığı ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi araştırmacılarınca geliştirilen 54 soruluk "School Physical Activity and Nutrition (SPAN)" ölçeği, 2013 yılında King tarafından 33 soruluk versiyonuna uyarlanmıştır. Küçük-Yetgin tarafından 2017 yılında Türkçe'ye çevrilen ÖSDA soruların anlaşılabilirliğini sağlamak için besin ve fiziksel aktivite resimlerini de sunan 33 soru, 4 boyut (Beslenme Alışkanlığı, 24 Saatlik Yiyecek Seçimi Davranışı, Fiziksel Aktivite Davranışı, Bireysel Düşünceler) ve 5 sayfadan meydana gelmektedir. Buna ek olarak, ölçekteki maddelerin anketin içeriğindeki bazı soruların kombinlenmesiyle sağlanan "Bileşik Puanlar", çocukların "24 saatlik süt ve et ürünleri, taze meyve ve sebze ve şeker, yağ tüketimleri ile ekran zamanı ve fiziksel aktivite durumları" na dair veri sağlamaktadır (13). Küçük-Yetgin'in çalışmasında ÖSDA'nın Cronbach's Alpha katsayısı 0,691, bu araştırmada ise 0,779 bulunmuştur.

Çocuk Beslenme Öz-Yeterlik Ölçeği (ÇBÖÖ): Amerika halkı için geliştirilen "Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health-CATCH" ve "Health Behavior Questionnaire-HBQ" ölçeklerinden türetilen ölçeğin Türkçe uyarlaması Öztürk tarafından 2010 yılında yapılmıştır. Maddelerde bulunan besinler çocukluk döneminde sıkça tüketilen besinler (yağ ve tuz içerikli çeşitli yiyecekler gibi) arasından seçilmiştir. Çocukların "yağlı ve tuzlu besin" alternatiflerine karşın, "daha az yağlı ve tuzlu besinleri" tercih etmelerini sağlayan özgüveni değerlendiren ÇBÖÖ, 15 maddeden oluşan, 3'lü likert tipi bir ölçektir. Ölçekten alınan yüksek puan, beslenme özyeterlik düzeyinin de yüksek olduğunu belirtmektedir. ÇBÖÖ'nün Cronbach's Alpha değeri 0,70'tir (14). Bu çalışmada ise ÇBÖÖ güvenilirlik katsayısı 0,864 olarak bulunmuştur.

Anne-Baba (Ebeveyn) Besleme Tarzı Anketi (EBTA): Wardle ve ark. tarafından 2002 yılında geliştirilen "Parent's Feeding Style Questionary", Özçetin ve ark. tarafından 2010 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır. Ebeveyn tarafından yanıtlanan, 27 madde ve 5 alt boyuttan oluşan (Cesaretlendirici Besleme Davranışı, Sıkı Kontrollü Besleme Davranışı, Duygusal Besleme Davranışı, Toleranslı Kontrollü Besleme Davranışı ve Yardımcı Besleme Davranışı) EBTA 5'li likert tipi bir ölçektir. EBTA'nın Cronbach's Alpha değeri 0,69'dur (15). Bu çalışmada ise EBTA güvenilirlik katsayısı 0,770 olarak bulunmuştur.

Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA): Wardle ve ark. tarafından 2001 yılında geliştirilmiş ve Yılmaz ve ark. tarafından 2011 yılında Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ebeveyn tarafından yanıtlanan, 35 madde ve 8 alt boyuttan (Yemek Seçiciliği, Duygusal Aşırı Yeme, Gıda Heveslisi, İçme Tutkusu, Duygusal Az Yeme, Gıdadan Keyif Alma, Yavaş Yeme, Tokluk Heveslisi) oluşan 5'li likert tipli bir ölçektir. Alt boyutların çok yönlü olması, çocuklarda iştahsızlık veya obezite eğilimini belirlemeyi ve yeme bozukluğu bulguları (aşırı iştah/iştahsızlık) meydana gelmeden önce gerekli izlemi yapılarak hastalık gelişiminin önlenmesini sağlayabilir. Orijinal çalışmada ÇYDA'nın Cronbach's Alpha değeri 0,69'tur (9). Bu çalışmada ise ÇYDA güvenilirlik katsayısı 0,89 olarak bulunmuştur.

Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL): Varni ve ark. tarafından yaklaşık 15 senelik araştırmalar nihayetinde 1999 yılında geliştirilen "Pediatric Quality of Life Questionnaire-PedsQL" 2-18 yaş grubunda genel sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Dört farklı yaş grubu için (2-4 yaş, 5-7 yaş, 8-12 yaş ve 13-18 yaş grupları) hazırlanmış olan ölçeğin, 8-12 yaş arası çocuklar için olan sürümü Kid-KINDL'in uyarlama çalışması 2008 yılında Eser ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçek 24 madde, 6 alt boyuttan (Okul, Arkadaş, Aile, Duygusal İyilik, Bedensel İyilik, Öz Saygı) oluşan, 5'li likert tiplidir. Kid-KINDL'in hem ebeveyn, hem de çocuk formu bulunmaktadır. Kid-KINDL'den alınan yüksek puan, yüksek sağlıkla ilgili yaşam kalitesi olarak değerlendirilmektedir (16). Bu araştırmada ebeveyn formu anne/baba tarafından, çocuk formu ise araştırmaya katılan çocuk tarafından doldurulmuştur.

Uyarlama çalışmasında Kid-KINDL'in Cronbach's Alpha katsayısı 0,78 şeklinde bildirilmiştir. Bu çalışmada ise Kid-KINDL Cronbach's Alpha katsayısı 0,833 bulunmuştur.

Etik Kurul

Çalışma için, "Üsküdar Üniversitesi - Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu"ndan Ocak 2021-106 sayı ve 29.01.2021 tarihli onay ve İstanbul Valiliği, İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden E-59090411-20-24143762 sayı ve 13.04.2021 tarihli izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Numerik verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı "Shapiro-Wilk Testi" ile değerlendirilmiş ve tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. Varyansların homojen olup olmadığı "Levene Testi" ile incelenmiştir. "Bağımsız Örneklem T Testi"nden bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında faydalanılmıştır. Ölçekler arası korelasyonlar "Pearson Momentler Çapımı Korelasyon Katsayısı" ile incelenmiştir. Kullanılan ölçeklerin iç tutarlılıkları "Cronbach's Alpha Katsayısı" ile belirlenmiştir. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS v26 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Öğrencilerin ÖSDA toplam, alt boyut ve bileşik puanlarının; ÇBÖÖ toplam puanının; EBTA toplam ve alt boyut puanlarının; ÇYDA toplam ve alt boyut puanlarının; Kid-KINDL çocuk ve ebeveyn değerlendirmesi toplam ve alt boyut puanlarının tanımlayıcı istatistikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: Çalışmada kullanılan veri toplama araçlarının özet istatistikleri

| Kullanılan Ölçekler | Minimum | Maksimum | Ort. | Std. Sapma |
|-------------------------------------|---------|----------|--------|------------|
| ÖSDA Toplam | 62,00 | 125,00 | 102,33 | 14,16 |
| Beslenme Alışkanlığı | 11,00 | 22,00 | 16,11 | 2,35 |
| 24 Saatlik Yiyecek Seçimi Davranışı | 20,00 | 73,00 | 51,94 | 10,96 |
| Fiziksel Aktivite Davranışı | 9,00 | 25,00 | 19,24 | 4,25 |
| Bireysel Düşünceler | 7,00 | 23,00 | 15,04 | 4,03 |
| ÖSDA Bileşik Puanları | | | | |
| Et Tüketimi | 3,00 | 10,00 | 6,37 | 1,45 |
| Süt Ürünleri Tüketimi | 3,00 | 15,00 | 9,91 | 3,41 |
| Sebzeye ve Meyveye Tüketimi | 3,00 | 14,00 | 8,94 | 2,68 |
| Yağ Tüketimi | 9,00 | 33,00 | 21,51 | 5,18 |
| Şeker Tüketimi | 3,00 | 14,00 | 8,80 | 2,61 |
| Ekranda Geçirilen Zaman | 4,00 | 11,00 | 8,18 | 1,95 |
| Fiziksel Aktivite Zamanı | 2,00 | 10,00 | 6,53 | 1,93 |
| ÇBÖÖ Toplam | -14,00 | 14,00 | 2,27 | 6,16 |
| EBTA Toplam | 26,00 | 109,00 | 71,47 | 12,76 |
| Duyusal Beslenme | 5,00 | 22,00 | 14,11 | 2,85 |
| Yardımcı Beslenme | 4,00 | 16,00 | 8,96 | 2,63 |
| Yemeye Teşvik Beslenme | 8,00 | 35,00 | 25,47 | 4,71 |
| Sıkı Kontrolü Beslenme | 4,00 | 17,00 | 11,39 | 2,48 |
| Toleranslı Kontrolü Beslenme | 5,00 | 22,00 | 11,53 | 3,60 |
| ÇYDA Toplam | 35,00 | 127,00 | 92,44 | 17,60 |
| Gıda Hevesliliği | 5,00 | 24,00 | 11,08 | 4,45 |
| Duyusal Açık Yeme | 4,00 | 17,00 | 8,06 | 3,49 |
| Gıdadan Keyif Alma | 5,00 | 24,00 | 16,27 | 4,28 |
| İçme Tutsusu | 3,00 | 14,00 | 6,39 | 2,65 |
| Tokluk Hevesliliği | 7,00 | 29,00 | 20,86 | 4,51 |
| Yavaş Yeme | 4,00 | 18,00 | 9,89 | 3,41 |
| Duyusal Açık Yeme | 4,00 | 18,00 | 11,77 | 4,25 |
| Yemek Seçiciliği | 3,00 | 14,00 | 8,13 | 2,83 |
| Kid-KINDL - Ebeveyn Toplam | 85,00 | 167,00 | 105,52 | 12,64 |
| Bedensel İyilik | 4,00 | 13,00 | 8,80 | 2,12 |
| Duyusal İyilik | 4,00 | 16,00 | 9,57 | 2,19 |
| Öz Saygı | 4,00 | 18,00 | 12,51 | 2,78 |
| Aile | 4,00 | 17,00 | 11,94 | 2,27 |
| Arkadaş | 4,00 | 17,00 | 12,16 | 3,21 |
| Okul | 6,00 | 19,00 | 12,67 | 2,56 |
| Kid-KINDL - Çocuk Toplam | 24,00 | 87,00 | 70,35 | 11,05 |
| Bedensel İyilik | 4,00 | 13,00 | 9,30 | 2,19 |
| Duyusal İyilik | 4,00 | 16,00 | 10,86 | 2,40 |
| Öz Saygı | 4,00 | 19,00 | 12,48 | 3,12 |
| Aile | 4,00 | 17,00 | 12,65 | 2,27 |
| Arkadaş | 4,00 | 17,00 | 12,14 | 2,64 |
| Okul | 4,00 | 20,00 | 12,92 | 3,10 |

* ÖSDA: Öğrenci Sağlık Değerlendirme Anketi, ÇBÖÖ: Çocuk Beslenme Öz-Yeterlilik Ölçeği, EBTA: Ebeveyn Beslenme Tarzı Anketi, ÇYDA: Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi, Kid-KINDL: Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği

ÖSDA "24 Saatlik Yiyecek Seçimi Davranışı" (p=0,020) ve "Fiziksel Aktivite Davranışı" (p=0,047) alt boyut puanlarında ve "Sebzeye ve Meyve Tüketimi" (p=0,025) ve "Şeker Tüketimi" (p=0,046) bileşik puanlarında, erkek öğrencilerin puan ortalamaları, kız öğrencilerle karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı yüksek saptanmıştır. ÖSDA "Beslenme Alışkanlığı" (p=0,000) ve "Bireysel Düşünceler" (p=0,000) alt faktör puanlarında ve "Ekranda Geçirilen Zaman" (p=0,025) bileşik puanlarında 5. Sınıf ve üstünde olan çocukların puan ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir. ÖSDA toplam puan, alt boyut ve bileşik puanları ile çocukların BKİ'si arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. ÇBBÖ değerlendirmesine göre, çocukların özyeterlilikleri ile cinsiyetleri, okudukları sınıf ve BKİ'leri arasında anlamlı bir fark/ilişki saptanmamıştır.

EBTA "Yemeye Teşvik Beslenme" (p=0,032) ve "Sıkı Kontrollü Beslenme" (p=0,033) alt boyutlarında erkek çocuk ebeveynlerinin puan ortalamaları, kız çocuk ebeveynleriyle karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı yüksektir. EBTA ve alt boyutları ile çocukların okudukları sınıf ve BKİ'leri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark/ilişki bulunmamıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2: Çalışmada kullanılan veri toplama araçlarının çocukların cinsiyet ile okunulan sınıf karşılaştırmaları ve BKİ korelasyonları

| | Cinsiyet | | t | Sınıf | | t | BKİ |
|-------------------------------------|---------------|----------------|---------------------|------------------|-------------------|---------------------|----------|
| | Kız (n=39) | Erkek (n=40) | | <5. Sınıf (n=33) | ≥ 5. Sınıf (n=46) | | |
| ÖSDA Toplam | 99,23 ± 15,07 | 105,35 ± 12,68 | t=1,955 p=0,054 | 99,48 ± 12,36 | 104,37 ± 15,12 | t=1,525 p=0,131 | r=0,055 |
| Beslenme Alışkanlığı | 16,49 ± 2,58 | 15,75 ± 2,07 | t=1,401 p=0,165 | 14,30 ± 1,33 | 17,41 ± 2,05 | t=8,158 p=0,000 | r=-0,108 |
| 24 Saatlik Yiyecek Seçimi Davranışı | 49,03 ± 12,22 | 54,78 ± 8,84 | t=2,391 p=0,020* | 52,12 ± 10,01 | 51,8 ± 11,7 | t=0,0126 p=0,900 | r=0,048 |
| Fiziksel Aktivite Davranışı | 18,28 ± 4,43 | 20,18 ± 3,89 | t=2,020 p=0,047* | 19,82 ± 3,95 | 18,83 ± 4,44 | t=1,024 p=0,312 | r=0,087 |
| Bireysel Düşünceler | 15,44 ± 4,15 | 14,65 ± 3,93 | t=0,865 p=0,390 | 13,24 ± 3,0 | 16,33 ± 4,21 | t=3,803 p=0,000 | r=0,033 |
| ÖSDA Bileşik | | | | | | | |
| Et Tüketimi | 6,28 ± 1,41 | 6,45 ± 1,50 | t=0,512 p=0,610 | 6,30 ± 1,67 | 6,41 ± 1,29 | t=-0,330 p=0,742 | r=-0,147 |
| Süt Ürünleri Tüketimi | 9,44 ± 3,57 | 10,37 ± 3,22 | t=-1,230 p=0,223 | 10,18 ± 3,43 | 9,72 ± 3,41 | t=0,595 p=0,553 | r=-0,074 |
| Sebzeye ve Meyveye Tüketimi | 8,26 ± 2,67 | 9,6 ± 2,54 | t=2,291 p=0,025* | 8,33 ± 2,61 | 9,37 ± 2,67 | t=-1,718 p=0,090 | r=0,155 |
| Yağ Tüketimi | 20,74 ± 5,52 | 22,25 ± 4,78 | t=-1,298 p=0,214 | 21,94 ± 4,83 | 21,2 ± 5,44 | t=0,627 p=0,532 | r=-0,014 |
| Şeker Tüketimi | 8,21 ± 2,67 | 9,38 ± 2,45 | t=2,033 p=0,046* | 9,18 ± 2,84 | 8,52 ± 2,42 | t=1,111 p=0,270 | r=0,013 |
| Ekranda Geçirilen Zaman | 8,15 ± 2,18 | 8,20 ± 1,71 | t=-0,104 p=0,917 | 8,73 ± 1,57 | 7,78 ± 2,11 | t=2,295 p=0,025* | r=0,036 |
| Fiziksel Aktivite Zamanı | 6,18 ± 1,89 | 6,88 ± 1,92 | t=-1,620 p=0,109 | 6,48 ± 1,92 | 6,57 ± 1,95 | t=-0,182 p=0,856 | r=-0,044 |
| ÇBBÖ Toplam | 2,03 ± 6,47 | 2,50 ± 5,92 | t=0,340 p=0,735 | 0,79 ± 5,78 | 3,33 ± 6,28 | t=-1,832 p=0,071 | r=0,119 |
| EBTA Toplam | 69,64 ± 15,21 | 73,25 ± 9,68 | t=-1,254 p=0,214 | 73,79 ± 12,58 | 69,80 ± 12,77 | t=1,376 p=0,173 | r=0,100 |
| Duyusal Beslenme | 13,77 ± 3,17 | 14,45 ± 2,48 | t=-1,064 p=0,291 | 14,61 ± 2,69 | 13,76 ± 2,93 | t=1,307 p=0,195 | r=0,068 |
| Yardımcı Beslenme | 9,03 ± 2,86 | 8,90 ± 2,43 | t=0,211 p=0,834 | 9,46 ± 2,91 | 8,61 ± 2,39 | t=1,417 p=0,160 | r=0,020 |
| Yemeye Teşvik Beslenme | 24,31 ± 5,88 | 26,60 ± 2,84 | t=2,198 p=0,032* | 26,42 ± 4,38 | 24,78 ± 4,87 | t=1,541 p=0,128 | r=0,091 |
| Sıkı Kontrolü Beslenme | 10,80 ± 2,52 | 11,98 ± 2,33 | t=2,166 p=0,033* | 11,55 ± 2,31 | 11,28 ± 2,61 | t=0,463 p=0,645 | r=0,126 |
| Toleranslı Kontrolü Beslenme | 11,74 ± 3,70 | 11,33 ± 3,54 | t=0,514 p=0,609 | 11,76 ± 3,58 | 11,37 ± 3,65 | t=0,470 p=0,640 | r=0,082 |

* ÖSDA: Öğrenci Sağlık Değerlendirme Anketi, ÇBÖÖ: Çocuk Beslenme Öz-Yeterlilik Ölçeği, EBTA: Ebeveyn Beslenme Tarzı Anketi, <5. Sınıf: 2, 3., ve 4. Sınıflar; ≥ 5. Sınıf: 5., 6. ve 7. Sınıflar; BKİ: Beden Kütle İndeksi

ÇYDA "Gıdadan Keyif Alma" alt boyutunda erkek öğrencilerin puan ortalamaları, kız öğrencilerle karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı yüksektir ($p=0,007$). ÇYDA ve alt boyutları ile çocukların okudukları sınıf ve BKİ'leri arasında anlamlı bir fark/korelasyon bulunmamıştır. Kid-KINDL ölçeği ebeveyn değerlendirmesi "Aile" alt boyutu puanlarında, erkek öğrenci ebeveynlerinin puan ortalamaları, kız öğrenci ebeveynleriyle karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı yüksektir ($p=0,025$). Kid-KINDL ölçeği ebeveyn değerlendirmesi ve alt boyutları ile çocukların okudukları sınıf ve BKİ'leri arasında anlamlı bir fark/korelasyon bulunmamıştır. Kid-KINDL ölçeği çocuk değerlendirme "Aile" alt boyutu puanlarında, erkek öğrencilerin puan ortalamaları, kız öğrencilerle karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı yüksektir ($p=0,047$). Kid-KINDL ölçeği çocuk değerlendirme "Duyusal İyilik" alt boyutunda 5. sınıf altında okuyan çocukların puan ortalaması, 5. sınıf ve üzerinde okuyan çocuklarla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı yüksektir ($p=0,010$). Kid-KINDL ölçeği çocuk değerlendirme ile çocukların BKİ'leri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmada kullanılan veri toplama araçlarının çocukların cinsiyet ile okunulan sınıf karşılaştırmaları ve BKİ korelasyonları-devamı

| | Kız (n=39) $\bar{X} \pm SS$ | Cinsiyet Erkek (n=40) $\bar{X} \pm SS$ | t p | <5. Sınıf (n=33) $\bar{X} \pm SS$ | Sınıf ≥ 5. Sınıf (n=46) $\bar{X} \pm SS$ | BKİ | |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|----------------------|---|---|---------------------|------------------|
| | | | | | | t p | $\bar{X} \pm SS$ |
| ÇYDA Toplam | 90,03±18,93 | 94,80±16,09 | t=-1,209 p=0,230 | 95,97±19,39 | 89,91±15,93 | t=1,521 p=0,097 | r=0,296 |
| Gıda Heveslisi | 10,36±3,66 | 11,78±5,05 | t=-1,427 p=0,157 | 11,39±4,54 | 10,85±4,42 | t=0,536 p=0,594 | r=0,172 |
| Duyusal Aşırı Yeme | 7,54±3,07 | 8,57±3,83 | t=-1,329 p=0,188 | 8,24±3,08 | 7,93±3,79 | t=0,384 p=0,702 | r=0,155 |
| Gıdadan Keyif Alma | 14,97±4,47 | 17,52±3,73 | t=-2,755 p=0,007* | 16,70±4,08 | 15,96±4,44 | t=0,756 p=0,452 | r=0,172 |
| İçme Tutkusunu | 5,90±1,98 | 6,87±3,12 | t=-1,101 p=0,270 | 6,76±2,75 | 6,13±2,58 | t=0,303 p=0,761 | r=0,142 |
| Tokluk Heveslisi | 21,18±4,94 | 20,55±4,09 | t=0,618 p=0,539 | 21,82±4,87 | 20,17±4,15 | t=1,614 p=0,111 | r=-0,143 |
| Yavaş Yeme | 10,62±3,34 | 9,17±3,37 | t=1,910 p=0,060 | 10,27±3,46 | 9,61±3,38 | t=0,853 p=0,402 | r=-0,054 |
| Duyusal Az Yeme | 11,38±4,55 | 12,15±3,95 | t=-0,799 p=0,427 | 12,24±4,34 | 11,43±4,19 | t=0,932 p=0,353 | r=0,036 |
| Yemek Seçiciliği | 8,08±2,79 | 8,17±2,90 | t=-0,153 p=0,879 | 8,55±2,85 | 7,83±2,81 | t=1,116 p=0,268 | r=0,043 |
| Kid-KINDL Ebeveyn Toplam | 66,82±11,35 | 68,45±9,72 | t=-0,686 p=0,495 | 67,73±11,22 | 67,59±10,11 | t=0,056 p=0,954 | r=0,066 |
| Bedensel İyilik | 8,95±2,15 | 8,65±2,11 | t=0,624 p=0,535 | 9,21±1,83 | 8,50±2,28 | t=1,537 p=0,128 | r=0,008 |
| Duyusal İyilik | 9,72±2,13 | 9,43±2,28 | t=0,591 p=0,556 | 9,73±2,20 | 9,46±2,21 | t=0,539 p=0,592 | r=0,155 |
| Öz Saygı | 12,10±3,04 | 12,90±2,48 | t=-1,279 p=0,205 | 12,12±2,92 | 12,78±2,67 | t=-1,043 p=0,300 | r=0,035 |
| Aile | 11,36±2,52 | 12,50±1,85 | t=-2,289 p=0,025* | 11,85±2,71 | 12,0±1,92 | t=-0,291 p=0,772 | r=0,120 |
| Arkadaş | 12,36±2,79 | 11,98±3,61 | t=0,529 p=0,599 | 12,21±2,69 | 12,13±3,57 | t=0,110 p=0,912 | r=-0,053 |
| Okul | 12,33±2,69 | 13,0±2,41 | t=-1,162 p=0,249 | 12,61±2,46 | 12,72±2,65 | t=-0,190 p=0,850 | r=0,055 |
| Kid-KINDL Çocuk Toplam | 69,10±13,74 | 71,58±7,57 | t=-0,994 p=0,323 | 72,30±11,09 | 68,96±10,93 | t=1,334 p=0,186 | r=-0,043 |
| Bedensel İyilik | 9,44±2,40 | 9,18±1,97 | t=0,527 p=0,600 | 9,52±2,29 | 9,15±2,12 | t=0,726 p=0,470 | r=0,028 |
| Duyusal İyilik | 10,90±2,57 | 10,83±2,24 | t=0,134 p=0,894 | 11,67±2,45 | 10,28±2,21 | t=2,627 p=0,010* | r=0,032 |
| Öz Saygı | 12,28±3,55 | 12,68±2,65 | t=-0,558 p=0,579 | 12,64±2,77 | 12,37±3,37 | t=0,373 p=0,710 | r=0,010 |
| Aile | 12,13±2,73 | 13,15±1,59 | t=-0,279 p=0,781 | 13,03±2,22 | 12,37±2,29 | t=1,281 p=0,204 | r=-0,041 |
| Arkadaş | 11,77±2,99 | 12,50±2,24 | t=-1,232 p=0,222 | 12,18±2,14 | 12,11±2,98 | t=0,120 p=0,904 | r=0,032 |
| Okul | 12,59±3,21 | 13,25±2,99 | t=-0,946 p=0,347 | 13,27±3,05 | 12,67±3,14 | t=0,845 p=0,401 | r=-0,166 |

* ÇYDA: Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi, Kid-KINDL: Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği; <5. Sınıf: 2, 3. ve 4. Sınıflar; ≥ 5. Sınıf: 5., 6. ve 7. Sınıflar; BKİ: Beden Kütle İndeksi
t= Bağımsız Örneklem T Testi, r: Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı

ÖSDA ile EBTA puanları arasında pozitif, orta düzeyde, anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,445$, $p=0,000$). Yani ÖSDA puanı arttıkça, EBTA puanında %44,5'lik artış olmaktadır. ÖSDA ile ÇYDA

puanları arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,428$, $p=0,000$). Yani ÖSDA puanı arttıkça, ÇYDA puanında %42,8'lik artış olmaktadır. ÖSDA ile Kid-KINDL puanları arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,505$, $p=0,000$). Yani ÖSDA puanı arttıkça, Kid-KINDL puanında %50,5'lik artış olmaktadır. EBTA ile ÇYDA puanları arasında pozitif, yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,663$, $p=0,000$). Yani EBTA puanı arttıkça, ÇYDA puanında %66,3'lük artış olmaktadır. EBTA ile Kid-KINDL puanları arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,547$, $p=0,000$). Yani EBTA puanı arttıkça Kid-KINDL puanında %54,7'lik artış olmaktadır. ÇYDA ile Kid-KINDL puanları arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,578$, $p=0,000$). Yani ÇYDA puanı arttıkça Kid-KINDL puanında %57,8'lik artış olmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Veri toplama araçları arasındaki korelasyon katsayıları

| | r | ÖSDA 1 | ÇBÖÖ | EBTA | ÇYDA | Kid-KINDL |
|-----------|---|-----------|-------|--------|--------|-----------|
| ÖSDA | r | | | | | |
| ÇBÖÖ | p | -0,013 | 1 | | | |
| EBTA | r | 0,909 | 0,445 | 1 | | |
| ÇYDA | p | 0,000* | 0,507 | 0,663 | 1 | |
| Kid-KINDL | r | 0,428 | 0,106 | 0,663 | 0,578 | 1 |
| | p | 0,000* | 0,354 | 0,000* | 0,547 | 0,000* |
| | r | 0,505 | 0,069 | 0,547 | 0,578 | 0,578 |
| | p | 0,000* | 0,544 | 0,000* | 0,000* | 0,000* |

ÖSDA: Öğrenci Sağlık Değerlendirme Anketi, ÇBÖÖ: Çocuk Beslenme Öz-Yeterlilik Ölçeği, EBTA: Ebeveyn Beslenme Tarzı Anketi, ÇYDA: Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi, Kid-KINDL: Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği, r: Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı, *;<0,001

TARTIŞMA

Bu çalışmada %49,4'ü kız ve %50,6'sı erkek olmak üzere 79 çocuk ve ebeveynleri katılmıştır. Neyzi standartları BKİ sınıflaması doğrultusunda çocukların %20,3'ü zayıf, %29,1'i normal vücut ağırlığında ve %50,6'sı kilodur ve BKİ ortalamaları ise 19,20±4,48 kg/m²'dir. Çalışmada, 2., 3. ve 4. Sınıfta okuyan 33 çocuk "ilkokul", 5., 6. ve 7. Sınıfta okuyan 46 çocuk ise "ortaokul" olarak gruplanmıştır.

Bu çalışmada, ÖSDA "24 Saatlik Yiyecek Seçimi Davranışı" ve "Fiziksel Aktivite Davranışı" alt boyut puan ortalamaları erkek öğrencilerde istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunurken, "Beslenme Alışkanlığı" ve "Bireysel Düşünceler" alt boyut puan ortalamaları kız öğrencilerde daha yüksek bulunmakla beraber bu fark istatistiki düzeyde anlamlı değildir. ÖSDA'nın tüm bileşik alt boyutlarında (Süt Ürünleri Tüketimi, Et Tüketimi, Meyve ve Sebze Tüketimi, Şeker

Tüketimi, Yağ Tüketimi, Fiziksel Aktivite Zamanı ve Ekranında Geçirilen Zaman) erkek öğrencilerin puan ortalaması, kız öğrencilerden fazla olmasına rağmen, "Sebze ve Meyve Tüketimi" ve "Şeker Tüketimi" bileşik puan ortalamalarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ÖSDA "Beslenme Alışkanlığı" ve "Bireysel Düşünceler" alt boyut puanlarında ve "Ekranında Geçirilen Zaman" bileşik puanlarında 5. Sınıf ve üstünde olan çocukların puan ortalamaları, alt sınıflara kıyasla anlamlı yüksektir. Yapılan bir çalışmada, İstanbul'da 11-17 yaş aralığında 638 ilköğretim öğrencisinin %99,8'inde olumsuz beslenme davranışları saptanmış ve bu çalışmayı destekler şekilde, riskli davranışların erkek öğrencilerde daha fazla olduğu belirtilmiştir (17). Yaşları 7-14 aralığında olan 662 ilköğretim öğrencisiyle Sivas'ta yapılan bir başka çalışmada, öğrencilerin %35,8'inin sağlıksız besinleri tükettikleri, ayrıca bu çalışmayı destekler şekilde, yaş büyüdükçe çocukların beslenme tercihlerinin daha bilinçli hale geldiği belirlenmiştir (18). Romanya'da 7-17 yaş aralığında 251 öğrenciyle yürütülen çalışmada, erkek öğrencilerde atıştırmalık yeme, okula beslenme getirme ve kahvaltı etme alışkanlıklarının, kız öğrencilerle kıyasla, sıklığı daha fazla bulunmuştur. Bu durum, kızların beden imajı ve diyet konusunda daha endişeli olmaları, daha az yiyecek tüketmeleri ve öğünlerden, atıştırmalıklardan daha düşük vücut ağırlığına yönelik eğilimleri nedeniyle feragat etmeleri şeklinde açıklanmıştır (19). Sırbistan'da yaşları 11-14 arasında değişen 5 ila 8. Sınıflarda okuyan 408 öğrenci ile yapılan çalışmada, 7. ve 8. Sınıfta okuyan çocuklarda, alt sınıfta olan öğrencilere kıyasla, "hamurışı ve şekerli/gazlı içecek" tüketiminin yüksek olduğu ve bu çalışmaya benzer şekilde, bilgisayar, tablet veya cep telefonu ile geçirdikleri ekran süresinin çok daha fazla olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, son sınıflarda okuyan çocuklarda obezite riskinin bir göstergesi olarak BKİ'lerde istatistiksel açıdan anlamlı artış saptanmıştır (20). Uzayan ekran süreleri genellikle fast-food, şekerli/gazlı alkol-süz içecekler ve yüksek yağlı atıştırmalıklar gibi tüketici ürünleriyle ilişkilendirilmektedir (21) ve çocukları sağlıksız beslenme davranışı döngüsüne sokmaktadır. Bu davranışların sürekliliği, çocukların diyet yoluyla tükettikleri enerjiden daha azını fiziksel aktiviteyle harcamalarına yol

açarak BKİ'deki artış ile obezite riskinde etkisini açıklayabilir. Bu çalışmada, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da, öğrencilerin BKİ'lerinin, "Ekranında Geçirilen Zaman" ile pozitif, "Fiziksel Aktivite Zamanı" ile negatif korele olması bu durumu desteklemektedir. Sonuçlar şehirlere/ülkelere göre farklılıklar gösterse de, araştırmalar çocukların sağlıksız besinleri daha fazla tükettiğini ve sağlıksız yaşam tarzını daha fazla benimsediklerini işaret ederek, dünya çapında giderek artan soruna dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, çocukların ÇBBÖ puan ortalaması $2,27 \pm 6,16$ olarak saptanmıştır. Benzer yaş gruplarıyla yapılan bir çalışmada da ÇBBÖ puan ortalaması $3,4 \pm 6,03$ puan düzeylerinde bildirilmiştir (22). Özyeterlik puanının yüksek olması sağlık algısı artışı ve davranış değişikliği ile ilişkilendirilmiştir (23). Bu durum, çocukların sağlıklı beslenme davranışlarını bilgi veya tutum düzeyinde uygulayamamaları sonucunda özyeterliliklerinin de düşük olduğu ile açıklanabilir. Çocukların özyeterliliğinin artmasıyla daha sağlıklı besinleri seçebilecekleri düşünülmektedir.

Bu çalışmada, 5. Sınıf ve üzerinde olan öğrencilerin, küçük sınıflara göre özyeterlilik puanının istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da yüksek olması, artan yaşla birlikte sağlıklı beslenme bilgi düzeylerinin artması ve bunun da davranışa aktarılması ile açıklanabilir. Bu doğrultuda, okul beslenme eğitiminin aileyi kapsamasının öğrencinin özyeterliliği geliştirilmesinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (24). Bu doğrultuda, 8-12 yaş aralığında 160 çocuk ve ebeveynlerinin, sağlıklı beslenme (menü planlama, pişirme özellikleri) ve ekran başında geçirilen zamanın sınırlandırıldığı 10 aylık bir girişim programı ile değerlendirildiği bir çalışmada, girişim grubunun porsiyon ayarlamada öz yeterliliği, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (8). Destekler şekilde, randomize kontrollü yapılan bir deneysel çalışmada, davranış değişikliği sağlamak amacıyla uygulanan beslenme eğitiminin, öğrencilerin beslenme özyeterlilik düzeylerini artırdığı saptanmıştır (25). Buradan yola çıkarak, okul müfredatlarına eklenecek sağlıklı beslenme eğitimlerinin, çocukların beslenme özyeterliliğini artırarak sağlıklı besin seçimindeki içsel motivasyonu destekleyici etkin bir girişim olacağı öngörülmektedir.

Bu çalışmada, EBTA "Yemeye Teşvik Beslenme" ve "Sıkı Kontrollü Beslenme" alt boyutlarında erkek çocuk ebeveynlerinin puan ortalamaları, kız çocuk ebeveynlerine nazaran anlamlı yüksek bulunmuştur. Ölçeğin uyarlama çalışmasında çocuğun cinsiyetinin ebeveynin beslenme tarzında anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (15). Bu durum örneklem farklılıklarından kaynaklanmasının yanında, bu çalışmanın örnekleminin, toplumsal ataerkillik eğilimini yansıtarak erkek çocuklarının beslenmesinde ebeveynlerin daha baskın olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan bu çalışmada, çocuğu daha küçük sınıflarda okuyan ebeveynlerin beslenme tarzı tüm alt boyut puanları, çocuğu 5. sınıf ve üzerinde okuyan ebeveynlerden istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Bu durum da yaş olarak küçük çocuklar üzerinde ebeveynlerin beslenme kontrolünün daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Bunlara ek olarak, bu çalışmada EBTA ile çocuğun BKİ'si arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Destekler şekilde, başka bir çalışmada da, ebeveynlerin beslenme tarzı ile çocuğun BKİ'sinin anlamlı bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (26). Diğer taraftan, çocukları yüksek BKİ'ye sahip ebeveynlerin hoşgörülü olma eğiliminde ve çocukları düşük BKİ'ye sahip ebeveynlerin otoriter olma eğiliminde olduğu (27); çocukların BKİ'si fazla olan ebeveynlerin, EBTA "Yardımcı Beslenme" ve "Yemeye Teşvik Beslenme" puanlarının yüksek olduğu (28) bildirilerek, ebeveynlerin beslenme stillerinin çocuğun fazla kilolu olmasıyla ilişkilendirilen çalışmalar da mevcuttur.

Bu çalışmada, ÇYDA "Gıdadan Keyif Alma (GKA)" alt boyutunda erkek öğrencilerin puan ortalamaları anlamlı yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada da çocukların yeme davranışı açısından, cinsiyetler arasında bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (29). Bir çalışmada, obez olan erkeklerde GKA puanı, obez kızlardan anlamlı yüksekken; alt boyut puanlarında normal BKİ'de olan öğrencilerin cinsiyetlerine göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (30). Bu durum tüm besinlere genel bir ilgi duymayı gösteren GKA alt boyutu ve ölçeğin çocuklarda iştahlılık yeme eğilimini gösteren diğer parametrelerde (İçme Tutkusu, Duygusal Aşırı Yeme ve Gıda Haveslisi), istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da, erkeklerin puanının kızlara kıyasla yüksek olma-

sı, kızların zayıf olması gereğine dair toplumsal baskı ve toplumda erkeklerin kilolu olmasının daha kabul edilebilir oluşu ile açıklanabilir. Ayrıca, bu çalışmadaki diğer veriler ile uyumlu olarak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ÇYDA'nın iştah parametrelerinin BKİ ile pozitif korelasyonuna da dikkat çekmektedir. Diğer taraftan bu çalışmada ÇYDA ile öğrencilerin BKİ'leri arasında anlamlı korelasyon bulunmasa da, literatürde ÇYDA parametreleri ile BKİ arasında anlamlı ilişki saptayan (31, 32) çalışmalar mevcuttur. Bunlara ek olarak, literatürde, iştah belirtileri fazla olan ve buna bağlı olarak BKİ'leri artış trendinde olan çocukların ailelerinin, yeme baskısı davranışlarının azalarak, yeme kısıtlaması davranışlarının arttığı; diğer taraftan iştahsızlık belirtileri fazla olan çocukların ebeveynlerinde ise yeme kısıtlaması davranışlarının azalarak, yeme baskısı davranışlarının arttığı bildirilmiştir (33). Tokyo'da 3-6 yaş aralığında çocuğu olan 617 anne ile yapılan çalışmada, annenin yeme baskısı ile çocuğun yemekten daha az keyif aldığı ilişkisi gösterilmiştir (34). BKİ'ye göre zayıf olan, yavaş/az yiyen, iştahsız çocuklar, büyüme ve gelişmelerinden endişe duyulması sebebiyle, ebeveynleri tarafından yemek tüketimlerini teşvik etmek için ödüllendirilebilmekte veya tam tersi cezalandırılabilir. Bu ebeveyn tutumu, çocuklardaki yeme davranışı bozukluklarındaki temel risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada Kid-KINDL ölçeği çocuk değerlendirmesinde alt boyutlarda cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmazken; alt boyutlarında 5. sınıf altında okuyan çocukların puan ortalaması, 5. sınıf ve üzerinde okuyan çocuklara kıyasla yüksek bulunmuştur. Kid-KINDL ölçeği çocuk değerlendirmesi ile çocukların BKİ'leri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde, kız öğrencilerin yaşam kalitesi değerlendirmelerinin yüksek olduğunu bildiren (35), erkek öğrencilerin puanlarının yüksek olduğunu bildiren (36); ayrıca bu çalışmadan farklı olarak BKİ artışının daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu bildiren (37) çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmayı destekler şekilde, yaş arttıkça yaşam kalitesinin azaldığı da bildirilmiştir (38, 39). Bu çalışmada, çocukların sağlıklı yaşam kalitesi puanları arttıkça; çocukların sağlık değerlendirmelerinde %50,2'lik, çocuk-

ların sağlıklı yeme davranışlarında %57,8'lik ve ebeveynlerinin sağlıklı beslenme tarzında %54,7'lik puan artışlarıyla anlamlı ilişkileri ortaya konulmuştur. Ayrıca, ebeveynlerin sağlıklı beslenme tarzı puan artışı ile, çocukların sağlıklı yeme davranışları puanlarında %66,3'lük ve çocukların sağlık değerlendirme puanlarında %44,5'lik anlamlı artış ilişkisi yanı sıra, çocukların sağlık değerlendirme puanlarının artışı ile, çocuklarda sağlıklı yeme davranışları puanlarında %42,8'lik anlamlı artış ilişkisi belirlenmiştir. Destekler şeklinde bir çalışmada, sağlık algısı olumlu olan çocuklarda, beslenme davranışlarındaki olumlu değişiklik gösterilmiştir (40). Diğer taraftan obezitenin bir risk faktörü ya da bir hastalık olduğu algısının, obezite önleme ve yönetim stratejilerine olumlu katkısı gösterilmiş ve sağlık algısı değişiminin davranış değişikliğinde önemli olduğu vurgulanmıştır (41).

Sonuç olarak; okullar sağlıklı yaşam davranışlarının öğrenilmesi, uygulanması, teşvik edilmesi ve geliştirilmesi için destekleyici ortamlar/eğitimler sunsa da, birçok öğrenci bunları takip etme/uygulama eğiliminde değildir. Bu durum, çocukların ebeveynlerinin/akranlarının davranışlarını 'kopyalama' eğiliminde olmaları ile açıklanabilir. Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının hayata geçirilmesi ve sağlıklı yaşam biçimlerinin uygulanabilmesi için, sağlık ve beslenme temel konuları hakkında tüm ilköğretim kademesi öğrencilerine ve ebeveynlerine farkındalık eğitimleri düzenlenmelidir.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın veri toplama aşamasında destek sağlayan Hatice Selin Gündoğdu, Zehra Küçük, Noorhan Ashraf, Ceyda Başaran'a ve çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Sn. Abdullah Çelik'e teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Merdol KT. İştahsız çocuk yönetimi: Diyetisyenlere düşen görevler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2017;45(3):199-203.
2. Çaltepe G. İştahsız çocuk. In: 10. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kongresi, Malatya, 2014.
3. World Health Organization (WHO). Children: Reducing mortality. <https://www.who.int/en/newsroom/factsheets/detail/children-reducing-mortality>, Erişim Tarihi: 2 Haziran 2022.

4. Carrol C. Better academic performance-is nutrition the missing link? *Today's Dietitian*. 2014;16(10):64.
5. Baysal A (Editör). Genel Beslenme. Ankara: Hatipoğlu Yayınları, 2018.
6. Muslu GK, Beytut D, Kahraman A, ve ark. Ebeveyn besleme tarzı ve etkileyen etmenlerin incelenmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2014;49:224-30.
7. Scaglioni S, De-Cosmi V, Ciappolino V, ve ark. Factors influencing children's eating behaviours. *Nutrients*. 2018;10(6):706.
8. Fulkerson JA, Friend S, Horning M, et al. Family home food environment and nutrition-related parent and child personal and behavioral outcomes of the healthy home offerings via the mealtime environment (HOME) plus program: A randomized controlled trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018;118(2):240-51.
9. Yılmaz R, Esmeray H, Erkorkmaz Ü. Çocuklarda yeme davranışı anketinin Türkçe uyarlama çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2011;122:287-94.
10. Özkan N, Bilici S. Yeme davranışında yeni yaklaşımlar: Sezgisel yeme ve yeme farkındalığı. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;3(2):16-24.
11. Yıldırım F, İlhan İ. Genel özyeterlilik ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2010;21(4):301-8.
12. Neyzi O, Günöz H, Furman A, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
13. Küçük-Yetgin M. The student health assessment questionnaire (SHQA): The study of adaptation to Turkish. *International Journal Of Academic Research*. 2017;9(1):47-53.
14. Öztürk M. Çocukların beslenme alışkanlıklarının sağlıklı davranışı etkileşim modeline göre incelenmesi. Doktora Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, 2010.
15. Özçetin M, Yılmaz R, Erkorkmaz Ü, ve ark. Ebeveyn besleme tarzı anketi geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Pediatri Arşivi*. 2010;45(2):24-31.
16. Eser E, Yüksel H, Baydur H, ve ark. Çocuklar için genel amaçlı sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği (Kid-KINDL) Türkçe sürümünün psikometrik özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2008;19(4):409-17.
17. Demirezen E, Coşansu G. Adölesan çağı öğrencilerde beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2005;14(8):174-8.
18. Konca E, Ermiş E, Ermiş A, ve ark. 7-14 yaş öğrencilerin fiziksel aktivite durumları ve beslenme alışkanlıklarının araştırılması. *Social Sciences*. 2019;14(1):105-17.

- 19.** Pantea-Stoian A, Andronache LF, Hainarosie R, et al. Dietary habits and lifestyle in school-aged children from Bucharest, Romania. *Journal of Mind and Medical Sciences*. 2018;5(1):85-92.
- 20.** Milicic D, Drndarski M, Trajkovic J, et al. A matter of health: Evaluation of health habits in pupils in primary school in Serbia. *Journal of Bioscience and Biotechnology*. 2017;6(3):221-5.
- 21.** Utter J, Scragg R, Schaaf D. Associations between television viewing and consumption of commonly advertised foods among New Zealand children and young adolescents. *Pub. Health. Nutr*. 2006;9:606-12.
- 22.** Cangöl SS, Erdoğan S. Psychosocial and behavioral predictors for prevention of obesity among adolescents: A transtheoretical model perspective. *Int J Heal Serv Res Policy*. 2018;3(1):22-32.
- 23.** Contento IR, Randell JS, Basch CE. Review and analysis of evaluation measures used in nutrition education intervention research. *J Nutr Educ Behav*. 2002;34(1):2-25.
- 24.** Bleich SN, Vercammen KA, Zatz LY, et al. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):332-46.
- 25.** Şekerci YG. Zayıf öğrencilere yönelik uygulanan sağlıklı beslenme programının etkisi: Bir randomize kontrollü çalışma. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;12(3):21-30.
- 26.** Sleddens EF, Kremers SP, Stafleu A, et al. Food parenting practices and child dietary behavior. Prospective relations and the moderating role of general parenting. *Appetite*. 2014;79:42-50.
- 27.** Hoerr SL. Associations among parental feeding styles and children's food intake in families with limited incomes. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2009;6(1):1-7.
- 28.** Arlinghaus KR. Authoritative parent feeding style is associated with better child dietary quality at dinner among low-income minority families. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;108(4):730-6.
- 29.** Görgü E. Dikkat eksikliği ve hiperaktivitesi olan çocuklar ile normal gelişim gösteren çocukların yeme davranışlarının karşılaştırılması. *Eğitim ve Bilim*. 2020;42(204):425-41.
- 30.** Özer S, Bozkurt H, Sönmezgöz E, ve ark. Obezite tanılı çocuklarda yeme davranışının değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*. 2014;14(2):66-71.
- 31.** Altunsuyu BS, Çalışkan Z, Kocaöz S. Okul öncesi çocukların yemek yeme davranışları ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;10(3):495-506.
- 32.** Jansen PW, Roza SJ, Jaddoe VW, et al. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based generation R study. *Int J Behav Nutr Phy*. 2012;9:130.
- 33.** Ek A, Sorjonen K, Eli K, et al. Associations between parental concerns about preschoolers weight and eating and parental feeding practices: results from analyses of the Child Eating Behavior Questionnaire, the child feeding questionnaire, and the lifestyle behavior checklist. *PloS One*. 2016;11(1):e0147257.
- 34.** Ainuki T, Akamatsu R. Associations between children's appetite patterns and maternal feeding practices. *Food and Nutrition Sciences*. 2011;2,228-34.
- 35.** Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, et al. Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: Results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;17(1):148-56.
- 36.** Pakpour AH, Che CY, Lin CY, et al. The relationship between children's overweight and quality of life: A comparison of Sizing Me Up, PedsQLand Kid-KINDL. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2019;19(1):49-56.
- 37.** Buttitta MI. Quality of life in overweight and obese children and adolescents: a literature review. *Quality of Life Research*. 2014;23(4):1117-39.
- 38.** Michel G, Bisegger C, Fuhr DC, et al; KIDSCREEN group. Age and gender differences in health-related quality of life of children and adolescents in Europe: a multilevel analysis. *Qual Life Res*. 2009;18(9):1147-1157.
- 39.** Palacio-Vieira JA, Villalonga-Olives E, Valderas JM, et al. Changes in health-related quality of life (HRQoL) in a population-based sample of children and adolescents after 3 years of follow-up. *Qual Life Res*. 2008;17(10):1207-15.
- 40.** Zhang F, Zhao L, Feng X, et al. An investigation on self-rated health of adolescent students and influencing factors from Sichuan, China. *Am J Ther*. 2016;23(5):1143-50.
- 41.** Visscher TLS, Lakerveld J, Olsen N, et al. Perceived health status: is obesity perceived as a risk factor and disease? *Obes Facts*. 2017;10(1):52-60.

ÇOCUK HASTALARDA HENOCH SCHÖNLEIN PURPURASINDA BAŞLANGIÇ KLİNİK BULGULARI İLE BÖBREK TUTULUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN INITIAL CLINICAL FINDINGS AND RENAL INVOLVEMENT OF HENOCH SCHÖNLEIN PURPURA IN PEDIATRIC PATIENTS

Dilek ÇAVUŞOĞLU¹, Ülkü YILDIRIMER², Ali KANIK³, Mehmet HELVACI², Ali Rahmi BAKİLER², Önder YAVAŞCAN⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

⁴İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Henoch-Schönlein purpurası (HSP) non-trombositopenik palpabil purpura, karın ağrısı ve artritten oluşan üç önemli klinik bulgu ile karakterize IgA ilişkili sistemik bir vaskülitir. Böbrek tutulumu genellikle prognozu belirlemektedir. Bu çalışmada HSP tanısı ile izlenen çocukların klinik özelliklerini; cilt, gastrointestinal sistem (GİS), eklem ve böbrek tutulumunun şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: İleriye yönelik kesitsel olarak düzenlenen bu çalışmaya Ocak 2011 - Ocak 2012 tarihleri arasında izlenen 74 çocuk hasta öykü, fizik muayene, laboratuvar ölçümleri, izlemde aldıkları tedavi ve tedaviye alınan cevapla değerlendirildi. Hastaların sistem tutulumları deri, böbrek, GİS ve eklem tutulumu olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Olguların %45,9'u kız, %54,1'i erkek olarak saptandı. İlk bir ayda artrit şiddeti ve böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Başvuru anında karın ağrısı şiddeti ile böbrek tutulumu arasında ve ayrıca altıncı ayda karın ağrısı şiddeti ve böbrek tutulumu şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0,05$). İlk bir ayda karın ağrısının ağrı kesiciye yanıtı ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$).

SONUÇ: Hastalığın başlangıcında ağır eklem ve GİS tutulumu ile başlangıçta GİS tutulumunun ağır olması 1. ve 6. ayda ağır böbrek tutulumu ile ilişkili bulundu. Başlangıçta şiddetli karın ağrısı olan bu nedenle hiç hareket edemeyen, oyundan geri kalan, sürekli yatmayı tercih eden olan ve/veya melena saptanan olgular böbrek tutulumu açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Vaskülit, Böbrek, Çocuk.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Henoch-Schönlein purpura (HSP) is an IgA-associated systemic vasculitis characterized by three important clinical signs of non-thrombocytopenic palpable purpura, abdominal pain, and arthritis. Renal involvement generally determines the prognosis. In this study, it was aimed to determine the relationship between skin, gastrointestinal system (GIS), the severity of joint and renal involvement on the clinical features of children who were followed up with the diagnosis of HSP.

MATERIAL AND METHODS: In this prospective cross-sectional study, 74 pediatric patients followed up between January 2011 and January 2012 were evaluated with their history, physical examination, laboratory measurements, treatment received during follow-up, and response to treatment. System involvement of the patients was classified as skin, renal, GIS, and joint involvement.

RESULTS: It was determined that 45.9% of the cases were female and 54.1% were male. A significant correlation was found between the severity of arthritis and renal involvement in the first month ($p<0.05$). There was a significant correlation between the severity of abdominal pain and renal involvement at the time of admission, and also the severity of abdominal pain and severity of renal involvement at the sixth month ($p<0.05$). A significant correlation was found between the response of abdominal pain to painkillers and renal involvement in the first month ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: Severe joint and GIS involvement at the beginning of the disease and severe GIS involvement at the beginning were found to be associated with severe renal involvement in the first and sixth months. Patients who initially had severe abdominal pain, and therefore could not move at all, fall behind from the game, prefer to lie down continuously, and/or those with melena should be evaluated more carefully in terms of renal involvement.

KEYWORDS: Vasculitis, Kidney, Child.

Geliş Tarihi / Received: 27.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

E-mail: dilekcavusoglu83@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0003-4924-5300, 0000-0002-3281-8611, 0000-0003-3304-0992, 0000-0003-3265-8475,

0000-0001-8234-3071, 0000-0002-3582-5075

Etik Kurul / Ethical Committee: Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (16.01.2013/44/13).

INTRODUCTION

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is known to be the most common vasculitis of childhood with an unknown etiology and involving joints, gastrointestinal system, kidneys, and less frequently other organs, especially the skin (1, 2). It frequently occurs with nonthrombocytopenic purpura, arthritis, arthralgia, abdominal pain, and variable renal involvement (3 - 7). The main factors determining the prognosis are the degree of renal involvement at the beginning, complications in the gastrointestinal system (GIS), and central nervous system (8, 9). One of the difficulties in making decisions about the treatment of children with renal involvement is that the severity of renal involvement cannot be determined and it varies. It typically occurs a month to a few months after the onset of systemic symptoms but is however it is not thought to be related to the severity of the extrarenal involvement.

The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of pediatric patients diagnosed with HSP and to determine the relationship between skin, GIS, the severity of joint involvement, and renal involvement.

MATERIALS AND METHODS

In this prospective cross-sectional study, 74 pediatric patients were observed from 2011 to 2012. The history, physical examination, laboratory measurements, treatment received during the follow-up, and responses to treatment were examined and evaluated. System involvement of the patients was classified as skin, kidney, GIS, and joint involvement. The following classification was used for the severity of the patients' system involvement. The severity of skin involvement; mild: limbs only, and/or gluteal area, severe: defined as a severe necrotizing rash and/or involving the extremities, gluteal area, and chest area. The severity of renal involvement; mild: Isolated hematuria (microscopic \pm macroscopic) and/or proteinuria not causing nephrotic syndrome, severe: defined as an acute nephritic syndrome and/or nephrotic syndrome and/or acute renal injury. The severity of GIS involvement; mild: mild abdominal pain (the child can move freely and does not fall behind from playing) and/or fecal

occult blood (FOB) (\pm), severe: defined as severe abdominal pain (unable to move, play, prefer to lie down all the time), and/or melena (\pm). The severity of joint involvement; mild: mild (can move easily or does not fall behind from playing) joint pain, severe: it was defined as severe joint pain (unable to move, play, prefer to lie down all the time). Evaluation of severe abdominal and joint pains after nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) treatment was evaluated as a response to pain relief therapy. The relationship between extrarenal involvement and severity of findings at the time of diagnosis and the presence and severity of renal involvement in the zeroth, first, sixth and twelfth months were investigated. The treatment received by the subjects participating in the study during their follow-up was recorded.

Ethical Committee

This study was approved by the local ethical committee (Tepecik Training and Research Hospital, date: 16.01.2013 number: 44/13).

Statistical Analysis

In statistical evaluation, comparisons were made with the chi-square test, correlations were made with Pearson's correlation test and significant risk factors were made with multivariate regression analysis. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The study group consisted of 34 (45.9%) female patients and 40 (50.1%) male patients. The median age was 8 years, and the mean duration of hospitalization was 11.17 ± 7.60 days (median 9 days). Renal involvement was detected in 37 (50%) cases, hematuria in 27 (36.5%) cases, hematuria \pm proteinuria in 7 (9.4%) cases, and acute nephritic nephrotic syndrome in 3 (4.1%) cases. 3 (4.1%) cases were evaluated as hypertensive. GIS involvement was detected in 48 (64.8%) patients, abdominal pain was observed in 40 (60.8%) patients, and GIS bleeding was observed in 34 (45.9%) patients. Melena was detected in only 2 (2.7%) of the cases with GIS bleeding. Joint involvement was detected in 67 (90.5%) cases, while arthritis was seen in 7 (9.5%) cases. 43 (58.1%) cases were treated with non-steroid-

idal anti-inflammatory drugs, 28 (37.8%) cases were treated by oral prednisone. 3 (4.1%) cases were observed without medication (**Table 1**).

Table 1: Characteristics and system involvement of the patients

| | |
|---|-----------|
| Number of patients (n) | 74 |
| Age (year) (Median) | 8 |
| Gender [Male, n, (%)] | 40 (54.1) |
| Duration of hospitalisation (days) (Median) | 9 |
| Treatment [n, (%)] | |
| ✓ None | 3 (4.1) |
| ✓ NSAID | 43 (58.1) |
| ✓ Steroid | 28 (37.8) |
| Skin involvement [n, (%)] | 74 (100) |
| Renal involvement [n, (%)] | 37 (50) |
| GIS involvement [n, (%)] | 48 (64.8) |
| Joint involvement [n, (%)] | 67 (90.5) |
| Edema of the scalp | 11 (14.9) |
| Edema of the scrotum | 8 (10.8) |

GIS: Gastrointestinal system, NSAID: Nonsteroidal antiinflammatory drugs

In the follow-up of 37 patients with renal involvement, it was observed that only isolated hematuria persisted in 6 (8.1%) patients at 12 months (**Table 2**).

Table 2: Severity of the system involvement of the patients according to the follow-up period

| System involvement | 0. month | 1. month | 6. month | 12. month |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Severity of skin involvement [n, (%)] | 74 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ✓ Mild | 48 (64.8) | | | |
| ✓ Severe | 26 (35.2) | | | |
| Severity of renal involvement [n, (%)] | 37 (50) | 36 (48.6) | 12 (16.2) | 6 (8.1) |
| ✓ Hematuria+proteinuria | 34 (45.9) | 33 (44.5) | 12 (16.2) | 6 (8.1) |
| ✓ Syndrom (ANS±NS) | 3 (4.1) | 3 (4.1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Severity of GIS involvement [n, (%)] | 48 (64.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ✓ Mild | 46 (62.1) | | | |
| ✓ Severe | 2 (2.7) | | | |
| Severity of joint involvement [n, (%)] | 67 (90.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ✓ Mild | 61 (82.4) | | | |
| ✓ Severe | 6 (8.1) | | | |

ANS: Acute nephritic syndrome, NS: Nephrotic syndrome, GIS: Gastrointestinal system

Correlation analyzes were made between the renal involvement of the disease and the severity of this involvement and the severity of other system involvements, and only the significant ones were specified in **Table 3**.

Table 3: Correlation results with renal involvement and severity of involvement and other parameters at 0, 6, 12 months*

| | | 0 month | 1 month | 6 month | 12 month |
|--|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | | Renal involvement | Severity of renal involvement | Renal involvement | Severity of renal involvement |
| Severity of joint involvement | p | 0.02 | 0.01 | | |
| | r | 0.26 | 0.27 | | |
| Severity of GIS involvement | p | 0.01 | | 0.05 | 0.02 |
| | r | 0.27 | | 0.3 | 0.25 |
| Response of abdominal pain to pain relievers | p | 0.03 | 0.02 | | |
| | r | 0.27 | 0.27 | | |

Correlation results with renal involvement and severity of involvement and other parameters at 0, 6, 12 months

There was a statistically significant positive correlation between the presence of renal involvement at the time of diagnosis and the severity of joint ($p=0.02$, $r=0.26$) and GIS involvement ($p=0.01$, $r=0.27$), however no significant correlation was found between severe renal involvement and other findings. There was a statistically significant positive correlation between renal involvement in the first month and the severity of joint involvement ($p=0.01$, $r=0.27$) and response to painkiller treatment for abdo-

minal pain ($p=0.02$, $r=0.27$). A statistically significant positive correlation was found between the severity of GIS involvement ($p=0.005$, $r=0.3$). While no significant correlation was found between renal involvement and other findings in the sixth month, a statistically significant positive correlation was found between severe renal involvement and only the severity of GIS involvement ($p=0.02$, $r=0.25$). There was no significant correlation between both renal involvement and severe renal involvement and other findings in the twelfth month.

DISCUSSION

Renal involvement is the complication that poses the greatest potential danger and leaves the most serious sequelae in HSP (10). Hematuria is usually the earliest and most common sign of renal involvement. However, symptoms of renal involvement in HSP may show a wide range. A wide variety of clinical pictures can be seen, ranging from microscopic and/or macroscopic hematuria, proteinuria, less frequently nephrotic syndrome, acute nephritic syndrome, hypertension, and acute renal injury (11). Although renal involvement was detected in 50% of the patients (37 cases) in our study, Kendirli et al. (12) observed 73 patients diagnosed with HSP for 31 months and reported a total of 25 (35%) patients had renal involvement. Candemir et al. (13) found the rate of renal involvement as 11.1%. Renal involvement rates in our study can be interpreted as one of the examples to be given for variable renal involvement, as in other data in the literature. We think that the most important reason for this difference is the different definitions made for the definition of renal involvement. (14).

The frequency of detecting renal involvement is gradually increasing with close follow-up of patients after the diagnosis of HSP. It has been reported that renal involvement can generally be seen within three months after the onset of the rash, and it occurs in 80% of the patients in the first 4 weeks, and in the remaining 20% in the second and third months (15). Moreover, renal involvement, which is typically seen one month to a few months after the onset of systemic symptoms, is not considered to be related

to the severity of the extrarenal systemic involvement. Nevertheless, there is no consensus on this issue in the literature. In a prospective study of 223 children under the age of 16, it was found that abdominal pain without melena or joint complaints significantly increased the risk of nephritis (2.1, 95% CI 1.1-3.7) (16).

Although a clear marker could not be found for predicting children with renal involvement at the onset HSP and determining the severity of renal involvement from clinical features (17), some studies suggest that faecal calprotectin may be a reliable marker for HSP, exclusively for determining GIS and renal involvement as well as disease severity (18, 19). Therefore, the relationship between GIS and renal involvement in HSP is revealed in the last study. Additionally, we propose the correlation between GIS, joint and renal involvement in our study. When the gastrointestinal system findings are examined, it is reported that it was observed in 60-70% of the patients. The most common intermittent colic type abdominal pain is seen and found in more than 80% of the cases with GIS involvement. It is thought that the pain caused by the GIS is caused by submucosal and serosal bleeding due to vasculitis, as well as the bowel wall edema. Although 25-50% of the patients have occult or significant bleeding in the stool, it has been reported that severe, life-threatening bleeding may occur in only 5% of the patients, and blood transfusion may be required (20). In our study, a statistically significant positive correlation was found between the presence of renal involvement and severity of GIS involvement, response of abdominal pain to painkillers at the time of the diagnosis. The significant relationship was continued between renal involvement and response of abdominal pain to painkillers at the first month. Moreover, it was determined that the significant positive correlation between severity of renal and GIS involvement at the first and sixth month. Ekinci et. al pointed that severe GIS involvement associated with renal outcome in their study (21). Similarly, it was indicated that severe GIS involvement was one of the risk factors associated with renal involvement in HSP in a meta-analysis including 13 studies(22).

Arthritis or arthralgia is the second most common clinical findings of HSP and is seen in 60-84% of the cases. It doesn't caused permanent damage and is reported as an important feature (2, 23). In the study of Peru et al. (24), joint involvement was found in 42 (55%) of 76 patients with renal involvement. Kaku et al. (25) stated that severe joint involvement with arthritis affects renal involvement and prognosis. In the study conducted by Akça et al., renal involvement was found in 51% of the patients with severe joint involvement (26). In our study, mild joint involvement was observed in 61 cases (82.4%) at the onset of the disease, and severe joint involvement was observed in six cases (8.1%). A statistically significant positive correlation was found between the presence of renal involvement and the severity of joint involvement at the time of diagnosis and first month. Ozturk et. al. reported that arthralgia and arthritis were significantly higher in patients with renal involvement in HSP (27). Additionally, Chan et. al. supported that arthritis/arthralgia was also associated with renal involvement in their meta-analysis (22).

The present study has some limitations. First, given the nature of this prospective cross-sectional study determined classifications of system involvements according to clinical symptoms, physical examinations, and laboratory findings. Second, this study consisted of small-sized group.

As a result, scoring the severity of system involvement including particularly joint and GIS at the beginning and follow up HSP may be beneficial for predicting morbidity and its long-term results.

REFERENCES

1. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura: When and how to treat. *J Rheumatol.* 1996;23:1661-5.
2. Anil M, Aksu N, Kara OD, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from Western Turkey: A retrospective analysis of 430 cases. *Turkish J Pediatr.* 2009;51:429-36.
3. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Philadelphia. WB Saunders Company. 2001;569-79.
4. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein Henoch purpura. *Acta Pediatr Scand.* 1988;77:125-31.
5. Athreya BH. Vasculitis in Children. *Ped Clin N Am.* 1995;42:1239-61.

6. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th edit. Philadelphia: WB Saunders. 2000:729-29.
7. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis In *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995;365-422.
8. Kang Y, Park JS, Ha YJ, et al. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *J Korean Med Sci*. 2014;29:198-203.
9. Yang HR, Choi WJ, Ko JS, Seo JK. Intravenous immunoglobulin for severe gastrointestinal manifestation of Henoch-Schönlein purpura refractory to corticosteroid therapy. *Korean J Pediatr*. 2006;49:784-9.
10. Beşbaş N, Saatçi Ü, Ruacan S, et al. The role of cytokines in Henoch-Schönlein Purpura. *Scan J Rheumatology*. 1997;26:456-60.
11. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005;492-96.
12. Kendirli S, İnal A. Clinical Features of Children Diagnosed with Henoch-Schönlein Purpura. *Erciyes Medical Journal*. 2009;31:153-61.
13. Candemir M, Halis H, Polat A. Analysis of Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *ADU Medical Faculty Journal*. 2006;7:39-43.
14. Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, et al. A retrospective analysis of children with Henoch-Schönlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clin Exp Nephrol*. 2019 ;23:939-47.
15. Garcia JL, Blanco OA, Banez MJS, İbanez MJS, Ortega PJ, Zamora MI. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. *Nefrologia*. 2008;28:627-32.
16. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child*. 2010;95:877-82.
17. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Koturoğlu G, Aslan A. Predictive role of laboratory markers and clinical features for recurrent Henoch-Schönlein Purpura in childhood: A study from Turkey. *Mod Rheumatol*. 2020;30:1047-52.
18. Paek EY, Yi DY, Kang B, Choe BH. Fecal calprotectin as a marker of gastrointestinal involvement in pediatric Henoch-Schönlein purpura patients: a retrospective analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):374.
19. Kanik A, Baran M, Ince FD, et al. Faecal calprotectin levels in children with Henoch-Schönlein purpura: is this a new marker for gastrointestinal involvement? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:254-8.
20. Arslan S, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpura. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;2:165-74.
21. Ekinci RMK, Balci S, Melek E, et al. Clinical manifestations and outcomes of 420 children with Henoch Schönlein Purpura from a single referral center from Turkey: A three-year experience. *Mod Rheumatol*. 2020;30:1039-46.
22. Chan H, Tang YL, Lv XH, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0167346.
23. Trapani S, Micheli A. Henoch-Schönlein purpura in childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:143-53.
24. Peru H, Soylemezoğlu O, Bakkaloğlu S, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumaol*. 2008;27:1087-92.
25. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney International*. 1998;53:1755-9.
26. Akça Ü, Akca G, Nalcacioğlu H, et al. Evaluation of epidemiological, clinical and laboratory findings in Henoch Schönlein purpura. *Turkish Journal of Family Practice*. 2020;24:87-94.
27. Ozturk K, Cakan M. Initial manifestations and short term follow-up results of Henoch-Schönlein purpura in children: A report from two centers. *North Clin Istanbul*. 2020;7:341-7.

MCF-7 MEME KANSERİ HÜCRE HATTINDA *LEUCOJUM AESTIVUM*'DAN ELDE EDİLEN GALANTAMİNİN ANTIANGİOJENİK VE APOPTOTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF ANTIANGIOGENIC AND APOPTOTIC EFFECTS OF GALANTAMINE OBTAINED FROM *LEUCOJUM AESTIVUM* ON MCF-7 BREAST CANCER CELL LINE

Ali Tarık İNCE¹, Funda KARABAĞ², İbrahim BULDUK³

¹Uşak Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

²Uşak Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

³Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Mevcut çalışma, MCF-7 meme kanseri hücrelerinde galantaminin antiangiogenik ve apoptotik etkilerini araştırmayı ve literatüre yeni bir bilgi kazandırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, MCF-7 meme kanseri hücre dizisi kullanılmış ve galantamin, *Leucojum aestivum*'dan HPLC yöntemi ile elde edilmiştir. Galantaminin hücre canlılığı üzerindeki etkisi, kontrol grubu dahil 9 farklı dozda (kontrol, 10, 40, 70, 100, 130, 160, 190, 210 µg/ml) CCK-8 tahlili ile belirlendi. Daha sonra galantaminin etkisini anlamak için diğer analizler (toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS), poli-ADP riboz polimeraz (PARP) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri) 3 grupta incelendi; kontrol, LD50 (100 µg/ml) ve yüksek doz (210 µg/ml) grubu. Ardından oksidatif stres endeksi (OSI) hesaplandı.

BULGULAR: Galantamin hücre canlılığını azalttı. LD50 dozu 100 µg/ml olarak belirlendi. VEGF düzeylerinde herhangi anlamlı bir değişim olmadığı belirlendi. PARP düzeylerinde doza bağlı olarak anlamlı bir azalma olmuştur (Kontrol: 2.78667 ± 0.155392 , LD50: 1.51000 ± 0.107145 , Yüksek doz: 1.01000 ± 0.054772 ng/L, $p=0.000$). Kontrol grubuna kıyasla TAS verilerinde doza bağlı anlamlı bir azalma (Kontrol: 0.09633 ± 0.002658 , LD50: 0.06283 ± 0.002317 , Yüksek doz: 0.04050 ± 0.001871 , $p=0.000$) ve TOS verilerinde doza bağlı anlamlı bir artış vardı (Kontrol: 0.12500 ± 0.010488 , LD50: 0.21667 ± 0.015055 , Yüksek doz: 0.31833 ± 0.021370 , $p=0.000$). OSI verilerinde doza bağlı anlamlı artış bulundu. (Kontrol: 129.964 ± 13.018 , LD50: 345.161 ± 26.480 , Yüksek doz: 788.485 ± 78.575 , $p=0.000$).

SONUÇ: Galantaminin herhangi bir dozda VEGF düzeyleri baz alınarak anjiyogenezde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi. Galantaminin MCF-7 hücrelerine belirli dozlarda hücre canlılığına negatif etki yapmıştır ve oksidatif stresi artırdığı bulunmuştur. PARP seviyelerindeki düşüş hücrelerin apoptotik süreçle sonuçlanabileceği ihtimalini göstermektedir. Bu bulgular, kanser araştırmalarında galantamin kullanımına farklı bir yaklaşım getirmek için faydalı olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Galantamin, Oksidatif stres, Poli (ADP-riboz) polimeraz, Vasküler endotelial büyüme faktörü, MCF-7 hücreleri.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The current study aims to investigate the antiangiogenic and apoptotic effects of galantamine in breast cancer cells and to add new information to the literature.

MATERIAL AND METHODS: In this study, MCF-7 breast cancer cell line was used and galantamine was obtained from *Leucojum aestivum* by HPLC method. The effect of galantamine on cell viability was determined by CCK-8 assay at 9 different doses (control, 10, 40, 70, 100, 130, 160, 190, 210 µg/ml) including the control group. Then, to understand the effect of galantamine, other assays (total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), poly-ADP ribose polymerase (PARP), and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels) were examined in 3 groups; control, LD50 (100 µg/ml) and high dose (210 µg/ml) group. The oxidative stress index (OSI) was then calculated.

RESULTS: Galantamine decreased cell viability. The LD50 dose was determined as 100 µg/ml. There was no significant change in VEGF levels. There was a significant dose-dependent decrease in PARP levels (Control: 2.78667 ± 0.155392 , LD50: 1.51000 ± 0.107145 , High dose: 1.01000 ± 0.054772 ng/L, $p=0.000$). Compared to the control group, there was a significant dose-related decrease in TAS data (Control: 0.09633 ± 0.002658 , LD50: 0.06283 ± 0.002317 , High dose: 0.04050 ± 0.001871 , $p=0.000$) and a significant dose-related increase in TOS data (Control: 0.12500 ± 0.010488 , LD50: 0.21667 ± 0.015055 , High dose: 0.31833 ± 0.021370 , $p=0.000$). A significant dose-related increase in OSI data was found. (Control: 129.964 ± 13.018 , LD50: 345.161 ± 26.480 , High dose: 788.485 ± 78.575 , $p=0.000$).

CONCLUSIONS: It was determined that galantamine had no significant effect on angiogenesis at any dose based on VEGF levels. Galantamine had a negative effect on cell viability and proliferation at certain doses to MCF-7 cells and was found to increase oxidative stress. The decrease in PARP levels indicates the possibility that cells may result in an apoptotic process. These findings may be useful to take a different approach to the use of galantamine in cancer research.

KEYWORDS: Galantamine, Oxidative stress, Poly (ADP-ribose) polymerase, Vascular endothelial growth factor, MCF-7 cells.

Geliş Tarihi / Received: 22.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Yüksek Lisans Öğrencisi Ali Tarık İNCE

Uşak Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

E-mail: alitarikinca.ati@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0001-5043-8340,0000-0002-1565-3210, 0000-0001-6172-7738

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common and has the highest mortality rate among women in the world (1). The onset of breast cancer in women reduces the quality of life with effects such as stress, pain, social relations, depression, complex treatments, and economic burden (2). The main therapeutic options for breast cancer are radiotherapy, surgery, chemotherapy, and hormone therapy (2, 3). Various drugs have been developed for the treatment of breast cancer (4). Surgical treatment is a good option for local breast cancer, but the entire tumor may not be removed. At this stage, it is aimed to solve the problem with methods such as radiotherapy and chemotherapy. However, there are some side effects, the tumor may recur, drug resistance may develop, or it may have toxic effects on other healthy cells. In such cases, the use of natural components such as alkaloids is seen as an alternative strategy (5). Increasingly popular alkaloids have anticancer properties and various therapeutic potentials (3, 5).

Many alkaloids have angiogenesis inhibitory properties (6). Angiogenesis, meaning the increased formation of blood vessels, is essential for breast tumor growth to provide adequate oxygen and nutrition. Breast cancer cells, like all other cells, need continuous nutrition and oxygen support through the vascular network of the capillaries in the system. The mechanism of angiogenesis in all human tumor types is a unique target. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a pro-angiogenic factor, stimulates angiogenesis through vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) and ligands. Signaling of intracellular VEGF and VEGFR can be inhibited by anti-angiogenesis therapy, and the development of tumor vessels can be inhibited (7).

One of the developed treatment methods is to cause cell death by interfering with the DNA repair mechanism of cancerous cells. The poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) protein can be targeted in this direction. PARP inhibitors were developed mainly in the late 1990s to increase the anticancer activity of ionizing radiation and chemotherapy drugs (8). The base excision repair mechanism cannot function without PARP enzymes. When poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) binds to the broken DNA strand,

Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD⁺) can bind to its active site. Single-strand DNA repair effectors are attracted by a process termed PARylation in which NAD⁺ transfers ADP-ribose moieties to certain proteins. When PARP1 auto-PARylates, it is released from DNA and returns to a catalytically inactive state. PARP inhibitors bind to PARP and inhibiting PARylation. They also trap inactive PARP on DNA, which prevents replication forks from forming, causing them to collapse and creating double-strand breaks (9).

The current study investigated the antiangiogenic and apoptotic effects of galantamine, an Amaryllidaceae alkaloid derived from *Leucojum aestivum* (*L. aestivum*), on the human breast cancer cell line MCF-7, based on the therapeutic potential of the alkaloids.

L. aestivum, belonging to the Amaryllidaceae family, is a bulbous plant and is 30-60 cm tall. *L. aestivum* is known as "summer snowflake" in English. It blooms in March and June. Species usually have 1-5 flowers, which are bell-shaped. There are 10 species of the genus *Leucojum* L. in the world. Only *L. aestivum* species belonging to this genus grow naturally in Turkey. These species are endangered and have an economic value in Turkey (10).

The Summer snowflake is a very important medicinal plant and also a valuable ornamental plant. Both the bulbs and fresh green leaves of the species contain many important chemicals, primarily the galantamine alkaloid (11).

In the history of the development of pharmaceutical compounds, the plant has been recognized as a key factor in mimicking nature and isolating medicinal materials. Research to date has focused on secondary metabolites such as flavonoids and phenolics, which are widely used as biologically active metabolites. Because galantamine is positive for the long-term treatment of Alzheimer's disease, most studies in *L. aestivum* have been conducted in a small number of specific areas containing galantamine (10).

Galantamine is a tertiary alkaloid and a reversible, competitive inhibitor of the enzyme acetylcholinesterase (AChE), a widely studied therapeutic target for treating Alzheimer's disease (12). For this reason, galantamine is

known to treat neuronal, cognitive, and behavioral disorders related to the brain. There are findings on the effects of the lycorine component on apoptotic processes, which can also be obtained from *Leucojum L.* plant (13).

In this study, we aimed to contribute to the literature for future studies by investigating the antiangiogenic and apoptotic effects of the galantamine alkaloid found in *L. aestivum* on the MCF-7 breast cancer cell line. After obtaining galantamine by the HPLC method, in this regard, cck-8 assay was performed to analyze cell viability and proliferation. The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is associated with angiogenesis, and Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) protein, which has a role in DNA damage repair and cell fate, were investigated. Total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) analyzes were performed. Oxidative stress index (OSI) was calculated.

MATERIALS AND METHODS

Cell Material And Cell Culture

The MCF-7 human breast cancer cell line used in this study was supplied from Afyon Kocatepe University Biochemistry Department Prof. Dr. Ömer Hazman. The main content of the medium used in the culture of MCF-7 cells is RPMI 1640, and it contains 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% penicillin/streptomycin. Cell culture was carried out by incubating under sterile conditions in a carbon dioxide incubator providing 5% CO₂ and 37°C temperature conditions in T75 flasks containing sterile medium. Passaging was performed when the cells being replicated reached a density that covered approximately 85% of the culture flask. Cells were used in experiments when they reached a sufficient number.

Galantamine Extraction From Bulbs of *L. aestivum L.*

1.0 g of *L. aestivum L.* bulb sample was weighed into a 100 ml of Erlenmeyer flask. 40 ml of demineralized water at 80°C was added. For standard ultrasonic conditions, Erlenmeyer flasks were placed in the ultrasonic bath. The solvent level in the Erlenmeyer and the water level in the ultrasonic bath were kept the same. The temperature of the ultraso-

nic bath was set to 80°C and the time was set to 10 min. After extraction, the extracts were filtered through Whatman filter paper.

Quantification Of Galantamine By High Performance Liquid Chromatography

HPLC analyzes were performed with an Agilent 1260 system (Palo Alto, CA, USA) consisting of a quaternary pump, autosampler, UV detector, and ChemStation software. For the quantification of galantamine in plant materials, new selective, quick, precise, and accurate spectrophotometric and chromatographic procedures were developed and validated. Chromatographic separation was performed on an Agilent Extend C18 (250 × 4.6 mm, 5 μm) column. Ultrapure water containing 0.1% TFA and acetonitrile (85/15, v/v) were used as mobile phase at a flow rate of 1.0 ml min⁻¹. Eluent detection was performed at a wavelength of 288 nm using a UV detector. The injection volume was 20 μl. Analytical method has been validated in order to meet the standards of the International Conference on Harmonisation (ICH) and the results showed that liquid chromatographic methods were linear, precise, accurate, rugged and robust. The limit of detection and limit of quantification values for the chromatographic method were calculated as 0.70 and 2.10 μg ml⁻¹, respectively. Under these chromatographic conditions, the retention time for galantamine was determined to be 4.04 min.

Cell Counting Kit-8 (CCK-8) Cell Viability Assay

MCF-7 cells were seeded in 90 μl of RPMI medium containing 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% penicillin/streptomycin in a 96-well plate at a volume of 5 × 10⁵ cells/ml and incubated in a 5% CO₂ and 37°C incubator. The wells were divided into 9 (control, 10, 40, 70, 100, 130, 160, 190, 210 μg/ml) groups, including the control, and 10 μl of galantamine was administered. Three repetitions of each group were performed. After 48 h of the incubation period, 10 μl of CCK-8 solution was added. It was incubated for 2 h. After the incubation period, the shaking was done for 10 s, and measurements were taken with a plate reader at a wavelength of 450 nm. Other analyzes were made on the results obtained.

Experimental Groups In The Study

In this study, there were 3 groups: control, LD50, and high dose (210 µg/ml) for PARP, VEGF, TAS, and TOS assays. These groups were determined according to the CCK-8 assay results. The control group is the group in which the same volume of medium was applied to this group when galantamine was applied to other groups since galantamine was dissolved in the medium.

Analysis Of Total Antioxidant Status (TAS) Levels

In this study, a commercial kit (Rell Assay, Gaziantep, Turkey) was used to measure the total effect of antioxidants in an environment. This kit works on the principle of determining the antioxidant capacity of the sample by following the reduction/inactivation process of a reactive species added to the medium by the antioxidants in it. Using the kit's standards, a standard solution was made at 5 different concentrations (0.125, 0.25, 0.5, 1, 2.5 mmol/mol Trolox). The calibration curve was then created, and the TAS levels in the samples were calculated. TAS levels (mmol Trolox Equivalent/L) were divided by total protein levels in each sample and represented as mmol Trolox Equivalent/g protein.

Analysis Of Total Oxidant Status (TOS) Levels

To determine the TOS levels in the samples, a commercial kit (Rell Assay, Gaziantep, Turkey) was used to determine the overall effect of the species that could cause oxidative stress. After performing the applications stated in the kit protocol, the absorbance values of the samples and the standard supplied with the kit were determined. TOS levels in the samples were calculated using the formula; $[TOS = (Abs_{sample} / Abs_{standard}) \times 20]$ provided in the kit protocol and these absorbance values. The determined TOS results were found as µmol hydrogen peroxide equivalent liters (µmol H₂O₂ Equivalent /L). The calculated results were normalized by dividing the samples by their total protein levels. TOS levels were expressed as µmol H₂O₂ Equivalent/g protein.

Determination Of Oxidative Stress Index (OSI)

After determining the TOS and TAS in the environment, these values can be proportioned to calculate the OSI. Oxidative stress levels in

samples were estimated by dividing TOS levels by TAS levels in the current study $[OSI = ((TOS / TAS) \times 100)]$ (14,15).

VEGF and PARP Assays

For PARP and VEGF analysis, cells in T75 flasks were detached with the help of trypsin. Then the medium was added to counteract the effect of trypsin. After this step, it was centrifuged, the supernatant was discarded, and the resulting pellet was suspended by the addition of medium. After the cells covered the bottom of the flask, 1×10^5 cells were inoculated into each well of the 24-well plate used in the experiment. After 24 h, the determined doses of galantamine were added to the cultivated cells and allowed to incubate for 48 h. After incubation, the medium was removed and the cells were washed with 700µl cold PBS. After washing, the PBS was removed. Cells were dissociated by the addition of 200µl trypsin. To eliminate the effect of trypsin, the cells transferred to the eppendorf containing the medium were centrifuged at 15°C, 240 g for 15 min. After centrifugation, the supernatant was discarded. These procedures were applied exactly for VEGF and PARP analyses. Then, after adding medium to Eppendorf and shaking a little, they were made ready for VEGF and PARP analysis. Disposable antibody-loaded plates in VEGF and PARP kits were cultivated and kit procedures were performed. For VEGF and PARP, Elisa kits (HUMAN VEGF / PARP ELISA Kit Lot No: 201911) were used. In the application methods, the appropriate procedural instructions in the ELISA kits were applied.

Statistical Analysis

For statistical analysis, the IBM-SPSS 22 (Armonk, NY, USA) program was used. First, it was checked whether the obtained data showed a normal distribution. Then, parametric or non-parametric tests were performed according to the normal distribution status. $P < 0.0001$ was considered significant. The data in the tables are presented as mean \pm SD.

RESULTS

Cell Viability

The CCK-8 assay results are given in Figure 1. In 8 (10, 40, 70, 100, 130, 160, 190, 210 µg/

ml) different doses of galantamine, the LD50 dose was determined as 100 µg/ml (**Figure 1**).

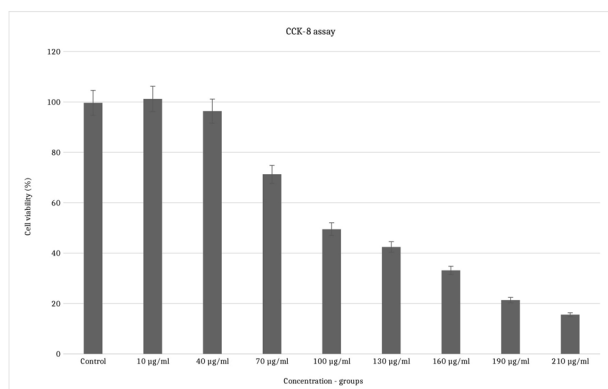


Figure 1: CCK-8 cell viability results of different doses of galantamine treatment on MCF-7 cell line.

Experimental Analysis Results

Table 1 shows the analysis results of TAS, TOS, VEGF, and PARP levels obtained in the experiment. There are six samples in each group. Statistical calculations that were made based on the findings was shown in **Table 1**.

Table 1: Experimental analysis results

| Experimental Groups | Sample Number | TAS (mmol trolox equivalent/g protein) | TOS (µmol H2O2 equivalent/g protein) | PARP (ng/L) | VEGF (ng/L) |
|-----------------------|---------------|--|--------------------------------------|-------------|-------------|
| Control | 1 | 0.098 | 0.13 | 2.77 | 0.010 |
| | 2 | 0.095 | 0.13 | 2.56 | 0.020 |
| | 3 | 0.093 | 0.12 | 2.66 | 0.030 |
| | 4 | 0.094 | 0.14 | 2.87 | 0.012 |
| | 5 | 0.099 | 0.11 | 2.88 | 0.013 |
| | 6 | 0.099 | 0.12 | 2.98 | 0.013 |
| LD50 (100 µg/ml) | 1 | 0.065 | 0.22 | 1.34 | 0.012 |
| | 2 | 0.066 | 0.23 | 1.55 | 0.015 |
| | 3 | 0.063 | 0.19 | 1.65 | 0.011 |
| | 4 | 0.060 | 0.23 | 1.50 | 0.023 |
| | 5 | 0.062 | 0.22 | 1.57 | 0.020 |
| | 6 | 0.061 | 0.21 | 1.45 | 0.011 |
| High Dose (210 µg/ml) | 1 | 0.040 | 0.33 | 1.11 | 0.012 |
| | 2 | 0.043 | 0.32 | 1.01 | 0.011 |
| | 3 | 0.039 | 0.35 | 1.02 | 0.012 |
| | 4 | 0.042 | 0.29 | 0.99 | 0.015 |
| | 5 | 0.038 | 0.32 | 0.98 | 0.012 |
| | 6 | 0.041 | 0.30 | 0.95 | 0.121 |

TAS: total antioxidant status; TOS: total oxidant status; PARP: poly (ADP-ribose) polymerase; VEGF: vascular endothelial growth factor. There are six samples in each group.

Statistical Analysis Results

TAS-TOS and OSI Statistical Analyzes Results

Table 2 shows the statistical analysis data of TAS and TOS. TAS (mmol trolox equivalent/g protein) control, LD50(100µg/ml) and high dose(210µg/ml) groups were calculated as 0.09633±0.002658, 0.06283±0.002317,0.04050±0.001871, respectively. TOS (mmol trolox equivalent/g protein) control, LD50(100µg/ml) and high dose(210µg/ml) groups were calculated as 0.12500±0.010488, 0.21667±0.015055, 0.31833±0.021370, respectively. There is a statistically significant dose-dependent decrease in the total antioxidant level compared to the control group. A statistically significant dose-dependent increase was found in the le-

vel of total oxidant compared to the control group. TAS and TOS data showed normal distribution and homogeneity among variances, and one-way ANOVA test was applied. Statistical differences were determined based on the $p < 0.0001$ value. Post-hoc Duncan analysis test was used to determine the differences between the groups. There is considerable significance between groups denoted by different superscript letters in the same column. There is no significant difference between the same letters in the same column. To evaluate and analyze oxidative stress, values for OSI (oxidative stress index) are given in (**Table 2**).

Table 2: TAS-TOS statistical analysis results

| Experimental Groups | TAS (mmol trolox equivalent/g protein) | TOS (µmol H ₂ O ₂ equivalent/g protein) | OSI (arbitrary unit) |
|-----------------------|--|---|-----------------------------|
| Control | 0.09633±0.002658 ^a | 0.12500±0.010488 ^a | 129.964±13.018 ^a |
| LD50 (100 µg/ml) | 0.06283±0.002317 ^b | 0.21667±0.015055 ^b | 345.161±26.480 ^b |
| High Dose (210 µg/ml) | 0.04050±0.001871 ^c | 0.31833±0.021370 ^c | 788.485±78.575 ^c |
| p value | 0.000 [*] | 0.000 [*] | 0.000 [*] |

^{*} (p<0.0001)

TAS: total antioxidant status; TOS: total oxidant status; OSI: oxidative stress index. Data are expressed as mean ± SD. Different superscripts in the same column indicate a significant difference.

OSI (arbitrary unit) control group was calculated as 129.964±13.018, LD50(100µg/ml) 345.161±26.480, and high dose(210µg/ml) 788.485±78.575. There is a statistically significant increase in the OSI data calculated according to the TAS and TOS test analysis results compared to the control group. It was determined that there was a normal distribution between the groups, but there was no homogeneity between the variances. When analyzed according to the $p < 0.0001$ conditions, the Games-Howell test was applied to determine whether there were statistical differences and between which groups these differences were, because homogeneity between variances was not achieved. There is no significant difference between groups with the same superscript letters, but there is significance in groups with different superscript letters Table 2.

PARP and VEGF Statistical Analysis Results

Statistical analysis data of PARP and VEGF levels are as in Table 3. PARP control, LD50 (100µg/ml) and high dose(210µg/ml) groups were calculated as 2.78667±0.155392ng/L, 1.51000±0.107145n/L, 1.01000±0.054772ng/L, respectively. VEGF control, LD50(100µg/ml)

and high dose (210µg/ml) groups were calculated as 0.0163 ± 0.0075 ng/L, 0.0153 ± 0.0050 ng/L, 0.0305 ± 0.0443 ng/L, respectively. There is a significant decrease in the amount of PARP protein depending on the dose increase compared to the control group. There is no significant dose-related difference in VEGF amounts compared to the control group.

Different superscripts indicate that the data is significantly different from each other. One-way ANOVA-Duncan ($p < 0.0001$) analysis method was applied because PARP data provided normal distribution and homogeneity. Since the VEGF data did not show a normal distribution, the non-parametric Kruskal-Wallis H test was applied. VEGF levels were based on $P < 0.05$ significance value. The same superscript indicates no significant difference (**Table 3**).

Table 3: PARP and VEGF statistical analysis results

| Experimental Groups | PARP (ng/L) | VEGF (ng/L) |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Control | 2.78667 ^a ±0.155392 ^a | 0.0163±0.0075 ^a |
| LD50 (100 µg/ml) | 1.51000±0.107145 ^b | 0.0153±0.0050 ^a |
| High Dose (210 µg/ml) | 1.01000±0.054772 ^c | 0.0305±0.0443 ^a |
| p value | 0.000 [*] | 0.752 ^{**} |

^{*} ($p < 0.0001$)

^{**} ($p < 0.05$)

PARP: poly (ADP-ribose) polymerase; VEGF: vascular endothelial growth factor. The same superscripts in the same column indicate no significant difference. Data are expressed as mean ± SD.

DISCUSSION

Galantamine is known as an AChE inhibitor. It has been proven by many studies to be effective in neurodegenerative diseases. There are very few studies showing the positive effects of some Amaryllidaceae alkaloids and AChE inhibitors on some cancer cells. In the current study, we tried to explain what kind of effects galantamine exerts on MCF-7 breast cancer cells. Galantamine is generally referred to as a reliable AChE inhibitor in the treatment of Alzheimer's disease. However, it is also known to have antidiabetic, anti-inflammatory, and antioxidant activity (16, 17). Some Amaryllidaceae alkaloids have antitumor activities. The most widely known alkaloids in this regard are lycorine, hemanthamine, and phenanthridone (18). Among the 13 Amaryllidaceae alkaloids, including galantamine, it has been revealed that hemantamine, hemantidine, and licorin exhibit the most potent cytotoxic activity against p53 mutant gastrointestinal cancer cells (19). It has also

been determined that lycorine partially induces caspase-dependent apoptosis in MCF-7 cancer cells (20). It has been observed that Donepezil, an AChE inhibitor, ameliorates cardiotoxicity caused by a chemotherapeutic, doxorubicin, by reducing reactive oxygen species, mitochondrial damage, apoptosis, and necrosis (21). It has been stated that long-term (≥ 731 days) use of AChE inhibitors such as galantamine may be associated with the risk of age-related lung cancer (22). It has also been suggested that the decrease or inhibition of AChE and butyrylcholine esterase (BChE) will cause the release of acetylcholine, which binds to nicotinic and muscarinic receptors, and that its increase will increase the proliferation and spread of lung cancer and will not be beneficial in suppressing carcinogenesis (23). In a study investigating the molecular, genetic, and pharmacological connections of 22 cancer types, especially breast cancer, Alzheimer's, and Parkinson's diseases, it is suggested that drugs used in neurodegenerative diseases such as galantamine may reduce the risk of cancer (24). It has been suggested that galantamine has potential as a chemotherapeutic molecule (25). Based on these data and our study, it shows that galantamine may also have important effects on breast cancer.

We tested it to learn how galantamine acts on PARP, which has an important role in DNA damage repair. Poly (ADP-ribosyl)ation is the cellular repair response to DNA damage and is catalyzed by poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1), the most abundant of the 18 different PARP isoforms. Upon detection of DNA strand damage, PARP1 binds to DNA, cleaves NAD⁺ between nicotinamide and ribose, and then replaces DNA nuclear acceptor proteins by forming a bond between the protein and the ADP-ribose residue. This process produces ribosyl-ribosyl bonds that act as a signal for other DNA repair enzymes and DNA base repair. Too much DNA damage in cells results in excessive PARP activation, resulting in cellular depletion of NAD⁺, thus slowing glycolysis, mitochondrial electron transport, and ATP formation in cells, which can lead to necrosis (26). When caspase-3 is activated in the cell's pathway to apoptosis, it breaks down some regulatory proteins, including PARP

(27). PARP inhibitors are currently used as drugs in the treatment of breast cancer (28). Galantamine treatment at a dose range of 0.1 - 10 μM on SH-SY5Y neuroblastoma cells did not affect cell viability according to MTT analysis data. In the same study, it was observed that neural apoptosis was observed in cells treated with 30 μM A β 1-42 and decreased A β 1-42-induced apoptosis and PARP cleavage after 1 μM galantamine treatment (29). On PC12 cells, a 10 μM dose of galantamine treatment was observed to significantly reduce A β 25-35-induced apoptosis. In the same study, it was observed that galantamine reduced A β 25-35-induced oxidative stress in PC12 cells and suppressed the activity of caspase-3, which has a role in PARP cleavage (30). In our study, galantamine application to MCF-7 cells affected cell viability, and the amount of LD50 was determined by CCK-8 analysis. A dose-dependent decrease was observed at the various concentrations we applied. As a result of the analysis, LD50 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) was found. It was observed that galantamine decreased the amount of PARP dose-dependently (LD50 and high dose). This reduction in PARP levels suggests the possibility that cell death may be associated with apoptosis.

It is known that excess free radicals in the environment can cause oxidative stress, resulting in DNA, protein, or lipid degradation, and if these effects cannot be corrected by some cellular mechanisms, they can cause cancer or cell death (31). Measurement of oxidative stress is therefore widely applied in studies. In a study investigating the effect of galantamine on colon cancer in albino Wistar rats, it positively regulated dimethylhydrazine-induced oxidative stress (32). In addition, it was stated that galantamine has antioxidant activity and that this activity is lost with the conversion of the enol group in galantamine to the carbonyl group (33). By measuring TAS and TOS levels and determining the OSI from these measurements, it can be determined what kind of effect the active substance has against oxidative stress. According to the TAS data in this study, galantamine significantly decreased antioxidant levels at 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 210 $\mu\text{g}/\text{ml}$. On the contrary, in TOS data, oxidant levels increased significantly depending on the dose.

Galantamine generally appears in studies with its antioxidative effect or oxidative stress regulating features. But in our study, galantamine increased oxidative stress on MCF-7 cancer cells in line with OSI data. The increase in oxidative stress may cause various damage to these cells.

VEGF is a very important factor in processes such as angiogenesis, anti-apoptotic, and cell migration, and anti-VEGF drugs are being developed against cell spread in anticancer studies (34). The effect of galantamine on the mRNA levels of some growth factors (BDNF, NGF, VEGF, FGF2, IGF1, and IGF2) in the hippocampus and prefrontal cortex of mice was investigated. 3 mg/kg of galantamine did not affect mRNA levels in the prefrontal cortex. It significantly affected BDNF and FGF2 mRNA levels at 3 h and IGF2 mRNA levels at 3, 6, and 12 h in the hippocampus. There was no change in the mRNA level of VEGF in either region (35). It was observed that VEGF release occurred in C2C12 mouse myoblast cells after 100 μM galantamine treatment in 24 h and increased further in 48 h (36). VEGF-A secretion, which reached high levels in rats with adjuvant arthritis, was significantly reduced after galantamine treatment. Galantamine has been reported to have an angiogenic and proliferative effect in its anti-arthritic role (37). In our study, we tested the angiogenic effect of galantamine in MCF-7 breast cancer cells. According to the data obtained, it was determined that galantamine did not have a significant effect on VEGF levels at any dose compared to the control group. Galantamine is mainly used in studies in the field of neurology. It has been shown that galantamine affects the DNA repair mechanism due to PARP reduction in MCF-7 cancer cells.

Galantamine increased oxidative stress in MCF-7 cells. According to the statistical results of VEGF levels in cells, galantamine did not show an angiogenesis inhibitory or supportive effect on MCF-7 cells. Considering the effects of galantamine on MCF-7, it shows that it has potential. However more studies on the effects of galantamine on different types of cancer are needed before this can be definitive or strong.

REFERENCES

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020; American Cancer Society, Inc.: Atlanta, GA, USA, 2019.
2. Ataollahi MR, Sharifi J, Paknahad MR, Paknahad A. Breast cancer and associated factors: a review. *J Med Life*. 2015;8(Spec Iss 4):6–11.
3. Rampogu S, Balasubramaniyam T, Lee J-H. Phytotherapeutic applications of alkaloids in treating breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113760.
4. Wilcock P, Webster RM. The breast cancer drug market. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(5):339–40.
5. Habli Z, Toumeh G, Fatfat M, Rahal O, Gali-Muhtasib H. Emerging Cytotoxic Alkaloids in the Battle against Cancer: Overview of Molecular Mechanisms. *Molecules*. 2017;22(2):250.
6. Alasvand M, Assadollahi V, Ambra R, et al. Antiangiogenic Effect of Alkaloids. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1–16.
7. Madu CO, Wang S, Madu CO, Lu Y. Angiogenesis in Breast Cancer Progression, Diagnosis, and Treatment. *J Cancer*. 2020;11(15):4474–94.
8. Curtin NJ, Szabo C. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(10):711–36.
9. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021;16(3):255–82.
10. O HD, Idil O, Kandemir N, Gul M, Konar V. Phytochemical screening and invitro antioxidant, antimicrobial activity and DNA interaction of *Leucosium aestivum*. *Fresenius Environ Bull*. 2018;27(10):6704–10.
11. Georgiev V, Ivanov I, Berkov S, et al. Galanthamine production by *Leucosium aestivum* L. shoot culture in a modified bubble column bioreactor with internal sections. *Eng Life Sci*. 2012;12(5):534–43.
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9651, Galantamine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galantamine>, Access date: 22.09.2022.
13. Roy M, Liang L, Xiao X, et al. Lycorine: A prospective natural lead for anticancer drug discovery. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:615–24.
14. Hazman Ö, Bozkurt MF. Anti-inflammatory and Antioxidative Activities of Safranal in the Reduction of Renal Dysfunction and Damage that Occur in Diabetic Nephropathy. *Inflammation*. 2015;38(4):1537–45.
15. Hazman Ö, Ovalı S. Investigation of the Anti-Inflammatory Effects of Safranal on High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Inflammation*. 2014;38(3):1012–9.
16. Sangaleti CT, Katayama KY, De Angelis K, et al. The Cholinergic Drug Galantamine Alleviates Oxidative Stress Alongside Anti-inflammatory and Cardio-Metabolic Effects in Subjects With the Metabolic Syndrome in a Randomized Trial. *Front Immunol*. 2021;12:613979.
17. Ali MA, El-Abhar HS, Kamel MA, Attia AS. Antidiabetic Effect of Galantamine: Novel Effect for a Known Centrally Acting Drug. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134648.
18. Ding Y, Qu D, Zhang K-M, et al. Phytochemical and biological investigations of Amaryllidaceae alkaloids: a review. *J Asian Nat Prod Res*. 2016;19(1):53–100.
19. Doskočil I, Hošťálková A, Šafratová M, et al. Cytotoxic activities of Amaryllidaceae alkaloids against gastrointestinal cancer cells. *Phytochem Lett*. 2015;13:394–8.
20. Wang J, Xu J, Xing G. Lycorine inhibits the growth and metastasis of breast cancer through the blockage of STAT3 signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2017;49(9):771–9.
21. Khuanjing T, Ongnok B, Maneechote C, et al. Acetylcholinesterase inhibitor ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through reducing RIP1-mediated necroptosis. *Pharmacol Res*. 2021;173:105882.
22. Liu C-T, Yang C-C, Chien W-C, et al. Association between long-term usage of acetylcholinesterase inhibitors and lung cancer in the elderly: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2022;12(1):3531.
23. Friedman JR, Richbart SD, Merritt JC, et al. Acetylcholine Signaling System in progression of Lung Cancers. *Pharmacol Ther*. 2019;194:222–54.
24. Forés-Martos J, Boullosa C, Rodrigo-Domínguez D, et al. Transcriptomic and Genetic Associations between Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2990.
25. McNulty J, Nair JJ, Singh M, et al. Selective cytochrome P450 3A4 inhibitory activity of Amaryllidaceae alkaloids. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Jun;19(12):3233–7.
26. Henning RJ, Bourgeois M, Harbison RD. Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) and PARP Inhibitors: Mechanisms of Action and Role in Cardiovascular Disorders. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(6):493–506.
27. Vo PHT, Nguyen TDT, Tran HT, et al. Cytotoxic components from the leaves of *Erythrophleum fordii* induce human acute leukemia cell apoptosis through caspase 3 activation and PARP cleavage. *Bioorg Med Chem Lett*. 2021;31:127673.
28. Zimmer AS, Gillard M, Lipkowitz S, Lee J-M. Update on PARP Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(5):21.
29. Lin M-W, Chen Y-H, Yang H-B, et al. Galantamine Inhibits Aβ1–42-Induced Neurotoxicity by Enhancing α7nA-ChR Expression as a Cargo Carrier for LC3 Binding and Aβ1–42 Engulfment During Autophagic Degradation. *Neurotherapeutics*. 2019;17(2):676–89.

- 30.** Liu X, Xu K, Yan M, et al. Protective effects of galantamine against A β -induced PC12 cell apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Neurochem Int.* 2010;57(5):588–99.
- 31.** Klaunig JE. Oxidative Stress and Cancer. *Curr Pharm Des.* 2019;24(40):4771–8.
- 32.** Sammi SR, Rawat JK, Raghav N, et al. Galantamine attenuates N,N-dimethyl hydrazine induced neoplastic colon damage by inhibiting acetylcholinesterase and bimodal regulation of nicotinic cholinergic neurotransmission. *Eur J Pharmacol.* 2018;818:174–83.
- 33.** Castillo W, Aristizabal-Pachon A. Galantamine protects against beta amyloid peptide-induced DNA damage in a model for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2017;12(6):916.
- 34.** Stanca Melincovici C, Boşca A, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455–67.
- 35.** Kita Y, Ago Y, Takano E, et al. Galantamine increases hippocampal insulin-like growth factor 2 expression via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;225(3):543–51.
- 36.** Oikawa S, Mano A, Iketani M, et al. Nicotinic receptor-dependent and -independent effects of galantamine, an acetylcholinesterase inhibitor, on the non-neuronal acetylcholine system in C2C12 cells. *Int Immunopharmacol.* 2015;29(1):31–5.
- 37.** Gowayed MA, Mahmoud SA, Michel TN, et al. Galantamine in rheumatoid arthritis: A cross talk of parasympathetic and sympathetic system regulates synovium-derived microRNAs and related pathogenic pathways. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173315.

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN EGFR YA DA VEGF İNHİBİTÖRÜ KULLANIM DURUMLARINA GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF CLINICAL PROPERTIES OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER IN TERMS OF EGFR OR VEGF INHIBITORS USAGE

Metin Deniz KARAKOÇ¹, Özden ÖZER²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

²Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Merkezi

ÖZET

AMAÇ: Çalışmada yüksek bir insidansa sahip olan metastatik kolorektal kanser (mKRC) tanılı hastalardaki çeşitli klinik özelliklerin RAS (Rat Sarkom Virüs Geni) mutasyon durumları ve tedavide kullanılan monoklonal antikörler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kesitsel araştırmamız bir onkoloji merkezinde 01.01.2014 - 01.01.2022 dönemini kapsayan retrospektif bir arşiv taraması olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın evrenini 18 yaşını doldurmuş, tedavi sürecinde VEGF inhibitörünü (bevasizumab) ya da EGFR inhibitörünü (setuksimab / panitumumab) monoklonal antikör ilaç uygulanan toplam 187 mKRC tanılı hasta oluşturmaktadır. Verilerin toplanmasında hasta arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim otomasyon sisteminde yararlanılmıştır.

BULGULAR: RAS wild tip bireylerde ikinci en yüksek metastaz görülen organın periton, mutant bireylerde ise akciğer olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir (p=0,003). Bireylerin tanı aşamasındaki serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) seviyelerinin RAS wild tip hastalarda mutant olanlara göre nispeten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. RAS wild grupta medyan sağ kalım süresinin 36 ay ve mutant grupta ise 27 ay olduğu saptanmıştır (p=0,001).

SONUÇ: Çalışmada RAS mutasyonu varlığının genel sağ kalım süresine negatif yönde etkisi olduğu saptanmıştır. Diğer yandan sağ kalım süresine katkı anlamında monoklonal antikör ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ülkemizdeki mKRC'li hastalarda RAS mutasyonları ile serum tümör biyobelirteçleri seviyeleri arasındaki ilişkilerin daha net ortaya konulabilmesi ve tedavi seçeneklerinin sağ kalım süresine katkıları konusunda çok merkezli ve geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Bevasizumab, Setuksimab, Kolorektal kanser, RAS mutasyonları, Panitumumab.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to evaluate some clinical features in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) which have a high incidence, in terms of RAS (Rat Sarcoma Virus Gene) mutation status and monoclonal antibodies used in treatment.

MATERIAL AND METHODS: Our cross-sectional study was carried out as a retrospective archive review covering the period between 01.01.2014 and 01.01.2022 in an oncology center. The population of the study consisted of 187 patients who were diagnosed with mCRC, over 18 years of age and administered VEGF inhibitor (bevacizumab) or EGFR inhibitor (cetuximab / panitumumab) monoclonal antibody drugs during the treatment. Patient archive files and hospital information management automation system were used to collect data.

RESULTS: It was determined that the second highest metastasis organ was the peritoneum in RAS wild-type individuals, and the lung in mutant individuals, and the difference between them was statistically significant (p=0.003). It was detected that the serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels of individuals at the diagnosis stage were relatively lower in RAS wild-type patients than in mutant ones. The median survival was 36 months in the RAS wild group and 27 months in the mutant group (p=0.001).

CONCLUSIONS: In the study, it was determined that the presence of RAS mutation had a negative effect on overall survival. On the other hand, it was determined that there was no significant difference between monoclonal antibody drugs in terms of contribution to survival period. There is a need for multicenter and large-participation studies to reveal the relationship between RAS mutation frequency with tumor biomarkers and to contributions of treatment options to the survival in patients with mCRC more clearly in our country.

KEYWORDS: Bevacizumab, Cetuximab, Colorectal cancer, RAS mutations, Panitumumab.

Geliş Tarihi / Received: 20.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Metin Deniz KARAKOÇ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: mdkarakoc@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0003-3188-8738, 0000-0002-8436-2177

Etik Kurul / Ethical Committee: Pamukkale Üniversitesi Etik Kurulu (01.08.2022/23766).

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), yılda 1,8 milyon yeni vaka ve yaklaşık 900.000 ölümlü, küresel olarak erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir (1). Erken aşamada teşhis edilen KRK iyi bir prognoz göstermektedir. Ancak, hastaların %20-25 kadarı hastaneye başvuru anında metastatiktir ve tüm KRK'lı hastaların yaklaşık yarısında tedavi sürecinin sonuna kadar metastaz gelişmektedir (2, 3). Metastatik KRK ile başvuran hastalar için ise prognoz ve genel sağ kalım süresi oldukça kötüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 5 yıllık sağ kalım oranının %13,5 olduğu bildirilmiştir. Mevcut çalışmalar, metastazın KRK ile ilişkili yüksek ölüm oranlarından sorumlu olduğuna işaret etmektedir (3, 4).

Metastatik KRK tedavisinde epidermal büyüme faktörü reseptör (Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR) blokerleri (setuksimab, panitumumab) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü (bevasizumab) gibi anjiyogenezi hedef alan yeni monoklonal antikorların tedavide kullanıma girmesi hastalıkla mücadelede önemli bir gelişme olmuştur (5 - 7). Bu ilaçlar medyan genel sağ kalım süresinde 20 yıl öncesine kıyasla iki katından fazla bir artış sağlamışlardır (8). EGFR ya da VEGF inhibisyonu yoluyla tümörün yeni kan damarları geliştirmesi önlenmektedir. Böylece tümör, kan yoluyla sağladığı, gereksinimi olan oksijen ve diğer besinlerden yoksun bırakılarak, gelişimi engellenmektedir (5, 9).

Kirsten Rat Sarcoma (K-RAS) geni, KRK gelişiminde rol oynayan genetik bir yolakta proto-onkogen olarak görev yapmaktadır. K-RAS geni, RAS gen ailesinin diğer alt üyeleri (N-RAS ve H-RAS) ile birlikte normal hücre büyümesinde görev alan önemli moleküllerden biridir. Mutasyona uğraması durumunda tümör hücresi "agresif" bir büyüme gerçekleştirmektedir.

Metastatik KRK'da farklı populasyonlar arasında %30-40 arasında değişen bir oranda monoklonal antikor tedavilerine karşı yanıt vermeyen somatik RAS mutasyonları gözlenmektedir (10-12). Metastatik KRK'li hastalarda RAS mutasyonu saptanmamışsa (wild tip) setuksimab ve panitumumab gibi EGFR inhibitörü ilaçların standart sitotoksik kemoterapiye eklenmesiyle sağ kalım sürelerinin uzadığı; mutasyonlu hastalarda ise

söz konusu ilaçlarla tedaviye yanıt olmadığı klinik çalışmalar ile kanıtlandığından, kemoterapi planı yapılırken öncelikle mutlaka RAS mutasyon analizinin yapılması önerilmektedir (13, 14).

Metastatik KRK, yüksek insidans ve mortaliteye sahip, önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle hastalığın gidişatı ile ilgili olabilecek bireysel özelliklerin, hastalığın klinik seyrinin ve tedavide tercih edilen ilaca bağlı verilerin aydınlatılması önem arz etmektedir. Metastatik KRK'li hastaların RAS mutasyonları ve klinik özellikleri konusunda yurtdışı kaynaklı çeşitli çalışmalar mevcuttur (11, 12, 15). Ancak konu hakkında ülkemizdeki yayın sayısı ise oldukça kısıtlıdır (16, 17). Bu nedenle çalışmamızda metastatik KRK'li hastaların RAS mutasyonları ve sigara öyküsü başta olmak üzere çeşitli demografik özellikler, primer tümör lokalizasyonları, metastaz bölgeleri, biyokimyasal tümör belirteçleri ile ilişkileri ve EGFR/VEGF inhibitörü kullanımlarına göre sağ kalım durumlarına ait verilerin belirlemek literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya, hastanenin onkoloji merkezinde 01.01.2014 - 01.01.2022 dönemi içerisinde tedavi gören, tanı anında metastatik olan veya takipleri boyunca metastaz gelişen, VEGF inhibitörü (bevasizumab) ya da EGFR inhibitörü (setuksimab / panitumumab) monoklonal antikor ilaç uygulanan 18 yaşını doldurmuş kolorektal tümörlü hastalar kabul edilmiştir. Metastazı olmayan ve/veya takip dosyalarında eksikler olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya kabul kriterlerini taşımakla beraber tedavisine hastanemizde başlanan ancak herhangi bir sebeple başka bir merkezde devam etmeyi tercih eden hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Verilerin toplanmasında hasta arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) yararlanılmıştır. Patoloji-sitoloji raporları, RAS mutasyon testleri, tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-CT) sonuçları, demografik veriler (cinsiyet, yaş, eğitim durumu, sigara öyküsü), kan tahlilleri, izlem formları ve kemoterapi uygulama protokollerine ait bilgiler hasta

dosyalarından retrospektif olarak derlenmiştir. Hastaların primer tümör lokalizasyonu ve histolojik tipleri ile tanı anındaki metastaz yerleri dosyalardan incelenerek kaydedilmiştir. İlaç kullanım doz ve süreleri HBYS otomasyonu aracılığı ile kontrol edilmiştir.

Etik Kurul

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Etik kurul tarih/izin no: 01.08.2022-E.237066) izin alınmıştır. Çalışma sürecinin tüm basamaklarında Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin bilgisayar ortamına girilmesi ve değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS 22.0) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin belirtilmesinde frekans, ortalama (\bar{x}), medyan ve yüzde oran (%) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Eğitim seviyesi, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, RAS mutasyon durumu ve performans skorları gibi niteliksel veriler arasındaki ilişkileri araştırmak için ki-kare (chi-square) testinden yararlanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak; varyansların homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler student t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Eğitim düzeyi, yaş grubu, primer tümör bölgesi gibi çoklu grupların analizi, verilerin normal dağılıma uyduğu durumlarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile, normal dağılıma uymayanlar ise Kruskal-Wallis varyans analizi (ANOVA) ile gerçekleştirilmiş, post hoc ikili karşılaştırmalar ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Hastaların genel sağ kalım süreleri metastatik hastalığın ilk tanı tarihi ile exitus tarihleri arasındaki süre hesaplanarak bulunmuştur. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi yardımıyla yapılmıştır. Sağ kalım süreleri medyan \pm standart hata olarak sunulmuştur. Sağ kalım süresi üzerine etkisi olabilecek değişkenler log-rank testi ile analiz edilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma döneminde klinikte metastatik KRK tanısıyla VEGF inhibitörü ya da EGFR inhibitörü ilaç tedavisi gören hasta sayısının 238 olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan toplam 51 kişi (9 kişi dosyalarındaki eksiklikler nedeniyle; 42 hasta ise tedavilerine farklı merkezlerde devam ettiklerinden dolayı) çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece çalışma grubu, medyan yaşı 62 olan toplam 187 hastadan oluşmuştur. Çalışma grubuna ait sosyodemografik özellikler ve mutasyon test sonuçlarına göre dağılımları **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların çeşitli sosyodemografik kriterlere ve mutasyon test sonuçlarına göre dağılımı

| Cinsiyet | Hasta sayısı | % |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Erkek | 111 | 59,4 |
| Kadın | 76 | 40,6 |
| Yaş | | |
| 18-39 | 8 | 4,3 |
| 40-55 | 26 | 13,9 |
| 56-65 | 80 | 42,8 |
| 65+ | 73 | 39,0 |
| Eğitim düzeyi | | |
| Okur-yazar | 11 | 5,9 |
| İlköğretim | 117 | 62,6 |
| Lise | 49 | 26,2 |
| Üniversite | 10 | 5,3 |
| Sigara öyküsü | | |
| Yok/Hiçbir zaman | 36 | 19,3 |
| Var/Bırakmış* | 47 | 25,1 |
| Var/Devam ediyor | 104 | 55,6 |
| Toplam | 187 | 100 |
| Mutasyon türü** | Wild tip n/(%) | Mutant n/(%) |
| K-RAS | 98 (52,4) | 89 (47,6) |
| N-RAS | 183 (97,9) | 4 (2,1) |
| B-RAF | 184 (98,4) | 3 (1,6) |

*Tanı konulmasından bir yıl ve daha fazla süre önce bırakmış olanlar; **1 hastada B-RAF ve K-RAS, 1 hastada K-RAS ve N-RAS, 2 hastada ise B-RAF ve N-RAS mutasyonları aynı anda bulunmaktadır. Her 3 mutasyona da sahip hiçbir hasta bulunmamaktadır.

Buna göre söz konusu 187 hastanın tamamına (%100) RAS (K-RAS ve N-RAS) ve setuksimab direncinde rolü olduğu için B-RAF mutasyon testi yapıldığı; bunların %49,2'sin de (n=92) RAS mutasyonuna rastlandığı; test yapılan hastaların %50,8'inin (n=95) ise RAS mutasyonu açısından "wild tip" olduğu belirlenmiştir. İlk sıra kemoterapilerde FOLFİRİ (5- fluorourasil, kalsiyum folinat, irinotekan) ya da FOLFOX (5- fluorourasil, kalsiyum folinat, okzaliptatin) gibi sitotoksik kemoterapi rejimleri ile kombine olarak toplam 104 hastaya (92 RAS mutant ve 12 wild tip birey) bevasizumab, 45 hastaya setuksimab ve 38 hastaya ise panitumumab uygulandı tespit edilmiştir. İlk sıra kemoterapide bevasizumab kullanılan ve RAS testi wild tip olarak belirlenen 12 hastanın ikinci sıra kemoterapisine EGFR inhibitörleri ile (7 hasta setuksimab, 5 hasta panitumumab) devam edildiği saptanmıştır. RAS mutasyonları açısından gruplar arasında cinsiyet ($p=0,177$), yaş ($p=0,597$) ve eğitim

düzeyi ($p=0,704$) gibi kriterlerde anlamlı bir fark bulunmadığı; ancak RAS mutant grupta wild tip bireylere göre sigara alışkanlığının önemli oranda fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0.003$).

Primer tümör bölgesi açısından bakıldığında hastalarda en fazla sol kolon tümörleri (%43,3) ile karşılaştığı, bunu daha sonra sırası ile rektum (%39,6) ve sağ kolon (%17,1) tümörlerinin izlediği belirlenmiştir. Primer tümör lokalizasyonu, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skorları, tümör tipleri ve metastaz gerçekleşen organlar bakımından hastaların dağılımı **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Tablo 2: Hastaların bazı histopatolojik ve klinik özellikler ile kullanılan ilaçlara göre dağılımı

| Parametre | RAS wild | | | Total RAS wild (n=95) | RAS mutant (n=92) | p** |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|-------------------|-------|
| | Beva.* (n=12) | Setu.* (n=45) | Pani.* (n=38) | | Beva.* (n=92) | |
| Primer tümör bölgesi | | | | | | |
| Sağ kolon | 2 | 6 | 5 | 13 (13,6) | 19 (20,7) | 0,378 |
| Sol kolon | 4 | 22 | 15 | 41 (43,2) | 40 (43,5) | |
| Rektum | 6 | 17 | 18 | 41 (43,2) | 33 (35,9) | |
| Metastaz Bölgeleri | | | | | | |
| Karaciğer | 5 | 21 | 21 | 47 (49,5) | 41 (44,6) | 0,044 |
| Periton | 3 | 9 | 7 | 19 (20) | 9 (9,8) | |
| Akciğer | 2 | 4 | 1 | 7 (7,4) | 19 (20,7) | |
| Batın lenf nodları | 2 | 3 | 2 | 7 (7,4) | 7 (7,6) | |
| Lokal nüks | - | 2 | 2 | 4 (4,2) | 8 (8,7) | |
| Over | - | 2 | 3 | 5 (5,2) | 3 (3,2) | |
| Çoklu metastaz*** | - | 4 | 2 | 6 (6,3) | 5 (5,4) | |
| ECOG Skoru | | | | | | |
| 0 | 7 | 28 | 25 | 60 (63,2) | 54 (58,7) | 0,516 |
| 1 | 5 | 17 | 13 | 35 (36,8) | 37 (40,2) | |
| 2 | - | - | - | - | - | |
| 3 | - | - | - | - | 1 (1,1) | |
| Tümör Biyobelirteçleri**** | | | | | | |
| CEA (ng/ml) | 19,8 | 22,1 | 23,8 | 21,9 | 24,6 | 0,131 |
| CA19-9 (U/ml) | 60,3 | 57,4 | 59,6 | 59,1 | 67,4 | 0,027 |
| Tümör Tipi | | | | | | |
| Müsinöz Adenokarsinom | 7 | 24 | 18 | 49 (51,6) | 44 (47,8) | 0,508 |
| Taşı yüzük hücreli Adenokarsinom | 5 | 21 | 20 | 46 (48,4) | 48 (52,2) | |

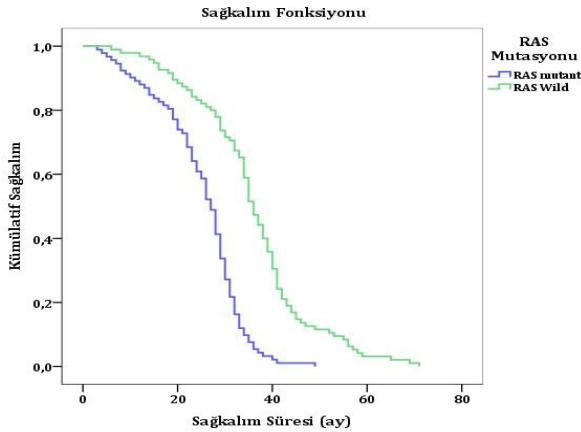
*Beva= Bevasizumab, Setu= Setuksimab, Pani= Panitumumab; **Analizler parametre sütunu ile RAS mutasyon sonuçları arasında yapılmıştır; *** Tanı anında en az iki veya daha fazla doku/organda metastaz tespit edilen hastalar (4 karaciğer+ lenf nodları, 3 periton+ lenf nodları, 3 akciğer+ lenf nodları, 1 karaciğer+over+ lenf nodları);**** Gruplara ait ortalama değerler verilmiştir.

Buna göre RAS mutasyonları ve metastaz bölgeleri açısından incelendiğinde her iki grupta da hastalarda en fazla metastaz gelişen organın karaciğer olduğu ($n=88$; %47,1) ancak diğer bölgeler açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,044$). RAS wild tip bireylerde ikinci en yüksek metastaz görülen organın periton ($n=19$; %20), RAS mutant bireylerde ise akciğer ($n=19$; %20,7) olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). Araştırmamızda akciğer metastaz oranının primer tümörü kolon kaynaklı olan hastalarda %18,6 ($n=21$), rektum tümürlü bireylerde ise %6,8 ($n=5$) düzeyinde olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,022$).

İlk seri kemoterapide bevasizumab kullanılan hastalarda primer tümörlerin sırası ile en çok rektum ($n=36$), daha sonra ise sırasıyla sol kolon ($n=32$) ve sağ kolon'da ($n=14$) lokalize olduğu, setuksimab kolunda sırası ile sol kolon ($n=22$) ve rektum ($n=14$) tümörlerinin yer aldığı; panitumumab uygulanan grupta ise ilk sırada rektum ($n=16$), ardından sol kolon ($n=15$) tümörlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Tedavide tercih edilen monoklonal antikor (bevasizumab, setuksimab ya da panitumumab) ile hastaların primer tümör bölgeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0,067$). Hastaların ECOG performans skorlarının çoğunlukla 0 ya da 1 olduğu; skoru 3 olan yalnızca bir mutant tip hasta bulunduğu ve bevasizumab tedavisi aldığı saptanmıştır. Bireyler ECOG performans skorları ile RAS mutasyon durumları ($p=0,516$) ya da tedavide kullanılan monoklonal antikor ilaç bakımından ($p=0,101$) incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir. Hastalarda müsinöz adenokarsinom ($n=93$, %49,7) ve taşı yüzük hücreli adenokarsinom ($n=94$, % 50,3) olmak üzere iki farklı tümör tipi bulunduğu, skuamoz karsinoma ve adenoskuamoz karsinoma gibi diğer herhangi bir tümör tipine sahip hasta bulunmadığı; tümör tipi ve RAS mutasyonları açısından gruplar arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (0,508).

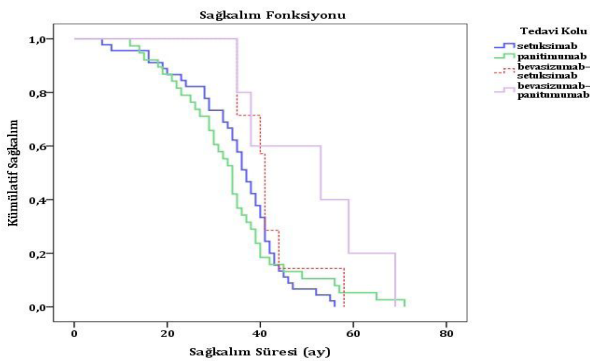
Bireylerin tanı aşamasındaki serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) seviyelerinin RAS wild tip hastalarda mutant olanlara göre nispeten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. CA19-9 sonuçları [wild grup x : 59,1; mutant grup x : 67,4 ünite (U)/mililitre (ml)] bakımından RAS wild ve mutant hastalar arasında farkın önemli olduğu saptanırken ($p=0,027$); CEA değerleri açısından aralarında anlamlılık bulunmadığı [21,9'e karşı 24,6 (nanogram (ng)/ml), ($p=0,131$)] belirlenmiştir. Sigara öyküsü olan bireylerde CEA ve CA19-9 değerlerinin hiç kullanmamış olanlara kıyasla önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır (sırası ile CEA için: $p=0,025$ ve CA19-9 için: $p=0,011$). RAS wild bireylerde, CEA ve CA19-9 seviyeleri ile ilk seri tedavide tercih edilen ilaç (panitumumab, setuksimab ve bevasizumab) açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadığı [CEA için: ($p=0,180$)ve CA19-9 için: ($p=0,540$)] saptanmıştır.

Çalışma grubunun RAS mutasyonlarına göre sağ kalım grafiği **Şekil 1**'de sunulmuştur.



Şekil 1: Çalışma grubunun RAS mutasyonlarına göre genel sağ kalım grafiği

Buna göre RAS wild tip hastaların 2 yıllık sağ kalım oranı %83,2 iken; mutant grupta bu oranın %60,9 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). Çalışma grubunda medyan sağ kalım $30 \pm 0,8$ ay iken, RAS wild grupta bu sürenin $36 \pm 1,0$ ay ve mutant grupta ise $27 \pm 0,9$ ay olduğu saptanmıştır. RAS wild grupta mutant gruba göre genel sağ kalım süresinin anlamlı oranda fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). RAS wild grup hastalarda birinci seri tedavilere göre bevasizumab kolunda ($n=12$) iki yıllık sağ kalım oranı %100; setuksimab grubunda ($n=45$) %82,2 ve panitumumab kolunda ($n=38$) ise %78,9 olmuştur. RAS wild bireylerde uygulanan ilk seri monoklonal antikorlar arasında medyan sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($p=0,102$). RAS wild grup hastalarda birinci ve ikinci seri tedaviler sonunda genel sağkalım grafiği **Şekil 2**'de sunulmuştur.



Şekil 2: RAS wild grup hastalarda birinci ve ikinci seri tedaviler sonunda genel sağ kalım grafiği

RAS wild grupta bevasizumab'ın ardından ikinci seri olarak panitumumab alan hastalarda

medyan sağ kalım süresinin ($53 \pm 16,4$ ay) diğer tedavi rejimlerine göre nispeten fazla olduğu görülmekle birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlam taşımadığı saptanmıştır ($p=0,437$).

TARTIŞMA

Metastatik KKR'da K-RAS ve N-RAS onkogenlerinin mutasyonel aktivasyon durumları ya da diğer bir deyişle RAS mutasyonu varlığının tespiti hastalığın prognozunu ve tedavide uygulanacak ilaç seçimini doğrudan etkilediği için klinik uygulamada giderek daha da önem kazanmaktadır. Kesitsel araştırmamızda hasta grubunun tamamına tanı ile birlikte RAS mutasyon testi yapıldığı, sonuç olarak bireylerin %49,2'sin de mutasyona rastlandığı belirlenmiştir. Araştırmamızda RAS wild bireylerde medyan sağ kalım süresinin 36 ay, mutant bireylerde 27 ay ve çalışma grubunun genel medyan sağ kalım süresinin 30 ay olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda RAS wild grupta mutant gruba göre iki yıllık sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin anlamlı oranda fazla olduğu saptanmıştır (sırası ile $p=0,001$ ve $p=0,001$). Ülkemizde aynı hastalık üzerine daha önce yapılan çeşitli yayınlarda mutant birey oranları sırası ile %38,3 ve %50,7 olarak bildirilmiştir (16, 17). Bu yayınlardan Sezen ve Araz tarafından yapılan çalışmada araştırmamızla uyumlu olarak RAS wild bireylerdeki iki yıllık ve genel sağ kalım sürelerinin RAS mutant bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede (sırası ile $p=0,004$ ve $p=0,008$) fazla olduğu belirtilmiştir (17). Yurtdışında yapılan çeşitli araştırmalarda da medyan genel sağ kalım sonuçları çalışmamızda elde edilen verilerle paralellik göstermektedir (18 - 20). Çeşitli araştırmalarda, ülkemizin de dâhil olduğu Kafkas populasyonlarında RAS mutasyon sıklığı %55 civarında iken afro-amerikanlarda %15 ve Doğu Asya toplumlarında %33-41 civarında değiştiği bildirilmektedir (15, 20 - 23). Bu bağlamda çalışmamızdaki RAS mutasyonu frekansının literatürle paralel olarak Kafkas populasyonları ile uyum gösterdiğini söylemek mümkündür. Diğer yandan çalışmamızda yukarıda belirtilen literatürlere göre RAS mutant hastalardaki medyan sağ kalım süresinin nispeten fazla olması durumu tek merkezli araştırmamızdaki kısıtlı hasta sayısına ya da popülasyonlar arasındaki farklılıklara atfedilebilir. Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çeşitli çalışmalarda RAS wild ve

mutant gruplarda en sık metastaz görülen bölgenin karaciğer olduğu belirtilmiştir (17 – 19).

Araştırmamızda da belirtilen yayınlarla benzer şekilde, karaciğer en sık (n=88; %47,1) metastaz yapılan organ olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer taraftan çalışmamızda ikinci en yüksek metastaz olan organın RAS wild tip bireylerde periton (n=19; %20) iken RAS mutant bireylerde ise akciğer (n=33; %17,6) olduğu ve birbirleri ile aralarında farkın istatistiksel önem taşıdığı belirlenmiştir (p=0,003). Sezen ve Araz tarafından yapılan çalışmada da RAS mutant bireylerde ikinci en sık metastaz yapılan organın akciğer olduğu, ancak diğer metastaz yapılan organlar ile aralarındaki farkın istatistiksel anlamlılık göstermediği belirtilmiştir (17). Çalışmalar arasındaki anlamlılık bakımından farklı sonuçların en başta katılımcı sayısı olmak üzere pek çok faktöre dayandığı açıktır. Araştırmamızda RAS mutant grupta wild tip bireylere göre sigara öyküsünün anlamlı oranda fazla olmasının da (p=0,003) belirtilen duruma zemin hazırlaması olasıdır. Ancak daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda sigara kullanımının RAS mutasyonlarına yol açtığı konusunda önemli bulgular olmasına rağmen elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığa erişmediği bildirilmiştir (24, 25). Bu bağlamda elde etmiş olduğumuz sonuç sigara öyküsünün RAS mutasyonları ile ilişkisinin ortaya konulması bakımından önem arz etmektedir. Ancak, yurdumuzdaki metastatik KRK'lı RAS mutant hastalardaki akciğer metastazlarının fazlalığının nedenleri ve sigara kullanımının etkileri konusunda daha geniş çaplı yeni analizler yapılması gerektiği meydana çıkmaktadır.

Primer tümör yerleşim bölgesi metastatik kolo-rektal kanser için prognostik bir faktördür (26). Çalışmamızdaki hastaların primer tümör bölgeleri incelendiğinde en fazla sol kolon tümörleri (%43,3) ile karşılaştığı ve tümör yerleşim bölgesi ile RAS mutasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (p=0,378). RAS wild bireyler arasında ilk seri bevasizumab ardından panitumumab alan hastalarda medyan sağ kalım süresinin (53 ay) diğer tedavi rejimlerine göre nispeten fazla olduğu ancak aradaki farkın istatistiki bir önem taşımadığı (p=0,437) bulunmuştur. Ayrıca sitotoksik kemoterapi ile kombine olarak uy-

gulanan monoklonal antikorla (bevasizumab, setuksimab ya da panitumumab) primer tümör bölgesi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir (p=0,067). Ülkemizde ve yurtdışında daha önce yapılan çeşitli retrospektif analizlerde de rektum en sık karşılaşılan primer tümör bölgesi olup bu konuda çalışmamız diğer çalışmalar ile uyum göstermektedir. Ancak bu yayınlarda araştırmamızdan farklı olarak primer tümörün sol kolon yerleşimli olduğu hastalarda medyan genel sağ kalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu bildirilmiştir (17, 26, 27). Belirtilen çalışmaların bazılarında yine kendi bulgularımızdan farklı olarak ilk seri tedavide EGFR inhibitörü (setuksimab ya da panitumumab) tercih edilen RAS wild tip hastaların medyan sağ kalım süreleri ve primer tümör lokalizasyonları karşılaştırıldığında sol kolon tümörlü hastalarda medyan sağ kalımın sağ kolon tümörlü hastalardan önemli oranda daha fazla olduğu bildirilmiştir (17, 27).

KRK'da metastaz mortalitenin birincil nedenidir ve akciğerler bu hastalarda karaciğerden sonra en sık metastaz görülen ikinci organdır (28, 29). Çeşitli populasyon bazlı çalışmalarda rektum kanserlerinin %18'inin ve kolon kanserlerinin yaklaşık %5-6 kadarının akciğerlere metastaz yaptığı bildirilmiştir (30, 31). Araştırmamızda akciğer metastaz oranının primer tümörü kolon kaynaklı olan hastalarda %18,6, rektum tümörlü bireylerde ise %6,8 düzeyinde olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,022). Çalışmamızda ve yukarıda belirtilen populasyon bazlı araştırmalarda elde sonuçların birbiri ile uyumlu olmadığı görülmektedir. Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada da akciğerlerin karaciğerden sonra en fazla metastaz görülen organ olduğu bildirilmiştir (17). Araştırmamızda karaciğer en fazla metastaz gerçekleşen organ olmakla beraber (%47,0), ikinci sırada diğer çalışmalardan farklı olarak akciğer (%13,9) yerine periton (%15) olduğu görülmektedir. Bu durum katılımcı sayısının daha fazla olması durumunda değişebileceği gibi hastalığın seyrinin daha net anlaşılabilmesi adına metastatik KRK'lı hastalarda metastaz bölgeleri konusunda ülkemiz populasyonuna ait daha geniş çaplı analizler yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

CA19-9 ve CEA gibi biyokimyasal tümör belirteç testleri tek başlarına kolorektal kanserleri teşhis etmek için yeterli olmamakla birlikte, tedavinin küratif etkisi ve hastaların prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir (32). Metastatik KRK üzerine yeni yayımlanmış bir araştırmada serum CA19-9 ve CEA değerlerinin RAS mutant bireylerde wild tip hastalara göre daha fazla olduğu ve gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak önemli olduğu bildirilmiştir (33).

Metastatik KRK'lı hastalarda CA19-9 ve CEA ile RAS mutasyonu ilişkisinin incelendiği ülkemize ait bir çalışmada tanı anındaki CA19-9 ve CEA seviyeleri yüksekliğinin RAS mutasyonu varlığı ile doğrudan ilişkili olduğu; RAS mutant hastalardaki CA19-9 ve CEA düzeylerinin wild tip bireylere göre anlamlı oranda yüksek olduğu belirtilmiştir (34). Belirtilen araştırmada başlangıç CEA ve CA 19-9 seviyeleri yüksekliğinin potansiyel bir RAS mutasyonu varlığına işaret edebileceğini ve bu durumun uygulanacak hedefe yönelik tedavilere (VEGF ya da EGFR inhibitörleri) ışık tutabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda yukarıda anılan araştırmalarla uyumlu olarak tanı anındaki CEA ve CA 19-9 seviyelerinin RAS mutant bireylerde wild tip bireylere göre daha yüksek olduğu ve CA 19-9 için farkın anlamlı olduğu ($p=0,027$) bulunmuştur. Ancak CEA değerleri açısından yine RAS mutant grup sonuçları daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı ($p=0,131$) belirlenmiştir. Serum CEA ve CA 19-9 değerlerini etkileyebilen tütün kullanımı, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Tütün kullanan bireylerde serum CEA ve CA19-9 değerlerinin kullanmayan bireylere göre daha yüksek seyrettiği yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (32, 35, 36). Çalışmamızda da sigara öyküsü olan bireylerin CEA ve CA19-9 değerlerinin kullanmayanlara göre önemli oranda fazla olduğu saptanmıştır (sırası ile CEA için: $p=0,025$ ve CA19-9 için: $p=0,011$). Diğer yandan sigara öyküsü olmayan bireyler arasında her iki parametre için de gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (sırası ile CEA için: $p=0,520$ ve CA19-9 için: $p=0,374$). Elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olarak tütün ürünleri kullanımının CEA ve CA19-9 gibi tümör biyobelirteçlerinin serum seviyelerini arttırdığını ve RAS mutant bireylerde bu

artışın daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda metastatik KRK'lı hastaların sosyo-demografik özellikleri, RAS mutasyonları ve tedavilerde kullanılan VEGF ya da EGFR inhibitörü monoklonal antikor seçimlerine bağlı sağ kalım süresi ilişkileri başta olmak üzere çeşitli klinik özellikler konusunda önemli bulgular elde edilmiştir. Ancak, araştırma tek merkezli, retrospektif ve kısıtlı bir hasta sayısı ile gerçekleştirildiğinden elde edilen sonuçlar ülke bazında genellenemez. Ayrıca çalışmamızda BRAF ve RAS mutasyonlarının her ikisi bakımından da mutant olan 3 hasta RAS mutant grupta analiz edilmiştir. Belirtilen hususlar çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda RAS mutasyonu varlığının metastatik KRK'da genel sağ kalım süresine negatif yönde etkisi olduğu saptanmıştır. RAS wild bireylerde ilk seri tedavide FOLFİRİ ya da FOLFOX gibi sitotoksik kemoterapi rejimleri ile kombine halde VEGF inhibitörü bevasizumab'ın ardından ikinci sıra tedavide EGFR inhibitörü panitumumab ile tedaviye devam edilen hastalarda medyan sağ kalımın diğer tedavi kollarına göre nispeten daha fazla olduğu; ancak sağ kalım süresine katkı anlamında monoklonal antikor ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ülkemizdeki metastatik KRK'lı hastalarda sigara öyküsünün RAS mutasyon sıklığı ve serum tümör biyobelirteçleri ile ilişkisinin daha net ortaya konulabilmesi ve tedavi seçeneklerinin sağ kalım süresine katkıları konusunda çok merkezli ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

TEŞEKKÜR

Hasta dosyalarının düzenli tasnifini sağlayan ve erişimimiz için her türlü kolaylığı gösteren Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Merkezinde görevli tüm hemşirelere teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(3):1-9.

3. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;325(7):669-85.
4. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-1502.
5. Kasi PM, Hubbard JM, Grothey A. Selection of biologics for patients with metastatic colorectal cancer: the role of predictive markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(3):273-6.
6. Pathak S, Sushmitha S, Banerjee A, et al. Review on comparative efficacy of bevacizumab, panitumumab and cetuximab antibody therapy with combination of FOLFOX-4 in KRAS-mutated colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2017;9(7):7739-48.
7. Chen J, Wang J, Ni T, He H, Zheng Q. Meta-analysis on the risk of fatal adverse events by bevacizumab, cetuximab, and panitumumab in 31 randomized trials including 25,000 patients with colorectal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e19908.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422.
9. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:70-83.
10. Rui Y, Wang C, Zhou Z, Zhong X, Yu Y. K-Ras mutation and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2015;62(137):19-24.
11. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;67:11-20.
12. Zhou M, Yu P, Qu J, et al. Efficacy of bevacizumab in the first-line treatment of patients with RAS mutations metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(1):361-69.
13. Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(5):55.
14. Patelli G, Tosi F, Amatu A, et al. Strategies to tackle RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100156.
15. Levi M, Prayogi G, Sastranagara F, et al. Clinicopathological associations of K-RAS and N-RAS mutations in Indonesian colorectal cancer cohort. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(2):124-31.
16. Akman T, Oztop I, Baskin Y, et al. The association of clinicopathological features and survival in colorectal cancer patients with kras mutation status. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):96-102.
17. Sezen M, Araz M. Metastatik kolorektal kanserli hastaların RAS mutasyon durumuna göre klinik ve patolojik özellikleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;45(2):131-36.
18. Ribeiro KB, Ribeiro KB, Feres O, et al. Clinical-pathological correlation of KRAS mutation status in metastatic colorectal adenocarcinoma. *World J Oncol*. 2013;4(4):179-87.
19. Morris VK, Lucas FAS, Overman MJ, et al. Clinicopathologic characteristics and gene expression analyses of non-KRAS 12/13, RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2008-14.
20. Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:258.
21. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1704-13.
22. Phua LC, Ng HW, Yeo AH, et al. Prevalence of KRAS, BRAF, PI3K and EGFR mutations among Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2519-26.
23. Philipovskiy A, Ghafouri R, Dwivedi AK, et al. Association between tumor mutation profile and clinical outcomes among hispanic-latino patients with metastatic colorectal cancer. *Front Oncol*. 2022;11:772225.
24. Diergaarde B, Vrieling A, van Kraats AA, van Muijen GN, Kok FJ, Kampman E. Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis*. 2003;24(3):565-71.
25. Porta M, Crous-Bou M, Wark PA, et al. Cigarette smoking and K-ras mutations in pancreas, lung and colorectal adenocarcinomas: etiopathogenic similarities, differences and paradoxes. *Mutat Res*. 2009;682(2):83-93.
26. Aggarwal H, Sheffield KM, Li L, et al. Primary tumor location and survival in colorectal cancer: a retrospective cohort study. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(4):405-23.
27. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194-201.
28. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol*. 2013;107(3):409-13.

- 29.** Kinj R, Bondiau PY, François E, et al. Radiosensitivity of colon and rectal lung oligometastasis treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(3):e211-e220.
- 30.** Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis*. 2012;14(6):660-70.
- 31.** Van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457-65.
- 32.** Gao Y, Wang J, Zhou Y, et al. Evaluation of serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and ferritin as diagnostic markers and factors of clinical parameters for colorectal cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):2732.
- 33.** Tang W, Liu Y, Ji M, et al. Association of RAS/BRAF status and prognosis of metastatic colorectal cancer: analysis of 1002 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(6):3593-3603.
- 34.** Selcukbiricik F, Bilici A, Tural D, et al. Are high initial CEA and CA 19-9 levels associated with the presence of K-ras mutation in patients with metastatic colorectal cancer? *Tumour Biol*. 2013;34(4):2233-9.
- 35.** Sajid KM, Parveen R, Durr-e-S, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595-9.
- 36.** Shibata C, Nakano T, Yasumoto A, et al. Comparison of CEA and CA19-9 as a predictive factor for recurrence after curative gastrectomy in gastric cancer. *BMC Surg*. 2022;22(1):213.

ÇOCUKLARDA YAPILAN NATİV BÖBREK BİYOPSİLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION OF NATIVE KIDNEY BIOPSIES IN CHILDREN

Şükran KESKİN GÖZMEN¹, Erkin SERDAROĞLU¹, Nida DİNÇEL¹, Pınar ERTURGUT², Cemaliye BAŞARAN¹, Fatma DEVRİM¹, Özlem DUR¹, Betül PEHLİVAN ZORLU¹, Mehmet COŞKUN³, Malik ERGİN⁴

¹Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği
²Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği
³Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Radyoloji Bölümü
⁴Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Patoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Renal parankimal hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir tanı yöntemi olan böbrek biyopsilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 333 çocuk olguya yapılan nativ böbrek biyopsisi değerlendirildi. Biyopsiler yarı otomatik ve ince (16-18 G) iğneler kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: En sık biyopsi endikasyonu proteinüri ve hematüri birlikteliği, en sık saptanan patolojik tanı ise minimal lezyon hastalığında dahil olduğu normal biyopsi sonucu olarak saptandı. Biyopsi sırasında ya da sonrasında komplikasyon izlenmedi. Ortalama glomerül sayısı 27.1 ± 17.8 , yeterli sayıda glomerül saptanma oranı % 81.4, sınır yeterlilikte glomerül saptanma oranı % 8.4 ve yetersiz sayıda glomerül saptanma oranı % 10 olarak hesaplandı. Ultrasonografi olmaksızın yapılan biyopsiler ile karşılaştırıldığında, ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılan % 28.2 olguda ortalama glomerül sayısı daha yüksek ve yetersiz glomerül oranı daha düşük saptandı (31.5 ± 18.1 vs 25.4 ± 17.5 ; % 2.1 vs % 13.3).

SONUÇ: Böbrek biyopsisi çocuklarda USG eşliğinde veya USG olmaksızın, otomatik ve ince iğneler kullanılarak kolay uygulanabilen ve komplikasyon olasılığı düşük bir tanı yöntemidir. Ultrasonografi ile yapılan biyopsilerde yeterli glomerül elde edilme oranı daha yüksek olup olanak olduğu sürece ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Böbrek, Biyopsi, Çocuk.

ABSTRACT

OBJECTIVE: It is aimed to evaluate kidney biopsies, which is an important diagnostic method in the evaluation of renal parenchymal diseases.

MATERIAL AND METHODS: In this study, native kidney biopsies performed on 333 pediatric cases were evaluated. Biopsies were performed using semiautomatic and fine (16-18 G) needles.

RESULTS: The most common biopsy indication was proteinuria and hematuria, and the most common pathological diagnosis was normal biopsy results including minimal lesion disease. No complications were observed during or after the biopsy. The mean number of glomeruli was 27.1 ± 17.8 , the rate of detection of sufficient number of glomeruli was 81.4%, the rate of detection of borderline sufficient glomeruli was 8.4%, and the rate of detection of insufficient number of glomeruli was 10%. Compared to the biopsies performed without ultrasonography, the mean glomeruli count was higher and the rate of insufficient glomeruli was lower in 28.2% of the cases who underwent ultrasound-guided biopsy (31.5 ± 18.1 vs 25.4 ± 17.5 ; 2.1% vs 13.3%).

CONCLUSIONS: Kidney biopsy is a diagnostic method that can be easily performed in children with or without USG, using automatic and fine needles, and has a low complication rate. The rate of obtaining sufficient glomeruli is higher in biopsies performed with ultrasonography, and biopsy should be performed with ultrasound guidance whenever possible.

KEYWORDS: Kidney, Biopsy, Child.

Geliş Tarihi / Received: 18.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 26.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Şükran KESKİN GÖZMEN

Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği

E-mail: sukrankeskingozmen@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0001-5052-1902, 0000-0002-6863-8866, 0000-0002-1179-8519, 0000-0003-3547-7493, 0000-0002-6422-7998, 0000-0001-9564-0489, 0000-0001-8837-6691, 0000-0003-3349-4257, 0000-0003-4339-898X, 0000-0003-1810-6754

Etik Kurul / Ethical Committee: Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (25.03.2021/2027/06-09).

GİRİŞ

Böbrek biyopsisi klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme teknikleri ile tanı konulamayan renal parankimal hastalıkların tanısında önemli bir yöntemdir. Alınan biyopsi örneklerinden elde edilen histopatolojik tanımlar renal hastalıkların evrenmesi, prognozunun belirlenmesi, tedavinin bireyselleştirilmesi ve optimal tedavi seçiminde yol göstericidir (1). Böbrek biyopsisi endikasyonları yaşa göre değişkenlik gösterir. Ancak en sık nedeni bilinmeyen proteinüri ve/veya hematüri, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda böbrek biyopsisi yapılır. İnvaziv bir işlem olmasına rağmen özellikle ultrasonografi eşliğinde ve ince iğneler kullanılarak yapılan perkutan böbrek biyopsilerinde ciddi komplikasyon görülme oranı düşüktür. Biyopsi sonrası en sık geçici mikroskopik/makroskopik hematüri ve perirenal hematom görülür (2). Patolojik tanımlar yaş grubu ve biyopsi endikasyonuna göre değişmekle birlikte çocuklarda olağan biyopsi ve minimal lezyon hastalığı sık görülür. Çalışmamızda, üçüncü basamak bir çocuk hastanesinin çocuk nefroloji kliniğinde yapılan perkutan nativ böbrek biyopsilerinin demografik özellikler, klinik öntanımlar, histopatolojik profil ve komplikasyonlar açısından değerlendirilerek literatür ile karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada hastanemiz Çocuk Nefroloji Kliniğinde 2011 - 2021 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte böbrek biyopsisi yapılan olgular retrospektif olarak incelendi. Veriler olguların dosyaları ve epikrizleri taranarak elde edildi. Olguların demografik verileri, klinik ve laboratuvar bilgileri kaydedildi. Biyopsi endikasyonları; nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda protein atılımı >40 mg/m²/saat veya spot idrada >2 mg/mgCr), nefritik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda protein atılımı 4-40 mg/m²/saat veya spot idrarda 0.2-2 mg/mgCr), mikroskopik hematüri (idrarda sediment incelemesinde her büyütme alanında >2 eritrosit olması) + nefritik düzeyde proteinüri, rekürren makroskopik hematüri, akut böbrek hasarı (ABH), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve tübülointersitisyel nefrit (TİN) olarak gruplandırıldı. Tüm olgular Çocuk Nefroloji Servisine yatırıldı ve ailelerinden yazılı onam alın-

ıldı. Biyopsi öncesi kan basınçları ölçüldü; tam kan sayımı (hematokrit ve trombosit sayısı) ve kanama profilleri (PT ve aPTT değerleri) kontrol edildi. Dört saatlik açlık sonrası intravenöz midazolam (0.05-0.6 mg/kg) ve/veya ketamin hidroklorür (0.5-2 mg/kg) ile sedasyon uygulandı. Yüzüstü yatırılan olguların biyopsi öncesi her iki böbrek morfolojik anomaliler açısından ultrasonografik olarak değerlendirildi. Tüm biyopsiler hasta yüzüstü yatar durumda iken sol böbrekten alındı. Biyopsi işlemi süresince pulse-oksimetre cihazı ile nabız ve satürasyon izlemi yapıldı. Yüzüstü yatırılan olguların biyopsi alanı %10 povidon iyot içeren antiseptikle silindi ve ardından lidokain ile lokal anestezi yapıldı. Bistüri yardımı ile cilt-cilt altı dokuda 1-2 mm uzunluk ve derinlikte bir kesi oluşturuldu.

Yarı-otomatik 16-18 gauge tru-cut biyopsi iğneleri kullanıldı. Biyopsiler ultrasonografi (USG) eşliğinde veya USG olmaksızın kör biyopsi yöntemi ile yapıldı. Biyopsi sonrası olgular 24 saat sırtüstü yatırılarak hareketsiz kalmaları sağlandı. İlk 4 saatte biyopsi alanının altına kum torbası ve karına buz torbası uygulandı. Kan basıncı ve nabızları yakın takip edildi. Hastaların her idrarı hematüri açısından makroskopik olarak değerlendirildi. Kanama kontrolü açısından işlemden 4 saat sonra hematokrit kontrolü yapıldı. Tüm olgular biyopsi sonrası bir gün süre ile hospitalize edildi. Biyopsi alınmasından 24 saat sonra radyolog tarafından USG ile hematom kontrolü yapılan ve ek sorunu olmayan olgular bir günlük hospitalizasyon sonrası taburcu edildi.

Alınan biyopsi örnekleri bekletilmeden fosfat tampon solüsyonu (PBS) içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Örneklerden direkt immunfluoresan inceleme (DIF) işlemi için; glomerül de içeren bir parça ayrıldıktan sonra, bu parçadan cryostat (frozen cihazı)'da 5 mikronluk kesitler alındı. Bu kesitler bir gece buzdolabında +4^ode bekledikten sonra, fibrinojen, IgG, IgA, IgM, C3c ve C1q antikorları ile reaksiyona tabii tutuldu. Opsiyonel olarak, klinik istem üzerine elektron mikroskopik çalışma için glomerül içeren başka bir parça da ayrılarak, %2,5 luk glutaraldehit solüsyonu içinde ilgili yere gönderildi. Geri kalan doku fragmanı %4 formalin solüsyonuna alınarak tespit edildi (ortalama 2-4 saat). Ardından doku takip cihazında sırası ile alkol, ksilol ve parafin kimyasalları ile reaksiyon son-

rası, parafin kasetlere alınan dokular mikrotom cihazında 4 mikron kalınlığında kesildi. Böbrek dokusunu içeren lamalar standart hematoksilen eosin boyası yanı sıra, histokimyasal olarak PAS, Mason trikrom ve Methanamin silver ile boyandı. Ayrıca tüm biyopsilerde standart olarak amiloid boyası olarak kristal viyole de kullanıldı.

Örneklerin patoloji raporları incelenerek kor sayıları, kor uzunlukları ve glomerül sayıları kaydedildi. Alınan toplam glomerül sayısı >10 olan örnekler yeterli, 6-10 arası glomerül içeren örnekler sınır yeterlilikte ve <6 glomerül içeren örnekler yetersiz olarak kabul edildi. Patolojik tanımlar normal/non-spesifik, glomerülonefrit (GN), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), akut tübüler nekroz (ATN), TİN, IgA nefropatisi (IgAN), konjenital nefrotik sendrom (KNS), nefronofitizi, diffüz mezengial skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE), amiloidozis ve kronikleşen GN olarak gruplandırıldı.

Etik Kurul

SBÜ Dr Behçet Uz Çocuk Hast ve Cer SUAM, 25.03.2021 tarih, 544 protokol ve 2027 / 06-09 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu prensiplerine ve etik kurul onayının gereklerine uyulmuştur. Tüm hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

SPSS 20.0 istatistik paket programı (IBM® SPSS® Statistics) kullanılarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun sayısal verileri için ortalama ve standart sapma, oransal verileri için de frekanslar ve yüzde değerleri hesaplandı. Hasta grubu iki gruba ayrılarak (USG eşliğinde biyopsi yapılanlar ve USG siz biyopsi yapılanlar), bu grupların kategorik verileri ki kare testi, sayısal değişkenleri ise bağımsız grup student t testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya böbrek biyopsisi yapılan toplam 333 çocuk olgu dahil edildi. Olguların 156'sı (%46.8) kız ve 177'si (%53.2) erkek; yaş ortalaması 9.3 ± 4.8 yıl olarak saptandı. Biyopsi yapıma endikasyonları **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo 1: Böbrek biyopsi endikasyonları

| Biyopsi Endikasyonu | n (%) |
|--|--------------|
| Nefritik proteinüri + mikroskopik hematurî | 113 (% 33.9) |
| Nefrotik proteinüri | 71 (% 21.3) |
| Nefritik proteinüri | 56 (% 16.8) |
| Makroskopik hematurî | 53 (% 15.9) |
| Akut böbrek hasarı | 21 (% 6.3) |
| Kronik böbrek hastalığı | 19 (% 5.7) |
| TOPLAM | 333 (% 100) |

Tüm olguların biyopsi öncesi alınan trombosit sayısı, PT, aPTT değerleri ve kan basınçları normal olarak saptandı. Olguların 239 (%71.8) tanesine USG olmaksızın (öncesinde USG ile işaretleme yapılarak); 94 (%28.2) tanesine ise USG eşliğinde biyopsi yapıldı. İşlem öncesi morfolojik ya da anatomik böbrek anomalileri açısından yapılan USG'de patolojik bulgu (soliter böbrek, ektopik böbrek, at nalı böbrek, kistik böbrek, atrofik böbrek gibi) saptanmadı. Biyopsi sürecinde ve sonrasında olguların vital bulgularında bozulma (satürasyon düşmesi, taşikardi/bradikardi, hipo/hipertansiyon gibi) izlenmedi.

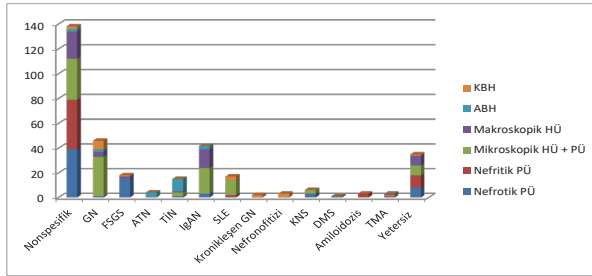
Alınan örneklerin ortalama kor sayısı 2.0 ± 0.74 adet olarak, ortalama kor uzunlukları 1.4 ± 0.63 cm ve ortalama glomerül sayısı 27.1 ± 17.8 olarak tespit edildi. Glomerül sayısı >10 olan olgu sayısı 271 (%81.4), 6-10 arasında olan olgu sayısı 28 (%8.4) ve <6 glomerül içeren olgu sayısı 34 (%10.2) olarak saptandı. USG eşliğinde yapılan biyopsilerde ortalama glomerül sayısı 31.5 ± 18.1 ; >10 glomerül içeren olgu sayısı 86 (%91.5) ve <6 glomerül içeren olgu sayısı 2 (%2.1) iken; USG olmaksızın yapılan biyopsilerde ortalama glomerül sayısı 25.4 ± 17.5 , >10 glomerül glomerül sayısı 185 (%77.4) ve <6 glomerül içeren olgu sayısı 32 (%13.3) olarak hesaplandı. USG eşliğinde yapılan biyopsilerde ortalama glomerül sayısı daha yüksek (31.5 ± 18.1 vs 25.4 ± 17.5 ; $p = 0.004$) ve yetersiz glomerül (<6 glomerül) saptanan olgu sayısı daha düşük (2 vs 32; $p = 0.005$) olarak tespit edildi. Biyopsi öncesi alınan ortalama hematokrit değeri 35.8 ± 5.2 ve biyopsiden 4 saat sonra alınan hematokrit değeri ise 36.3 ± 5.2 olarak saptandı. Olguların biyopsi öncesi ve sonrası hematokrit değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Yapılan biyopsilerin patolojik tanıları **Tablo 2**'de ve biyopsi endikasyonlarına göre histopatolojik tanıların dağılımı **Grafik 1**'de görülmektedir.

Tablo 2: Böbrek biyopsilerinin patolojik sonuçları

| Patolojik Tanı | n (%) |
|--|--------------|
| Normal/nonspesifik (MLH) | 138 (% 41.4) |
| Glomerülonefrit (MPGN, MGN, C3GP, APEGN) | 46 (% 13.8) |
| Ig A nefropatisi | 42 (% 12.6) |
| Fokal segmental glomerüloskleroz | 18 (% 5.4) |
| Sistemik lupus eritematozus | 17 (% 5.1) |
| Tübülointerstisyel nefrit | 15 (% 4.5) |
| Konjenital nefrotik sendrom | 6 (% 1.8) |
| Akut tübüler nekroz | 4 (% 1.2) |
| Nefronitizi | 3 (% 0.9) |
| Trombotik mikroangiopati | 3 (% 0.9) |
| Amiloidoz | 3 (% 0.9) |
| Diffüz mezengial skleroz | 1 (% 0.3) |
| Kronikleşen GN | 2 (% 0.6) |
| Yetersiz materyal | 35 (% 10.5) |
| TOPLAM | 333 (% 100) |

(MLH: minimal lezyon hastalığı, MPGN: membranoliferatif glomerülonefrit, MGN: membranöz glomerülonefrit, C3GP: C3 glomerülopati, APEGN: akut postenfeksiyöz glomerülonefrit)

**Grafik 1:** Biyopsi endikasyonlarına göre histopatolojik tanıların dağılımı

(PÜ: proteinüri, HÜ: hematüri, ABH: akut böbrek hasarı, KBH: kronik böbrek hastalığı, TIN: tübülointerstisyel nefrit, GN: glomerülonefrit, FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz, ATN: akut tübüler nekroz, IgAN: Ig A nefropatisi, SLE: sistemik lupus eritematozus, KNS: konjenital nefrotik sendrom, DMS: diffüz mezengial skleroz, TMA: trombotik mikroangiopati)

Biyopsi sonrası olguların vital bulgularında bozulma gözlenmedi. Birkaç olguda kendiliğinden gerileyen makroskopik hematüri dışında komplikasyon saptanmadı. Olgulara 24 saat sonra kontrol amaçlı yapılan ultrasonografik incelemede klinik önemi olmayan perirenal minimal hematoma (<10 mm) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hiçbir olguda girişim (cerrahi/embolizasyon) yada tedavi (kan transfüzyonu) gerektirecek bir komplikasyona rastlanmadı. Tüm olgular bir günlük hospitalizasyon sonrası taburcu edildi.

TARTIŞMA

Böbrek biyopsisi renal parankimal hastalıkların tanısında tüm yaş gruplarında kullanılan bir tanı yöntemidir (2). İnvaziv bir yöntem olmasına rağmen günümüzde ultrasonografi eşliğinde, tam/yarı otomatik iğneler kullanılarak daha kolay ve güvenli bir şekilde yapılmaktadır. Erişkinlerde sedasyon gerekmeden lokal anestezi ile uygulanabilirken çocuk olgularda çoğunlukla lokal anestezi ile birlikte hafif sedasyon gerekli olmaktadır.

Çocuklarda biyopsi nedenleri ve sonuçları yaş gruplarına göre farklılıklar gösterir. İzole hematüri (çoğunlukla makroskopik) ayırıcı tanısı ile yapılan biyopsilerde IgAN, mezengioproliferatif GN (MGN), herediter nefritler ve bazende normal bulgular saptanır. Nefrotik düzeyde proteinüri nedenli yapılan biyopsilerde özellikle 1-7 yaş arası çocuklarda en sık saptanan hastalık minimal lezyon hastalığıdır. Daha büyük çocuklar (genellikle hipertansiyon, hematüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve düşük C3 düzeyleri eşlik eder) FSGS, membranoproliferatif GN (MPGN), IgAN, MGN VE C3 glomerülopati (C3GP) tanısı alırlar. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan 1 yaş altındaki infantlarda ise en sık görülen tanı Fin tipi konjenital nefrotik sendrom veya diffüz mezengial sklerozistir. Nefritik düzeyde proteinüri ve hematürisi olup akut GN saptanan çocuklarda, postenfeksiyöz glomerülonefritin ekarte edildiği ve/veya beraberinde böbrek fonksiyonlarında bozulma saptandığında biyopsi gereklidir. Bu çocuklarda en sık sistemik hastalık tutulumu (vaskülitler, lupus nefriti), MPGN ve C3GP gibi proliferatif lezyonlar saptanır. ABH ayırıcı tanısı ile yapılan biyopsilerde ilaç ya da iskemik nedenli ATN, TIN, GN, nefrotik sendrom, vaskülit ve sistemik hastalıklar en sık görülen patolojilerdir. Etiyolojinin belirlenemediği KBH ayırıcı tanısında da böbrek biyopsisi gereklidir. Böbrek biyopsisi açısından diğer bir endikasyon ise SLE, diabetes mellitus, Henoch-schönlein purpurası (HSP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi renal tutulumu olan sistemik hastalıklardır (3). Çocuk olgulara yapılan biyopsilerin değerlendirildiği bir çalışmada en sık nefrotik sendrom, devamında sistemik hastalıkların böbrek tutulumları, nefritik sendrom ve izole hematüri nedenleri ile biyopsi yapıldığı bildirilmiş (4). Yine çocuklukluk yaş grubu böbrek biyopsilerinin değerlendirildiği başka bir seride biyopsi endikasyonları nefrotik düzeyde proteinüri başta olmak üzere sırası ile hematüri, nefritik düzeyde proteinüri, GN, ABH, KBH ve TIN olarak belirtilmiş (5). Çocukluk yaş grubunda yapılan bir başka çalışmada ise biyopsi endikasyonları hematüri (\pm böbrek yetmezliği), aktif idrar sedimenti, izole NS, böbrek yetmezliği ve steroid dirençli NS olarak belirtilmiştir (6). Diğer bir çalışmada ise biyopsi endikasyonları nefrotik sendrom, nonnefrotik proteinüri, asemptomatik hematüri ve ABH olarak bildiril-

miş (7). Alhasan ve ark. çocuk olgulara yaptıkları biyopsileri değerlendirdikleri çalışmalarında en sık biyopsi endikasyonunu nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği olarak saptamışlardır (8). Bizim çalışmamızda biyopsi yapılma endikasyonu en sık hematüri + proteinüri birlikteliği olurken, diğer biyopsi endikasyonları sırası ile nefrotik proteinüri, nefritik proteinüri, makroskopik hematüri, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığıdır. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda ki biyopsi endikasyonlarımız diğer araştırmaların sonuçları ile genel anlamda benzer görünmekle beraber; farklı araştırmalarda öntanıların farklı gruplandırmaları nedeni ile biyopsi endikasyonları birebir örtüşmemektedir.

Çalışmamızda biyopsilerden elde edilen patolojik tanı en sık normal/nonspesifik olarak değerlendirilen ve minimal lezyon hastalığının da içine dahil edildiği gruptan oluşmaktadır. Sonuçlarımıza göre ikinci sıklıkta saptanan patolojik tanımız ise MPGN, MGN, C3GP ve akut postenfeksiyöz GN (APEGN)' leride içeren glomerulonefrit tanı grubudur. Çalışmamızdaki diğer patolojik tanılarımız azalan sıklıkta Ig A nefropatisi, FSGS, lupus nefriti, TİN, KNS, ATN, nefronofitizi, trombotik mikroangiopati, amiloidoz, diffüz mezengial skleroz ve kronik GN olarak belirlendi. Literatürde böbrek biyopsilerinden elde edilen patolojik tanı sıklıkları farklılıklar içermektedir. Çocuk olgulara yapılan biyopsilerin değerlendirildiği bir çalışmada patolojik tanı olarak en sık FSGS, ikinci sıklıkta minimal lezyon hastalığı (MLH) ve sırası ile MPGN, IgAN'si saptandığı bildirilmiş (4). Yine çocuklukluk yaş grubu böbrek biyopsilerinin değerlendirildiği başka bir seride patolojik tanıların sırasına göre GN, olağan biyopsi bulguları, FSGS, MLH, HSP nefriti/Ig A nefropatisi, SLE ve TİN olarak bildirilmiş (5). Çocukluk yaş grubunda yapılan bir başka çalışmada ise patolojik tanıların primer nefropatiler (en sık MLH), sekonder nefropatiler (en sık SLE ve HSP), post-streptokokal GN ve daha nadir olarak vasküler ve TİN olarak sıralanmıştır (6). Diğer bir çalışmada saptanan patolojik tanıların ise primer GN (IgAN, MLH, FSGS), sekonder GN, TİN, herediter nefrit ve normal biyopsiler olarak sıralanmıştır (7). Alhasan ve ark. çocuk olgulara yaptıkları biyopsileri değerlendirdikleri çalışmalarında en sık patolojik tanıyı ise FSGS ve GN olarak bildirmişlerdir (8).

Biyopsi tanılarındaki bu farklılıklar yaş, yaşanan coğrafi bölge ve etnik köken nedeniyle değişen farklı biyopsi endikasyonlarından kaynaklanabileceği gibi; tanı gruplandırılmasındaki farklılıklarında sonuçları etkilediği düşünüldü.

Perkutan böbrek biyopsilerinde USG rehberliğinde işlemin yapılması ve ince iğnelerin (18 gauge) kullanımı ile komplikasyon görülme oranı oldukça azalmış olup %5-10 arasındadır (9). Geçici mikroskopik hematüri en yaygın görülen komplikasyondur. Makroskopik hematüri görülme oranı %5, transfüzyon gereksinimi %2,3'tür (3). Nefrektomi gerektiren kanama oranı farklı serilerde değişmekle birlikte çok daha düşüktür. Perirenal hematoma görülme oranı %85 olup çoğunluğu asemptomatiktir. Semptomatik perirenal hematoma görülme oranı ise çok daha düşük olup %2'dir. Biyopsi sonrası %0.2 oranında aretriyoventrik fistül gelişimi (hematüri, hipertansiyon, kalp yetmezliği) oluşabilmektedir (3). Özçelik ve ark. çalışmalarında biyopsi sonrası komplikasyon olarak en sık perirenal hematoma ve makroskopik hematüri (bir grupta %29 ve diğer grupta %21 oranında) saptandığını; bunların dışında major komplikasyon saptanmadığını bildirmişlerdir (9). Çocuklara yapılan biyopsilerin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise sadece bir olguda gelişen transfüzyon gerektiren hematoma dışında komplikasyona rastlanmamıştır (4). Erişkin ve çocuk yaş grubunun beraber dahil edildiği bir çalışmada ise ciddi komplikasyon (transfüzyon, cerrahi ya da embolizasyon gerektiren) oranı %0,1-2,0 olarak saptanmıştır (10). Printza ve ark. yaptıkları çalışmada çocuklarda böbrek biyopsisi sonrası %11 oranında subkapsüler hematoma geliştiği ancak hiçbir olguda transfüzyon ihtiyacı olmadığını bildirmişlerdir (11). Olgularımızda biyopsisi sırasında ve sonrasında mikroskopik hematüri ve klinik önemi olmayan perirenal hematoma (<10 mm) dışında tedavi gerektirecek bir komplikasyon saptanmamış olup, sonuçlarımız literatür ile benzer olarak değerlendirildi (2 - 7). Biyopsi öncesi ve sonrası alınan hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu sonuç kanama komplikasyonu olmadığını bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Literatürde böbrek biyopsilerinde hematokritlerinin değerlendirildiği başka bir araştırmaya rastlanılmadı.

Alınan örneklerin patolojik inceleme için en az 10 glomerül içermesi, hatta fokal tutulum görülen hastalıklarda en az 20 glomerül içermesi yeterli kabul edilir (12). Glomerül sayısı 10 olan biyopsilerde %35, 20 olan biyopsilerde ise %12 oranında tanı atlanabilir (13). Literatürde yetersiz materyal elde edilen biyopsi oranları %4.5 ve 5 olarak bildirilmiştir (4,7). Ergin ve ark çocuklarda yaptıkları biyopsilerde %10,5 oranında yetersiz (<6 glomerül) ve %10,5 oranında sınır yeterlilikte (6-10 glomerül) materyal içeren olgu sayısı ile daha yüksek miktarda yetersiz ve sınır yeterlilikte biyopsi oranı bildirmişlerdir (5). Başka bir çalışmada yetersiz materyal saptanma oranı iki ayrı grupta %3,5 ve 4,5 olarak saptanmıştır (9). Souilmi ve ark ise çalışmalarında % 11,8 oranında yetersiz örnek oranı bildirmişlerdir (6). Çocuk olgulara yapılan 84 biyopsinin değerlendirildiği bir araştırmada yetersiz materyal saptanan biyopsi oranının %2,3 olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda sınır yeterlilikte (6-10 glomerül) materyal içeren örnek oranı %8.4 ve yetersiz materyal (<6 glomerül) oranı ise 10.2 olarak saptanmıştır. Verilerimiz yetersiz materyal sayısının daha yüksek olarak saptandığı literatür bilgileri ile benzer (5, 6), ancak daha düşük yetersiz materyal oranı saptanan çalışmalardan farklıdır (4, 7, 8). Çalışmamızda USG olmaksızın yapılan biyopsilerde, USG eşliğinde yapılan biyopsilere göre ortalama glomerül sayıları daha düşük ve yetersiz materyal oranı daha yüksek olarak tespit edildi. Verilerimizdeki yüksek yetersiz materyal oranı olgularımızın çoğunluğunu USG olmaksızın yapılan biyopsilerin oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde USG eşliğinde ve USG olmaksızın yapılan böbrek biyopsilerini karşılaştıran çalışma mevcut değildir. Biyopsiler renal parankimal hastalıkların tanısı ve epidemiyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Ancak böbrek hastalıklarının ırksal ve coğrafi dağılımının farklı olması, böbrek biyopsi endikasyonlarının merkezlere göre değişiklik göstermesi nedeniyle epidemiyolojik çalışma sonuçları değişkendir. Ülkemizde epidemiyolojik özelliklerinin doğru bir şekilde saptanması için böbrek biyopsisi ulusal kayıt sistemine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; otomatik ve ince iğneler kullanılarak, ultrasonografili veya ultrasonografisiz

yapılan böbrek biyopsileri, çocukluk yaş grubunda güvenli ve kolay uygulanabilen bir tanı yöntemi olup komplikasyon olasılığı düşüktür. Ultrasonografi eşliğinde yapılan böbrek biyopsilerinde yeterli glomerül elde edilme olasılığı daha yüksek olduğundan olanaklı olduğu sürece ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol.*2002;22:254–67.
2. Brachemi S, Bollée G. Renal biopsy practice: What is the gold standard? *World J Nephrol.* 2014;3(4):287-94.
3. Avner ED, *Pediatric Nephrology, Seventh Edition*, Springer. 2016:706-42.
4. Yavaşcan Ö, Aksu N, Erdoğan H, ve ark. Çocuklarda Böbrek Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: On Bir Yıllık Süre. *Turk Neph Dial Transpl.* 2005;14(4):195-201.
5. Ergin M, Yavaşcan Ö, Serdaroğlu E ve ark. Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarında 2009-2010 Yıllarında İncelenen Böbrek Biyopsilerinin Klinik ve Histo-patolojik Profili. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi.* 2011;1(2):51-7.
6. Souilmi FZ, Houssaini TS , Alaoui H, et al. Indications and Results of Renal Biopsy in Children: A Single-center Experience from Morocco. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(4):810-5.
7. Santangelo L, Netti GS, Giordano P, et al. Indications and results of renal biopsy in children: a 36 year experience. *World Journal of Pediatrics.* 2018;14:127–33.
8. Alhasan K, Aloudah NM, Bakhit AA, et al. Renal histopathology spectrum in children with kidney diseases in Saudi Arabia, 1998-2017. *Saudi Med J.* 2020;41(4):369–75.
9. Özçelik G, Polat TB, Çalışkan C, Kılıçaslan I, Olgun T. Çocuklarda perkutan böbrek biyopsisi; daha ince iğne kullanımı. *ŞEH Tıp Bülteni.* 2004;38:47-52.
10. Tondel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and Complications of Percutaneous Kidney Biopsies in 715 Children and 8573 Adults in Norway 1988–2010. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1591-7.
11. Printza N, Bosdou J, Pantzaki A, et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children: a single centre experience. *Hippokratia.* 2011;15(3):258-61.
12. Gerth J, Busch M, Illner N, et al. Are tissue samples from two different anatomical areas of the kidney necessary for adequate diagnosis? *Clin Nephrol.* 2010;74:258-65.

YUMUŞAK DOKU KİTLELERİNDE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME: GÖRÜNÜR DİFÜZYON KATSAYISI ÖLÇÜMÜ MALİGN LEZYONLARI BENİGNLERDEN AYIRABİLİR Mİ ?

DIFFUSION WEIGHTED IMAGING OF SOFT TISSUE MASSES: CAN APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT MEASUREMENT DIFFERENTIATE BETWEEN MALIGNANT AND BENIGN LESIONS ?

Mehmet OĞUZMAN¹, Cüneyt ÇALIŞIR¹, Ulukan İNAN²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Yumuşak doku tümörlerinin değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yöntemi ile elde olunan görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) haritalamasının benign ve malign lezyonların ayırımında etkinliğini değerlendirmek ve bu lezyonların ayırımında kullanılabilirlik niceliksel ADC eşik değeri oluşturmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmaya yumuşak doku kitleleri nedeniyle DAG yapılan ve histopatolojik sonuçları mevcut olan toplam 34 hasta dahil edildi. Patolojik sonuçlarına göre hastalar benign ve malign lezyonlara sahip olarak kategorize edildi. Ölçümler serbest el ilgi bölgesi tekniği kullanılarak yapıldı. Değerlendirilen parametrelerde herhangi bir fark olup olmadığı araştırıldı (boyut, yaş, cinsiyet, minimum, ortalama ve maksimum ADC değerleri). DAG'de değerlendirilen parametreler için kesim değeri Alıcı işlem karakteristikleri (ROC), Receiver Operating Characteristic) analizi ile belirlendi.

BULGULAR: Minimum ADC değeri ortalaması benign yumuşak doku kitlelerinde $1,28 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, malign yumuşak doku kitlelerinde $1,00 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçüldü. Minimum ADC değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,007$). Minimum ADC için $\leq 1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ eşik değerini kullanarak %78,95 duyarlılık ve %73,33 özgüllük ile yumuşak doku kitlelerini karakterize edilmesini sağladık. Ortalama ve maksimum ADC değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip değildir (sırasıyla $p=0,319$; $0,960$).

SONUÇ: DAG yumuşak doku kitlelerin değerlendirilmesinde benign ve malign ayırımında etkili bir yöntemdir ve minimum ADC hesaplamasında $\leq 1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ eşik değerinin kullanımı klinik yararlılığı artıracaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Difüzyon ağırlıklı MRG, Manyetik rezonans görüntüleme, Yumuşak doku neoplazileri.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the efficacy of apparent diffusion coefficient (ADC) mapping obtained using the diffusion-weighted imaging (DWI) method in the differentiation of benign and malignant lesions of soft tissue tumors and to establish a quantitative cut-off value for ADC to be used in the differentiation of these lesions.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study included a total of 34 patients who underwent DWI due to soft tissue masses and had available histopathological results. According to the pathological results; patients were categorized as having benign and malignant lesions. Measurements were performed using the free hand-drawn region of interest technique. It was investigated whether there was any difference in the evaluated parameters (size, age, gender, and minimum, mean and maximum ADC values). The cut-off value for the parameters evaluated in DWI was determined by the Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis.

RESULTS: The mean minimum ADC value was $1,28 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ in benign soft tissue masses and $1,00 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ in malignant soft tissue masses. Minimum ADC values differ statistically between the two groups. ($p=0,007$). A cut-off value of $\leq 1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ for the minimum ADC allowed for the characterization of soft tissue masses at 78,95% sensitivity and 73,33% specificity. However, the mean and maximum ADC values were not statistically significantly different between the two groups. ($p=0,319$ and $0,960$, respectively).

CONCLUSIONS: DWI is an effective method in the evaluation of soft tissue masses in the differentiation of benign and malignant, and taking the cut-off value as $\leq 1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ in the calculation of minimum ADC will increase the clinical usefulness.

KEYWORDS: Diffusion-weighted MRI, Magnetic resonance Imaging, Soft tissue neoplasms.

Geliş Tarihi / Received: 29.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 26.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Mehmet OĞUZMAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: mehmetoguzman@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0002-6421-6236, 0000-0002-2763-4906, 0000-0002-1903-5516

Etik Kurul / Ethical Committee: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu (25403353-050.99-E.42804).

GİRİŞ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde kritik bir role sahiptir. Konvansiyonel MRG özellikle lezyon boyutlarının ve lezyonun uzanımının değerlendirilmesinde, komşu normal yumuşak dokudan ayırımın yapılmasında ve nörovasküler yapılar ile ilişkisinin değerlendirilmesinde oldukça değerli bilgiler vermektedir (1).

İntravenöz (İV) kontrast madde yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde rutin protokolün bir parçası olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Yumuşak doku tümörlerinin MRG ile değerlendirilmesinde İV kontrast madde enjeksiyonu oldukça önemlidir. Böylece lezyonlarda solid-kistik tümör ayırımı yapılabilenkte, solid tümörün kistik-nekrotik bileşeni ortaya konulabilmektedir. Lezyonların biyopsi işleminde nekrotik alanlardan kaçınılması gerektiği için, İV kontrastlı MRG biyopside lokalizasyonun belirlenmesinde rehber olarak kullanılmaktadır (2). Kistik ve solid kitle ayırımı, solid yumuşak doku kitlelerinde kontrastlanma paternlerine göre değerlendirme imkânı gibi bilgiler sağlamakla birlikte lezyonların karakterizasyonu hakkında yeterli düzeyde bilgi vermemektedir. Ayrıca gebelik, renal yetmezlik, kontrast madde alerjisi gibi durumlar bazı hastalarda kontrast madde kullanımına engel olmaktadır (3).

Miksoid bileşenli tümörlerde; T2 ağırlıklı görüntülerde sıvı benzeri yüksek sinyal yoğunluğu, perilezyonal yüksek sinyal ve kontrastlı incelemede miksoid bileşenin değişken kontrastlanma paternleri göstermesi gibi ayırt edici bulgular (4) ve hemosiderin içeren fibröz tümörlerde T2 ağırlıklı görüntülerde hemosiderin içeriğine bağlı düşük sinyal intensitesi izlenmekle beraber (5) konvansiyonel sekanslarla ayrımları her zaman net yapılamamaktadır. Lipom, gangliyon kisti gibi spesifik MRG bulguları olan lezyonlar haricinde yumuşak doku kitlelerinde karakterizasyon yapmak genellikle zordur (6).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), kontrast madde kullanılmayan MRG metodu olup belli bir hacimdeki doku içerisinde su moleküllerinin serbest Brownian hareketlerini gösteren bir MRG tekniğidir. Görünür Difüzyon Katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) Brownian

hareketin kantitatif değerlendirilmesini sağlar. Yüksek hücresel mikro çevre difüzyonu kısıtlayarak düşük ADC değerlerine sebep olurken, hücreden fakir alanlar serbest difüzyona izin verir ve yüksek ADC değerlerine sebep olur (6). DAG'ın benign ve malign tümör ayırımında değerine yönelik ilk çalışmalar karmaşık sonuçlar içermekle beraber son dönemde yapılan çalışmalarda DAG'nin tümör karakterizasyonunda faydalı olabileceği görülmüştür (7).

Bu çalışmada DAG ile birlikte ADC haritalama verileri histopatolojik sonuçlarla kıyaslanarak, benign ve malign yumuşak doku lezyonlarının ayırt edilmesinde, DAG ile birlikte ADC haritalamasının tanısal değerlendirmeye etkinliğini değerlendirme ve benign ile malign lezyonların ayırımında kullanılabilecek niceliksel ADC eşik değeri oluşturma amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Hastanemizde Ağustos 2016-Nisan 2018 tarihleri arasında 3 Tesla (T) MRG cihazında yumuşak doku kitlelerine yönelik yapılan çalışmalar görüntüleme arşivinden retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, tanısı konulmuş mevcut hastalıkları ile ilgili bilgiler hastane işletim sistemi aracılığı elde edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 3 b değerinde (50,400 ve 800 s/mm²) DAG ile elde olunan ve tanısal kalitede ADC haritalaması yapılan yumuşak doku kitlesi olan ve tedaviye başlanmamış hastalardı. Dışlama kriterleri; histopatolojik sonucu olmayan hastalar, tipik lipom bulguları olan hastalar, DAG uygulanmayan hastalar, tanısal kalitede DAG'si olmayan lezyonlar, çapı 1 cm'den küçük olan lezyonu olan hastalar, tümör rezeksiyonu yapılan, kemoterapi veya radyoterapi alan hastalardı. Tarama sonrası lipom haricinde yumuşak doku kitlesi olan 86 hasta bulundu. Hastalardan 34'ü histopatolojik tanısının olmaması, 16'sı DAG'nin olmaması, 2'si ise ADC haritalarının yeterli tanısal kalitede olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 34 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm yumuşak doku kitlelerinden biyopsi ya da cerrahi işlem sonucunda histopatolojik analiz elde olundu (**Tablo 1**).

Tablo 1: Histopatolojik tanılar, lokasyon ve ADC değerleri

| Histopatolojik Tanılar | Sayı | Lokasyon | Çap (mm) | Minimum ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) | Ortalama ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) | Maksimum ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) |
|--|------|-----------------|----------|---|--|--|
| Benign Lezyonlar 15 (44%) | | | | | | |
| Sivannom | 5 | Sağ kol | 36 | 2,45 | 2,95 | 3,50 |
| | | Sağ bacak | 29 | 1,27 | 1,76 | 2,68 |
| | | Sağ bacak | 20 | 1,23 | 1,82 | 2,73 |
| | | Sol bacak | 26 | 1,14 | 1,43 | 1,66 |
| | | Retroperitoneal | 30 | 1,11 | 1,44 | 1,91 |
| Plantar fibromatozis | 1 | Sağ ayak | 36 | 1,13 | 1,34 | 1,60 |
| Tenosinoviyal dev hücreli tümör | 1 | Sol el | 44 | 0,96 | 1,28 | 1,53 |
| Miksoma | 1 | Sol el | 34 | 1,99 | 2,34 | 2,54 |
| Anjiolomiyom | 1 | Sağ el | 37 | 1,19 | 1,94 | 2,68 |
| Tendon kalifi fibromu | 1 | Sağ el | 14 | 0,98 | 1,48 | 1,95 |
| Granüler hücreli tümör | 1 | Sağ uyluk | 20 | 0,66 | 0,94 | 1,35 |
| Hemanjiom | 3 | Sağ uyluk | 46 | 1,90 | 2,49 | 3,46 |
| | | Sağ bacak | 65 | 1,42 | 1,76 | 2,30 |
| | | Boyun | 37 | 1,12 | 2,02 | 3,15 |
| Epidermoid kist | 1 | Sol uyluk | 40 | 0,88 | 0,98 | 1,24 |
| Malign Lezyonlar 19 (%56) | | | | | | |
| Liposarkom | 1 | Sol uyluk | 120 | 0,77 | 1,50 | 3,13 |
| Miksoid liposarkom | 1 | Sol kol | 67 | 1,64 | 2,27 | 2,76 |
| Epiteloid | 1 | Sağ kol | 28 | 0,63 | 1,97 | 3,36 |
| hemanjiendoteliyoma | | | | | | |
| Epiteloid sarkom | 1 | Sağ uyluk | 57 | 0,57 | 1,14 | 1,71 |
| Sinovyal sarkom | 2 | Sağ uyluk | 52 | 0,95 | 1,61 | 2,47 |
| | | Sol bacak | 27 | 0,87 | 1,37 | 2,35 |
| Düşük gradeli fibromiksoid sarkom | 3 | Sağ uyluk | 16 | 0,74 | 0,97 | 1,63 |
| | | Sol uyluk | 65 | 2,13 | 2,67 | 2,98 |
| | | Sol kol | 51 | 2,44 | 2,85 | 3,34 |
| Malign soliter fibrozis tümör | 1 | Goğuş duvarı | 87 | 0,48 | 0,97 | 1,80 |
| Andiferansiyel pleomorfik sarkom | 3 | Sağ uyluk | 108 | 0,73 | 1,07 | 1,90 |
| | | Sağ uyluk | 139 | 0,75 | 1,67 | 2,46 |
| | | Sol bacak | 46 | 0,83 | 1,23 | 1,86 |
| Leiomyosarkom | 3 | Sol uyluk | 17 | 1,18 | 2,02 | 2,76 |
| | | Sağ uyluk | 22 | 0,75 | 1,43 | 2,28 |
| | | Sağ bacak | 165 | 0,80 | 1,30 | 1,99 |
| İskelet dışı osteosarkom | 1 | Sağ uyluk | 132 | 0,98 | 1,41 | 2,08 |
| Miksofibrosarkom | 1 | Sağ kol | 21 | 0,79 | 1,31 | 2,05 |
| Az diferansiyel skuamöz hücreli karsinom metastazi | 1 | Goğuş duvarı | 51 | 0,95 | 1,34 | 1,86 |

MRG Protokolü

MRG, tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak sekiz kanallı bir ekstremite bobini ya da esnek bir faz dizi gövde matrisi bobini kullanarak (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) yapıldı. Lezyonun anatomik lokalizasyonuna göre değişik MRG sekansları kullanıldı (**Tablo 2**).

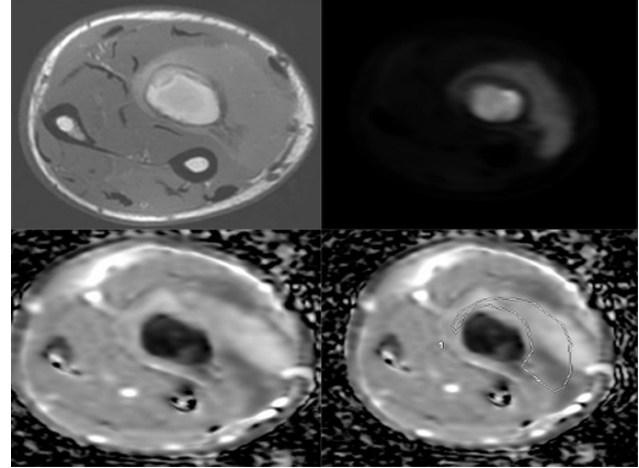
Tablo 2: MR görüntüleme parametreleri

| Parametreler | Standard sekanslar | Difüzyon görüntüleme | ağırlıklı |
|---|---|------------------------------|-----------|
| Görüş alanı (mm) | Değişken | 140-300 | |
| Matris boyutu | Değişken | 128x128-256x256 | |
| Tekrarlama zamanı ($\times 10^{-1}$ s)/echo zamanı ($\times 10^{-1}$ s) | Aksiyel ve koronal T1AG: 470-820/10-18; aksiyel ve koronal T2AG: 2500-6000/80-110; sagittal yağ baskılı T1AG: 500-840/10-18; sagittal yağ baskılı proton dansite: 3600-4500/36-43 | 3500-4500/60-70 | |
| Yağ baskılama | Kimyasal kayma-selektif puls | Kimyasal kayma-selektif puls | |
| Kesit kalınlığı (mm) | 3-5 | 5 | |
| Kesitler arası boşluk | 0-1 | | |
| Turbo faktör | Değişken | | |
| Echo train length | Değişken | 59-67 | |
| RF açısı (flip angle) | 0 | 90° | |

Konvansiyonel sekanslar aksiyel ve koronal T1 ağırlıklı görüntüleme (T1AG), aksiyel ve koronal T2 ağırlıklı görüntüleme (T2AG), yağ baskılı proton dansite, aksiyel ve koronal yağ baskılı T1AG'yi içermektedir. Paramanyetik gadolinyum şelat [gadolinyum-dietilentriamin pentaasetik asit (GdDTPA)] (0,1 mmol/kg) uygulamasından sonra aksiyel ve koronal yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler elde edildi. Aksiyel DAG b değerleri 50, 400 ve 800 s/mm^2 olacak şekilde ve ADC haritaları kontrast madde vermeden önce tüm yumuşak doku tümörlerini de içerecek şekilde elde edildi. ADC değeri tarayıcıdan otomatik olarak üretilen ADC haritasını kullanarak 50, 400 ve 800 s/mm^2 lik üç b değeri kullanılarak hesaplandı.

DAG Analizi ve ADC Ölçüm Protokolleri

Tümörün nekrotik ve hemorajik komponentlerini dahil etmeyecek, parsiyel volüm etkisini önlemek amacıyla tümör sınırlarına temas etmeyecek, aksiyel kesitlerde mümkün olan en geniş tümör alanını (komşu kemik veya yumuşak dokular hariç) kapsayacak şekilde ROI'i (region of interest) pozisyonlandırdık (**Şekil 1**).



Şekil 1: Histopatolojik olarak kanıtlanmış sinovyal sarkom. Aksiyel T1AG, 800 sn/mm^2 değerinde DAG ve ADC haritası sağ kolda hemorajik komponent barındıran yumuşak doku kitlesini göstermekte. ADC haritası üzerinde ROI çiziminde kitlenin hemorajik komponenti dahil edilmeyerek optimal ADC değerinin elde edilmesi amaçlandı.

Ölçümleri yaparken ROI'i doğru belirlemek amacıyla DAG'ye karşılık gelen konvansiyonel MRG sekanslarını referans olarak kullandık. ADC'ler, üç b değerinin (50, 400 ve 800 mm^2/s) birleşimleri ile ölçüldü. Minimum, ortalama ve de maksimum ADC değerlerini ölçtük. Değerlendirme 4 yıl ve 20 yıl kasiskelet radyolojisi deneyimi olan iki radyolog tarafından yapıldı. Ölçümler tecrübesi az olan radyolog tarafından yapıldı ve sonrasında tecrübeli radyolog tarafından kontrol edildi.

Etik Kurul

Çalışmaya başlamadan önce Eskişehir Osman-gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan no: 25403353-050.99-E.42804 kararı ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli verilerde ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise yüzde kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testi, normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, bağımsız örnek t

testi analizi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Yate's Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Bağımsız belirteçler için uygun kesim noktasının belirlenebilmesi ve duyarlılık ile özgüllük değerlerin hesaplanması için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc 18.1 (MedCalc Software Ltd. Ostend, Belgium) programlarından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0,05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

BULGULAR

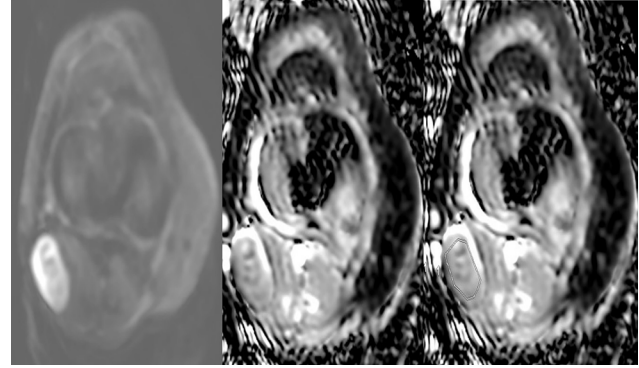
Demografik Özellikler ve Lezyon Boyutu

Çalışmaya dâhil edilen 34 hastanın 19'u (%56) erkek ve 15'i (%44) kadındı. Ortalama yaş, 46,17 idi (yaş aralığı 11 - 75 yıl). Demografik veriler açısından, benign ve malign yumuşak doku tümörlü hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (ortalama yaş, benign için $39,47 \pm 18,76$ yıl ve malign için $51,47 \pm 18,03$ yıl, $p = 0,067$). Benzer şekilde, cinsiyet dağılımı her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip değildir ($p = 0,935$). Bununla beraber benign ve malign yumuşak tümörleri arasında lezyonların en uzun çapı (ortalama boyut 52,5 mm, boyut aralığı 14-165 mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (benign için ortalama boyut $34,27 \pm 12,43$ ve malign tümörler için $66,89 \pm 45,67$, $p = 0,030$). ROC eğrisi altında kalan alan (AUC=0,768; 0,592-0,895 aralığı) hesaplamasında, >46 mm değerini kriter olarak aldığımızda %63,16 duyarlılık ve %93,33 özgüllük ile malign yumuşak doku kitlelerini saptadık.

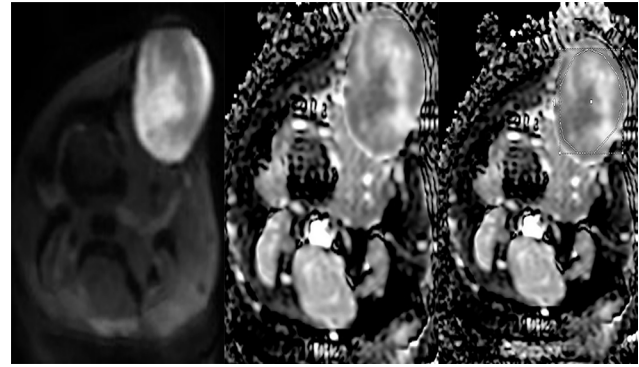
En Büyük Tümör Çapı Seviyesinden ADC Ölçümü

Yapılan ölçümlerde; minimum ADC değeri benign yumuşak doku kitleleri için $1,28 \pm 0,48 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, malign yumuşak doku kitleleri için $1,00 \pm 0,52 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olarak ölçüldü (**Şekil 2 ve 3**). Minimum ADC değeri ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,007$). Ortalama ADC değeri benign yumuşak doku kitleleri için $1,74 \pm 0,54 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, malign yumuşak doku kitleleri için $1,58 \pm 0,54 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olarak

ölçüldü. Ortalama ADC değeri ölçümleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip değildir ($p = 0,319$). Maksimum ADC değeri benign yumuşak doku kitleleri için $2,34 \pm 0,72 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, malign yumuşak doku kitleleri için $2,36 \pm 0,56 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olarak ölçüldü.



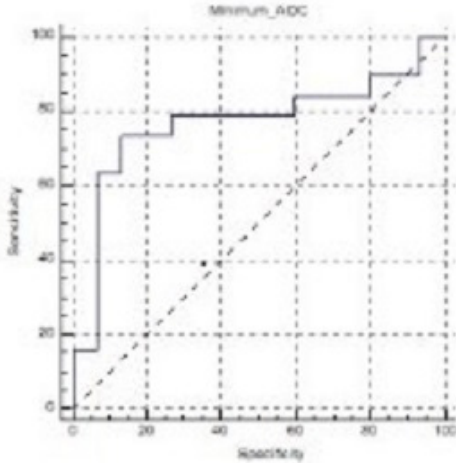
Şekil 2: Histopatolojik olarak kanıtlanmış şivannom. 800 sn/ mm^2 değerinde DAG ve ADC haritası sağ diz seviyesinde yerleşimli belirgin difüzyon kısıtlanmayan yumuşak doku kitlesini göstermekte. ADC haritası üzerinde ROI çiziminde minimum ADC değeri $1,27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçüldü. Bu ölçüm benign yumuşak doku kitlesi ile uyumlu.



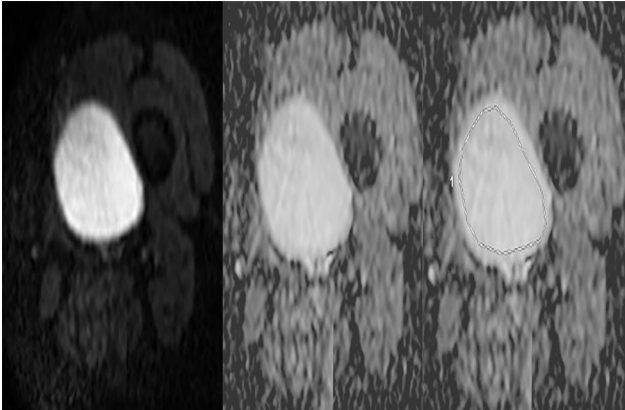
Şekil 3: Histopatolojik olarak kanıtlanmış sinovyal sarkom. 800 sn/ mm^2 değerinde DAG ve ADC haritası sağ ayak seviyesinde yerleşimli difüzyon kısıtlaması gösteren yumuşak doku kitlesini göstermekte. ADC haritası üzerinde ROI çiziminden minimum ADC değeri $0,95 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçüldü. Bu ölçüm malign yumuşak doku kitlesi ile uyumlu.

Maksimum ADC değeri ölçümleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip değildir ($p = 0,960$). Minimum ADC değeri için ROC eğrisi altında kalan alan hesaplamasında, $\leq 1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ değerini kriter olarak alarak %78,95 duyarlılık ve %73,33 özgüllük ile malign yumuşak doku kitlelerini saptadık (**Şekil 4**). İki hastada minimum ADC değerleri $2,13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ve $2,44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçülen düşük dereceli fibromiksoid sarkom (**Şekil 5**), bir hastada minimum ADC değeri $1,64 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçülen miksoid liposarkom ve bir hastada minimum ADC değeri $1,18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçülen leiomyosarkom (minimum ADC değeri $1,18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) olmak

üzere dört hastada yalancı negatif sonuç bulduk. Bir hastada minimum ADC değeri $0,98 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçülen tendon kılıfı fibromu, bir hastada minimum ADC değeri $0,96 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçülen tenosinoviyal dev hücreli tümör, bir hastada minimum ADC değeri $0,88 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçülen epidermoid kist ve bir hastada minimum ADC değeri $0,66 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçülen granüler hücreli tümör olmak üzere dört hastada yalancı pozitif sonuç bulduk.



Şekil 4: Minimum ADC değeri için ROC eğrisi. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,768 (%95 güven aralığı; 0,592 ile 0,895) ölçüldü ve p anlamlılık düzeyi 0,0024 olarak hesaplandı.



Şekil 5: Histopatolojik olarak kanıtlanmış düşük dereceli fibromiksoïd sarkom. 800 sn/mm² değerinde DAG ve ADC haritası sol uyluk seviyesinde yerleşimli difüzyon kısıtlaması göstermeyen yumuşak doku kitlesini göstermektedir. ADC haritası üzerinde ROI çiziminde minimum ADC değeri $2,13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ölçüldü. Bu ölçüm benign yumuşak doku kitlesini düşündürmekle beraber miksoïd içerik nedeniyle ADC değerleri oldukça yüksek izlenmektedir.

TARTIŞMA

Yumuşak doku tümörlerinin değerlendirilmesinde DAG ve ADC haritalamanın MRG'de tek başına kullanılması yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (artefaktlar, düşük geometrik rezolüsyon, kanama, nekroz, tümör heterojenitesi vb.).

Bu sebeple yumuşak doku tümörlerinin değerlendirilmesinde konvansiyonel MRG sekansları ve kontrastlı seriler rutin olarak kullanılmakta olup DAG ve ADC haritalama konvansiyonel sekanslarla kombine edilerek değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda da yanıltıcı sonuçlardan kaçınmak için DAG'ler konvansiyonel MRG sekansları ile birlikte elde olunmuş ve DAG, konvansiyonel MRG referans alınarak değerlendirilmiştir.

Malign tümörlerin artmış hücresellğe bağlı difüzyonda kısıtlanmaya neden olacakları ve düşük ADC değeri gösterecekleri hipotezi, karışık sonuçlar veren çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Ortalama ADC ölçümlerinin değerlendirildiği araştırmalarda; Einarsdóttir ve ark. (8) 16 benign ve 13 malign yumuşak doku kitlesinin (ortalama ADC'leri $1,8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ve $1,7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) ADC değerlerinde önemli benzerlikler bulmuşlardır. Nagata ve ark. (9), benign ($2,1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) ve malign ($2,05 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) miksoïd tümörler arasında ortalama ADC'da anlamlı fark bulamamasına rağmen, miksoïd patern içermeyen malign tümörlerin ($0,94 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) miksoïd patern içermeyen benign lezyonlara ($1,31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) göre ortalama ADC'lerinin daha düşük olduğunu buldular. Diğer araştırmalar, ortalama ADC değerlerinde benign ve malign lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuştur. Razek ve ark. (10) malign yumuşak doku tümörlerinin benignlere göre daha düşük bir ortalama ADC değerine sahip olma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Bu yazarlar %94'lük doğruluk ve %88'lik özgüllük ile benignite ile malignite arasında ayırma yardımcı olmak için eşik ADC değerinin $1,34 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olarak kullanılmasını önermişlerdir. Malign neoplazilerde, ADC değerleri histolojik tümör derecesi ile ters korelasyon göstermiştir (10). Surov ve ark. (11) tarafından yapılan araştırmada, ortalama ADC değerinin değerlendirilmesinde $1,34 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ değer kullanıldığında, malignitelerin %35,1'inin hatalı olarak sınıflandırıldığı gösterildi. Ortalama ADC ölçümünde literatürde izlenen bu tutarsızlıklar; lezyon hücresellği dışında ortalama ADC değerinin tümör matriks kompozisyonu, hemorajik ve nekrotik komponentlerin varlığından etkilenmesinden kaynaklanmaktadır (12). Bizim çalışmamızda da benign lezyonların ortalama ADC değeri daha yüksek izlenmekle beraber benign ile malign lezyon-

lar arasında belirgin örtüşme vardı ($p=0,319$). Minimum ADC değerleri ortalama ADC değerine kıyasla; fakir hücreli bölgelerden, kistik ve nekrotik komponentlerden daha az etkilenmektedir. Yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde en yararlı ADC komponenti ile ilgili net bir bilgi bulunmamakla beraber malign kitlelerin heterojen histolojisi nedeniyle minimum ADC değerlerinin hücreliliği daha iyi yansıttığını düşünmekteyiz. Minimum ADC değerlendirmeye yönelik araştırmalarda; Subhawong ve ark. 3T'de yapılan bir çalışmada, ortalama ADC'i $>1,7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ve minimum ADC değeri $>1,3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olduğunda, de novo benign yumuşak doku kitlelerinin sınıflandırılmasında %40 duyarlılık, %92 özgüllük ve %63 doğruluk elde ettiler (7). Benzer şekilde del Grande ve ark. yumuşak doku tümörlerinin sınıflandırılmasında DAG'nin doğruluğunu değerlendirmiş ve ortalama ADC değeri ile karşılaştırıldığında minimum ADC değeri için yüksek bir tanısal doğruluğa dikkat çekmişlerdir (13). Minimum ADC için $\leq 0,8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ değeri kullanıldığında, malignite karakterizasyonunda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 75 ve % 73,1 idi. Yazarlar minimum ADC değerinin malignite açısından istatistiksel olarak önemli tek belirteç olduğunu tespit ettiler (13). Benzer şekilde çalışmamızda da minimum ADC değerinin yumuşak doku kitlelerinin karakterizasyonunu yapmada yararlı olduğunu ortaya koyduk ($p=0,007$). Ayrıca $\leq 1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ eşik değerini kullanarak %78,95 duyarlılık ve %73,33 özgüllük ile yumuşak doku kitlelerinin karakterize edilmesini sağladık (AUC=0,768; 0,592-0,895 aralığı). Bulgularımız minimum ADC değeri ölçümünün değerlendirildiği diğer çalışmalar ile örtüşmekte idi.

Maksimum ADC ölçümünün değerlendirildiği bir araştırmada; Subhawong ve ark.(7) yumuşak doku kitlelerinin karakterizasyonunda maksimum ADC değerlerinin anlamlı farkı olmadığını gösterdi. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da maksimum ADC değeri benign ile malign kitlelerin ayırımında anlamlı bulunmadı ($p=0,960$). Çalışmamızda dört malignite hastasında yalnızca negatif sonuç mevcuttu. Bu hastalardan üçü miksoid bileşenler içeren (iki hastada düşük dereceli fibromiksoid sarkom; bir hastada ise miksoid liposarkom) yumuşak doku kitlelerdi. Bulgularımıza benzer şekilde literatürde de miksoid

bileşenli yumuşak doku kitlelerinde ADC değerlerinin benign yumuşak doku kitlelerini taklit eder şekilde yüksek ölçüldüğü izlenmektedir. Einarsdóttir ve ark.'ın çalışmasında, sarkomlar içerisinde en yüksek ortalama ADC değeri, bir miksoid liposarkomda bulunmuştur (8). Leon ve ark.'ın çalışmasında miksoid bileşenler içeren iki hastada ortalama ADC değerleri tüm benign yumuşak doku kitlelerinden daha yüksek bulunmuştur (14). Minimum ADC değeri kullanılarak yapılan çalışmamızda da tüm miksoid bileşenli yumuşak doku malignitelerinin yalnızca negatif sonuçlara neden olduğu izlenmektedir. Çalışmamızda ki dördüncü yalnızca negatif yumuşak doku kitlesi ise bir leiomyosarkomdu. Genovese ve ark. ve de Nagata ve ark.'ın çalışmalarında miksoid neoplazmaları içeren yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde ortalama ADC değerleri ile benign ve malign miksoid lezyonlarda örtüşen değerler bulundu (9, 15). Çalışmamızda da benzer şekilde üç malign miksoid bileşen içeren hastada (iki hastada düşük dereceli fibromiksoid sarkom; bir hastada ise miksoid liposarkom) ve bir benign miksoid bileşen içeren hastada (minimum ADC değeri $1,99 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olan miksoma) minimum ADC değerleri ile örtüşmeler izlendi. Bu bulgular yumuşak doku kitlelerinin karakterizasyonunda literatür ile benzer şekilde miksoid bileşenli lezyonlarda ADC değerlendirmesinin yararının daha düşük olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki en yüksek minimum ADC değerine sahip altı hastadan dördü miksoid bileşene sahip lezyonlardı. Bu bulgu hem benign hem de malign miksoid bileşenli yumuşak doku kitlelerinde minimum ADC değerlerinin diğer lezyonlardan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumluydu (7, 9, 15, 16). Çalışmamızda dört hastada ise malignite için yalnızca pozitif sonuçlar elde ettik. İki hastamız fibröz bileşene sahipti (tendon kılıfı fibromu ve tenosinoviyal dev hücreli tümör). Bu bulgu fibröz bileşene sahip hastalarda ADC değerlerinin düşük olduğunu gösteren Einarsdóttir ve ark.'ın çalışmasıyla uyumluydu (8). Bir hastada epidermoid kist mevcuttu. Bu bulgu keratinöz ve sebace içeriği nedeni ile epidermoid kistlerin difüzyon kısıtlamasını gösteren çalışmalar ile uyumluydu (17, 18). Diğer bir hastada ise granüler hücreli tümör tanısı mevcuttu.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. Birincisi, çalışmamız retrospektif olarak yapıldı ve bu hasta seçiminde önyargı oluşturmuş olabilir. İkinci olarak hasta popülasyonumuz görece azdı. Üçüncüsü, intra ve interobserver değişkenliğin değerlendirilmemiş olması limitasyonuydu. Dördüncüsü; ADC değerlerini konvansiyonel MRG sekansları ile kombine olarak değerlendirmedik. Beşincisi; farklı tümör gruplarının ADC değerlerinin aynı çalışma içinde değerlendirilmesidir. Tümörlerin kendi hücreliliği veya yoğunluğu ADC değerini etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, yumuşak doku kitlerinin değerlendirmesinde konvansiyonel MRG sekansları değerli anatomik veriler sunmasına rağmen benign ve malign lezyonların ayırımında yerleri oldukça kısıtlı iken; yumuşak doku kitlerinin değerlendirilmesinde görüntüleme protokollerine kolaylıkla eklenebilen, hızlı ve kontrastsız bir sekans olan DAG ile ADC haritalamasının en büyük tümör çapı seviyesinden minimum ADC ölçümü ile malign ve benign lezyonların ayırımına katkısı olabileceğini ve minimum ADC ölçümünde $\leq 1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ eşik değerini radyologların yumuşak doku kitlelerini değerlendirmesindeki tanısal doğruluğunu arttırabileceğini gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Frassica FJ, Khanna JA, McCarthy EF. The role of MR imaging in soft tissue tumor evaluation: perspective of the orthopedic oncologist and musculoskeletal pathologist. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000;8:915-27.
2. Jackson A, Buckley DL, Parker GJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. Taylor JS, Reddick WE, editors: Springer. 2005;2:23-37.
3. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment--report of 33 cases. *Radiology*. 2009;250:371-7.
4. Petsavage-Thomas JM, Walker EA, Logie CI, et al. Soft-tissue myxomatous lesions: review of salient imaging features with pathologic comparison. *Radiographics*. 2014;34:964-80.
5. Lisson CS, Lisson CG, Beer M, et al. Radiological Diagnosis of Soft Tissue Tumors in Adults: MRI Imaging of Selected Entities Delineating Benign and Malignant Tumors. *Rofo*. 2019;191:323-32.
6. Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM. Insights into quantitative diffusion-weighted MRI for musculoskeletal tumor imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:560-72.
7. Subhawong TK, Durand DJ, Thawait GK, et al. Characterization of soft tissue masses: can quantitative diffusion weighted imaging reliably distinguish cysts from solid masses? *Skeletal Radiol*. 2013;42:1583-92.
8. Einarsdóttir H, Karlsson M, Wejde J, et al. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. *Eur Radiol*. 2004;14:959-63.
9. Nagata S, Nishimura H, Uchida M, et al. Diffusion-weighted imaging of soft tissue tumors: usefulness of the apparent diffusion coefficient for differential diagnosis. *Radiat Med*. 2008;26:287-95.
10. Razek A, Nada N, Ghaniem M, et al. Assessment of soft tissue tumours of the extremities with diffusion echoplanar MR imaging. *Radiol Med*. 2012;117:96-101.
11. Surov A, Nagata S, Razek AA, et al. Comparison of ADC values in different malignancies of the skeletal musculature: a multicentric analysis. *Skeletal Radiol*. 2015;44:995-1000.
12. Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM. Diffusion-weighted MR imaging for characterizing musculoskeletal lesions. *Radiographics*. 2014;34:1163-77.
13. Del Grande F, Ahlawat S, Subhawong T, et al. Characterization of indeterminate soft tissue masses referred for biopsy: What is the added value of contrast imaging at 3.0 tesla? *J Magn Reson Imaging*. 2017;45:390-400.
14. Jeon JY, Chung HW, Lee MH, et al. Usefulness of diffusion-weighted MR imaging for differentiating between benign and malignant superficial soft tissue tumours and tumour-like lesions. *Br J Radiol*. 2016;89:20150929.
15. Genovese E, Cani A, Rizzo S, et al. Comparison between MRI with spin-echo echo-planar diffusion-weighted sequence (DWI) and histology in the diagnosis of soft-tissue tumours. *La radiologia medica*. 2011;116:644-56.
16. Maeda M, Matsumine A, Kato H, et al. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: Influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;25:1199-204.
17. Baur A, Reiser MF. Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans. *Skeletal Radiol*. 2000;29:555-62.
18. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005;235:985-91.

ROMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN GERİYATRİK HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF GERIATRIC PATIENTS APPLYING TO THE RHEUMATOLOGY OUTPATIENT CLINIC

Adem ERTÜRK¹, Alper SARI²

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

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Tüm dünyada geriyatrik popülasyonda hızlı bir artış yaşanmaktadır. Geriyatrik popülasyonun sık başvurduğu birimlerden bir tanesi de romatoloji poliklinikleridir. Bu çalışmada romatoloji polikliniğine başvuran hastaların özelliklerini, şikayetlerini ve tanılarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.10.2020 - 01.10.2022 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak hastane elektronik dosya sisteminden tarandı. 65 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 71,5±4,83 olarak görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %70'i kadın %30'u erkekti. En sık başvuru nedeninin ağrı şikayeti olduğu görüldü. Hastalara en sık osteoartrit ve romatoid artrit tanısı konuldu.

SONUÇ: Romatoloji polikliniğinde en sık dejeneratif hastalık tanısı konulurken, inflamatuvar romatizmal hastalıklar içerisinde en sık romatoid artrit tanısı konulmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: Geriatri, Osteoartrit, Romatoloji polikliniği, Romatoid artrit.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The geriatric population around the world is rapidly increasing. Rheumatology outpatient clinics are among the frequently visited units by the geriatric population. In this study, our aim is to investigate the characteristics, complaints and diagnoses of the patients applying to a rheumatology outpatient clinic.

MATERIAL AND METHODS: The patients who applied to the rheumatology outpatient clinic between 01.10.2020 - 01.10.2022 were retrospectively searched on the hospital's electronic file system. Patients over 65 years old were included in this study.

RESULTS: The average age of the patients was found 71.5±4.83. 70% of the patients included in the study were female and 30% were male. The most prevalent reason to visit the outpatient clinic was pain. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis diagnosis were the most prevalent diagnosis among the patients.

CONCLUSIONS: While the most prevalent diagnosis in the rheumatology outpatient clinic was degenerative diseases, rheumatoid arthritis was the most prevalent diagnosis among inflammatory rheumatism diseases.

KEYWORDS: Geriatric, Osteoarthritis, Rheumatology outpatient clinic, Rheumatoid arthritis.

Geliş Tarihi / Received: 02.02.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 03.04.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğrt. Üyesi Adem ERTÜRK

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

E-mail: drademerturk@hotmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0001-8882-0692, 0000-0002-4327-8032

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (04.11.2022/547).

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) defined individuals over 65 years old as old age and individuals over 85 years old as very old age (1). With the improvements in living conditions, the population of older individuals around the world is increasing. According to Turkish Statistical Institution data, the population of older individuals compared to the general population in Turkey increased by 2.3 times from 1935 to 2019 and reached 9.1% of the population (2). The World Health Organization predicts that population of the old individuals might reach 1.2 billion around the world by 2025 (3). The increasing old age population also increases hospital visitations and acute-chronic diseases in older individuals.

Musculoskeletal system pathologies are among the most prevalent reasons for old individuals to visit the hospital. One in every four applications to first-level health institutions is related to the musculoskeletal system (4). In older patients, osteoarthritis and soft tissue rheumatism as well as various diseases related to the musculoskeletal system increases. It is known that Crystalline arthropathies such as rheumatoid arthritis (RA), polymyalgia rheumatica, gout, and calcium pyrophosphate arthropathy that advance with inflammation increases in the geriatric population compared to other inflammatory problems (5).

Rheumatology outpatient clinics are units that offer services related to muscle, joint, connective tissue, soft tissue, vasculitis and autoimmune diseases and the geriatric population frequently applies to these clinics. In this study, we aim to investigate the application complaint, age-gender distribution and diagnosis of 65 years old and above individuals who have applied to the rheumatology outpatient clinic of a third-level hospital.

MATERIAL AND METHODS

Patients who applied to the Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Internal Medicine / Rheumatology outpatient clinic between 01.10.2020 - 01.10.2022 were retrospectively searched from the hospital electronic file system. Patients over 65 years old were included in this study. The first application of

the patients with multiple applications for the same complaint and the following applications of the same patient were excluded. The application complaints, laboratory tests and diagnosis after the examination of these patients were obtained. The obtained data were evaluated.

Ethical Committee

The approval of the Afyonkarahisar University of Health Sciences ethics committee dated 04.11.2022 and numbered 2022/547 was provided for this study.

Statistical Analysis

SPSS 26.0 (IBM Corp. 2019 IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) program was used for statistical analysis.

RESULTS

A total of 655 patients were included in this study. Among the patients included in this study, the youngest patient was 65 years old and the oldest patient was 92 years old. The average age of the patients was 71.5 ± 4.83 . 198 (30%) of the patients were male and 457 (70%) were female. Anti-nuclear antibody (ANA) positivity (36.3%) was observed in 238 of the patients who applied to the outpatient clinic. The most common ANA pattern was the nucleolar ANA pattern in 50 patients (21%). A significant elevation was found in 152 (23%) patients who were requested to have Rheumatoid Factor (RF) out of 650 patients. The laboratory test results of the patients are given in **Table 1**.

Table 1: The laboratory results of the patients

| | N | MINIMUM | MAXIMUM | MEAN | STD.DEVIATION |
|---------------------|-----|---------|---------|--------|---------------|
| WBC(mCl) | 655 | 5.13 | 33930 | 7905 | 2855.87 |
| Neutrophil(mCl) | 655 | 6.81 | 30510 | 5177 | 2308 |
| Sedimentation(mm/h) | 655 | 1 | 140 | 33.04 | 25.04 |
| Creatinine(ml/dk) | 655 | 0,4 | 3,8 | 2,1 | 2,01 |
| AST(IU/L) | 655 | 6 | 202 | 48 | 35,17 |
| ALT(IU/L) | 655 | 8 | 182 | 45 | 29,68 |
| CRP(mg/L) | 655 | 0 | 508 | 12.62 | 30.63 |
| HGB(gr/dl) | 655 | 5.7 | 20.2 | 13.12 | 1.67 |
| PLT(cell/ml) | 655 | 3660 | 604000 | 272629 | 83359 |
| RF(IU / mL) | 600 | 0 | 1635 | 41.77 | 115.50 |

✦ WBC: white globe, Sedim: sedimentation, CRP: C-reactive protein, HGB: hemoglobin, PLT: platelet, RF: rheumatoid factor AST: aspart transaminase ALT: alanine transaminase

The most frequent reason for the patients to apply to the clinic was pain (extremity pain such as hand, feet, knee, and heel), which formed 83% of the applications. This was followed

by dry mouth-eye and consultations for chest diseases. The reasons for the patients to apply for the outpatient clinic are given in **Table 2**.

Table 2: Complaints of Patients to Apply to the Outpatient Clinic

| APPLICATION COMPLAINTS | N | (%) |
|--|-----|------|
| Pain | 547 | 83.5 |
| Dry Mouth And Eye | 23 | 3.5 |
| Consultations From The Chest Diseases Department | 16 | 2.4 |
| High Acute Phase Reactant | 14 | 2.1 |
| Consultations From The Eye Diseases Department | 13 | 2 |
| Raynoud's phenomenon | 10 | 1.5 |
| Oral And Genital Ulcers | 6 | 0.9 |
| High Fever | 5 | 0.8 |
| Proteinuria | 5 | 0.8 |
| Oral Ulcers | 5 | 0.8 |
| Runny Nose With Blood | 3 | 0.5 |
| Rash On Extremities | 2 | 0.3 |
| Erythema Nodosum | 2 | 0.3 |
| Malar Erythema | 2 | 0.3 |
| Cladicacy In The Extremities | 1 | 0.2 |
| Vision Loss | 1 | 0.2 |
| Total | 655 | 100 |

The most prevalent complaint among the 547 patients with pain complaint was hand/wrist pain with 189 (34.6%) patients. This was followed by general body pain with 159 (29.1%) patients, and knee pain with 81 (14.8%) patients. The pain localization of the patients who applied with pain complaints is given in **Table 3**.

Table 3: Pain localization of the patients who applied with pain complaints

| PAIN LOCALIZATION | N | % |
|-------------------|-----|------|
| Hand/Wrist Pain | 189 | 34.6 |
| General Body Pain | 159 | 29.1 |
| Knee Pain | 81 | 14.8 |
| Feet Pain | 65 | 11.9 |
| Back Pain | 16 | 2.9 |
| Shoulder Pain | 15 | 2.7 |
| Hip Pain | 9 | 1.6 |
| Abdominal Pain | 4 | 0.7 |
| Headache | 3 | 0.5 |
| Heel Pain | 2 | 0.4 |
| Elbow Pain | 2 | 0.4 |
| Neck Pain | 2 | 0.4 |
| Total | 547 | 100 |

The diagnosis obtained based on physical examination, laboratory results and imaging methods revealed that the most prevalent diagnosis was osteoarthritis with 187 (28.6%) patients and rheumatoid arthritis with 152 (23.2%) patients. The diagnosis distribution for the patients is given in **Table 4**.

Table 4: Diagnosis distribution of the patients

| DIAGNOSIS | N | % |
|---------------------------------------|-----|-------|
| Osteoarthritis | 187 | 28.6 |
| Rheumatoid Arthritis | 152 | 23.2 |
| Fibromyalgia | 58 | 8.9 |
| Gout | 51 | 7.8 |
| Sjögren's Sendencyrome | 34 | 5.2 |
| Vasculitis | 19 | 2.9 |
| Ankylosing Spondylitis | 19 | 2.9 |
| No Rheumatological Pathology Detected | 16 | 2.4 |
| Idiopathic Pulmonary Fibrosis | 13 | 2.0 |
| Lumbar Disc Hernia | 12 | 1.8 |
| Scleroderma | 11 | 1.7 |
| Behçets Disease | 10 | 1.5 |
| Psoriatic Arthritis | 10 | 1.5 |
| Carpal Tunnel Syndrome | 8 | 1.2 |
| Uveitis | 7 | 1.1 |
| Paraneoplastic Arthritis | 6 | .9 |
| Systemic lupus erythematosus | 6 | .9 |
| Diabetic Neuropathy | 6 | .9 |
| Dish | 5 | .8 |
| Mixed Connective Tissue Disease | 5 | .8 |
| Hereditary Mediterranean Fever | 4 | .6 |
| Cpdd | 4 | .5 |
| Other | 3 | .5 |
| Lymphoma | 2 | .3 |
| Charcot Arthropathy | 2 | .3 |
| Polymyalgy Romatica | 2 | .3 |
| Total | 655 | 100.0 |

When osteoarthritis was divided into subgroups, hand osteoarthritis was the most prevalent group with 71 (38%) patients. The joint retention distribution of osteoarthritis is given in **Figure 1**.

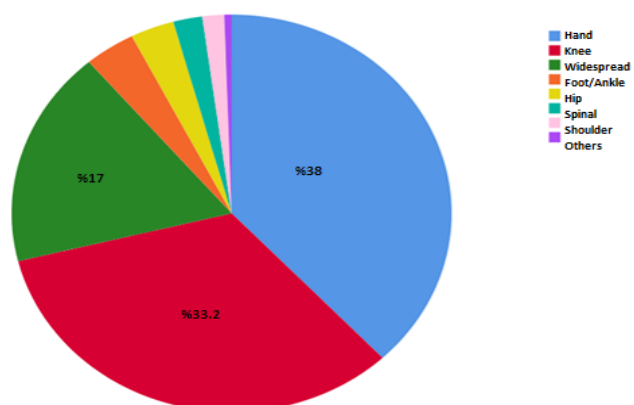


Figure 1: Distribution of osteoarthritis according to joint involvement

DISCUSSION

In our study, the complaint, age-gender distribution, laboratory results and diagnosis of geriatric patients who applied to the rheumatology outpatient clinic were evaluated. While the most prevalent application reason was osteoarthritis and fibromyalgia among non-inflammatory reasons, rheumatoid arthritis and gout arthritis

were the most prevalent complaints among inflammatory reasons. According to TÜİK data, 55.8% of the geriatric population in Turkey is female and 44.2% is male. Çakmak B. et al. conducted a study to reveal the musculoskeletal problems in geriatric patients and found that 72.2% were female and 27.7% were male among 60 years old and above patients included in the study (5). Yılmaz et al. evaluated rheumatology diseases in geriatric patients and 70% of the patients included in the study were female and 30% were male (6). In our study, the female population was higher than the male population similar to the related literature (70% female and 30% male). The high female ratio compared to the general population might be explained by the more prevalent musculoskeletal system and inflammatory diseases among women.

In our study, 83% of the patients applied to the outpatient clinic with extremity pain. There are different data in the literature regarding musculoskeletal pain localization. Tarsuslu Şimşek et al. investigated older patients in the home environment and found knee and back pains to be most prevalent in terms of pain localization (7). Miro et al. investigated 65 years old and above individuals with surveys and reported that 73% of the patients experienced pain and the most prevalent pain was joint pain (mainly lower extremities and back) (8). In our study, the most prevalent pain was hand/wrist pain, prevalent body pain and knee pain.

Osteoarthritis is a joint disease that occurs due to degeneration of the articular cartilage and its prevalence increases with age. Age is the first risk factor for osteoarthritis and 80% of the population over 60 years old experience radiological findings of osteoarthritis in at least one joint (9). Retention in the hand, knee and hip joints are more prevalent, especially after 50 years old (10). A study that investigated geriatric patients applied to physical therapy outpatient clinics due to musculoskeletal system problems revealed that 72% of these patients had degenerative joint diseases. The localization was 22% knee, 20% back and 10.4% neck pain. In our study, the most prevalent diagnosis in rheumatology outpatient clinic for geriatric patients was osteoarthritis with 28% of the patients.

The osteoarthritis joint retention distribution in our study is similar to the literature with 38% hand, 33% knee and 17.6% prevalent osteoarthritis. The fact that osteoarthritis is the most common musculoskeletal pathology among older patients may explain why it is the most common diagnosis in our outpatient clinic.

Fibromyalgia is one of the musculoskeletal pathologies characterized by widespread pain. In addition to pain, the patient might also apply to the outpatient clinic due to morning stiffness, non-soothing sleep, headache and muscle spasms. A study that investigated the fibromyalgia prevalence for the 60-85 age group found that fibromyalgia prevalence for individuals above 60 years old was 31% (11). In our study, 8.9% of the patients received a fibromyalgia diagnosis. The reason for this ratio to be low among our patients is that fibromyalgia patients apply to rheumatology, physical therapy and orthopedics outpatient clinics like osteoarthritis patients.

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory arthritis that targets synovial tissues and it is the most prevalent inflammatory arthritis. In geriatric patients, it is reported that rheumatoid arthritis and crystal arthropathy are more prevalent than other inflammatory diseases (5). Rheumatoid factor (RF) is formed against the antigenic sites in the Fc part of the IgG molecule is autoantibody. Approximately 70-80% of patients with rheumatoid arthritis are seropositive. Yılmaz et al. investigated the problems for screening rheumatology diseases in the geriatric period and reported that rheumatoid arthritis was the most prevalent reason with 42.2% of the patients applying to the outpatient clinic. This diagnosis was followed by seronegative arthritis and crystal arthritis with 16.2% (6). Sertpoyraz et al. RF positivity was found to be around 70% in a study in which they compared the relationship between RF and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti-CCP) in patients with rheumatoid arthritis (12). The findings of our study support the literature. In our study, RA was the second most prevalent diagnosis without inflammatory and non-inflammatory distinction and it was the most prevalent diagnosis reason among the inflammatory diseases. Gout was the 4th among all diagnoses and 2nd

among the inflammatory diseases. The prevalence of systematic lupus erythematosus and other connective tissue diseases decreased with menopause (13). In our study, SLE and other connective tissue diseases are among the last reasons for the diagnosis. As a result, while degenerative diseases were the most prevalent diseases among geriatric patients who applied to the rheumatology outpatient clinic, rheumatoid arthritis was the most prevalent disease among inflammatory rheumatoid diseases.

REFERENCES

1. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging. World Health Organ Tech Rep Ser. 1984;706:1–84.
2. Paşalı Kilit T, Onbaşı K, Akalın A. İç Hastalıkları Kliniğinde Tedavi Edilen Geriatrik Hastaların Değerlendirilmesi. *Sak Med J.* 2021; 11(3):507-15.
3. Nalbant A, Varim C, Kaya T, Tamer A. Investigation of the Diagnostic Distribution in General Internal Medicine Patients over 65 Years Admitted and Followed Up at Our Clinic. *Sak Med J.* 2013;3(4):181–5.
4. Toraman NF. Yaşlılarda Kas Ve İskelet Sistemi Sorunları. *Musculoskelet Probl Elderly.* 2011;2(2):1–17.
5. Çakmak B, Aydın FY, Aktaş İ, Akgün K, Eryavuz M. Geriatrik Hastalarda Kas İskelet Sistemi Hastalıkları. *Türk Geriatri Dergisi.* 2004;7(4):221-4.
6. Yılmaz N, Özulu Türkmen B, Üçer M. ve ark. Difficulties on follow-up of rheumatologic diseases in geriatric patients. *RAED Derg.* 2017;9(1–2):1–5.
7. Tarsuslu Şimşek T, Tütün Yumin E, Öztürk A, Sertel M, Yumin M. Ev ortamında yaşayan yaşlı bireylerde ağrı ile sağlık durumu, mobilite ve günlük yaşam aktivite düzeyi arasındaki ilişki. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2011;57(4):216–20.
8. Miró J, Paredes S, Rull M, et al. Pain in older adults: a prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia. *Eur J Pain.* 2007;11(1):83–92.
9. Creamer P, Flores R, Hochberg MC. Management of osteoarthritis in older adults. *Clin Geriatr Med.* 1998;14(3):435–54.
10. Andersen RE, Crespo CJ, Ling SM, et al. Prevalence of significant knee pain among older Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(12):1435–8.
11. Garip Y, Öztaş D, Güler T. Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life. *Agri.* 2016;28(4):165–70.
12. Sertpoyraz FM, Köse Ş, Kılıç Öztürk Y. Romatoid Artritli Hastalarda Romatoid Faktör Ve Anti-CCP İlişkisi. *Tepecik Eğitim Hast Derg.* 2013;23(2):93–6.
13. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1580–7.

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA SERVİKAL DİSPLAZİ RİSKİ

CERVICAL DYSPLASIA RISK IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Özlem KAYACIK GÜNDAY¹, Gökçe ZEYİN DEMİRAL², Şerafettin BAYSAL³, Tacettin SEVİM³,
Selin YOLDAŞ³, Berkay ÇELEBİ³, Ensar ÇAM³

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

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Dönem Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, Multipl Skleroz (MS) hastalığının servikal displazi gelişimi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma üçüncü basamak sağlık merkezinde MS hastalığı nedeniyle takip edilen 18- 65 yaş arası 62 hasta ve 200 kontrol grubu olmak üzere, toplam 262 hastayı içeren, retrospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışma için, birincil sonuç ölçütü, MS hastalarındaki servikal displazi sıklığının belirlenmesi ve MS hastalığının Pap- smear sonucuna etkisinin olup olmadığının saptanması iken, ikincil sonuç ölçütü, MS hastalığı için kullanılan iki farklı tedavi tipi olan, immunomodülatör ve immünyüpresif tedavinin ve hastalık süresinin, Pap smear sonuçları ile ilişkisinin belirlenmesi idi.

BULGULAR: MS hastaları ile kontrol grubu arasında, Pap smear sonuçları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.938$). MS hastaları ve kontrol grubunda, en sık tespit edilen Pap smear test sonucu, inflamasyon olarak bulundu (MS grubu: %61,9; kontrol grubu: %63) MS tedavisi için, immunomodülatör ve immünyüpresör ilaç kullanan hastalar arasında, Pap smear sonuçları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.988$). Yaş ve kullanılan ilaçlar Pap smear sonucunu predikte etmedi ($p=0.316$).

SONUÇ: MS hastalarında, en sık Pap smear değişikliği inflamasyondur. Hastalığın süresi ve tedavide kullanılan ilaç tipi ile, Pap smear sonuçları arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekir.

ANAHTAR KELİMELER: Multipl skleroz, Uterin servikal displazi, İmmünyüpresif ajanlar, Otoimmün hastalıklar.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, we aimed to investigate the relationship between Multiple Sclerosis (MS) disease and the development of cervical dysplasia.

MATERIAL AND METHODS: This is a retrospective case-control study that included 262 patients, 62 patients aged 18-65 years and 200 control group, who were followed up in a tertiary health center for MS disease. For the study, the primary outcome measure was to determine the frequency of cervical dysplasia in MS patients and to determine whether MS disease had an effect on Pap smear results. The secondary outcome measure was to determine the relationship between immunomodulatory and immunosuppressive treatment, two different types of treatment used for MS disease, and disease duration, with Pap smear results.

RESULTS: The difference between Pap smear results between MS patients and control group was not significant ($p=0.938$). In MS patients and control group, the most common Pap smear test result was found as inflammation (MS group: 61.9%; control group: 63%). Difference between Pap smear results between patients using immunomodulator and immunosuppressor drugs for MS treatment was not significant ($p=0.988$). Age and drugs used did not predict the Pap smear result ($p=0.316$).

CONCLUSIONS: In MS patients, the most common Pap smear change is inflammation. More studies are needed to understand the relationship between the duration of the disease and the type of medication used in treatment and Pap smear results.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, Uterine cervical dysplasia, Immunosuppressive agents, Autoimmune diseases.

Geliş Tarihi / Received: 06.01.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi ÖZLEM KAYACIK GÜNDAY

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

E-mail: kayacikozlem@yahoo.com.tr

Orcid No (sırasıyla): 0000-0002-9249-679X, 0000-0002-9635-5804, 0000-0003-3647-020X, 0000-0002-9778-0466, 0000-0002-3229-802X, 0000-0003-1154-4356, 0000-0003-3360-660X

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (2021/508).

GİRİŞ

Servikal uterin kanser, dünya çapında en sık teşhis edilen ikinci jinekolojik kanserdir (1). Servikal uterin kanser için prekanseröz lezyonlar, servikal intraepitelyal lezyonlar (CIN) olarak adlandırılırlar ve düşük dereceli (CIN 1) ve yüksek dereceli (CIN 2, 3) olabilirler. Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olan insan papilloma virüsü (HPV), servikal uterin kanserin ana nedensel ajanıdır (2). İmmünsupresyon serviks kanseri için diğer önemli bir risk faktörüdür (3). Uterin serviks için hem kanseröz hem prekanseröz lezyonlar, Pap smear kullanılarak teşhis edilebilir (4). Bir tarama aracı olarak kullanılmaya başlanmasından bu yana, serviks uteri kanseri insidansı ve kanserden ölüm oranı %70' ten fazla bir oranda azalmıştır (5).

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS), enflamatuar ve nörodejeneratif bileşenleri olan kronik, otoimmün, demiyelinizan bir hastalıdır (6). MS hastalığının kadınlarda görülme sıklığı, erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha fazladır. Tipik olarak, yaşamın 3. ve 4. dekaları arasında başlar ve bu dönemde kadınlar reproduktif çağda bulunur (7). MS klinik olarak 2 şekilde ortaya çıkar: tekrarlayıcı ataklarla giden form (RRMS) ve progresif MS (SPMS) (8). MS ataklarında intravenöz metilprednizolon ile immünsupresif tedavi altın standarttır (9). Bazı durumlarda mitoksantron ve siklofosfamid gibi immünsupresif ajanlar da kullanılabilir. Son yıllarda, hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebildiği gösterilen immunomodülatör tedaviler MS tedavisinde yerini almıştır (10). Bu tedaviler enjeksiyonla (interferon beta, glatiramer asetat, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab) ve oral yoldan (teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, lakinimob) kullanılabilir (11). MS tedavisinde kullanılan immünsupresif ve immunomodülatör ilaçların, faydalı etkilerinin yanında, bazı istenmeyen etkileri vardır. İmmünosüpresif ilaç kullanan hastalarda kalıcı enfeksiyonlar ve intraepitelyal neoplazi riski artar (12). Neoplazi riski hem altta yatan hastalığa hem de kullanılan immünsupresan tedavinin etki mekanizmasına bağlı olarak değişir. Serviks uteri kanserinin en önemli risk faktörü olan HPV enfeksiyonları (2) sırasında, TNF- α blokeri kullanan hastalarda, HPV ile ilişkili multiloküler genital displazinin nüksettiği gösterilmiştir (13).

Tedavi edilmemiş insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi ağır derecede immünsupresyon durumu, servikal displazi ve HPV ile ilişkili kanserler açısından en fazla risk oluşturan durumdur (14, 15). Yine CIN 1' in serviks kanseri evresine dönüşmesi için yaklaşık 10-15 yıl gerekirken immünsupresyon, bu zaman aralığını azaltabilir (16).

Kohort çalışmaları, özellikle immunomodülatör tedavi verilen, inflamatuvar barsak hastalığı (17) sistemik lupus eritematozus (SLE) (18) ve romatoid artrit (19) gibi otoimmün hastalıklara sahip olan kadınlarda, servikal anormallik riskinin arttığını göstermiştir. Ancak literatür incelendiğinde, yine otoimmün bir hastalık olan MS için, kalıcı HPV enfeksiyonu, servikal displazi ve HPV ile ilişkili kanser riskine ilişkin sınırlı veri vardır ve MS' li kadınlar arasında serviks uteri kanseri için insidans, % 0.01 ila % 0.067 arasında ve genel popülasyon ile aynı bulunmuştur (20).

MS gibi kronik hastalıklarda, kanser taraması genellikle ihmal edilmekte, bu nedenle bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de çalışmamızda, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Tıp Fakültesi MS polikliniğinde takip edilen ve immunomodülatör veya immünosupresif ilaç kullanan MS hastalarında, servikal lezyon sıklığını ve normal popülasyondan farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan retrospektif klinik çalışmaya, ocak 2019 ile aralık 2020 tarihleri arasında, AFSÜ Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde takip edilen MS hastaları ve kadın doğum kliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Toplam, 262 hastanın tıbbi kayıtları, retrospektif olarak incelenerek, klinik ve laboratuvar verileri elde edildi. Çalışma, 18-65 yaş arası, McDonald's kriterlerine (2010) göre RRMS veya SPMS tanısı almış 62 MS hastası ve herhangi bir otoimmün, enfeksiyöz, inflamatuvar hastalığı, malignensi, gebelik ve sistemik hastalığı olmayan ve benign jinekolojik nedenlerle, kadın doğum polikliniğine başvuran 200 sağlıklı kontrolden oluştu.

Tüm numuneler, Bethesda sistemine göre Pap smear dereceleri hakkında görüş bildiren profesyonel bir patoloğ tarafından incelenmiştir.

Etik Kurul

Çalışma AFSÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (2021/ 508).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS yazılımı (sürüm 20, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, ortalamalar, standart sapmalar veya medyanlar ve aralıklar olarak ve kategorik değişkenler frekanslar ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için iki örneklemlili t-testi veya Mann-Whitney U-testi kullanılırken, kategorik değişkenler için uygun olduğunda ki-kare testi veya Fisher'ın kesin testi kullanıldı. MS tedavisinde kullanılan ilaç tipi ve yaş ile kurulan lojistik regresyon analizinde, Pap smear sonucunu predikte edip edemeyeceği araştırıldı. $P < 0.05$ değeri, istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma, 62 MS hastası ve 200 sağlıklı kontrolden oluştu. Tüm katılımcıların ortalama yaşı: mean \pm SD: 40.65 \pm 12.9 idi. MS hastaları ile kontrol grubu arasında, Pap smear sonuçları (normal, inflamasyon, displazi; $p=0.938$ ve normal+inflamasyon, displazi; $p=0.568$) arasındaki fark anlamlı değildi. MS hastaları ve kontrol grubunda, vakaların yarısından fazlasında, en sık tespit edilen Pap smear test sonucu, inflamasyondur (MS grubu: % 61.9; kontrol grubu: % 63) (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının Pap smear sonuçlarının karşılaştırılması

| | MS (n=62) | | Kontrol (n=200) | | P |
|--------------------------|-------------------|------|-------------------|------|--------|
| | n | % | n | % | |
| Yaş, yıl (mean \pm SD) | 43.44 \pm 10.65 | | 39.78 \pm 13.46 | | 0.938* |
| PAP- smear | | | | | |
| Normal | 21 | 33.9 | 63 | 31.5 | 0.568* |
| İnflamasyon | 38 | 61.9 | 126 | 63 | |
| Displasi | 3 | 4.8 | 11 | 5.5 | |
| Total | 62 | 100 | 200 | 100 | |
| PAP- smear | | | | | 0.568* |
| Normal+İnflamasyon | 59 | 95.2 | 189 | 94.5 | |
| Displasi | 3 | 4.8 | 11 | 5.5 | |
| | 18 | 100 | 28 | 100 | |

MS: multipl skleroz; SD: Standart Deviasyon.

*Fisher's exact test.

Yine immunomodülatör ilaçlarla tedavi edilen MS hastalarının % 66.7'si (8 vaka), immunsupresif ilaçlarla tedavi edilen MS hastalarının % 63.6'sı (21 vaka) ve sağlıklı kontrollerin % 62.2'sinde (135 olgu) inflamasyon izlendi. MS tedavisi için, immunomodülatör ve immunsupresör ilaç kullanan hastalar arasında, Pap smear sonuçları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.988$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: İlaç kullanımının Pap smear sonucuna etkisi

| Tedavi | Yok | İmmunsupresör | İmmunomodülatör | P* |
|----------------------|-------------|---------------|-----------------|-------|
| PAP- smear sonucu | | | | 0.988 |
| Normal | 69 (%31.8) | 11(%33.3) | 4(% 33.3) | |
| İnflamasyon | 135(%62.2) | 21(%63.6) | 8(%66.7) | 1.0 |
| Displasi | 13(%6) | 1(%3) | 0(%0) | |
| PAP- smear sonucu | | | | |
| Normal | 70 (%82.4) | 11 (%12.9) | 4 (%4.7) | 1.0 |
| İnflamasyon+Displasi | 147 (%83.1) | 22 (%12.4) | 8 (%4.5) | |

*Fisher's exact test. MS: multipl skleroz; SD: Standart Deviasyon.

Yaş ve MS hastalığı süresi ile servikal displazi arasında ilişki yoktu ($p > 0.05$). Pap smear sonuçlarını iki gruba (inflamasyon+ displazi ve normal) ayırdıktan sonra, ikili lojistik regresyonda, kullanılan ilaç tedavisi (immunomodülatör ve immunsupresif) Pap smear sonuçlarını predikte etmedi ($P=0.316$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Yaş ve MS tedavisinde kullanılan ilaç tipinin Pap smear sonucuna etkisi

| Bağımsız değişken* | P | OR | 95% C.I. |
|--------------------------|-------|-------|--------------|
| Yaş | 0.440 | 1.827 | 0.396- 8.425 |
| Tedavide kullanılan ilaç | 0.312 | 0.389 | 0.063- 2.420 |

*omnibus tests of model coefficients: $p=0.316$

TARTIŞMA

Çalışmamızda, MS hastaları ile kontrol grubu arasında, Pap smear sonuçları arasında fark bulmadık. Her iki grupta en sık gözlenen sonuç inflamasyondur. Otoimmün hastalıklarda, gerek hastalık mekanizmaları ve gerekse kullanılan tedaviler sonucu, servikal premalign lezyonların normal klirens mekanizmalarının bozulması sonucu, malign hastalık riskinin artabileceği düşünülür. Üzerinde en çok çalışılan hasta grubu SLE'dur. Geniş kohortlar üzerinde yapılan ve uzun takip süresi olan yakın tarihli çalışmalarda, sistemik sklerosis (21) ve SLE hastalarında servikal kanser insidansında artış bildirilmiştir (22, 23). Foster ve ark., yaptıkları metaanalizde, HIV ve SLE/ mix konnektif doku hastalığı olan kadınlarda kontrollere kıyasla, sırasıyla 5 kat ve 1,5 kat daha fazla, servikal yüksek dereceli histolojik ve sitolojik anormallikler buldular (24). Diğer bir otoimmün hastalık olan, Sjögren sendromlu hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (25). MS hastalığına yönelik iki çalışmada ise, çalışmamız ile uyumlu olarak, MS' li kadınlar ve kontroller arasında servikal anormallik oranlarında anlamlı bir fark yoktu (20, 24). Otoimmün hastalıklarda, ya hastalığın kendisi ile ilişkili faktörlerin veya immunomodülatör tedaviler nedeniyle değişen immün sürveyansın, bu riske katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Otoimmün hastalıklarda immün yetmezlik ve immün düzensizlik sıklıkla bir ara-

da bulunur. SLE ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, immün sistem disfonksiyonuna yolaçabilir, ya da primer immün yetmezlik durumu, ilk olarak otoimmün hastalık olarak ortaya çıkabilir (26). SLE hastalarında artmış servikal displazi ve malignite riskini araştıran çalışmalarda, HPV klirensindeki bozulmanın, önemli bir neden olabileceği sonucuna varılsa da (27), SLE hastalığında, HPV olsun veya olmasın, pek çok çalışma, genel popülasyona göre, premalign lezyon görülme riskinin arttığını ortaya koydu (28 - 30). Biz de çalışmamızda, HPV olsun veya olmasın, özellikle MS hastalığının intrinsek etkisinin servikal anormalliklere etkisini araştırmak istedik. Çalışmamızda, hastaların hiçbirinde HPV taraması yoktu. Pek çok MS hastasının da Pap smear taraması yaptırmadığını gördük. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, SLE, irritabl bağırsak sendromu ve diğer immunsupresyon durumlarında, uterin serviks kanserinin taranması ve takibi için özel kılavuz ortaya koymuştur, ancak belki de MS için durum farklı olabilir (31). MS' de, otoimmünitenin tek doku hedefi MSS' dir. Hayvan modellerinden ve MS' lu hastalarda yapılan immünolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, hastalığın başlaması ve ilerlemesi sırasında bağışıklık sisteminin katılımında bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, MSS' yi hedef alan bir periferik bağışıklık tepkisinin, hastalık sürecini erken fazda yönlendirdiğini, fakat ileri aşamalarda, asıl patogeneze, MSS içindeki immün reaksiyonların hakim olduğunu göstermektedir (32). Bağışıklık sistemi MS ve kanserde önemli bir rol oynar (33); bu da MS'te kanser riskinin değiştiğini akla yatkın hale getirir. Ancak MS ile kanser riski arasındaki ilişki karmaşıktır (34). Popülasyona dayalı çalışmalara dayalı olarak, MS popülasyonunda en yüksek insidansa sahip kanserler serviks uteri, meme ve sindirim sistemidir (20). Kalıcı enflamasyon, tümörjenezini teşvik edebilir. Örneğin, inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde kolorektal kanser riski yüksektir (35). Kronik immunsupresyon da malignite riskini artırabilir; tersine otoimmün hastalıklarda, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna bağlı olarak gelişmiş immün fonksiyon, tümörjenezini azaltabilir. Ayrıca kanser insidansı ilerleyen yaşla beraber önemli ölçüde arttığından ve MS' de göreceli erken ölüm nedeniyle, önyargılı karşılaştırmalara yol açarak

sonuçları etkileyebilir. MS' te gerek malign gerek premalign lezyon riskini araştırırken, çalışma tasarımındaki tutarsızlıklar ve yaşa, cinsiyete ve etnik kökene özgü risk tahminlerinin görece azlığı, sonuçları daha da karmaşık hale getirebilir. Ayrıca, genel popülasyonla karşılaştırıldığında MS popülasyonundaki malign-premalign lezyon riskindeki farklılıkları değerlendiren çalışmaların, sigara kullanımı, fiziksel hareketsizlik, diyet ve immunsupresif ilaç tedavilerine maruz kalma gibi kanser için ortak risk faktörlerini de tam olarak dikkate alması gerekir (20).

MS hastalığının patogenezi diğer otoimmün hastalıklara göre farklılık arzetsede de metotrekstat, siklofosfamid ve azatiyoprin gibi immunsupresif ilaç kullanan MS' li kadınların servikal displaziye daha yatkın olduğu gösterilmiştir (36, 37). Bizim çalışmamızda, immunsupresör ve immunomodülatör ilaç kullanımı ile Pap smear sonuçları arasında fark yoktu ve ilaç kullanımı servikal displazi gelişimini predikte etmedi. Ancak servikal displaziye sahip hasta sayısının görece azlığı sonuçları etkilemiş olabilir. İmmünomodülatör ve immunsupresör tedavilere genç yaşta başlanması ve onlarca yıl, hatta ömür boyu kullanma eğilimi nedeniyle, bu hastaların takibinde dikkatli olunması önemli olabilir. Immunsupresif ilaçların kullanıldığı diğer hastalıklarda, daha yüksek servikal displazi oranları daha önce bildirilmiştir (27, 38, 39). Burada immunsupresif ajanların, HPV' nin anormal hücre farklılaşmasını indüklemesini ve hastaları premalign durumlara yatkın hale getirmesini kolaylaştıran bir tetikleyici olabileceği sonucuna varılmıştır (38). CIN, serviks uteri kanseri için önemli bir predispozan faktördür. Enfeksiyonlar ve sigara içme durumu olan kadınlarda predispozisyon daha da artar. MS hastaları da hem bu predispozan faktörlerden hem de immün sistemi etkileyen ilaçların kullanımından etkilenebilir. Mevcut çalışmalar, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, örneklem büyüklüğü ile sınırlıdır. Bugüne kadar, azatioprin, serviks uteri kanseri riskini arttırdığı gösterilen tek immunsupresan ajandır ve tanımlanmış günlük azatioprin dozlarının yüksek kümülatif dozunu alan kadınlarda, serviks uteri kanseri riskinin iki kat arttığı bulunmuştur (21). Yeni spesifik immunoterapilerin giderek artan kullanımına rağmen, HPV enfeksiyonu ve/veya serviks uteri kanseri gibi uzun vadeli etkilere

ilişkin veriler bilinmemektedir. Yine MS hastalarının immün sistemi üzerinde önemli etkilere sahip olan rituksimab, alemtuzumab veya ekulizumab gibi ilaçların da potansiyel yan etkileri hala bilinmemektedir. Ayrıca, çeşitli tedavilere atfedilen riski, ilaç dozu, süresi, eşzamanlı ilaç kullanımını ve altta yatan hastalık şiddeti gibi faktörlerden ayırmak zordur (40). Çalışmamızda, spesifik ilaçlara özel gruplandırma yapılmadığı için tek ilaçlara özel displazi riski hesaplanamadı. Bir çalışmada, MS hastalarında, çocuk sahibi olmak, daha az sıklıkta jinekolojik muayene ile bağlantılı bir faktördü ve çocuğu olan hastaların düzenli olarak Pap smear yaptırma olasılığı daha düşüktü. Bu nedenle, bu hasta grubu, takip nörolojik randevuları sırasında serviks uteri kanseri taramasından geçmek için daha aktif bir şekilde teşvik edilmelidir. Motor defisit ve denge sorunları olan MS hastaları da daha az Pap smear incelemesi yaptırma riski altındadır (41). Bizim sonuçlarımız da, bu çalışmalara benzer şekilde, bu hasta grubunda rutin kanser taramalarının ihmale uğradığı gerçeğini vurgular. Üçüncü basamak nöroloji kliniğinde düzenli takip yapılan MS hastalarından oluşan çalışmamızda, iki yıllık bir taramada, sadece 62 hastanın Pap smear sonuçlarına ulaşılabildi. Çoğu hastanın, bugüne kadar hiç Pap smear taraması yaptırmadığı görüldü. Mevcut kanıtlara rağmen, birçok ülke bağışıklığı baskılanmış bireylerde daha sık servikal tarama yapılmasını önermesine rağmen, serviks kanserini önleme kılavuzları tipik olarak bu risk altındaki bireylere yönelik kapsamlı bir yaklaşımdan yoksundur. Profilaktik HPV aşısı, servikal taramayı tamamlayıcı bir halk sağlığı önlemidir. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda aşının optimal kullanımı iyi tanımlanmamıştır (42).

MS hastalarında, hastalığın süresi ve tedavi şekli ile, Pap smear sonuçları arasındaki ilişkide, her hasta için, HPV enfeksiyonu, sigara kullanımı, cinsel yaşam öyküsü, jinekolog muayene sıklığı gibi, pekçok ilave risk faktörü bulunabilir ve Pap smear sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle hem serviks kanseri hem de diğer kanser riskleri açısından dikkatli olunması gerekir. Bulgularımız serviks uteri kanseri önleme programlarının bu risk altındaki kadınları içerecek şekilde genişletilmesini desteklemektedir.

Bu çalışmanın, az sayıda katılımcı dahil olmak üzere bazı sınırlamaları vardı. Çalışma, hangi immunsupresif/ veya immunomodülatör ilacın servikal displazi ile daha fazla ilişkili olduğunu ve sitotoksik monoterapinin politerapiye karşı riski olup olmadığını tespit edemedi. Ayrıca hastaların ilk cinsel ilişki yaşı, ilk doğum yaşı, gebelik, kürtaj ve doğum sayısı, kümülatif cinsel partner sayısı ve sigara tüketimini bilmiyoruz. Çoğu hasta jinekolojik muayene yaptırmamıştı. MS hastalığı olan kadınlarda immün tedavinin süresi ve türü ile diğer bilinen risk faktörleri ile servikal displazi arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24:11-25.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
3. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-91.
4. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat*. 2005;37(6):319-24.
5. Safaiean M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention--cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(4):739-60.
6. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019;92(10):1029-40.
7. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
9. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):97-105.
10. Uludüz D, Saip S, Siva A. Multipl skleroz'da uzun süreli koruyucu tedaviler. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2008;45:26-36.
11. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med*. 2017;65(5):883-91.

- 12.** Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):126-31.
- 13.** Sager R, Frei P, Steiner UC, Fink D, Betschart C. Genital Dysplasia and Immunosuppression: Why Organ-Specific Therapy Is Important. *Inflamm Intest Dis.* 2019;4(4):154-60.
- 14.** Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67.
- 15.** Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tyring SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med.* 2015;4(2):260-81.
- 16.** Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24:S3/42-51.
- 17.** Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1089-97.
- 18.** Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):730-5.
- 19.** Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1272-8.
- 20.** Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):294-304.
- 21.** Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, et al. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2015;136(6):711-9.
- 22.** Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1360-7.
- 23.** Skare TL, da Rocha BV. [Breast and cervical cancer in patients with systemic lupus erythematosus]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(8):367-71.
- 24.** Foster E, Malloy MJ, Jokubaitis VG, et al. Increased risk of cervical dysplasia in females with autoimmune conditions-Results from an Australia database linkage study. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234813.
- 25.** Cirpan T, Guliyeva A, Onder G, et al. Comparison of human papillomavirus testing and cervical cytology with colposcopic examination and biopsy in cervical cancer screening in a cohort of patients with Sjogren's syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(4):302-6.
- 26.** Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;14(1):7-18.
- 27.** Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(4):539-47.
- 28.** Klumb EM, Araújo ML, Jr., Jesus GR, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol.* 2010;16(4):153-7.
- 29.** Nath R, Mant C, Luxton J, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):619-25.
- 30.** Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):195-9.
- 31.** Nguyen ML, Flowers L. Cervical cancer screening in immunocompromised women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(2):339-57.
- 32.** Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):406-19.
- 33.** Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, et al. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:89195.
- 34.** Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer.* 2013;12(1):98.
- 35.** Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, et al. Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1405-13.
- 36.** Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol.* 1983;27(3):220-4.
- 37.** Welner SL. Screening issues in gynecologic malignancies for women with disabilities: critical considerations. *J Womens Health.* 1998;7(3):281-5.
- 38.** Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(11):1386-9.
- 39.** Dreyer L, Faurschou M, Mogensen M, et al. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3032-7.
- 40.** Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003(31):14-9.

- 41.** Bartnik P, Wielgoś A, Kacperczyk-Bartnik J, et al. Evaluation of reproductive health in female patients with multiple sclerosis in Polish population. *J Clin Neurosci.* 2018;53:117-21.
- 42.** Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res.* 2017;4:35-8.

PENİL KURVATÜR NEDENİYLE NESBİT OPERASYONU YAPILAN HASTALARIN MEMNUNİYET DÜZEYLERİ VE CERRAHİ SONUÇLARI

SATISFACTION LEVELS AND SURGICAL RESULTS OF PATIENTS WHO HAD NESBIT CORPOROPLASTY DUE TO PENILE CURVATURE

Mahmut ULUBAY, Ekrem AKDENİZ

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada penil kurvatur nedeniyle Nesbit operasyonu yapılan hastaların cerrahiden memnuniyet düzeyi ve cerrahi sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2017 ile Mart 2023 tarihleri arasında tek merkezde penil kurvatur nedeniyle penis konveks yüzeyine Nesbit korporoplastisi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Preoperatif dönemde hastaların Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi ereksiyon fonksiyonu (IIEF-EF) skoru, penis kurvatur açısı, penis boyu ve kurvatur lokasyonu değerlendirildi. Postoperatif dönemde memnuniyet düzeyi, penis deformitesi, penis boyu ve IIEF-EF skorları her üç ayda bir değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamıza 30 Peyroni hastalığı ve 10 konjenital penil kurvatur hastalığı nedeniyle penil kurvatur gelişen 40 hasta alındı. Postoperatif dönemde 11 (%27,5) hastada kurvatur nüksü izlendi. Kurvatur açısı 20 derecenin altında olan sekiz (%20) hasta vardı. Dokuz (%22,5) hastada postoperatif komplikasyon izlendi ve hastaların %97,5'inde eretil fonksiyonların korunduğu görüldü. Preoperatif IIEF-EF skoru $22,08 \pm 3,46$ iken postoperatif dönemde $24,02 \pm 3,06$ 'ya yükseldi ve paired sample t testine göre postoperatif eretil fonksiyonlar anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,003$). Ortalama penis boyu preoperatif dönemde $13,2 \pm 0,57$ cm iken postoperatif dönemde $11,8 \pm 0,66$ cm'di ($p < 0,001$). Vizüel analog skala kullanılarak ölçülen hasta memnuniyet düzeyi $77,37 \pm 19,15$ olarak bulundu. En sık görülen komplikasyonlar penil hipoestezi ve suture hissiydi.

SONUÇ: Penil kurvatur tedavisinde Nesbit prosedürü efektif ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. En sık görülen postoperatif komplikasyonlar ise penil hipoestezi ve suture hissiydi.

ANAHTAR KELİMELER: Korporoplasti, Nesbit, Penil kurvatur, Plikasyon, Peyroni hastalığı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it is aimed to evaluate the satisfaction level and surgical results of patients who were performed Nesbit operation due to penile curvature.

MATERIAL AND METHODS: Patients who were performed Nesbit corporoplasty on the penile convex surface due to penile curvature were included in a single center between January 2017 and March 2023 in the study. In the preoperative period, the patients' International Erectile Function Index erectile function (IIEF-EF) score, penile curvature angle, penile length and curvature location were evaluated. In the postoperative period, satisfaction level, penile deformity, penile length and IIEF-EF scores were evaluated every three months.

RESULTS: 40 patients who developed penile curvature due to 30 Peyronie's disease and 10 congenital penile curvature disease were included in our study. Curvature recurrence was observed in 11 (27.5%) patients in the postoperative period. There were eight (20%) patients whose curvature angle was less than 20 degrees. Postoperative complications were observed in 9 (22.5%) patients and erectile functions were preserved in 97.5% of the patients. While the preoperative IIEF-EF score was 22.08 ± 3.46 , it increased to 24.02 ± 3.06 in the postoperative period, and postoperative erectile functions were found to be significantly higher according to the paired sample t test ($p = 0.003$). While the mean penile length was 13.2 ± 0.57 cm in the preoperative period, it was 11.8 ± 0.66 cm in the postoperative period ($p < 0.001$). The level of patient satisfaction measured using the visual analog scale was found to be 77.37 ± 19.15 . The most common complications were penile hypoesthesia and suture sensation.

CONCLUSIONS: Nesbit's procedure is an effective and safe option in the treatment of penile curvature. Penile hypoesthesia and 'sensation of suture material' are the two most frequent post-procedural complaints.

KEYWORDS: Corporoplasty, Nesbit procedure, Penile curvature, Plication, Peyronie's disease.

Geliş Tarihi / Received: 20.03.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 25.07.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ULUBAY

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

E-mail: drmahmutulubay@gmail.com

Orcid No (sirasıyla): 0000-0001-6049-6448, 0000-0002-0666-9579

Etik Kurul / Ethical Committee: Samsun Üniversitesi Etik Kurulu (15.03.2023/5/10).

INTRODUCTION

The term penile curvature refers to dysmorphia of the erect penis in one or more planes, instead of being perpendicular. This condition may be congenital or acquired. The curvature may be ventral, dorsal, lateral, or mixed in location (1).

Acquired penile curvature can result from penile fractures or traumas, but most frequently from Peyronie's disease (PD). This benign entity is a soft tissue disease characterized by abnormal collagen accumulation in the tunica albuginea layer of the penis. This accumulation results in fibrous tissue, eventually leading to penile deformity (1,2). The reported prevalence of PD in the general population is 0.4-20.3%, and the prevalence of definitive and probable cases of PD in Turkey is approximately 5.3% (3, 4).

Congenital penile curvature (CPC) is caused by excessive development of the tunica albuginea of the corporal bodies, and is entirely independent of urethral malformation. While the curvature is ventral in the majority of cases, it can also be lateral or, less commonly, dorsal (5). This entity is rare, with a reported incidence of <1% (3). In both congenital and acquired curvatures, patients' complaints generally involve difficulty during or inability to engage in sexual relations. Although oral, intralesional, and topical alternatives are available in the treatment of PD, surgery represents the gold standard. Surgical correction of curvature is also the only option in CPC. The surgical indication arises when the curvature of the penis prevents normal sexual intercourse or for cosmetic reasons (1, 4, 6).

Various methods have been described for the surgical correction of penile curvature, which may be classified as excisional, incisional, or plication techniques (4). Overall satisfaction rates of 95.4% (87-100) have been reported in cases of excisional corporoplasty performed using Nesbit and modifications thereof, 86.8% (78-100) in cases involving incisional corporoplasty (e.g., Yachia), and 86.4% (52-100) in cases undergoing simple plication. Postoperative de novo erectile dysfunction (ED) development rates of 3% (0-13), 9.6% (0-13), and 8.1% (0-38), respectively, have been reported for these three techniques (3). Nesbit first described the removal of tunical ellipses opposite the

point of maximum curvature with a non-elastic corporal segment in the treatment of CPC in 1965 (7). This technique was subsequently successfully used in the treatment of PD-associated penile curvature (4). The purpose of this study was to evaluate the surgical and functional efficiency of Nesbit corporoplasty, and to consider its effects on post-surgical sexual functions and postoperative complications.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

Data from patients who had undergone Nesbit procedures for penile curvature at the Samsun University, Samsun Training and Research Hospital, Department of Urology, Turkey, between January 2017 and March 2023 were examined retrospectively. Indications for surgery were curvature preventing sexual intercourse and cosmetic complaints provided that curvature exceeded 30°. Patients older than 18, with stable curvature, with no ED, operated using the Nesbit technique, and with a minimum follow-up period of six months were included in the study.

1. Patients undergoing surgical techniques other than the Nesbit methods, such as Yachia's method or plication,
2. Individuals with previous histories of penile surgery,
3. Patients with moderate or severe ED,
4. Patients with PD lasting less than six months, and
5. Patients aged under 18 were excluded from the study

Patients' histories, physical examination results, age, urinary tract abnormalities, drug use, and American Society of Anesthesiologists (ASA) scores were recorded. Detailed penile examinations were performed on all patients following intracavernous 20- μ g prostaglandin E1 injection. Preoperative penile lengths were determined, and curvature angles were calculated using a protractor after penile rigidity was achieved. For that purpose, a midline commencing from the proximal penile shaft was first drawn with a ruler. A straight line between the start of the curve and the glans was then drawn such as to intersect with the midline described

above. The degree of curvature was calculated by means of protractor measurements of the angle formed by the two intersecting lines. All patients were informed about the potential risks of the intervention before surgery took place, and concerning the possibility of postoperative discomfort, recurrence of the curvature, glans hypoesthesia and recurrence of ED. All patients were provided with detailed forms about their clinical details being employed for scientific research, a statutory requirement under our hospital's regulations.

Surgical Technique

The surgical procedures were carried out on the patient under general anesthesia following the administration of preoperative prophylactic antibiotics. Degloving was first performed with a peripheral incision, after which artificial erection was induced by saline injection. Buck's fascia was dissected first, followed by the tunica albuginea. Following dissection from the tunica albuginea in cases of ventral curvature, the neurovascular bundle was next carefully mobilized between the tip and the base of the penis by means of surgical loupes. The penile curve was corrected by holding the tunica albuginea with an Allis clamp, and a mean 5-10 mm transverse elliptical excision was performed from the tunica albuginea, or 1 mm ellipsoid tissue for each 10° of curvature was removed from the tunica. When required, the procedure was performed more than once until the curvature had been corrected. Subsequently, artificial erection was again induced in order to check that the curvature had been resolved. The tunical defect was closed using 2/0 polydioxanone (PDS) (**Figure 1**).

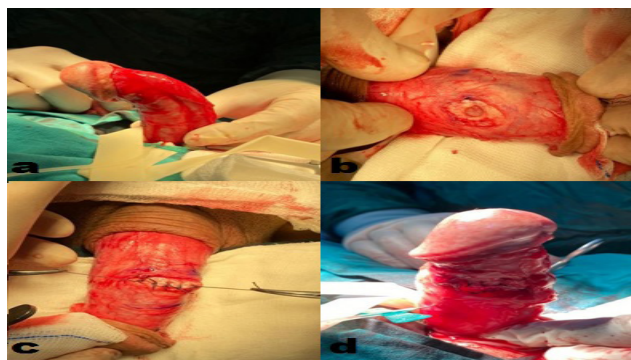


Figure 1: The different stages of the Nesbit procedure: (a) Induction of artificial erection; (b) Removal of appropriate elliptical tissue from the tunica albuginea; (c) Suturing of the defect area; (d) Checking the penis with an artificial erection

The surgical incision was then closed, and an elastic band was stretched and placed firmly around the penis in a vertical manner in order to achieve sufficient hemostatic pressure. All procedures were carried out by the same surgeon (M.U.).

Postoperative Evaluation

The urethral catheter was removed on postoperative day one and the patient was discharged on the postoperative first day. The elastic bandage was removed 24 h after the operation. Patients were instructed to avoid engaging in sexual intercourse for six weeks. International Index of Erectile Function erectile function (IIEF-EF) values, penile deformities, penile lengths and surgery area were evaluated and recorded initially, one month after surgery, and once every three months thereafter. All patients were asked to complete questions 1, 2, 3, 4, 5 and 15 of the IIEF-EF. These six items on the IIEF-EF include detailed questions concerning erection frequency and firmness, penetrative ability, maintenance frequency and ability and erectile confidence. Participants were requested to report engaging in sexual activity at least once during the four weeks before answering those questions. Each item was based on a five-point Likert scale (8). The responses to all six items were totaled to yield a total EF score, ranging from six to 30. Scores lower than 26 indicated the presence of ED (22-25 mild ED and 17-21 mild to moderate ED) (9). Patient satisfaction with surgery was also measured numerically using a visual analogue scale from 0 (*very dissatisfied*) to 100 (*very satisfied*) (**Figure 2**).

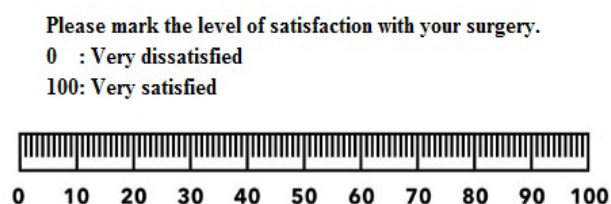


Figure 2: The visual analogue scale assessing patient satisfaction with the operation on a scale of 0 – 100.

Regret status was determined by investigating the patient's willingness to undergo the procedure again and to recommend it to others. Data from patients' final control visits were included in the study.

Ethical Committee

Approval for the study was granted by the Sam-sun University medical ethical committee (no. SÜKAEK/2023/5/10, dated 15.03.2023).

Statistical Analysis

The data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences (IBM Corp., Armonk, NY, USA) version 25 software. Nominal data were expressed as frequencies and percentages and continuous data as mean \pm standard deviation. The Kolmogorov Smirnov and Shapiro-Wilk tests were employed to determine the normality of distribution of continuous variables. Pre- and postoperative differences were evaluated using the paired samples t test. A p values <0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

Forty patients with a mean age of 40.6 ± 27.57 years were included in the study. Ten patients (25%) with a mean age of 19.9 ± 1.91 years were operated for CPC and 30 (75%) with a mean age of 47.5 ± 14.74 years for PD.

The participants' mean ASA score was 1.47 ± 0.5 , and their mean length of hospital stay was 2.27 ± 0.5 days. These values were 1 and 1.63 ± 0.49 day, respectively, for the CPC patients and 2.2 ± 0.42 and 2.3 ± 0.53 day for the PD patients. Sixteen patients (40%) had curvature in the dorsal area, 16 (40%) in the ventral region, and eight (20%) in the dorsolateral area. The curvature was in the ventral region in all the CPC patients. The patients' mean preoperative curvature degree was 61.62 ± 12.62 . The values in the CPC and PD patients were 55.5 ± 13 and 63.66 ± 12.02 degrees, respectively. Twenty (50%) patients were operated due to difficulty in coitus, 13 (32.5%) for cosmetic reasons, and seven (17.5%) for both reasons. The mean surgical time was 80.25 ± 19.47 min. Mean operative times were 73 ± 14.56 min in the CPC patients and 82.66 ± 20.49 min in the PD patients. Hematoma was observed in three patients (7.5%) in the early postoperative period, but no other early complications occurred. Suturing sensation was observed in two patients (7.5%) in the postoperative long term period, hypoesthesia in two (5%), and ED in one (2.5%).

The mean follow-up time was 17.62 ± 4.27 months. Curvature relapse was observed in 11 (27.5%) patients. The degree of curvature was $<20^\circ$ in eight patients, while residual curvature was observed in three. No intervention was performed on the eight patients with curvatures $<20^\circ$, who received conservative follow-up. When these patients with curvatures $<20^\circ$ were included, our success rate was 92.5%. The patient characteristics and outcomes are presented in **Table 1**.

Table 1: Demographics, disease, procedure characteristics, and outcomes after surgery

| Clinical variables | Values |
|---|-------------------|
| Total number | 40 |
| Mean age \pm SD (year) | 40.6 ± 27.57 |
| Diabetes mellitus (N, %) | 7 (17.5%) |
| Location of curvature (N, %) | |
| Dorsal | 16 (40%) |
| Dorsolateral | 8 (20%) |
| Ventral | 16 (40%) |
| Preoperative curvature degrees | 61.62 ± 12.62 |
| Complaint (N, %) | |
| Cosmetic | 13 (32.5%) |
| Difficult coitus | 20 (50%) |
| Cosmetic + difficult coitus | 7 (17.5%) |
| Surgical time (mean \pm SD) (min) | 80.25 ± 19.47 |
| Follow-up (mean \pm SD) (month) | 17.62 ± 4.27 |
| Curvature after surgery (N, %) | |
| Fully corrected | 29 (72.5%) |
| Improved ($<20^\circ$ curvature) | 8 (20%) |
| Residual curvature | 3 (7.5%) |
| Complications (N, %) | |
| Hematoma | 3 (7.5%) |
| Suturing sensation | 3 (7.5%) |
| Hypoesthesia | 2 (5%) |
| Erectile dysfunction | 1 (2.5%) |
| Hospital stay (day) | 2.27 ± 0.5 |
| Satisfaction with surgery | 77.37 ± 19.15 |
| Willingness to the repeat surgery (N, %) | |
| Yes | 33 (82.5%) |
| No | 7 (17.5%) |
| Willingness to recommend the surgery (N, %) | |
| Yes | 33 (82.5%) |
| No | 7 (17.5%) |

Mean preoperative penile length was 13.2 ± 0.57 cm, compared to 11.8 ± 0.66 cm after surgery. The difference was statistically significant ($p = 0.004$). The mean degree of penile shortening was 1.41 ± 0.42 cm. The mean preoperative IIEF-EF value in this study, 22.8 ± 3.46 , was significantly lower than the 24.02 ± 3.06 value observed at the final check-ups ($p < 0.001$). Complete preservation of erectile function was achieved in the CPC group. One patient from the PD group exhibited severe ED with an IIEF-EF score of 9 (compared to 17 before surgery) **Table 2**.

Table 2: Preoperative and postoperative assessment of IIEF-EF scores and penile length

| Variables | Before surgery | After surgery | p* |
|--------------------|-----------------|------------------|----------|
| IIEF-EF | 22.8 ± 3.46 | 24.02 ± 3.06 | 0.004 |
| Penile length (cm) | 13.2 ± 0.57 | 11.8 ± 0.66 | <0.001 |

Abbreviation: IIEF-EF, International Index of Erectile Function erectile function.

* Paired sample t-test

Patients' mean satisfaction with surgery determined using the visual analogue scale was 77.37 ± 19.15 . Analysis indicated that 82.5% would be willing to undergo the operation again, while 17.5% would be reluctant to repeat it or recommend it to others.

DISCUSSION

Reconstructive surgery in cases of penile curvature entails contracting the convex side of the penis (Nesbit corporoplasty or plication procedures) while extending the concave side (incision and grafting). A tunical shortening procedure can represent an appropriate surgical approach in case of men with good erectile function (no ED or responding to pharmacotherapy in the presence of ED), adequate penile length, with mild curvature, and with no complex deformities, such as an hourglass or hinge type narrowing abnormality. A number of different techniques have been described in the literature, which can be broadly classified as excisional, incisional, and plication (3). The general success rate of the Nesbit procedure in the literature is 88.5% (86-100) (3). Full recovery was achieved in 29 (72.5%) patients in the present study and improvement ($<20^\circ$ curvature) in eight (20%). Our general success rate was 92.5%, and our general success rate was compatible with those of previous studies. However, the total number of patients in the present research was low, in the region of 40, and this represents a limitation of this study.

One of the subjects about which patients most frequently complain in Nesbit surgery is penile shortening. A significant penile shortening rate of 8.7% (5-39%) has been reported with the Nesbit method (3). Penile length must be assessed during preoperative evaluation, and the patient must be given the requisite information regarding postoperative penile shortening. The European Association of Urology guideline suggests that the main objective of surgery is to achieve a "functionally straight" penis, and goes on to say that the patient must be fully aware of this in order to obtain the optimal postsurgical satisfaction outcomes (3). The mean penile shortening in the present study was 1.41 ± 0.42 cm, significantly lower compared to the preoperative period ($p < 0.001$). Consistent with the

present study, Unal et al. reported the mean penile shortening of 1.54 ± 0.44 cm in their retrospective study of 40 patients with a mean curvature of 55.6° , who underwent Nesbit procedure for congenital penile curvature (10).

Patients' postoperative IIEF-EF values rose in this study, a significant difference being observed between preoperative and postoperative IIEF-EF values ($p = 0.004$). Other studies with a similar design to that of the present research have also observed an increase in postoperative IIEF-EF compared to preoperative values (1, 10 - 12). The rise in patients' postoperative IIEF-EF values may be attributable to the self-confidence developing as a result of correction of the penile curvature.

However, notwithstanding its high functional and anatomical success rates, the Nesbit procedure can also result in long-term complications, including recurrence of ED and permanent or temporary penile curvature, as well as short-term complications such as hematoma and penile desensitization, although these are uncommon (13). Hematoma was observed in three patients (7.5%) in the present study, suturing sensation in three (7.5%), penile hypoesthesia in two (5%), and ED in one (2.5%). ED has been reported at a rate of 6.9% (0-17%) in the literature (3). The rate of ED in the present study was slightly lower than that in previous studies. In two studies from Turkey, Unal et al. reported an incidence of postoperative hematoma of 0%, while Simsek et al. reported an incidence of 10% in their study of 10 patients (10, 14). The incidence of penile hematoma in the present study was 7.5%, a figure consistent with Simsek et al.

Non-absorbable sutures are currently preferred in order to prevent postoperative curvature recurrence. However, non-absorbable suture use can give rise to symptoms such as suture granuloma, sutures being perceptible by touch, and pain during erection (15). The rate of curvature recurrence in cases in which absorbable sutures are employed is high (16). Curvature recurrence rates of 28% and 50% were reported in two different studies involving absorbable sutures (17, 18). Suturing sensation was observed at a rate of 7.5% in the present study, compared to 0% in Unal et al. and 10% in Simsek et al. (10, 14).

The reported incidence of penile hypoesthesia in the literature is 11.8% (2-60%) (3). Penile hypoesthesia is thought to be directly associated with neurovascular bundle dissection and is particularly seen in patients with ventral curvature (10). Although a surgical loop was employed during neurovascular bundle dissection in the present study, penile hypoesthesia was observed in two patients (5%) with ventral curvature. Neurovascular bundle dissection must therefore be performed with care in patients with ventral curvature in particular.

The mean level of satisfaction with surgery measured using the visual analogue scale in this study was 77.37 ± 19.15 . Analysis revealed that 82.5% of patients would be willing to undergo the operation again, although 17.5% would be reluctant to repeat it and would be unlikely to recommend it to others. To the best of our knowledge, other studies involving the Nesbit procedure have not evaluated patients' satisfaction with surgery and satisfaction levels. However, two different studies involving tunical lengthening procedures due to PD have reported rates of unwillingness to undergo the procedure again (19, 20). In the first of these studies, Valente et al. reported that 21.4% of 28 patients with penile curvature degrees of $80.1^\circ \pm 14.9^\circ$ and who underwent grafting with small intestine mucosa with plaque incision between February 2011 and December 2014 would be unwilling to undergo it again (19). In another study by those authors involving 22 patients with penile curvature degrees of $78.22^\circ \pm 10.12^\circ$ who underwent grafting with temporal fascia with plaque incision, 13.6% were unwilling to repeat the procedure (20).

There are several limitations to this study, the most important of which involve its retrospective nature and relatively small number of patients. In addition, quality of life, another highly important clinical factor, could not be evaluated since this was not recorded on a regular basis in the preoperative period, and the patients' anxiety levels were not determined in either the preoperative or postoperative periods. Other significant factors including postoperative regret over having undergone surgery and partner satisfaction were also not considered. Finally, the follow-up period in this study was quite short, and there is a possibility that our

complication rates may change over time. We think that further studies with longer follow-up periods and larger numbers of patients are now needed to confirm the reliability of our findings.

The Nesbit procedure is an effective and safe method for treating both congenital and acquired penile curvature. Our patients reported high levels of satisfaction with the operation. Although the incidence of complications is low on the basis of this study, suturing sensation and penile hypoesthesia are the most frequent complaints.

REFERENCES

1. Rossi A, Alei G, Viscuso P, et al. An original mininvasive corporoplasty technique for penile curvature without circumcision. *Arch Ital Urol Androl.* 2022;94(3):334-38.
2. Chung E, Gillman M, Tuckey J, et al. A clinical pathway for the management of Peyronie's disease: integrating clinical guidelines from the International Society of Sexual Medicine, American Urological Association and European Urological Association. *BJU Int.* 2020;126:12-7.
3. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-57.
4. Kadioglu A, Dincer M, Salabas E, et al. A Population-Based Study of Peyronie's Disease in Turkey: Prevalence and Related Comorbidities. *Sex Med.* 2020;8:679-85.
5. Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. Penile curvature. *Urology.* 1996;48(3):347-56.
6. Makovey I, Higuchi TT, Montague DK, Angermeier KW, Wood HM. Congenital penile curvature: update and management. *Curr Urol Rep.* 2012;13:290-7.
7. Nesbit, R.M. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol.* 1965;93:230-2.
8. Vickers AJ, Tin AL, Singh K, Dunn RL, Mulhall J. Updating the International Index of Erectile Function: Evaluation of a Large Clinical Data Set. *J Sex Med.* 2020;17(1):126-32.
9. Yıkılmaz TN, Öztürk E, Hamidi N, ve ark. Evaluation of sexual dysfunction prevalence in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Arch Ital Urol Androl.* 2020;91(4):241-44.
10. Ünal U, Erçil H, Tümer E, ve ark. Nesbit yöntemi ile tedavi edilen konjenital penil kurtatür hastalarında uzun dönem sonuçları. *Cukurova Medikal Journal.* 2019;44(2):388-94.
11. Antonini G, De Berardinis E, Gentile V, De Marco F. Geometrical modified nesbit corporoplasty to correct different types of penile curvature: description of the surgical procedure based on geometrical principles and long-term results. *Int J Impot Res.* 2016;28(6):209-215.

- 12.** Baldini A, Morel-Journal N, Paparel P, et al. Patient-reported long-term sexual outcomes following plication surgery for penile curvature: A retrospective 58-patient study. *Prog Urol.* 2017;27(1):10-16.
- 13.** Chung E. Penile Reconstructive Surgery in Peyronie Disease: Challenges in Restoring Normal Penis Size, Shape, and Function. *World J Mens Health.* 2020;38(1):1-8.
- 14.** Şimşek A, Özgör F, Sarılar Ö, et al. Konjenital penil kurlatür cerrahi tedavi sonuçlarımız. *Yeni Üroloji Dergisi.* 2014;9 (3):58-63.
- 15.** Popken G, Wetterauer U, Schultze-Seemann W, Det al. A modified corporoplasty for treating congenital penile curvature and reducing the incidence of palpable indurations. *BJU Int.* 1999;83:71-5.
- 16.** Leonardo C, De Nunzio C, Michetti P, et al. Plication corporoplasty versus Nesbit operation for the correction of congenital penile curvature. A long term follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:55–60.
- 17.** Poulsen J, Kirkeby HJ. Treatment of penile curvature- a retrospective study of 175 patients operated with placation of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol.* 1995;75:370-74.
- 18.** Hsieh JT, Huang HE, Chen J, et al. Modified plication of the tunica albuginea in treating congenital penile curvature. *BJU Int.* 2001;88:236-40.
- 19.** Valente P, Gomes C, Tomada N. Small intestinal submucosa grafting for peyronie disease: outcomes and patient satisfaction. *Urology.* 2017;100:117–24.
- 20.** Ulubay M, Akdeniz E. The Effect of Autologous Temporal Fascia Graft on Erectile Function and Psychometric Properties in Peyronie's Disease Patients. *Urol J.* 2022;20(1):48-55.

PSA TESTİ: YAŞ, CİNSİYET VE COĞRAFİ BÖLGELERE GÖRE KULLANIM, SONUÇLAR VE VARYASYONLAR

PSA TESTING: UTILIZATION, OUTCOMES AND VARIATIONS ACROSS AGE, GENDER AND GEOGRAPHIC REGIONS

Şuayıp BİRİNCİ¹, Mustafa Mahir ÜLGÜ²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bakan Yardımcısı

²T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, prostat kanseri taraması ve teşhisi bağlamında PSA (Prostat Spesifik Antijen) testinin kullanımını ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışma, PSA testinin modellerini, referans aralığını aşma oranlarını ve kanser teşhisleriyle ilişkisini incelemeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 27.146.267 kişiden istenen toplam 148.526.228 PSA testi dahil olmak üzere beş yıllık bir döneme (2017 - 2021) ait veriler analiz edildi. Test sayıları, popülasyon başına test oranları ve referans aralığı aşma oranları cinsiyet, yaş grupları, coğrafi bölgeler ve sağlık kurumu türlerine göre değerlendirildi. PSA testi yapılan kişilerde kanser teşhisi oranları da incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışma, PSA testinin sadece erkeklere değil, önemli sayıda kadına da yapıldığını ortaya koymaktadır. Nüfus başına test sayıları ve oranları, farklı yaş gruplarında değişiklik gösterdi ve yaşlı bireylerde daha yüksek oranlar gözlemlendi. Referans aralığını aşma oranları ileri yaş gruplarında en yüksekti. PSA testi yapılan kişilerde kanser teşhisi oranları orta düzeyde bulundu ancak farklı yıllara göre değişiklik gösterdi. Çalışma ayrıca coğrafi bölgelere ve sağlık kurumu türlerine göre test kullanımı ve sonuçlarındaki farklılıkları da vurgulamaktadır.

SONUÇ: PSA testi, prostat kanseri tarama ve tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın bulguları, PSA testi modellerinin, sonuçlarının ve sınırlamalarının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Sonuçlar, farklı popülasyonlarda PSA testinin uygunluğunun ve etkinliğinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir. PSA testinin kullanımını optimize etmek ve kanser teşhislerinin doğruluğunu artırmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Prostat spesifik antijen, Prostat kanseri, Tarama, Tanı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to evaluate the utilization and outcomes of PSA (Prostate-Specific Antigen) testing in the context of prostate cancer screening and diagnosis. The patterns of the PSA testing, the rates of exceeding the reference range, and its relationship with cancer diagnoses were examined in the study.

MATERIAL AND METHODS: Data for a five-year period (2017 - 2021) were analyzed, including a total of 148,526,228 PSA tests requested from 27,146,267 individuals. The test counts, test rates per population, and rates of exceeding the reference range were assessed based on gender, age groups, geographic regions, and healthcare institution types. The rates of cancer diagnosis among individuals who underwent PSA testing were also examined.

RESULTS: The study reveals that PSA testing was not only performed on men, but also on a significant number of women. The test counts and rates per population varied across different age groups, with higher rates observed in older individuals. The rates of exceeding the reference range were highest among older age groups. The cancer diagnosis rates among individuals who underwent PSA testing were found to be moderate but varied across different years. The study also highlights the differences in test utilization and outcomes based on geographic regions and healthcare institution types.

CONCLUSIONS: PSA testing is widely utilized for prostate cancer screening and diagnosis. The findings of this study emphasize the need for a comprehensive evaluation of PSA testing patterns, outcomes, and limitations. The results contribute to a better understanding of the appropriateness and effectiveness of PSA testing in different populations. Further research is required to optimize the use of PSA testing and improve the accuracy of cancer diagnoses.

KEYWORDS: Prostate-specific antigen, Prostate cancer, Screening, Diagnosis.

Geliş Tarihi / Received: 21.07.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Şuayıp BİRİNCİ

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bakan Yardımcısı

E-mail: drbirinci@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0001-8104-6198, 0000-0003-0825-1851

Etik Kurul / Ethical Committee: Institutional Review Board Approval (95741342-020).

INTRODUCTION

Prostate cancer is a significant health concern globally. The early and accurate detection of this disease plays a crucial role in reducing its associated morbidity and mortality rates. Prostate-Specific Antigen (PSA), a glycoprotein biomarker secreted by both normal and neoplastic prostate tissues, serves as an essential tool in this regard. Despite its widespread use in prostate cancer screening, the application of PSA remains a subject of debate due to the various factors that can influence its levels, including benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, prostatitis, perineal trauma, and the use of certain medications such as 5-alpha reductase inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, statins, and thiazide diuretics (1).

Cancer remains one of the most significant health threats globally. Early diagnosis and effective treatment play key roles in reducing cancer mortality, highlighting the potential importance of tumor markers. These biochemical indicators, used in diagnosing cancer, prognosticating, and monitoring treatment response, come with their own costs that require efficient management.

The costs associated with cancer have been steadily increasing over the past decade, thought to be linked with advancements in cancer treatments and widespread usage of screening tests.

The European Association of Urology (EAU) has proposed an algorithm based on the results of a European randomized prostate cancer study, suggesting that a personalized strategy could reduce the harmful effects of screening and potentially decrease the incidence of metastases and death rates. This algorithm involves the determination of basal PSA levels in well-defined subjects and proposes specific follow-ups based on these levels. Recent recommendations from the European Commission have also emphasized the combined use of magnetic resonance imaging (MRI) and PSA for follow-up in individuals up to the age of 70 (2).

In light of these findings, the current study aims to evaluate the utility and effectiveness of the PSA test within the context of the EAU's recommended algorithm and the recent

suggestions of the European Commission. Specifically, we will utilize data provided by the Ministry of Health to explore the influence of various factors on PSA levels, as well as the potential benefits and risks of PSA testing. Additionally, we will investigate the cost-effectiveness of incorporating MRI into routine PSA screening and monitoring procedures.

Our ultimate objective is to provide a comprehensive understanding of the role and utility of PSA in the diagnosis and management of prostate cancer. This study is expected to contribute to more informed decisions in clinical practice and policy-making in prostate cancer care.

MATERIALS AND METHODS

Data for the five-year period (2017 - 2021) were analyzed, including a total of 148,526,228 PSA tests requested from 27,146,267 individuals. The test counts, rates of testing per population, and rates of exceeding the reference range were assessed based on gender, age groups, geographic regions, and healthcare institution types.

The PSA test results were obtained from the e-Nabız (e-Pulse) system of the Republic of Turkey Ministry of Health. In Turkey, the database service is referred to as e-Nabiz. The transmission of health data set packages is facilitated through Extensible Markup Language (XML) web services. This database encompasses the health records of patients who have sought medical services from all healthcare institutions in Turkey, including their demographic characteristics, laboratory data, medication usage, comorbidities, and other health-related records. The PSA levels represent results obtained through the immunoassay method.

Database and e-Pulse

e-Pulse is a platform developed by the Ministry of Health in Turkey, that allows individuals to store and manage their health information digitally. For this study, patient information and health records were collected from the e-Pulse system. During the data collection process, personal information was protected and the principle of privacy was fully respected.

Health Coding Reference Server (SKRS) and International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) Codes

SKRS is a data recording and reporting system used by the Ministry of Health in Turkey. This system helps to manage health services more effectively. In this study, data pulled from the SKRS and ICD codes were used to analyze disease diagnoses, treatment plans, and the overall state of health services.

ICD codes are a standard disease and health problem classification system created by the World Health Organization and used worldwide. These codes are an important tool for identifying, monitoring, and treating diseases.

Study Design

This retrospective study utilized data from the Ministry of Health, covering a five-year period from 2017 to 2021. The data included information on PSA (Prostate-Specific Antigen) tests requested from individuals across different regions and healthcare institutions in the country.

Data Collection

The data were collected from medical records and laboratory databases. The information included demographics (gender, age), test requests, test results, cancer diagnoses, and healthcare institution types.

Study Population

The study population consisted of individuals who underwent PSA testing during the study period. Both men and women were included in the analysis.

Ethical Committee

The study adhered to ethical guidelines and protected the privacy and confidentiality of the individuals included in the data. Institutional review board approval was obtained, and all data were anonymized to ensure privacy.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to analyze the data. The test counts, test rates per population, rates of exceeding the reference range, and cancer diagnosis rates were calculated and compared across different vari-

ables, including gender, age groups, geographic regions, and healthcare institution types.

RESULTS

In the period between 2017 and 2021, PSA-total tests were requested from a total of 5,812,043 individuals, resulting in a test count of 21,547,232. The average number of tests per person was calculated as 3.71, and the test rate per 100,000 population was 26,074. PSA-total test had the highest number of requests per individual and ranked as the 5th most requested tumor marker per 100,000 population. This article presents the findings of PSA-Free tests conducted in Turkey between 2017 and 2021. A total of 12,876,151 tests were analyzed from 3,020,756 individuals, resulting in an average of 4.26 tests per person. The test rate per 100,000 population was calculated as 15,581. Among all tumor markers used in the PSA-Free study, this test had the third lowest test rate per 100,000 population (**Table 1**).

Table 1: Number of tests and the ratio of the population by years

| | 2017 | | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | |
|-----------|-----------------|--|-----------------|--|-----------------|--|-----------------|--|-----------------|--|
| | Number of tests | Number of Tests Per 100,000 Population | Number of tests | Number of Tests Per 100,000 Population | Number of tests | Number of Tests Per 100,000 Population | Number of tests | Number of Tests Per 100,000 Population | Number of tests | Number of Tests Per 100,000 Population |
| PSA FREE | 2,493,603 | 3,086 | 2,831,762 | 3,453 | 3,089,842 | 3,716 | 2,129,377 | 2,547 | 2,331,567 | 2,788 |
| PSA TOTAL | 3,965,828 | 4,908 | 4,639,514 | 5,658 | 5,270,443 | 6,338 | 3,642,385 | 4,356 | 4,029,062 | 4,819 |

When comparing the PSA-total test counts across years, it is observed that there was an increasing trend in both test count and the test rate per 100,000 population from 2017 to 2019. However, a significant decrease was observed in 2020 and 2021.

Among all tumor markers requested in females, PSA-total test had the third lowest number of requests. In males, the test request count followed a similar pattern to the general population, with an increasing trend from 2017 to 2019 and a noticeable decrease in 2020 and 2021. The test request count and the test rate per 100,000 population were highest for males. When comparing the ratio of female-to-male test counts across years, the ratios were 1/233 in 2017, 1/199 in 2018, 1/96 in 2019, 1/119 in 2020, and 1/77 in 2021. Except for NSE and PSA, other tumor markers were more frequ-

ently requested in female patients throughout the years. Analyzing the test requests by age groups, PSA-total test was most commonly requested in the 18-64 age group, followed by the 65 and above age group. The lowest test request count was observed in the 0-17 age group. When comparing the test request counts between the 18-64 age group and the 65 and above age group, the ratios for 2017 to 2021 were 1.40, 1.42, 1.41, 1.45, and 1.38, respectively. When analyzed by age groups, the PSA-Free test was found to be most requested in the 18-64 age range, followed by the 65 and older age group. The lowest demand was observed in the 0-17 age group. When comparing the demand ratio between the 18-64 and 65 and older age groups, the ratios for 2017 - 2021 were 1.39, 1.40, 1.37, 1.42, and 1.35, respectively. Regarding the tests per 100,000 population, the lowest ratio was in the 0-17 age group, followed by the 18-64 age group, and the highest ratio was in the 65 and older age group. In terms of test consumption per 100,000 population, the ratios for 2017 to 2021 were 1/5.27, 1/5.07, 1/4.92, 1/4.55, and 1/4.81, respectively. When comparing the test consumption rates by age groups per 100,000 population, the lowest rate was observed in the 0-17 age group, followed by the 18-64 age group, and the highest rate was in the 65 and above age group (**Table 2**).

Table 2: Test consumption per 100,000 persons by years and age groups

| | 2017 | | | 2018 | | | 2019 | | | 2020 | | | 2021 | | |
|-----------|------|-------|--------|------|-------|--------|------|-------|--------|------|-------|--------|------|-------|--------|
| | 0-17 | 18-64 | 65+ | 0-17 | 18-64 | 65+ | 0-17 | 18-64 | 65+ | 0-17 | 18-64 | 65+ | 0-17 | 18-64 | 65+ |
| PSA FREE | 12 | 2,840 | 15,104 | 14 | 3,188 | 16,336 | 24 | 3,390 | 17,179 | 17 | 2,362 | 11,011 | 27 | 2,527 | 12,428 |
| PSA TOTAL | 19 | 4,533 | 23,905 | 26 | 5,245 | 26,601 | 49 | 5,850 | 28,801 | 29 | 4,077 | 18,587 | 41 | 4,407 | 21,221 |

When examining the cancer diagnosis rates among individuals who underwent PSA-total testing, the rates were 17% in 2017 - 2018, 16% in 2019, 18% in 2020, and 15% in 2021. PSA-free and PSA-total tests had the lowest rates of cancer diagnosis among individuals tested for tumor markers. Among patients who underwent PSA-Free testing, the rates of receiving a cancer diagnosis at any time were found to be 17% for 2017 - 2019, 18% for 2020, and 15% for 2021.

PSA-Free and PSA-Total tests had the lowest diagnosis rates among patients. Analyzing the timing of test requests in relation to cancer diagnosis, it was observed that except for 2017, the majority of tests were requested before the diagnosis. In 2017, the highest proportion of tests were requested at the time of diagnosis. When comparing the test request rates based on timing (before diagnosis/at the time of diagnosis/after diagnosis), the ratios for 2017 to 2021 were 1.26/1.50/1, 3.34/1.79/1, 4.60/1.55/1, 5.16/1.04/1, and 5.58/0.57/1, respectively (**Table 3**).

Table 3: Percentage distribution of who required tumor markers were diagnosed with cancer at any time

| | 2017 | | | 2018 | | | 2019 | | | 2020 | | | 2021 | | | |
|-----------|------------------------|---------------------|--|------------------------|---------------------|--|------------------------|---------------------|--|------------------------|---------------------|--|------------------------|---------------------|--|--------|
| | NO DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER AT THE TIME OF DIAGNOSIS | NO DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER AT THE TIME OF DIAGNOSIS | NO DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER AT THE TIME OF DIAGNOSIS | NO DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER AT THE TIME OF DIAGNOSIS | NO DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER | DIAGNOSIS OF CANCER AT THE TIME OF DIAGNOSIS | |
| PSA Free | 2,080,422 | 83.43% | 413,181 | 16.57% | 2,356,691 | 83.22% | 475,071 | 16.78% | 2,578,826 | 83.46% | 511,016 | 16.54% | 1,749,414 | 82.16% | 379,961 | 17.84% |
| PSA Total | 3,301,594 | 83.26% | 663,824 | 16.74% | 3,883,133 | 83.27% | 776,381 | 16.73% | 4,414,383 | 83.76% | 856,060 | 16.24% | 2,994,236 | 82.21% | 648,149 | 17.79% |

In 2017, 2.90% of individuals who underwent PSA testing received a PSA-related cancer diagnosis, while 6.36% received a non-PSA-related cancer diagnosis. In 2021, these rates were 3.16% and 7.34%, respectively. When comparing the ratios of individuals diagnosed with PSA-related cancer to those diagnosed with non-PSA-related cancer, the ratios for 2017 to 2021 were 1/2.19, 1/2.20, 1/2.23, and 1/2.32, respectively (**Table 4**).

Table 4: Distribution of cancer diagnosis related to PSA

| YEAR | RELATED CANCER DIAGNOSIS | NON-RELATED CANCER DIAGNOSIS | TOTAL NUMBER OF PEOPLE TESTED | | |
|------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------|-----------|
| 2017 | 52,413 | 2.90% | 115,014 | 6.36% | 1,807,778 |
| 2018 | 62,694 | 2.98% | 138,377 | 6.58% | 2,103,838 |
| 2019 | 69,165 | 2.92% | 152,645 | 6.45% | 2,368,079 |
| 2020 | 62,072 | 3.58% | 139,086 | 8.01% | 1,735,685 |
| 2021 | 61,886 | 3.16% | 143,671 | 7.34% | 1,958,367 |

PSA testing was most commonly requested in the Marmara region, followed by the Central Anatolia region, while the lowest test request count was observed in the Southeastern Anatolia region. When comparing the test rates per 100,000 population between the Marmara region (ranking 1st) and the Southeastern Anatolia region (ranking last), the ratio was 7.7. When analyzing the test request counts per 100,000 population by geographic regions, except for 2017 (where the Aegean region ranked 1st), the Central Anatolia region had the highest request count (2017 - 2018). The Southeastern Anatolia region consistently had the lowest

request count. When comparing the region with the highest test rate (Central Anatolia) to the region with the lowest test rate (Southeastern Anatolia) in 2021, the ratio was 1.16, indicating a significant difference (**Table 5**).

Table 5: PSA total geographical distribution by years and test per population of 100,000 persons

| 2017 | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | |
|---------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
| AEGEAN REGION | 6.344 | CENTRAL ANATOLIA REGION | 7.283 | CENTRAL ANATOLIA REGION | 9.135 | CENTRAL ANATOLIA REGION | 6.063 | CENTRAL ANATOLIA REGION | 6.825 |
| CENTRAL ANATOLIA REGION | 6.005 | AEGEAN REGION | 7.079 | AEGEAN REGION | 7.627 | AEGEAN REGION | 5.174 | AEGEAN REGION | 5.848 |
| BLACK SEA REGION | 5.823 | BLACK SEA REGION | 6.486 | BLACK SEA REGION | 6.965 | BLACK SEA REGION | 5.141 | BLACK SEA REGION | 5.804 |
| MARMARA REGION | 4.915 | MARMARA BÖLGEİ | 5.661 | MARMARA REGION | 6.142 | MARMARA REGION | 4.254 | MEDITERRANEAN REGION | 4.682 |
| MEDITERRANEAN REGION | 4.529 | MEDITERRANEAN REGION | 5.376 | MEDITERRANEAN REGION | 5.949 | MEDITERRANEAN REGION | 4.241 | MARMARA REGION | 4.555 |
| EASTERN ANATOLIA REGION | 3.844 | EASTERN ANATOLIA REGION | 4.151 | EASTERN ANATOLIA REGION | 4.424 | EASTERN ANATOLIA REGION | 2.886 | EASTERN ANATOLIA REGION | 3.248 |
| SOUTHEAST ANATOLIA REGION | 1.893 | SOUTHEAST ANATOLIA REGION | 2.160 | SOUTHEAST ANATOLIA REGION | 2.373 | SOUTHEAST ANATOLIA REGION | 1.516 | SOUTHEAST ANATOLIA REGION | 1.669 |

Examining the test request counts by clinics, it was found that throughout all years, urology clinics had the highest number of test requests. Internal Medicine clinics ranked second in 2017 - 2018, while Family Medicine clinics ranked second in 2019 - 2021. Medical Oncology clinics consistently ranked fourth. Public Health clinics ranked fifth in 2019 - 2021. Emergency Medicine clinics ranked 10th in 2017 - 2018, 8th in 2019 - 2020, and 10th in 2021 (**Table 6**).

Table 6: PSA Top 10 Clinics by Years and Number of Test Requests

| 2017 | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| Urology | 1,970,793 | Urology | 2,221,897 | Urology | 2,342,237 | Urology | 1,471,240 | Urology | 1,501,446 |
| Internal Medicine | 633,117 | Internal Medicine | 713,180 | Family Medicine | 920,340 | Family Medicine | 684,886 | Family Medicine | 917,517 |
| Family Medicine | 489,928 | Family Medicine | 678,811 | Internal Medicine | 726,862 | Internal Medicine | 509,526 | Internal Medicine | 581,256 |
| Medical Oncology | 130,522 | Medical Oncology | 162,684 | Medical Oncology | 192,769 | Medical Oncology | 191,521 | Medical Oncology | 184,913 |
| General Surgery | 121,952 | General Surgery | 135,157 | Public Health | 134,155 | Public Health | 111,763 | Public Health | 119,955 |
| Radiation Oncology | 64,540 | Radiation Oncology | 80,508 | General Surgery | 131,942 | General Surgery | 89,759 | General Surgery | 96,721 |
| Cardiology | 62,597 | Gastroenterology | 73,377 | Radiation Oncology | 92,328 | Radiation Oncology | 63,265 | Gastroenterology | 65,338 |
| Gastroenterology | 58,927 | Cardiology | 72,780 | Emergency Medicine | 80,583 | Emergency Medicine | 59,723 | Radiation Oncology | 57,510 |
| Nephrology | 58,093 | Nephrology | 66,448 | Gastroenterology | 78,130 | Gastroenterology | 55,999 | Cardiology | 56,905 |
| Emergency Medicine | 47,620 | Emergency Medicine | 55,884 | Cardiology | 75,311 | Cardiology | 54,730 | Emergency Medicine | 56,703 |

The most frequent diagnosis entered in the PSA-total test requests was benign prostatic hyperplasia, followed by urinary system infection (unspecified) and essential (primary) hypertension. These rankings remained consistent over the five-year period.

When comparing the rates of exceeding the reference range for the PSA-total test across years, the highest rate was 17.59% in 2017, while

the lowest rate was 16.28% in 2021. Among all tumor markers, the PSA-total test had the highest rate of exceeding the reference range in 2019 - 2021. Analyzing the rates of exceeding the reference range by level of care, tertiary care institutions had the highest rate at 19.41%, followed by secondary care institutions at 17.66%, and primary care institutions had the lowest rate at 8.90%. When examining the rates of exceeding the reference range by institution types, the overall rate was 16.81%, with university hospitals having the highest rate at 23.53%, private healthcare institutions at 18.56%, and public hospitals at 16.16% (**Table 7**).

Table 7: Rate of Testing Over the Reference Range by Years

| | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| PSA TOTAL | 17.59% | 17.54% | 16.31% | 16.78% | 16.28% |
| PSA FREE | 17.39% | 17.07% | 16.96% | 17.67% | 17.32% |

Rate of Testing Over the Reference Range According to Institution Step Types

| | First Step | Second Stage | Third Step | Total |
|-----------|------------|--------------|------------|--------|
| PSA TOTAL | 8.90% | 17.66% | 19.41% | 16.81% |
| PSA FREE | 9.34% | 19.24% | 19.38% | 17.25% |

Exceed Rate of Tests Over the Reference Range According to Institution Types

| | Public Hospitals | Private Health Institution | University Hospital | Total |
|-----------|------------------|----------------------------|---------------------|--------|
| PSA TOTAL | 16.16% | 18.56% | 23.53% | 16.81% |
| PSA FREE | 16.38% | 19.19% | 20.08% | 17.25% |

Examining the rates of exceeding the reference range by age groups, the highest rate of 24.94% was observed in the 65 and above age group, followed by 10.80% in the 18-64 age group, and 0.25% in the 0-17 age group. When comparing the age groups, the ratios were calculated as 1/43.2/99.76, respectively. Analyzing the rates of exceeding the reference range by admission status, the highest rate of 23.12% was observed in inpatients, followed by 19.58% in outpatients, and 16.53% in day patients. When comparing the rates between these groups, the ratios were 1.39/1.18/1, respectively. Among day patients, the PSA-total test had the highest rate of exceeding the reference range. In terms of cancer diagnoses among individuals who underwent PSA-total testing, the overall rate of positive findings was 16.81%, with 28.31% of patients having a cancer diagnosis and 14.90% having no cancer diagnosis. Among individuals with a cancer diagnosis, the PSA-total test ranked second.

When examining the distribution of test costs across years, the cost per test unit was 25,777,882 TL in 2017, and 26,188,903 TL in 2021. The unit cost per test was 15,537,562 TL in 2017 and 15,785,304 TL in 2021.

DISCUSSION

PSA (Prostate-Specific Antigen) testing has been widely used for prostate cancer screening, although its utility remains controversial. Prostate cancer is the second most common cancer in men and accounts for 3.8% of cancer-related deaths (3). However, our study indicates that PSA testing was also performed on a significant number of women, with 32,784 women undergoing PSA-free tests and 51,451 women undergoing PSA-total tests in 2021. When comparing the test counts between genders, the ratios per year were 1/192 in 2017, 1/164 in 2018, 1/174 in 2019, 1/100 in 2020, and 1/70 in 2021. It is noteworthy that tumor markers other than NSE and PSA were requested more frequently in women. When examining the rates of exceeding the reference range by gender, the overall rate was 17.26%, with 17.33% in males and 0.93% in females.

The incidence of prostate cancer is approximately 0.3% in individuals under the age of 50 and around 60% in those aged 65 and above (4). Autopsy series have revealed prostate cancer in 30% of men in the 60-69 age group and 67% in the 80-89 age group (5).

In our study, when comparing the test request counts by age groups over the years, PSA-free tests were most commonly requested in the 18-64 age group, followed by the 65 and above age group, and least frequently in the 0-17 age group. When comparing the test consumption per 100,000 population by age groups, the lowest rate was observed in the 0-17 age group, followed by the 18-64 age group, and the highest rate was found in the 65 and above age group. This pattern is consistent with tumor markers other than NSE. When examining the rates of exceeding the reference range by age groups, the highest rate of 27.27% was observed in the 65 and above age group, followed by 9.88% in the 18-64 age group, and 0.96% in the 0-17 age group.

The measurement of serum PSA levels has led to an increase in prostate cancer incidence and has been beneficial in the detection of early-stage diseases. However, when long-term outcomes were examined, it was found that PSA testing did not have an impact on overall survival. For individuals up to the age of 70, com-

paring magnetic resonance imaging with PSA as a follow-up test is considered appropriate (6).

When analyzing the timing of test requests in relation to diagnosis, it is notable that in all years except for 2017, tests were more frequently requested before the diagnosis, while in 2017, they were predominantly requested at the time of diagnosis.

The sensitivity of PSA varies between 9% and 33% depending on age and the PSA threshold used. It has been shown that up to 91% of individuals with high PSA values do not have prostate cancer. The risk of developing prostate cancer in men with high PSA values is determined to be around 30% (7).

When a PSA threshold of 4 ng/dL is used, the specificity is calculated as 91% (8). In our study, when comparing the rates of receiving a cancer diagnosis at any time among individuals who had PSA-free tests, the rates were 17% in 2017-2019, 18% in 2020, and 15% in 2021. When comparing the rates of cancer detection among individuals who had tumor marker tests requested, the lowest rates were observed for PSA-free and PSA-total tests.

In 2017, 2.90% of individuals who had PSA tests received a diagnosis of PSA-related cancer, while 6.36% received a diagnosis of non-PSA-related cancer. In 2021, these rates were 3.16% and 7.34%, respectively.

When comparing the rates of exceeding the reference range over the years, the highest rate was observed in 2020 at 17.67%, while the lowest rate was in 2019 at 16.96%. Among tumor markers, the second highest rate of exceeding the reference range was observed for PSA tests between 2019 and 2021.

When comparing the rates of exceeding the reference range by institution type, the highest rate was observed in tertiary care institutions, followed by secondary care institutions, and primary care institutions.

When examining the rates of exceeding the reference range by institution types, the overall rate was 17.25%, with the highest rates in university hospitals, followed by private healthcare institutions, and public hospitals. When comparing the rates of exceeding the reference range

by cancer diagnosis status, the overall rate was 17.25%, with 25.9% of patients having a cancer diagnosis and 15.71% having no cancer diagnosis. Among individuals with a cancer diagnosis, the tested tumor markers ranked third.

There may be some data gaps or missing records in our study. These omissions can limit the completeness of the results and the overall picture presented. The records and documentation methods during the data collection period may be prone to errors or biases. This can impact the accuracy of the results. Given the focus on a specific test or marker in our study, there may be limitations in evaluating other potential factors or markers. This can restrict the applicability of the findings to overall prostate cancer screening or diagnosis. Employs a retrospective design, analyzing data retrospectively. As a result, our ability to establish forward-looking causal relationships or control for variables is limited. The methods and measurements used in this study may vary across different healthcare institutions or settings. This can affect the comparability of the results and the ability to generalize findings.

Despite these limitations, we believe that our study makes a significant contribution to evaluating the utilization and outcomes of PSA testing during a specific period. However, further comprehensive and prospective research is needed to enhance understanding in this area. In conclusion, our study sheds light on the utilization and outcomes of PSA testing, not only in men but also in women. The findings indicate that PSA testing was performed on a considerable number of women, raising questions about its appropriateness for this population. There were variations in test request patterns based on gender and age groups, with higher rates of exceeding the reference range observed in older age groups. While PSA testing has contributed to the detection of prostate cancer and the identification of early-stage diseases, its long-term impact on survival remains uncertain. Further research is needed to better understand the appropriate use and limitations of PSA testing, particularly in diverse populations.

REFERENCES

1. Prashanth Rawla. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.
2. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43-51.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
4. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones.* 2016;48(3):228-38.
5. Schade G. Cancer. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment* 2020. 59 th ed. McGraw-Hill Education, 2019. p. 1674-1675.
6. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD004720.
7. Leal J, Welton NJ, Martin RM, et al. Estimating the sensitivity of a prostate cancer screening programme for different PSA cut-off levels: A UK case study. *Cancer Epidemiol.* 2018;52:99-105.
8. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-61.

DİŞ ÇEKİMİNİN YIKICI BİR KOMPLİKASYONU: BOYUN VE MEDIİASTİNAL APSENİN EŞLİK ETTİĞİ LEMIERRE SENDROMU

A DEVASTATING COMPLICATION OF DENTAL EXTRACTION: LEMIERRE'S SYNDROME WITH NECK AND MEDIASTINAL ABSCESS

Duygu İMRE YETKİN¹, Mehmet Ruhi ONUR²

¹Midyat Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Diş çekimi, günlük rutinde sıklıkla uygulanan bir prosedürdür. Orofarengeal floranın aerobik ve anaerobik mikroorganizmalardan zenginliği nedeniyle diş çekimi sonrası ölümcül enfeksiyonlar meydana gelebilir. Orofarengeal enfeksiyonlar, boyun ve mediastene servikal fasya yoluyla yayılabilir ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla yumuşak dokularda ve damarlarda şiddetli enfeksiyon ve inflamasyona neden olabilir. Diş çekimi sonrası şiddetli derin boyun enfeksiyonu, amfizem, juguler ven tromboflebiti (Lemierre sendromu), mediastinal apse, empiyemi komplikasyonları olan ve cerrahi olarak mediastinal apsesi boşaltılan bir olguyu literatür eşliğinde takdim ediyoruz. Diş çekimi, diyabetik hastalarda yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilen oral enfeksiyonunun en sık nedenidir.

ANAHTAR KELİMELER: Diş Çekimi, Lemierre Sendromu, Mediastinal Abse.

ABSTRACT

A dental extraction is a frequently performed procedure in daily routine. Fatal infections may occur after dental extraction due to the richness of the oropharyngeal flora from aerobic and anaerobic microorganisms. Oropharyngeal infections can extend into the neck and mediastinum via cervical fascia leading to severe inflammation in soft tissues and vessels with life-threatening complications. We present a patient with complications after dental extraction procedure including severe deep neck inflammation, thrombophlebitis of jugular vein (Lemierre's syndrome), mediastinal abscess, and empyema. A dental extraction is the most frequent cause of the oral infection that may cause coexisting and individually life-threatening complications in diabetic patients.

KEYWORDS: Dental extraction, Lemierre's Syndrome, Mediastinal Abscess.

Geliş Tarihi / Received: 16.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Duygu İMRE YETKİN

Midyat Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği

E-mail: duyguimre0831@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0002-4988-4738, 0000-0003-1732-7862

INTRODUCTION

A dental extraction is a frequent procedure that can cause lethal complications if not performed under appropriate conditions. The mouth flora is rich from aerobic, and anaerobic microorganisms. For this reason, oral infections may spread to the neck through the cervical fascia, and cause the deep neck infections. Complications encountered after dental extraction range in a variety of disorders including head, and neck emphysema (1), pneumomediastinum (2), parapharyngeal abscess, septic thrombophlebitis of internal jugular vein (Lemierre's syndrome) (3), mediastinitis, and mediastinal abscess (4). Spread of infection to the mediastinum may result in high morbidity and mortality (5). Peribronchovascular inflammation in the lung parenchyma, abdominal abscess (6), and septicemia (7) can be occurred. Infectious complications after dental extraction are more common, especially in immunosuppressive, and diabetic individuals (8). This case report reveals the imaging features of various coexisting complications occurred after multiple dental extractions in a diabetic patient.

CASE PRESENTATION

A 54-year-old male patient with diabetic, and poor oral hygiene was subjected to multiple dental extractions before implantation of a dental prosthesis. Three days after the extraction, the patient was referred to the emergency department with fever, limited mouth, and neck movements, swelling in the neck, shortness of breath, and difficulty in swallowing. Physical examination revealed poor oral hygiene, swelling, erythema, and crepitation in the right supraclavicular region. Contrast-enhanced computed tomography (CT) examination involving neck, and chest region demonstrated subcutaneous emphysema in right submandibular, and submental area, and inflammatory stranding in fat tissues of deep neck region, and superior mediastinum suggesting deep neck infection spreading to mediastinum (**Figure 1**).

Medical treatment including antibiotherapy was started according to imaging findings. Follow-up CT performed four day after initial pre-

sentation to emergency department revealed increased in the severity, and extension of inflammation with the imaging features of right submandibular abscess, thrombophlebitis of right internal jugular vein, mediastinitis, mediastinal abscess, peribronchovascular thickening in right parahilar region suggestive of inflammation and right sided empyema (**Figure 2**).

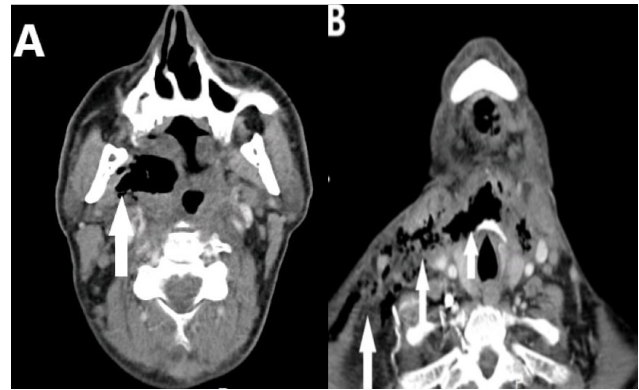


Figure 1: **A.** Axial contrast-enhanced CT image reveals air collection (arrow) medial to the right condyle of the mandible. **B.** Axial contrast enhanced CT image demonstrates spread of air to the inferior neck area and right supraclavicular region (arrows).

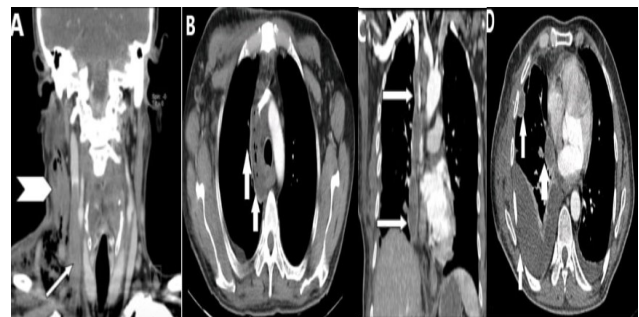


Figure 2: **A.** Coronal contrast-enhanced CT image demonstrates an abscess (arrowhead) in the right sternocleidomastoid muscle. Thrombosis of right jugular vein appears as a filling defect (arrow). **B, C.** Axial (B) and coronal (C) contrast enhanced CT images show a mediastinal abscess (arrows) at the right paratracheal area in superior mediastinum extending through mediastinum to the right hemidiaphragm. **D.** Axial contrast-enhanced CT image reveals fluid collections in the right pleural space with enhancing walls suggestive of empyema (arrows).

Blood culture test yielded streptococcus anginosus as causative organism for infection. The mediastinal abscess of the patient was explored with Video-Assisted-Thoracic Surgery (VATS). Cervical mediastinal pleura was opened, and the abscess was drained. Follow-up imaging showed shrinkage in the abscess of the neck, mediastinum and empyema (**Figure 3**) with persistence of the right internal jugular vein thrombophlebitis. The patient continued to be followed under antibiotic therapy.

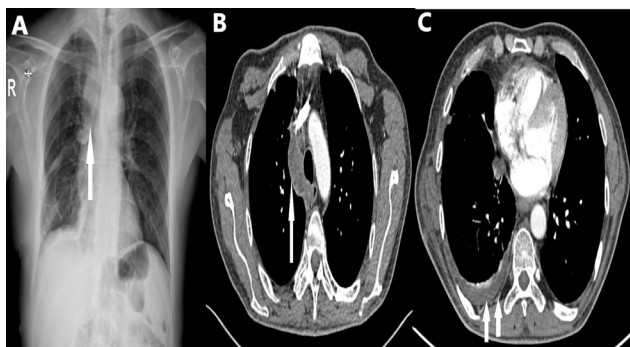


Figure 3: **A.** Postero-anterior chest radiography 2 months after surgery shows opacity of the residual mediastinal abscess adjacent to the right paratracheal and right main bronchus (arrow). **B.** Axial contrast-enhanced CT mediastinal window image reveals residual mediastinal abscess (arrow). **C.** Axial contrast-enhanced CT mediastinal window image reveals significantly smaller empyema (arrows).

INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained from the patient.

DISCUSSION

Dental extraction is a procedure that can result in lethal outcomes if not done properly at the appropriate time, and under appropriate conditions. The cause of fatal infections after dental extraction is oral flora containing aerobic and anaerobic microorganisms which may cause life-threatening complications in the setting of immunosuppression. The presence of diabetes mellitus in our patient may be an underlying cause for spreading of infection along the neck and mediastinal soft tissues resulting in descending necrotizing mediastinitis (DNM) (9). DNM is caused by odontogenic infections in 60% to 70% of patients (10). Diagnosis of DNM can be difficult due to its rare occurrence, and non-specific developing symptoms. Infectious involvement of mediastinum can be caused by progress of process from the submandibular space, and spreading along the carotid sheath, parapharyngeal, and retropharyngeal space (9).

Infection after dental extraction can be firstly spread into the head and neck via cervical fascia followed by involvement of mediastinum, pleura, lung parenchyma and abdomen. Extensive fascial communication between the gums, neck, and mediastinum and facilitating factors as gravity, respiration and negative intrathoracic pressure constitute underlying reasons which have role in spreading deep neck infection to the mediastinum (11).

In our patient, after dental extraction, parapharyngeal abscess formation occurred firstly after deep neck infection presented with the symptoms of erythema, crepitation in the neck and difficulty in swallowing.

Imaging plays a crucial role in DNM and mediastinal abscesses caused by dental extraction, and deep neck infection. Chest X-rays demonstrate widened mediastinum with or without evidence of a pleural effusion in the setting of DNM. Cervicothoracic CT can reveal gas, and pus collections extending along the cervicothoracic fascia with accompanying abscesses. In our patient inflammatory imaging findings of DNM was shown by CT. CT imaging of DNM not only demonstrates the cause, severity, and extension of the inflammation but also uncommon complications of DNM can be depicted such as Lemierre's syndrome. Lemierre's syndrome was suggested to be occurred secondary to compression of jugular vein by adjacent parapharyngeal abscess or hematogenous dissemination of infection (12). Lemierre's syndrome occurred in our patient secondary to adjacent severe inflammation. Potential complications of jugular vein thrombophlebitis were reported as pulmonary embolism, cerebral abscess, and septic shock (13). These findings were not present in our patient. In our case, empyema and infectious involvement of lung parenchyma were caused by spread of infection to the pleural space, and peribronchial space, and alveoli, respectively. In our patient, mediastinal abscess was observed to extend partially under the diaphragm; but abdominal abscess was not observed.

Treatment of DNM, and mediastinal abscess cannot be achieved with solely antibiotic administration due to low success rate of antibiotics in decreasing the mortality rate of DNM. Interventional drainage of the mediastinal abscess is necessary in most of the cases for recovery.

In conclusion, oral infection may rapidly descend into the mediastinum across the cervical fascial planes, and spaces. Dental extraction as most frequent cause of oral infection may cause coexisting and individually life-threatening complications including deep neck infection, neck abscesses, mediastinitis, mediastinal abscess, empyema, and pneumonia.

ACKNOWLEDMENT

We thank to Ulaş KUMBASAR for his help.

REFERENCES

1. Tan S, Nikolarakos D. Subcutaneous emphysema secondary to dental extraction: A case report. *Aust Dent J.* 2017;62(1):95-97.
2. Arai I, Aoki T, Yamazaki H, et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema after dental extraction detected incidentally by regular medical checkup: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(4):33-8.
3. Ghaly B, Bertram A, Naim A. Lemierre's syndrome: a serious complication of a routine dental procedure. *Aust Dent J.* 2013;58(2):246-249.
4. Fukuchi M, Suzuki O, Nasu D, et al. Descending Necrotizing Mediastinitis Treated with Tooth Extractions following Mediastinal and Cervical Drainage. *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(3):311-316.
5. Makeieff M, Gresillon N, Berthet JP, et al. Management of descending necrotizing mediastinitis. *Laryngoscop.* 2004; 114:772-775.
6. Iwashita H, Matsui N, Tsukamoto S, et al. A case of liver abscess due to *Streptococcus anginosus* infection secondary to a dentalextraction. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2015;112(8):1525-32.
7. Martina Durovic, Teodora Smiljanic, Francisco Ramón Breijo-Márquez (Editors). Pathogenesis of Endocarditis. In: Tomás I, Álvarez M. Pathogenesis of endocarditis: bacteraemia of oral origin. Spain: InTech open access. 2012:19-49.
8. Chang JS, Yoo HK, Yoon SH, et al. Odontogenic infection involving the secondary fascial space in diabetic and non-diabetic patients: a clinical comparative study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2013;39(4):175-81.
9. García RG, Risco-Rojas R, Román-Romero L, Moreno-García C, García CL. Descending necrotizing mediastinitis following dental extraction. Radiological features and surgical treatment considerations. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;39(5):335-9.
10. Ho MW, Dhariwal DK, Chandrasekhar J, et al. Use of interventional radiology in the management of mediastinitis of odontogenic origin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 44:538-42.
11. Scaglione M, Pinto A, Giovine S, et al. CT features of descending necrotizing mediastinitis e a pictorial essay. *Emerg Radiol.* 2007;14(2): 77-81.
12. Chirinos JA, Lichtstein DM, Garcia J, Tamariz LJ. The evolution of Lemierre syndrome: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(6):458-65.
13. Albilal JB, Humber CC, Clokie CM, Sandor GKB. Lemierre syndrome from an odontogenic source: a review for dentists. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:a47.

DİYABETİK OLMAYAN HASTALARDA HİPOGLİSEMİ

HYPOGLYCEMIA IN NON-DIABETIC PATIENTS

Nuriye Hale ERBATUR, Ş.Mehlika KUŞKONMAZ

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

ÖZET

Glukoz, beyin tarafından kullanılan ana maddedir ve bu nedenle, glikoz konsantrasyonlarını korumak için çok sayıda düzenleyici mekanizma mevcuttur. Temel düzenleyici mekanizmalar insülin salınımının kesilmesi, glukagon sekresyonu, kortizol ve büyüme hormonu salınımıdır. Bu düzenleyici mekanizmalar başarısız veya kusurlu olduğunda, hipoglisemi ortaya çıkar. Diyabet tedavisi alan hastalar hariç tutulursa, hipoglisemi nadir bir sendromdur ancak önemli morbitidilere neden olabilir. Spontan hipoglisemilerde tanı ve tedavide zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle hastanın klinik, laboratuvar ve görüntülemelelerinin incelendiği tam bir değerlendirme gerekir. Hipogliseminin semptomları spesifik değildir ve bu nedenle, hipoglisemi için bir değerlendirmeye başlamadan önce Whipple triadının varlığını belirleyerek hipoglisemiyi doğrulamak önemlidir. Whipple triadı hipoglisemi ile tutarlı semptomlar, plazma glikoz seviyesinin 55 mg / dl'den düşük olması ve semptomların plazma glikoz seviyesinin yükseltilmesi sonrasında düzelmesi bileşenlerinden oluşur. Hipoglisemi değerlendirmesi semptomların kendiliğinden ortaya çıktığı anda yapılmalıdır. Bu mümkün değilse, 72 saat uzamış açlık testi ile hipoglisemi ortaya çıkarılmaya çalışılır. Post prandiyal hipoglisemiden kuşku edildiğinde ise karışık yemek testi (mixed-meal test) de uygulanabilir. Endojen hiperinsülinemik hipogliseminin nedenleri arasında insülinoma, post-bariatik hipoglisemi ve non-insülinoma pankreatik hipoglisemi sendromu bulunur. Endojen hiperinsülinemi tespit edilen hastalarda tanınal görüntüleme çalışmaları da yapmak gerekir. Otoimmün hipoglisemi sendromu klinik ve biyokimyasal olarak insülinomaya benzer, ancak yüksek seviyelerde insülin antikörleri ve plazma insülini ile ilişkilidir. Hipogliseminin diğer önemli nedenleri arasında; ilaçlar, adacık hücreli dışı tümörler, hormonal eksiklikler, kritik hastalıklar ve faktisiz hipoglisemi bulunur. Hipoglisemi ataklarının önlenmesi için etiyolojiyi belirleyecek tanınal çalışmalar yapılmalıdır. Hipogliseminin altında yatan nedeni bulmak bize mekanizmayı da gösterir ve uygun tedavinin seçilmesini sağlar. Bu derlemede diyabetik olmayan hastalarda hipogliseminin patogenezi ve yönetimine genel bir bakış sunuyoruz.

ANAHTAR KELİMELEER: Hipoglisemi, Hiperinsülinizm, İnsülinoma.

ABSTRACT

Glucose is the main substance used by the brain, and as such, multiple regulatory mechanisms exist to maintain glucose concentrations. The main regulatory mechanisms are cessation of insulin secretion the stimulation of glucagon, cortisol and growth hormone secretion. When these regulatory mechanisms fail or are defective, hypoglycemia occurs. Hypoglycemia is a rare syndrome but can cause significant morbidity, excluding patients on diabetes treatment. Spontaneous hypoglycemia has difficulties in diagnosis and treatment. Therefore, a complete evaluation of the patient's clinical, laboratory and imaging studies is required. The symptoms of hypoglycemia are nonspecific and therefore it is important to confirm hypoglycemia by identifying the presence of the Whipple triad before starting an evaluation for hypoglycemia. The Whipple triad consists of symptoms consistent with hypoglycemia, a plasma glucose level of less than 55 mg/dl, and a resolution of symptoms after raising the plasma glucose level. Evaluation of hypoglycemia should be made as soon as symptoms occur spontaneously. If this is not possible, hypoglycemia is tried to be revealed with a 72-hour prolonged fasting test. If post-prandial hypoglycemia is suspected, the mixed-meal test can also be applied. Causes of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia include insulinoma, post-bariatric hypoglycemia, and non-insulinoma pancreatic hypoglycemia syndrome. Diagnostic imaging studies should also be performed in patients with endogenous hyperinsulinemia. Autoimmune hypoglycemia syndrome is clinically and biochemically similar to insulinoma, but is associated with high levels of insulin antibodies and plasma insulin. Other important causes of hypoglycemia include; drugs, non-islet cell tumors, hormonal deficiencies, critical illness, and factorial hypoglycemia. In order to prevent hypoglycemia attacks, diagnostic studies should be performed to determine the etiology. Finding the underlying cause of hypoglycemia also shows us the mechanism and enables the selection of the appropriate treatment. In this review, we provide an overview of the pathogenesis and management of hypoglycemia in non-diabetic patients.

KEYWORDS: Hypoglycemia, Hyperinsulinism, Insulinoma.

Geliş Tarihi / Received: 16.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Nuriye Hale ERBATUR

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

E-mail: erbaturhale@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0003-1290-7905, 0000-0002-2602-1657

GİRİŞ

Hipoglisemi, düşük plazma glukoz seviyelerinin otonomik ve nöroglükopenik semptomlara neden olduğu, çeşitli etiyolojilere bağlı olabilen, klinik bir durumdur. Hipogliseminin semptomları yaygındır ve spesifik değildir, ancak diyabetik hastalar dışında hipoglisemi nispeten nadirdir. Genellikle sülfonilüreler veya insülin gibi glikoz düşürücü ajanların tedavisi sırasında ortaya çıkar (1, 2). Hipoglisemi tanısı Whipple triadı mevcut olduğunda doğrulanır (3). Whipple triadı (A) hipoglisemi ile tutarlı semptomlar veya bulgular (B) venöz kan örneği gibi kesin bir yöntemle ölçülen plazma glikoz seviyesinin 55 mg/dl'den düşük olması ve (C) semptomların plazma glikoz seviyesinin yükseltilmesi sonrasında düzelmesi bileşenlerinden oluşur (3). Hipoglisemi kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyebilir, kalıcı nörolojik hasar ve ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Aynı zamanda hipogliseminin kalp hastalarında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (4 - 6). Mortalite özellikle diyabetik olmayan hastalarda gelişen spontan hipoglisemilerde daha yüksektir (7). Bu derlemenin amacı, hipogliseminin yaygın nedenlerinin patogenezin ve yönetimine genel bir bakış sağlamaktır (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hipogliseminin yaygın nedenleri

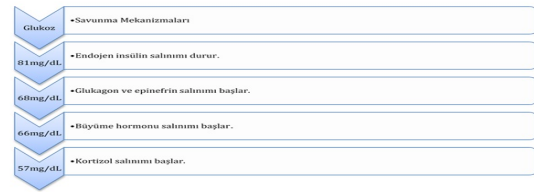
| iyatrojenik | Klinik olarak kötü görümlü hasta | Klinik iyi görümlü hasta |
|---|--|--|
| -İnsülin ve oral antidiyabetikler -Alkol -Diğer ilaçlar: Orta Kalitede Kanıtli Sibenzolin, klinafoksasin, Gatifloksasin, Kinin, indometazin, pentamidin, Glukagon (endoskopi sırasında) Düşük kalitede kanıtli Artemisinin/artesunat, Hidroksiklorokin sülfat, Lityum, IGF-1 Propoksifen/dekstropropoksifen | -Kritik Hastalık: Karaciğer, böbrek, kalp yetmezliği Sepsis Malnütrisyon -Hormon eksiklikleri: Kortizol Büyüme Hormonu Glukagon Epinefrin (insülin eksikliği olan diyabetik hastalarda) -Adacık hücreli dışı tümörler | -Endojen Hiperinsülinemi İnsülinoma Post gastrik bypass hipoglisemi NİPHS Otoimmün Hipoglisemi -Faktisiyöz Hipoglisemi -Reçete/ilaç hatası |

IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, NİPHS: Non-İnsülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu

Hipoglisemiye Karşı Savunma Mekanizmaları

Glikoz, homeostaz için enerji üreten metabolik süreçler için önemli bir substrattır. Beyin tarafından kullanılan ana yakıttır ve bu nedenle plazma glikoz konsantrasyonlarını koruyan ve beyin metabolizması için kullanılacak alternatif yakıtlar üreten lipoliz gibi süreçleri kolaylaştıran birçok mekanizma mevcuttur. Bu mekanizmalar, henüz bilişsel bozukluğun meydana geldiği glisemik eşiğe inilmeden active olmaktadır (8). Hipoglisemiye karşı ilk savunma, plazma glu-

koz konsantrasyonlarındaki düşmeyle, pankreas B hücrelerinden insülin salgılanmasının kesilmesidir (2, 9,10). Plazma glikoz konsantrasyonu, yaklaşık 81 mg/dL iken insülin salgılanması azalmaya başlar (11). Hipoglisemiye önlemek için bir sonraki en önemli mekanizma, glukagon sekresyonundaki artıştır. Glukagon üretimi yetersiz olduğunda, uzamış ve dirençli hipoglisemi görülebilir. Epinefrin de hipoglisemiye önlemede önemli bir faktördür, ancak glukagon varlığında gerekli görünmemektedir. Glukagon yetersiz olduğunda veya yanıt yetersiz olduğunda epinefrinin rolü önemli hale gelir (10). Glikoz konsantrasyonu fizyolojik aralığın (68mg/dL) altına düştüğünde glukagon ve epinefrin seviyeleri artar (11) (**Şekil 1**).



Şekil 1: Hipoglisemiye karşı savunma mekanizmaları

Uzamış hipoglisemi vakalarında kortizol ve büyüme hormonları önemli karşı düzenleyici mekanizmalardır; bununla birlikte, akut hipoglisemide, karşı düzenleyici tepkilere önemli katkıda bulunmazlar. Yukarıdaki mekanizmalar başarısız olduğunda veya kusurlu olduğunda, hipoglisemi ortaya çıkar (12).

Hipoglisemi Tanısı

Hipogliseminin semptomları otonomik ve nöroglükopenik olmak üzere ikiye ayrılabilir (2, 13). Otonomik semptomlar, yaklaşık 60 mg/dL plazma glikoz konsantrasyonlarında ortaya çıkarken, nöroglükopenik semptomlar, yaklaşık 50 mg/dL (2,8 mmol/L) veya daha düşük plazma glikoz konsantrasyonlarında ortaya çıkar (8). Otonom semptomlar kendi arasında ikiye ayrılabilir: taşikardi, anksiyete, titreme gibi adrenerjik semptomlar; ve terleme, sıcaklık, mide bulanması ve açlığı içeren kolinerjik semptomlar (14).

Nöroglükopenik semptomlar arasında halsizlik, davranış değişiklikleri, görsel değişiklikler, konfüzyon, dizartri, başdönmesi, amnezi, uyuşukluk, nöbet, bilinç kaybı ve koma bulunur (2), (**Şekil 2**).



Şekil 2: Hipoglisemi Semptomları

Hipogliseminin uzun sürdüğü durumlarda beyin ölümünün meydana geldiği bilinmektedir (11). Nöroglükopenik ve otonomik semptomların varlığı hipoglisemiye düşündürür. Bununla birlikte, bu semptomların spesifik olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle, gerçek klinik hipoglisemisi olmayan hastalarda gereksiz ve pahalı testleri önlemek için bir değerlendirmeye başlamadan önce Whipple triadının varlığını belirleyerek hipoglisemiye doğrulamak önemlidir (3). Hipogliseminin öğünlerle ilişkisi, etiolojinin belirlenmesinde önemli değildir (15). Bunun nedeni, insülinomalı hastaların da post absorbtif ve post prandial semptomlarının olabilmesidir (16). Venöz kan örneğinde 55 mg/dL'nin altında spontan plazma glukoz konsantrasyonları olan hastaların hipoglisemi açısından ileri tetkikleri yapılmalıdır. Hipogliseminin değerlendirilmesi, semptomların kendiliğinden ortaya çıktığı anda yapılmalıdır (15). Hipoglisemi anında, Glukoz, insülin, C-peptid, pro-insülin, beta-hidroksibutirat ve dolaşımdaki oral hipoglisemik ajanlar için hastadan plazma örneği alınır. Sonrasında, intravenöz olarak 1 mg glukagon verilerek hipoglisemi tersine çevrilir ve plazma glukoz ölçülür. Sağlıklı bir kişide hipoglisemiye ilk yanıt insülinin salımının baskılanmasıdır. İnsülin seviyelerinin plazma glukoz seviyesine göre uygun olarak yüksek olması kişide hiperinsülinemi varlığını gösterir. Hiperinsülinizm ile birlikte açlık hipoglisemisi olan hastalarda, endojen hiperinsülinemi, eksojen insülin uygulaması (yapay), sülfonilüre tedavisi (yapay), otoimmün hipoglisemi ayırıcı tanıları göz önünde bulundurulmalıdır. C-peptid ve proinsulin beta hücreleri tarafından üretilirler ve bu nedenle yüksek seviyeleri endojen hiperinsülinemiyi gösterir. Eksojen insülin kullanımında ise c-peptid seviyeleri normal veya baskılanmış bulunur. İnsülinin antiketogenik etkisinden dolayı, plazma beta

hidroksibutirat konsantrasyonları, insülinoma hastalarında normal kişilere göre daha düşüktür. Endojen hiperinsülinemi için tanısal değerler, plazma glukozu 55 mg/dL'den az iken, insülinin en az $3\mu\text{U}/\text{mL}$ (18 pmol/L) ve üzerinde olması, C-peptit en az 0.6ng/mL (0.2nmol/L) ve üzerinde olması proinsülin en az 5.0 pmol/L ve üzerinde, Beta hidroksibutirat en çok 2, 7 mmol/L ve altında olmasıdır (3), (Tablo2).

Tablo 2: Uzamış açlık testinin değerlendirilmesi

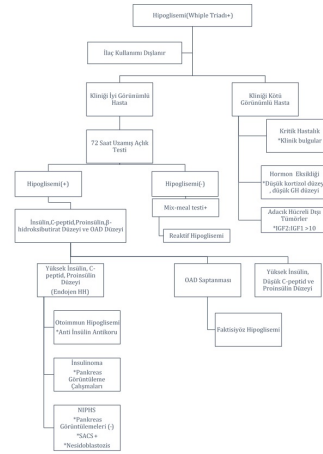
| Semptom | Glukoz (mg/dl) | İnsülin ($\mu\text{U}/\text{ml}$) | C-peptid (nmol/l) | Proinsülin (pmol/l) | B-hidroksibutirat (mmol/l) | Glukagon sonrası glukoz artışı (mg/dl) | Plazmada OAD | İnsülin antikor | Tanısal Yorum |
|---------|----------------|-------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------|--|--------------|-----------------|---|
| Yok | <55 | <3 | <0,2 | <5 | >2,7 | <25 | Yok | Yok | Normal |
| Var | <55 | >3 | <0,2 | <5 | $\leq 2,7$ | >25 | Yok | Yok | Eksojen insülin |
| Var | <55 | ≥ 3 | $\geq 0,2$ | ≥ 5 | $\leq 2,7$ | >25 | Yok | Yok | İnsülinoma, NIPHS, PGBH (endojen hiperinsülinemi) |
| Var | <55 | ≥ 3 | $\geq 0,2$ | ≥ 5 | $\leq 2,7$ | >25 | Var | Yok | OAD |
| Var | <55 | >3 | >0,2 | >5 | $\leq 2,7$ | >25 | Yok | Var | Otoimmün Hipoglisemi |
| Var | <55 | <3 | <0,2 | <5 | $\leq 2,7$ | >25 | Yok | Yok | IGF ilişkili |

NIPHS: Non-İnsülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu, PGBH: Post gastrik bypass hipoglisemi, OAD: oral antidiyabetik IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1.

Philip E. Cryer, Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition), Chapter 34 - Hypoglycemia, Elsevier, 2016.

Semptomlar kendiliğinden ortaya çıkmazsa, o zaman semptomların ortaya çıktığı koşulların yeniden yaratılması gerekir. Uzamış açlık testinin (72 saatlik) temel amacı, hipogliseminin hastanın semptomlarının bir nedeni olduğunu doğrulamak ve hipogliseminin nedenini belirlemeye çalışmaktır. Hirshberg ve arkadaşları uzamış açlık testinde hastaların % 43'ünün 12 saatte hipoglisemik ve semptomatik hale geleceğini, % 67'sinin 24 saat içinde, % 95'inin 48 saat içinde ve % 100'ünün 72 saat içinde olacağını göstermiştir (17). Testin başlangıcı, önceki son öğün veya kalori alımıdır. Önemli olmayan ilaçlar kesilir. Test esnasında hasta yakın gözlem amaçlı hastaneye yatırılır. Baş dönmesi, titreme veya terleme gibi semptomlar ve hastanın bilinci yakından takip edilir. Hastanın kalorisiz ve kafeinsiz içecekler içmesine izin verilir. Hasta uyanık olduğu saatlerde çoğunlukla yatak veya sandalyede dinlenir, ancak gün boyunca normal aktivite düzeyini sağlamak için gözlem altında yakın evrede kısa yürüyüşler ve yakındaki merdivenlerden inip çıkması istenebilir. Kan glukoz konsantrasyonu 60 mg/dL (3.3mmol/L) veya altına düşene kadar her 1–2 saatte bir glukoz ölçülür ve hipoglisemi anında plazma glukozu, insülin, C-peptid, proinsülin,

beta-hidroksibutirat, için plazma örneği alınır. Test, hastanın semptomları olduğunda ve plazma hipoglisemi semptomları veya belirtileri yoksa veya yukarıda açıklandığı gibi azalmış plazma glukoz konsantrasyonları yoksa 72 saat sonra sonlandırılır. Test sona erdiğinde, glikoz, insülin, C-peptid, proinsülin, beta-hidroksibutirat ve dolaşımdaki oral hipoglisemik ajanların plazma konsantrasyonları ölçülür ve intravenöz olarak 1 mg glukagon verilir. Plazma glukoz konsantrasyonları enjeksiyondan 10, 20 ve 30 dakika sonra ölçülür. İnsülinomaya bağlı hiperinsülinemik hipoglisemi vakalarında glukoz düzeyinde 25 mg / dL (1,4 mmol/L) glukoz artışı beklenir (12). Bunun nedeni, artan insülin konsantrasyonlarının, hepatik glikojen depolarının korunmasıyla hepatik glikojenolizi inhibe etmesidir (2). Glukagon uygulaması, korunmuş hepatik glikojen depolarından glukozun mobilizasyonuna ve salınmasına neden olacaktır (2). Bu yapıldıktan sonra hastanın oral alımı açılır. Normal bireylerde hiperinsülinizm olmaması sebebi ile, 72 saatlik açlığın sonunda glikojen depoları kullanılmış olur ve bu nedenle, intravenöz glukagona insülinomalı bir hasta kadar şiddetli bir şekilde yanıt verilemez ve plazma glukoz düzeyinde 25 mg/dL' den daha küçük bir artış gözlenir. Post-prandiyal hipoglisemi tarifleyen hastalarda mix-meal testi de yapılması önerilir. Test bir gecelik açlıktan sonra yapılır. Hastalara semptomlarını tetikleyen yemeklere benzer bir yemek verilir. Roux-en-Y gastrik bypass geçirmiş hastalar gibi üst gastrointestinal anatomisi değiştirilmiş hastalarda, sıvı formda kalori içermeyen standart bir yemek gereklidir. Plazma glikozu, insülin, C-peptid, proinsülin için venöz kan örneği öğün öncesinde ve öğün sonrası 5. saate kadar her 30 dakikada bir alınır. Hipogliseminin değerlendirilmesinde oral glukoz tolerans testinin hiçbir rolü olmadığına dikkat etmek önemlidir (18). Bunun nedeni, sağlıklı insanların yaklaşık %10'unun oral glukoz tolerans testi sırasında 50 mg/dL'den (2.8 mmol/L) daha düşük bir plazma glikozuna sahip olabilmesidir (19). Hipogliseminin değerlendirilmesi sırasında, insülin otoimmün hipoglisemi sendromunu ve oral hipoglisemik ajanların neden olduğu hipoglisemiyi dışlamak için insülin antikorlarının test edilmesi ve hipoglisemi anında oral hipoglisemik ajanların (insülin sekretagoları) taranması önemlidir (**Şekil 3**).



Şekil 3: Hipoglisemi Tanı Algoritması GH: büyüme hormonu IGF1: insülin benzeri büyüme faktörü 1, IGF2: insülin benzeri büyüme faktörü 2, HH: Hiperinsülinemik Hipoglisemi, SACS: selektif arterial kalsiyum stimülasyonu, NIPHS: non insülinoma pankreatik hipoglisemi sendromu, OAD: oral antidiyabetik

İnsülinoma

İnsülinoma, ektojik olarak insülin salgılayan ve hipoglisemi ataklarına neden olan β hücrelerinden gelişen pankreasın bir endokrin tümörüdür. İnsidansı yaklaşık 4/1 milyon hasta/yıldır (6). Hipoglisemi ataklarının tipik olarak açlık durumunda olduğu bilinmektedir, ancak yemek sonrası da meydana gelebilir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, insulinoma tanılı hastaların %73'ünde yalnızca açlık hipoglisemisi, %6'sında post prandiyal hipoglisemi ve kalan %21'inde açlık ve post prandiyal hipogliseminin her ikisinin görüldüğü bildirilmiştir (20). İnsulinoma endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ile karakterizedir. Hiperinsülinemik hipoglisemiyi gösteren biyokimyasal kanıtlar elde edildiğinde lokalizasyon çalışmaları yapılır. İnsülinomaların %90 dan fazlasının 2 cm'den küçük olması nedeni ile lokalizasyon güç olabilir (6, 21). Görüntüleme, tümörün yerini belirlemek, hastalığın boyutunu belirlemek ve metastaz varlığını değerlendirmek için gereklidir. Non-invaziv görüntüleme bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve transabdominal ultrasonografiyi içerir (21). İnvazif teknikler arasında somatostatin reseptör sintigrafisi, ince iğne aspirasyonlu endoskopik pankreas ultrasonu (EUS), transhepatik portal venöz örnekleme, seçici anjiyografi ve seçici pankreatik arteriyel kalsiyum stimülasyonu bulunur (22, 23). Son yıllarda, insülinomayı lokalize etmek için ^{68}Ga -DOTA-bağlı peptid PET/CT kullanılabilir (23, 24). Tanı doğ-

rulandıktan sonra tedavi cerrahidir ve cerrahi yöntem olarak çoğunlukla enükleasyon tercih edilir. Cerrahi tedaviye aday olmayan hastalarda diazoksit, oktreotid ve lanreotid gibi uzun etkili somatostatin analogları ve etanol ablasyon kullanımını içeren tıbbi tedavi kullanılabilir (2).

Post Bariyatrik Hipoglisemi

Hipoglisemi, Roux-en-Y gastrik bypass'ın (RYGB) ve piloru atlayan veya üst gastrointestinal fonksiyonu değiştiren diğer prosedürlerin bilinen bir komplikasyonudur. RYGB sonrası hipogliseminin prevalansı belirsizdir ancak hastaların %0.2-1'inde görüldüğü tahmin edilmektedir ve erkeklere göre kadınlarda daha yaygın görülmektedir (25). Ameliyattan sonra semptomların başlama zamanı değişkendir, ancak hastalar tipik olarak post prandiyal semptomlarla başvurur. Bu bozukluğun patogenezi belirsizdir. Post bariyatrik bypass hipoglisemisi olan hastalarda ilk tedavi yöntemi diyetin değiştirilmesidir. Basit şekerler yerine düşük glisemik indeksli karbonhidratların kontrollü porsiyonlarını içeren, çok sayıda küçük öğün ve atıştırılmalık içeren bir yemek planı hipoglisemi sıklığını azaltmada yardımcı olabilir (26). Diyet düzenlemeleri, semptomları hafifletmediğinde, α -glukozidaz inhibitörleri kullanılmıştır. Bu bileşikler, glikoz ve insülindeki yemek sonrası artışı azaltır, ancak bunların kullanımı, şişkinlik ve ishal gibi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Oktreotid ve lanreotid gibi somatostatin analogları, diyet müdahaleleri ve α -glukozidaz inhibitörleri etkisiz olduğunda RYGB sonrası hipoglisemiyi tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu bileşikler, insülin salgılanmasını inhibe eder ve bağırsak hareketliliğini ve splanknik vazodilatasyonu azaltarak, yemek sonrası semptomları iyileştirir. Bazı durumlarda, diazoksit de kullanılmıştır. Diyet ve farmakoterapi ile başarı sağlanamadığında, cerrahi tedaviler düşünülebilir. Pankreatektomi, RYGB sonrası hipogliseminin tedavisi için geçmişte kullanılmıştır. Hastaların çoğunda kısmi pankreatektomi sonrası semptomlar görülme-ye devam ettiğinden, bu prosedür RYGB sonrası hipogliseminin tedavisi için büyük ölçüde terk edilmiştir (2). Gastrostomi tüpünün kalan mideye yerleştirilmesi ve bu yoldan beslenme sağlanması ile, sıvı besinlerin duodenum ve proksimal jejunum boyunca ön bağırsağı geçmesine

izin vererek cerrahiden önceki gastrointestinal geçiş yoluna yakın bir durum sağlanabilir. Bu beslenme şekli glikoz, insülin ve inkretin yanıt- larını normalleştirir ve hipoglisemiyi azaltabilir (26). Refrakter RYGB sonrası hipoglisemi vakalarında, RYGB'nin tersine çevrilmesi denemiştir (27). Bazı kohort çalışmalarında bu operasyonun hipogliseminin sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (28, 29). Şiddetli refrakter hipoglisemi semptomları olan hastalarda, RYGB'nin tersine çevrilmesinin bir terapötik seçenek olabileceğini düşündürmektedir (2, 26).

Non-insülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu

Non-İnsülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu (NIPHS), ilk olarak Service ve ark. tarafından 1999'da tanımlanan nadir bir sendromdur (30). Hipoglisemi tipik olarak yemek sonrası dönemde ortaya çıkar (6). Bu nedenle post gastrik bypass hipoglisemi ile karıştırılabilir ancak bu hastalarda gastrik bypass öyküsü yoktur. İnsülinoma lokalizasyonu için yapılan, trans-abdominal ultrason, abdominal BT, MRG, EUS ve intraoperatif ultrason gibi çalışmalarla pankreasın görüntülenmeleri normaldir (30). Bu nedenle, gastrik bypass öyküsü olmayan ve lokalize edici görüntüleme çalışmalarının sonuç vermediği durumda endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ile gelen hastalarda NIPHS düşünülmelidir (2). Cerrahi örnekler nesidioblastozun özelliklerini gösterir (30). Ancak bu hastalarda konjenital nesidioblastoz ile ilişkili herhangi bir genetik mutasyon (KCNJ11 ve ABCC8) saptanmamıştır (30). Teşhis genellikle, pankreasın çoklu vasküler bölgelerinde insülin yanıtının pozitif olduğu, selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu (SACS) ile hepatik ven örnekleme ile konulur (2). Diazozide, bazı durumlarda NIPHS'yi yönetmek için kullanılmıştır (31). Şiddetli semptomatik hastalarda veya dirençli semptomları olan hastalarda, distal pankreatektomi önerilen tedavi seçeneğidir (30).

Otoimmün Hipoglisemi Sendromu

İnsülin antikorları ile ilişkili hiperinsülinemik hipoglisemi nadir bir durumdur. Klinik ve biyokimyasal olarak insülinomanın neden olduğu hipoglisemiye benzer, ancak insülin antikorlarının varlığı ve tipik olarak 1000 pmol/L'den daha yüksek plazma insülin seviyeleri mevcuttur. Asyalılarda ve otoimmün hastalıkları

olan hastalarda daha yaygın görünmektedir (2). Bu antikorların ortaya çıkışı ilaçlar ve virüsler tarafından tetiklenebilir. Antikorlar, insüline ve proinsüline bağlanır. Bu, ilk olarak hiperglisemiye neden olup insülin salgılanmasını daha da uyarır. Bir noktada, antikor bağlama kapasitesi aşılır ve bağlanmamış serbest insülin hipoglisemiye neden olur. Ayrıca antikorların bağladıkları insülin moleküllerinden ayrılması da hipoglisemiye katkıda bulunur (32). Otoimmün hipoglisemi sendromunda hipoglisemi kendi kendini sınırlıyor gibi görünmektedir (3). Steroidler, hipogliseminin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (6). Steroidlere dirençli durumlarda, azatioprin, plazmaferez, 6-merkaptopürin ve rituksimab gibi diğer tedaviler kullanılmıştır (2). Rituximab'ın insülin antikorlarını azalttığı ve etkisinin 3 yıl sürdüğü gösterilmiştir (33).

İlaça Bağlı Hipoglisemi

İnsülin veya insülin sekretagogları tek başlarına veya kombine kullanımda hipoglisemiye neden olan en yaygın ilaçlardır. Diyabet tedavisinde kullanılmayan bazı ilaçların da hipoglisemiye neden olduğu belirtilmiştir. Örneğin; kinin, disopiramid, propranolol, salisilatlar ve pentamidin gibi seçici olmayan beta-adrenoseptör antagonistleri hipoglisemi ile ilişkili olabilir (2, 34). Bununla birlikte, son zamanlarda hiperglisemiye tedavi etmek için kullanılan ilaçların neden olmadığı hipoglisemi ile ilgili 448 çalışmanın sistematik bir incelemesi, kinolonların, pentamidin, kinin, beta blokerlerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ajanların ve IGF'nin hipoglisemiye neden olan en yaygın ilaçlar olduğunu göstermiştir. Ancak, bu ilaçların hipoglisemi ile ilişkisini destekleyen kanıtların kalitesi orta veya düşük düzeydedir (35). İlaça bağlı hipoglisemiye yatkınlık yaratan faktörler, kısıtlı gıda erişimi, yaş, karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığıdır (2). Çoklu ilaç kullanımı ayrıca ilaca bağlı hipoglisemi için bir risk faktörüdür. Hastanede yatan hastalar, çoklu ilaç kullanımı ve hipoglisemiye yatkınlık yaratan faktörler açısından risk altındadır ve bu nedenle hipoglisemi riski yüksektir (2). Alkol hipoglisemiye neden olur ve ayrıca ilaca bağlı hipoglisemi için bir risk faktörüdür (36). İlaça bağlı hipoglisemi yaygın bir fenomendir ve bu nedenle her bilinci kapalı hasta olası hipoglisemi açısından değerlendirilmelidir (2). İlaça

bağlı hipoglisemide anahtar basamak hipogliseminin önlenmesidir. Bununla birlikte, hipoglisemiye neden olabilecek ilaçları reçetelemekten kaçınmak her zaman mümkün olmayacaktır. Karaciğer ve böbrek hastalıkları olan hastalara hipoglisemiye neden olan ilaçları reçete ederken dikkatli olunmalıdır. İlaça bağlı hipogliseminin tedavisi genellikle ilacın kesilmesini ve akut hipogliseminin düzeltilmesini içerir (2). Bu, bilinci açık olan ve şiddetli semptomları olmayan hastalarda 15 g oral glikoz ile yapılabilir (34). Oral glukoz alamayan veya şiddetli hipoglisemisi olan hastalarda %50 dekstroz veya glukagon ile düzeltme gereklidir. 100 mL/saat hızda %10 dekstroz infüzyonu daha sonra kan glukoz seviyelerini korumak için kullanılır ve erken kesilmesi daha fazla hipoglisemik epizod ile sonuçlanabileceğinden, infüzyonun birkaç saat sürdürülmesi önerilir. Özellikle uzun etkili klasik sulfonilüre ya da yüksek doz uzun etkili insülin kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan diyabetli hastaların 24-48 saat süreyle hastanede izlenmesi gerekir. Bu süre, ilgili sulfonilüre veya insülin formülasyonunun farmakodinamik/farmakokinetik profiline ve doza bağlı olarak değişecektir. Örneğin bir sulfonilüre olan gliklazid etken maddesinin yarı ömrü 6-15 saat, etki süresi 10-15 saattir. İnsülin glarjin ve detemir yaklaşık olarak 24 saat etkili bazal insülin analoglarıdır (2).

Adacık Hücreli Olmayan Tümörler

Nadir durumlarda, mezenkimal, epitelyal, hematopoietik ve nadiren de nöroendokrin orijinli benign veya malign solid tümörleri olan hastalarda tekrarlayan hipoglisemi ortaya çıkabilir (37, 38). Bu tümörler, IGF2 nin işlenmemiş öncü molekülü olan yüksek moleküler ağırlıklı IGF2 ("Büyük" IGF2) salgılar (39). IGF2 yapı olarak insüline benzer ve insülin reseptörünü uyarır. "Büyük" IGF2, insülin reseptörüne ve IGF reseptörlerine bağlanır. Bu, karaciğerden glukoz üretiminin azalmasına neden olur ve kaslar ve periferel dokuların sistemik dolaşımdan glukoz alımı artar (2). Sonuç olarak hipoglisemi gelişir. Adacık hücreli olmayan tümörlerde hipoglisemi genellikle post absorptif aşamada (yani açlıkta) meydana gelir ve düşük kan glukozu, düşük insülin, düşük C-peptit seviyeleri ve baskılanmış beta-hidroksibutirat ile hipoinsülinemi ile karakterizedir. Büyüme hormonu, IGF1 ve IGFBP3

de düşüktür (2, 40). IGF2:IGF1 oranının 10 veya daha fazla olması tanısaldır (37). Adacık hücreli olmayan tümörlerin neden olduğu hipoglisemi için öne sürülen bir başka mekanizma, karaciğerin tümör tarafından infiltrasyonuna bağlı olarak karaciğerden glikoz üretiminin azalmasıdır (2). Hipoglisemiye neden olan tümör vakalarında sıklıkla büyük bir tümör kütlesi görülür (2). Bazı vakalarda hipoglisemi, malignitenin ilk ortaya çıkan semptomudur ve hipoglisemi için tetkik edilen hasta malignite tanısı alabilir (37). Yukarıda tartışılan diğer hipoglisemi vakalarında olduğu gibi, bu durumda da, akut hipogliseminin yönetimi, intravenöz dekstroz uygulanmasını içerir. Glukagon ağır vakalarda verilebilir. Hastaları sık karbonhidratlı atıştırmalıklar yemeye teşvik etmek, hipogliseminin sıklığını ve semptomlarını azaltmaya da yardımcı olabilir. Bazı durumlarda total parenteral beslenme gerekli olabilir (41). Mümkünse tümörün tam rezeksiyonu tedavi edicidir (41, 42). Tamamen rezeke edilemeyen büyük tümörlerin küçültülmesi hipoglisemik atakları da azaltabilir (2, 41). Embolizasyon, tümörün çıkarılamadığı durumlarda da kullanılabilir (41). Tümör yükünü azaltmak ve ardından hipoglisemi ataklarını sınırlandırmak için radyoterapi ve kemoterapi gerekebilir. Tümörün tamamen çıkarılmasının mümkün olmadığı durumlarda, hipoglisemiye kontrol altına almak için ilaçlar kullanılabilir. Adacık hücresi olmayan tümörlerin aracılık ettiği hipogliseminin yönetiminde glukokortikoidler ve büyüme hormonları (43) da tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır (41). Özellikle glukokortikoidler (deksametazon, hidrokortizon, prednizon ve prednizon dahil, tipik olarak 30-60 mg / gün prednizon eşdeğer dozlarda) insulinoma dışı tümörler için etkili bir medikal tedavidir (44).

Diyabetik olmayan bir hastada spontan hipoglisemi, nadir bir klinik sendromdur ancak hipoglisemi nedenlerinden bir kısmı önemli morbiditeye neden olmaktadır. Hipogliseminin değerlendirilmesinden önce, Whipple triadının varlığı gösterilerek gerçek hipoglisemiye tespit etmek önemlidir. Spontan hipogliseminin kesin nedeni ne olursa olsun tedavi, glisemik durumun düzeltilmesi ve nöksün önlenmesinden oluşur. Akut hipogliseminin tedavisi, geri dönüşü olmayan nörolojik sekellere neden olabilecek uzun süreli hipoglisemiye önlemek önemlidir.

Nöksün önlenmesi, hipoglisemik mekanizmanın temelden anlaşılması ile mümkün olur. Tedaviye yön verebilmek için spontan hipoglisemi durumunda ayrıntılı tanısal çalışmalar yapılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(4):753-66.
2. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *European journal of endocrinology*. 2017;177(1):37-47.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):709-28.
4. Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *European Heart Journal*. 2005;26(13):1255-61.
5. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-Shaped Relationship of Blood Glucose With Adverse Outcomes Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):178-80.
6. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25(5):415-21.
7. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2009;301(15):1556-64.
8. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *The American journal of Physiology*. 1991;260 (1):67-74.
9. Cryer PE, White NH, Santiago JV. The relevance of glucose counterregulatory systems to patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 1986;7(2):131-9.
10. Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1985;313(4):232-41.
11. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(4):868-70.

- 12.** Service FJ. Hypoglycemic disorders. *The New England journal of medicine*. 1995;332(17):1144-52.
- 13.** DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004;287(1):32-41.
- 14.** Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes*. 1993;42(12):1791-8.
- 15.** Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(3):519-32.
- 16.** Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznek RH, Grossman AB. Insulinomas May Present with Normoglycemia after Prolonged Fasting but Glucose-Stimulated Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4733-6.
- 17.** Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3222-6.
- 18.** Hogan MJ, Service FJ, Sharbrough FW, Gerich JE. Oral glucose tolerance test compared with a mixed meal in the diagnosis of reactive hypoglycemia. A caveat on stimulation. *Mayo Clinic proceedings*. 1983;58(8):491-6.
- 19.** Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes*. 1981;30(12):996-9.
- 20.** Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(4):1069-73.
- 21.** Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(2):195-211.
- 22.** Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(2):213-27.
- 23.** Cuthbertson DJ, Banks M, Khoo B, Antwi K, Christ E, Campbell F, et al. Application of Ga(68) -DOTA-exendin-4 PET/CT to localize an occult insulinoma. *Clinical endocrinology*. 2016;84(5):789-91.
- 24.** Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, et al. Fluorine-18-l-Dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) Positron Emission Tomography as a Tool to Localize an Insulinoma or β -Cell Hyperplasia in Adult Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(4):1237-44.
- 25.** Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-11.
- 26.** Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(8):2815-26.
- 27.** Himpens J, Dapri G, Cadière GB. Laparoscopic Conversion of the Gastric Bypass into a Normal Anatomy. *Obesity Surgery*. 2006;16(7):908-12.
- 28.** Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, et al. Gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Molecular Metabolism*. 2018;9:15-27.
- 29.** Lee CJ, Brown T, Magnuson TH, et al. Hormonal response to a mixed-meal challenge after reversal of gastric bypass for hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(7):1208-12.
- 30.** Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(5):1582-9.
- 31.** Won JGS, Tseng H-S, Yang A-H, et al. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). 2006;65(5):566-78.
- 32.** Goldman J, Baldwin D, Rubenstein AH, Klink DD, Blackard WG, Fisher LK, et al. Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *The Journal of Clinical Investigation*. 1979;63(5):1050-9.
- 33.** Yu L, Herold K, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab selectively suppresses specific islet antibodies. *Diabetes*. 2011;60(10):2560-5.
- 34.** Yale J-F, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:104-8.
- 35.** Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):741-5.
- 36.** O'Keefe SD, Marks V. Lunchtime Gin And Tonic A Cause Of Reactive Hypoglycaemia. *The Lancet*. 1977;309(8025):1286-8.
- 37.** Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth hormone & IGF research :official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2006;16(4):211-6.

- 38.** Daughaday WH. Hypoglycemia in Patients with Non-Islet Cell Tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1989;18(1):91-101.
- 39.** Daughaday WH, Kapadia M. Significance of abnormal serum binding of insulin-like growth factor II in the development of hypoglycemia in patients with non-islet-cell tumors. 1989;86(17):6778-82.
- 40.** Teale Jd, Marks V. Inappropriately Elevated Plasma Insulin-Like Growth Factor Ii In Relation To Suppressed Insulin-Like Growth Factor I In The Diagnosis Of Non-Islet Cell Tumour Hypoglycaemia. 1990;33(1):87-98.
- 41.** Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3):713-22.
- 42.** Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and Secretion of Insulin-like Growth Factor II by a Leiomyosarcoma with Associated Hypoglycemia. 1988;319(22):1434-40.
- 43.** Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, Dotsch R, Rosendaal FR, Zandstra DF, et al. Hypoglycemia is associated with Intensive Care Unit Mortality*. 2010;38(6):1430-4.
- 44.** Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clinical endocrinology*. 2004;60(4):457-60.