

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 46 Sayı/Issue 3 Mayıs/May 2024

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Editör

Prof. Dr. Pınar YILDIZ

Editör Yardımcıları

Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

Dil Editörü

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Etik Editörü

Doç. Dr. Nilüfer DEMİRİSOY

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Doç.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Doç.Dr. Evin KOCATÜRK

Doç.Dr.Ebru KARAKOÇ

Doç.Dr.İmran Gökçen YILMAZ

KARAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

Danışma Kurulu

Prof.Dr.Armağan
İNCESULU,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. Demet İLHAN
ALGIN,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Fatih YAŞAR,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hilal KAYA
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.İlknur AK
SİVRİKOZ,Eskişehir,Türkiye
Doç. Dr. Muhammed
DURAL,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr. Nurdan ACAR,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Selçuk
DİŞİBEYAZ,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Tufan ÖGE,
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Doç.Dr.Bilgin
KAYGISIZ,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cüneyt
ÇALIŞIR,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Didem
ARSLANTAŞ,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi.Emre
ÖZKARA,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr.Gülcan GÜLEÇ,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Hüseyin Haluk
GÜRSOY,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Merih ÖZGEN,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nazife Şule Yaşar
BİLGE,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nurettin
ERBEN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Sevilhan
ARTAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Tuba
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ
KİRAZ,Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Yazarları Bilgilendirme

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır.

Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf)).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da ayni yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvt.ulakbim.gov.tr/tip/icmj_08.pdf).

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

Orjinal makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

Orjinal Makaleler; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu bildirimi, Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Editöre mektup, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanı ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır. Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özeti altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka

belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütülme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

Tablolar

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.

Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

Çok yazarlı kitap:

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi., 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar

28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

Tek yazarlı makale:

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfason sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Bildiriler, Konferans Notları

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15-17; Philadelphia, PA.

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480

Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/otd/>

Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik

Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ / OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE



ULAKBİM TR Dizin (<https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinlenen-dergi-listesi/>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu>)

DRJI (<http://olddrji.lbp.world>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degilistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net>)

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

333-343

Comparison of Polystemia Vera Patients Diagnosed Before and After the Updated Diagnostic Criteria

Şevket Katılmış Eren Gunduz

344-350

Results of Preference of Subureteric Injection or Ureteroneocystostomy As the Initial or Subsequent Surgical Intervention in Vesicoureteral Reflux

Nilsun Kuas Umut Alıcı Hasan Turan Berkay Tekkanat Baran Tokar

351-358

Prediyaliz kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hastalık ilerlemesini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

Havva İpek Demir Nuran Cetin Aslı Kavaz Tufan

359-377

Olası Bir Depremde Sağlık Sistemi Dayanıklılığının Değerlendirilmesi: İstanbul Örneği

Gülay Ekinci Mustafa Hakan Yilmaztürk Merve Koç Aysun Danayiyen

378-387

Kadına Yönelik Partner Şiddeti Hakkındaki Mitlerin Kabulü Ölçeği'nin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması

Tuğçe Gündüz Emine Toktay Duran İmran Gökçen Yılmaz-karaman

388-393

Elevated Serum Levels of Inducible Nitric Oxide Synthase, Monocyte Chemoattractant Protein-1, And Cyclooxygenase-2 In Patients with Lung Cancer

Emine Yağcı Cansu Özbayer Güntülü Ak Hülyam Kurt Selma Metintaş Muzaffer Metintaş

394-403

The Treatment of Steroid-Refractory Severe Gastrointestinal Acute Graft-Versus-Host Disease in Children after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Centre Experience

Utku Aygüneş Barbaros Karagün Hatice İlgen Şaşmaz Ali Bulent Antmen Gökhan Tümgör

404-412

Warthin tumor: Assessment of association with salivary gland and non-salivary gland malignant tumors via clinicopathological and radiological data

Fatih Yılmaz Fuat Açıklın Mehmet Özgür Pınarbaşı Ercan Kaya İlknur Ak

413-421

Evaluation of Clinical and Etiological Characteristics of Cases with Pediatric Lymphadenopathy

Yalçın Kara Nurhayat Karakaya Mahmut Can Kızıl Merve İşeri Nepesov Ömer Kılıç Ener Çağrı Dinleyici

422-428

Evaluation of the effect of Age-Related Macular Degeneration type and stage on the risk of Parkinson's disease

Erdoğan Yaşar Ugur Gürlevik Mustafa Değer Bilgeç Muzaffer Güneş

429-435

Hastane Acil Durumlarının Analizi: Mavi Kod Çağruları Üzerine Bir Araştırma

Senem Urfalı Serhat Hakkoymaz Melih Seyda Doğan Mehmet Çömez Menekşe Okşar Sedat Hakimoğlu Buket Akkurt Onur Koyuncu Selim Turhanoglu

436-446

Comparison of Allergic Diseases in terms of Anxiety, Depression and Quality of Life

Betül Özdel Öztürk Mehmet Kayhan

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

447-454

Çocuklarda Periferik Fasiyal Sinir Paralizi ve Obezite: Tesadüfen Fazlası mı?

Pınar Özbudak

455-462

İnsülinin Sinaptik Plastisitedeki Rolü: Uzun Dönemli Baskılanma

Ercan Babur, Özlem Barutçu, Esra Tufan, Hatice Saray, Cem Süer

463-474

The Health-Related Physical Fitness of University Female Students with and without Generalized Joint Hypermobility: A Case-Control Study

Hande Özdemir, Filiz Tuna, Derya Demribaş Kabayel

Olgu Sunumları/ Case Reports

475-479

From The Perspective of The Core Competency of Community Orientation in Family Medicine: Two Cases of Gilbert Syndrome in The Same Family

Hacı Ahmet Aydemir

480-488

Serebral Palsili Yetişkin Hastalara Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Yaklaşım: 4 Olgu ile Birlikte

Nergiz Ayan Sibel Naycı Şükrü Hakan Kaleağası Eylem Sercan Özgür

489-492

A Rare Case of Concurrent Pneumoretroperitoneum, Pneumomediastinum, Pneumothorax and Subcutaneous Emphysema Seen After Colonoscopy

Mehmet Ağar İlham Gülçek Muhammed Kalkan

Derleme/ Review

493-509

RNA Dünyasından Kliniğe: Madde Kullanım Bozuklukları için RNA Terapötikleri

Süheyla Ayfer Alkaç Selda Mercan

Research Article / Araştırma Makalesi

Comparison of Polystemia Vera Patients Diagnosed Before and After the Updated Diagnostic Criteria

Güncellenen Tanı Kriterleri Öncesi ve Sonrası Tanı Alan Polistemia Vera Hastalarının Karşılaştırılması

Şevket Katılmış, Eren Gündüz

Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Haematology, Eskişehir, Türkiye

Özet: Polisitemia vera, eritroid serilerde artışla birlikte lökositöz, trombositöz ve splenomegali ile karakterize kronik, klonal ve ilerleyici bir miyeloproliferatif hastalıktır. Bu çalışmada, 2008 ve 2016 DSÖ tanı kriterlerine göre PV tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile takip sırasında gelişen komplikasyonları karşılaştırmayı ve tanı kriterlerindeki değişikliğin gerçek hayata etkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya 2011-2015 yılları arasında 50 ve 2016-2020 yılları arasında 50 olmak üzere JAK2-V617F mutasyonu pozitif olan toplam 100 polisitemia vera hastası dahil edilmiştir. İki grup tanı anındaki laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında, hemoglobin, hematokrit ve kırmızı kan hücresi sayısı 2016'dan önce tanı alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,036$). Hastalar son takipte tromboz, kanama, miyelofibroze ilerleme, lösemik dönüşüm ve miyelodisplastik sendroma dönüşüm komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde, 2016 öncesi grupta 19 (%38) hastada, 2016 sonrası grupta ise 5 (%10) hastada komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir ($p=0,002$). Miyelofibroze komplikasyonu gelişen hasta sayısı 2016 öncesi grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$). Tromboz gelişen hasta sayısı 2016 öncesi grupta daha yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,055$). Diğer komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Özet olarak, çalışmamızda sadece miyelofibroze komplikasyonu görülen hasta sayısında anlamlı bir fark bulunmuştur. Tanı kriterlerinde 2016'da yapılan değişikliğin diğer komplikasyonlar üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla hasta ile daha ileri çalışmalarına ihtiyaç duyulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Polistemia vera, Tanı, Tedavi, Komplikasyon

Abstract: Polycythemia vera is a chronic, clonal and progressive myeloproliferative disease characterized by leukocytosis, thrombocytosis and splenomegaly with increased erythroid series. In this study, we aimed to compare the clinical and laboratory features of patients diagnosed with PV according to the 2008 and 2016 WHO diagnostic criteria and the complications that developed during follow-up, and to retrospectively evaluate the impact of the change in diagnostic criteria on real life. A total of 100 polycythemia vera patients with positive JAK2-V617F mutation were enrolled in the study, 50 between 2011-2015 and 50 between 2016-2020. When the two groups were compared in terms of laboratory values at the time of diagnosis, hemoglobin, hematocrit and red blood cell count were significantly higher in the group diagnosed before 2016 ($p=0.036$). When patients were evaluated for complications of thrombosis, hemorrhage, progression to myelofibrosis, leukemic transformation, and transformation of myelodysplastic syndrome at last follow-up, it was found that 19 (38%) patients in the pre-2016 group and 5 (10%) patients in the post-2016 group developed complications ($p=0.002$). The number of patients who developed a myelofibrosis complication was significantly higher in the pre-2016 group ($p=0.006$). The number of patients who developed thrombosis was higher in the pre-2016 group, but the difference did not reach a statistically significant level ($p=0.055$). About other complications, there was no difference between the two groups ($p > 0.05$). In summary, our study found a significant difference only in the number of patients with myelofibrosis complications. Further studies with more patients will be needed to determine the impact of the 2016 change in diagnostic criteria on other complications.

Keywords: Polycythemia vera, Diagnosis, Treatment, Complications

ORCID ID of the authors: ŞK. [0009-0005-1132-7716](https://orcid.org/0009-0005-1132-7716), EG. [0000-0001-7455-2949](https://orcid.org/0000-0001-7455-2949)

Received 01.01.2024

Accepted 11.03.2024

Online published 15.04.2024

Correspondence: Şevket KATILMIŞ – Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Haematology, Eskişehir, Türkiye
e-mail : sevketktilms@gmail.com

1. Introduction

Polycythemia vera (PV) is a chronic, clonal and progressive myeloproliferative disorder characterized by leukocytosis, thrombocytosis and splenomegaly with increased erythroid series. The incidence was reported as 2.3-2.8 per 100,000 persons/year, the median age at diagnosis as 60 years and the male/female ratio as 1.2/1(1).

With the updated World Health Organization (WHO) diagnostic criteria for the diagnosis of PV published in 2016, the hemoglobin (Hgb) threshold was lowered to 16.5 g/dL for men and 16 g/dL for women, and the hematocrit (Hct) was lowered to 49% for men and 48% for women. These changes were made based on retrospective studies showing that patients with JAK2-V617F mutation-positive myeloproliferative neoplasia and hemoglobin levels below 18.5 g/dL in men and 16.5 g/dL in women had an increased risk of thrombotic complications and a poorer prognosis during follow-up. These patients were mostly diagnosed as essential thrombocythemia (ET) but had bone marrow characteristics compatible with PV (2-6). Such patients are defined as "masked" or "prodromal" PV. According to the current WHO diagnostic criteria, these patients are categorized as having PV (7). However, the new Hgb and Hct cut-offs, when used to define individuals to be screened for potential PV, lead to a significant increase in diagnostic testing, particularly in men.

The second important change introduced with the 2016 WHO criteria is the inclusion of histopathological features as important diagnostic criteria. The morphology of the bone marrow in PV is characterized by age-related hypercellularity and panmyelosis. Approximately 20% of patients with PV have grade 1 reticular fibrosis in the bone marrow at the time of diagnosis, which is associated with a higher risk of developing myelofibrosis (8).

The third important diagnostic criterion is the characterization of the mutation. JAK2 mutations that lead to activation of the JAK-STAT signaling pathway are present in the majority of patients. The V617F mutation is found in 95% to 97% of patients, while exon

12 mutations are found in most of the remaining patients (9-12). New diagnostic criteria allow the diagnosis of JAK2 mutation-negative PV, which is extremely rare (11).

A reduced serum erythropoietin (EPO) level is the only minor diagnostic criterion retained in the 2016 WHO criteria. However, a significant proportion of patients with PV (7%-40%) have normal serum EPO levels, indicating a low negative predictive value for this test (13).

Endogenous erythroid colony formation is no longer considered an insignificant diagnostic criterion. Although it is highly specific for erythropoietin-independent erythroid progenitor cells with JAK2V617F mutation, it is technically demanding and expensive and only available in a limited number of research laboratories. The 2008 and 2016 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera are listed in Table 1.

Survival of patients with PV treated with current therapies usually lasts decades, but symptoms (e.g., pruritus, erythromelalgia, splenomegaly), complications (e.g., venous or arterial thrombotic events), and hematologic changes (e.g., myelofibrosis, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes) cause significant morbidity and limit life expectancy. Bleeding is common in PV, but major bleeding is relatively rare.

Progression to myelofibrosis (MF) is one of the most common complications of PV. The treatment of patients who develop MF after PV is similar to that of patients with primary MF. PV patients have a 10% risk of myelofibrotic transformation at 10-year follow-up and a 25% risk at 25-year follow-up.

The prognosis of patients who develop secondary myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML) after PV is generally poor. The rates of conversion to leukemia were 2%, 5% and 10% with a follow-up of 10, 15 and 20 years, respectively. Advanced age, splenomegaly, leukocytosis and abnormal karyotype have been reported as

risk factors for leukemic transformation (14, 15).

The median survival of untreated symptomatic patients with PV is estimated at 18 months (16). In treated patients, however, survival is at least 13 years (17). Age, leukocytosis, history of venous thrombosis and abnormal karyotype have been defined as independent risk factors for survival (18).

2. Materials and Methods

The study included 100 patients aged 18 years and older with positive JAK2V617F mutation who were diagnosed with PV in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Haematology. Patients diagnosed with PV before and after 2016 were analysed in 2 separate groups because the diagnostic criteria had changed in that year. January 2011-December 2015 (n=50) and January 2016-December 2020 (n=50) were chosen as diagnosis dates to compare the change in the number of diagnosed patients and to ensure a follow-up period of at least 1 year for both groups. Data were obtained from the hospital's automation system and patient

records. The study was evaluated by the Eskişehir Osmangazi University Non-Interventional Clinical Studies Ethics Committee and approved with decision number 15 on 13.07.2021.

The IBM SPSS Statistics Version 25 package program was used for all analyses. The conformity of the continuous variables with the normal distribution by the group was assessed using the Shapiro-Wilk normality test. The Mann-Whitney U test was used for comparison between groups for continuous variables and chi-square analysis for comparison between groups for categorical variables. In the descriptive statistics, number and percentage (%) were used for categorical variables. Pearson, Yates, Fisher's Exact Test and exact test methods determined using Monte Carlo simulation were used for the chi-square analyses. P <0.05 was set as the significance level.

2. Findings

Some clinical characteristics of patients that may be related to the risk of complications are listed in Table 2.

Table 1. World Health Organisation Diagnostic Criteria for PV

	Diagnostic criteria for PV (2008)	Diagnostic criteria for PV (2016)
Major Criteria	1. Hemoglobin level >18.5 g/dl in men and >16.5 g/dl in women or other signs of increased erythrocyte mass 2. Presence of functionally similar mutation such as JAK2 V617F or JAK2 Exon 12	1. Hemoglobin >16.5 g/dl for men and >16 g/dl for women or hematocrit >49% for men and >48% for women or increased erythrocyte mass 2. Bone marrow characterized by myeloproliferative (panmyelosis) of three series with mature megakaryocytes, hypercellular and pleomorphic for age 3. Presence of JAK2V617F or JAK2 exon12 mutation
Minor Criteria	1. Panmyelosis characterized by age-appropriate hypercellular bone marrow biopsy, marked erythroid, granulocytic and megakaryocytic proliferation 2. Low serum erythropoietin level	1. Subnormal serum erythropoietin level

	3. In vitro endogenous erythroid colony formation	
For diagnosis necessary criteria	The presence of 2 major criteria and 1 minor criterion or 1 major criterion and 2 minor criteria is required for the diagnosis.	All 3 major criteria or the presence of the first 2 major criteria and minor criteria are required for the diagnosis.

JAK 2: JANUS KINAZ 2

Table 2. Clinical Features

Parameters	Before 2016 (n=50)	After 2016 (n=50)	p-value
Male/Female ratio	30/20	32/18	0.837
Age at diagnosis (mean±sd)(years)	58.5±12.25	62±13.8	0.960
High risk group (n, %)	28 (%56)	33 (%66)	0.412
Follow-up period(mean±sd)(months)	95.5±36.4	29±19.3	0.000
Smoking	28 (%56)	26 (%52)	0.840

sd: standard deviation

Eleven (11%) patients were asymptomatic and were diagnosed during routine examinations. In the evaluation of symptomatic patients, itching (36%) was the most common symptom. Other symptoms included headache/dizziness (23%), thrombosis (11%), fatigue (6%), paresthesia (4%), tinnitus (3%),

erythromelalgia (2%), dyspnea (2%), abdominal pain (1%) and sweating (1%). The occurring complaints were similar in the groups before and after 2016 (p=0.121). The comorbidities of the patients are listed in Table 3.

Table 3. Concomitant Comorbidities

Comorbidity	Before 2016 (n=50)	After 2016 (n=50)	p value
DM	18 (%36)	11 (%22)	0.18
HT	29 (%58)	23 (%46)	0.31
CAD	20 (%40)	13 (%26)	0.20
CVE	7 (%14)	5 (%10)	0.75
PAD	6 (%12)	4 (%8)	0.73
COPD	8 (%16)	7 (%14)	1.00

DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, CAD: Coronary artery disease, CVE: Cerebrovascular event, PAD: Peripheral artery disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Thrombosis was observed in 5 (10%) patients in the pre-2016 group and 6 (12%) patients in the post-2016 group (p=1). Of the thromboses, 9 (81.8%) were venous and 2 (18.2%) arterial thromboses. Venous thromboses included 5 (55.5%) deep vein thromboses, 3 (27.3%) portal vein thromboses and 1 (9.1%) hepatic vein thrombosis; arterial thromboses included 1 (9.1%) thrombosis of the digital artery of the hand and 1 (9.1%) celiac boot thrombosis. In both groups, no patients had bleeding symptoms and signs at the time of diagnosis.

Hepatomegaly was detected in 23 (46%) patients in the pre-2016 group and 16 (32%) patients in the post-2016 group; splenomegaly was detected in 28 (56%) patients before 2016 and in 19 (38%) patients after 2016 (p=0.219 and p=0.109, respectively).

The complete blood count parameters of the patients at the time of diagnosis are summarised in Table 4. No significant difference was found between the 2 groups for uric acid, LDH, CRP and D-dimer, which could be related to complications (p> 0.05).

Table 4. Complete Blood Count Parameters at Diagnosis

Parameters	Before 2016 (n=50)	After 2016 (n=50)	p value
Hgb (gr/dl) (mean±sd)	18.6±1.03	17.1±1.16	0.000
Hct (%) (mean±sd)	58.1±4.1	52.2±4.2	0.000
Erythrocytes /µl (median)	7.262.800	6.433.200	0.000
Leukocytes /µl (median)	16.990	11.424	0.056
Platelets/µl (median)	489.520	442.580	0.340
MCV (fl) (median)	94.3	83.3	0.340

sd: standard deviation, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematocrit, MCV: Mean Corpuscular Volume

Diagnostic bone marrow biopsy was performed in 36 (72%) patients in the pre-2016 group and 40 (80%) patients in the post-2016 group. The results of the classical cytogenetic examination and fluorescence in situ hybridization (FISH) of the bone marrow of 34 (68%) patients in the group before 2016 and 38 (76%) patients in the group after 2016 were available. Conventional cytogenetic testing revealed genetic mutations in 1 (2.9%) patient in the pre-2016 group and 1 (2.6%) patient after 2016 (22q12 deletion or trisomy 9).

Bone marrow biopsy showed hypercellularity in 32 (88.9%) patients in the pre-2016 group and 35 (87.5%) patients in the post-2016 group (p=1). Panmyelosis was present in 30 (83.3%) in the pre-2016 group and 26 (65%) in the post-2016 group; pleomorphic mature megakaryocytes were present in 26 (74.3%) in the pre-2016 group and 28 (70%) in the post-2016 group; fibrosis was present in 5 (13.9%) in the pre-2016 group and 9 (22.5) patients (p=0.12, p=0.87 and p=0.5, respectively). Regarding the degree of fibrosis in the bone marrow, 2 patients in the pre-2016 group had

grade 1 fibrosis and 3 patients had grade 2 fibrosis; 4 patients had grade 1 fibrosis and 5 patients had grade 2 fibrosis in the post-2016 group.

The phlebotomies were performed in 98 (98%) patients during follow-up. In 2 (2%) patients in whom cytoreductive treatment had been started since diagnosis and hematocrit control had been achieved, phlebotomy was not performed due to advanced age and CHD. In the pre-2016 group, phlebotomy was performed on average 4±2.8 times in the first year and 7.5±9.7 times in the follow-up period until the last visit; in the post-2016 group, phlebotomy was performed on average 3±2.2 times in the first year and 4±5.7 times in the follow-up period until the last visit. The total number of phlebotomies performed in the first year after diagnosis and up to the last visit was higher in the pre-2016 group (p=0.013 and p < 0.001, respectively).

46 (92%) patients in the pre-2016 group and 38 (76%) patients in the post-2016 group received cytoreductive treatment. Table 5 shows the distribution of treatment among patients.

Table 5. Treatments for PV

Treatment	Before 2016 (n=50)	After 2016 (n=50)
Phlebotomy+HU	39	34
Phlebotomy+HU+Anagrelide	7	-
Phlebotomy+HU+Interferon	-	2
Phlebotomy	4	12
HU	-	1
HU+Anagrelide	-	1

Hu: Hidroksure

46 (92%) patients in the pre-2016 group and 47 (94%) patients in the post-2016 group received antiaggregant therapy (p=1). ASA was the most commonly used agent in antiaggregant treatment. In the pre-2016

group, 3 patients received ASA+clopidogrel, 1 patient received clopidogrel only and in the post-2016 group 6 patients received ASA+clopidogrel. When analyzing the two groups about anticoagulant treatment, 9 (18%)

patients in the pre-2016 group and 4 (8%) patients in the post-2016 group received anticoagulant treatment ($p=0.23$). In the pre-2016 group, 6 patients received warfarin, 1 patient rivaroxaban, 1 patient apixaban, 1 patient edoxaban; in the post-2016 group, 2 patients received warfarin and 2 patients rivaroxaban.

The patients were examined for complications (thrombosis, bleeding, conversion to MF, AML, MDS) at the end of the first year and the last visit. At the end of the first year, complications occurred in 3 (6%) patients in the pre-2016 group and 2 (4%) patients in the post-2016 group ($p=1$). At the last visit, complications occurred in 19 (38%) patients in the pre-2016 group and 5 (10%) patients in the post-2016 group ($p=0.002$).

At the end of the first year, thrombosis was detected in 2 (4%) patients in the pre-2016 group, while no thrombosis was observed in the post-2016 group ($p=0.495$). At the last visit, thrombosis was detected in 9 (18%) patients in the pre-2016 group and 2 (4%) patients in the post-2016 group ($p=0.055$). The duration of thrombosis development since diagnosis was calculated as 50.7 ± 33.8 months in the pre-2016 group and 27 ± 4.2 months in the post-2016 group.

When analyzing the thrombosis sites, it was found that 5 venous thromboses (deep vein of the lower extremities, sigmoid sinus, hepatic vein) and 4 arterial thromboses (coronary, iliac, superior mesenteric artery) developed in the pre-2016 group and 2 deep vein thromboses of the lower extremities developed in the post-2016 group. When comparing the 2 groups with thrombotic complications, only Hgb, Hct and erythrocyte count ($p=0.036$) were significantly higher in the pre-2016 group ($p=0.036$ for all), and the other parameters were similar between the 2 groups.

At the end of the first year, only 1 (2%) patient in the post-2016 group experienced bleeding complications. At the last visit, bleeding occurred in 6 (12%) patients in the pre-2016 group and 1 (2%) patient in the post-2016 group ($p=0.11$). The duration of bleeding complications was 81.5 ± 24.4 months in the

pre-2016 group and 12 months in the post-2016 group. Bleeding sites were subcutaneous ($n=1$), nasal ($n=1$) and gastrointestinal bleeding ($n=4$) in the pre-2016 group and gastrointestinal bleeding in the post-2016 group. No significant difference was found between the two groups in terms of factors that may influence bleeding ($p> 0.05$).

At the end of the first year, MF was detected in 2 (4%) patients in the pre-2016 group and 1 (2%) patient in the post-2016 group ($p=1$). At the last visit, 11 (22%) patients in the pre-2016 group and 1 (2%) patient in the post-2016 group developed MF ($p=0.006$). The duration of MF development was 85.5 ± 31.2 months in the pre-2016 group and 10 months in the post-2016 group. There was no significant difference between the two groups in terms of factors that may influence the development of MF ($p>0.05$). Splenomegaly was present in all patients who developed MF.

During follow-up, transformation to AML was observed in a total of 2 patients, 1 (2%) in the pre-2016 group and 1 (2%) in the post-2016 group. None of the patients developed MDS.

During the data analysis phase, 7 (14%) patients in the pre-2016 group and 4 (8%) patients in the post-2016 group died. However, the cause of death data could not be accessed.

4. Discussion

PV is the most common myeloproliferative neoplasm. Since 1892, when the disease was defined, both the diagnostic criteria and the treatment methods have changed. The most recent diagnostic criteria were updated by the WHO in 2016 (18). In our study, we aimed to compare our patients diagnosed in the five years before and after 2016 in terms of clinical and laboratory features and complications that developed during follow-up and to evaluate the impact of the change in diagnostic criteria on real life.

It has been reported that PV is more common in men (19, 20). In a study conducted in our country, the M/F ratio was found to be 1.5 (21). In our study, PV was more common in men, similar to the literature, and the M/F

ratio was 1.5 in the pre-2016 group and 1.7 in the post-2016 group.

Most patients with PV are diagnosed in the fifth and sixth decades(22-24). In our study, the average age at diagnosis was also 58.5 years in the pre-2016 group and 62 years in the post-2016 group.

In a study of 141 patients conducted by Anger et al. (25), neurological symptoms were observed in 46% of the patients, pruritus in 18%, thrombosis in 18%, and hemorrhage in 8%. Sadia Sultan et al. (20) reported a symptomatic patient rate of 69.3%, with 30.8% experiencing headache, 23.1% experiencing abdominal pain, 11.5% experiencing pruritus, and 11.5% experiencing thrombosis. In our study, the rate of symptomatic patients was higher at 89%, with the most common symptoms being pruritus (36%), headache/dizziness (23%), and thrombosis (11%). The higher rate of symptomatic patients compared to the literature may be related to the consideration of non-specific symptoms such as sweating, fatigue, dyspnea, etc.

Tefferi et al(18) observed 46% HT, 18.3% hyperlipidemia and 8.4% DM in their study of 1545 patients. In the ECLAP study, HT was found in 39%, CHF in 8%, DM in 7% and hyperlipidemia in 4%(26). In a study of 195 patients from our country, HT was found in 51.8%, CHF in 23.1%, DM type 2 in 21% and LVO in 8.2% (27). In our study, DM was present in 29%, HT in 52%, CHD in 33%, LVO in 12%, PAH in 10% and COPD in 15%. Although the rates of comorbidity were similar to the study in our country, they were higher compared to other literature studies. It has been suggested that this may be related to differences in the general population structure.

Previous studies have observed that leukocytosis and thrombocytosis are associated in about half of PV patients (18, 28). In our study, leukocytosis was also observed in 51% and thrombocytosis in 47% of patients. While no significant difference was found in leukocytosis and thrombocytosis between the pre-and post-2016 groups ($p=0.42$), hemoglobin, hematocrit and erythrocyte count were higher in the pre-2016

group, reflecting the change in diagnostic criteria ($p<0.001$).

In the study by Muhammed Shariq Shaikh et al.(29), the thrombosis rate at diagnosis was approximately 14%. Tefferi et al.(18) found arterial thrombosis in 16% and venous thrombosis in 7.4% of patients before or at diagnosis. In the largest study completed in 2003 and conducted to date on PV, the pre-diagnosis major thrombosis rate was 38%, the pre-diagnosis major hemorrhage rate was 8%, the follow-up major thrombosis rate was 11.5%, death with thrombosis was 41%, and death with hemorrhage was 4.3% (30, 31). In our study, the number of patients with thrombosis at the time of diagnosis was 5 (10%) in the pre-2016 group and 6 (12%) in the post-2016 group; no patient with major bleeding symptoms and signs at presentation was observed. The rates were thought to be lower due to the small number of patients and differences in patient characteristics.

The most mortal complication in PV is thrombosis, and it has been observed that patients with thrombosis have 1.6 times higher mortality compared to the general population (32). In a study of 1213 patients conducted by the Italian Polycythemia Vera Study Group, thrombosis was observed in 19%, and arterial thrombosis rates of 62.5% and venous thrombosis rates of 37.5% were reported (33). In the follow-up of our study, thrombosis was found in 9 (18%) patients in the pre-2016 group and 2 (4%) patients in the post-2016 group. Although the number of patients with thrombosis was higher in the pre-2016 group, it did not reach statistical significance ($p = 0.055$). It was thought that the increase in the number of patients might change this result.

In the ECLAP study, being older than 65 years and having a history of thrombosis were reported as the 2 parameters that increased the possibility of thromboembolic events the most (34). In our study, the median age at diagnosis of PV in patients who developed thrombosis was 61 years in the pre-2016 group and 71.5 years in the post-2016 group. While our findings supported the ECLAP study in terms of age, our patients who developed thrombosis complications did not have a

history of thrombosis at the time of diagnosis. The higher rate of thrombosis complications in the pre-2016 group may be explained by the hyperviscosity caused by the high number of Hgb, Htc and erythrocytes at diagnosis and the longer follow-up period in the pre-2016 group.

Hemorrhagic complications are less common in PV patients compared to thrombotic complications and have been reported at a rate of 2–20% (35–37). In our study, hemorrhage was found in 6 (12%) patients in the pre-2016 group and 1 (2%) patient in the post-2016 group, which was compatible with the literature. Although not statistically significant, it was higher in the pre-2016 group. Among the pre-2016 patients who developed bleeding, 1 patient was on warfarin+ASA for superior mesenteric artery thrombosis, 2 patients were on ASA for CAD, 1 patient was on ASA for PAH, 1 patient was on rivaroxaban+ASA for pulmonary embolism detected at the time of PV diagnosis, and 1 post-2016 patient was on ASA for CVO. Only 1 patient who developed bleeding before 2016 had no history of antiaggregant or anticoagulant treatment. Considering the data of patients who developed bleeding, it can be explained that patients with comorbidities (such as CAD, PAH, or LVO) or patients who developed one complication may be more likely to develop another complication, but it can also be concluded that bleeding is more common in this group due to the use of more aggressive antiaggregant and anticoagulant therapy in patients with a history of thrombosis. When these results are evaluated together, it should be kept in mind that PV patients with a history of thrombosis and those under anticoagulant therapy should be monitored more closely for bleeding. In the ECLAP study, being older than 65 years and having a history of thrombosis were reported as the two parameters that increased the possibility of thromboembolic events the most (34). In our study, the median age at diagnosis of PV in patients who developed thrombosis was 61 years in the pre-2016 group and 71.5 years in the post-2016 group. While our findings supported the ECLAP study in terms of age, our patients who developed thrombosis

complications did not have a history of thrombosis at the time of diagnosis. The higher rate of thrombosis complications in the pre-2016 group may be explained by the hyperviscosity caused by the high number of Hgb, Htc, and erythrocytes at diagnosis and the longer follow-up period in the pre-2016 group.

It is known that the risk of transformation to leukemia and/or MF in the course of PV patients is higher than in the normal population. However, a parameter that can determine the risk of transformation has not been defined. MF transformation in PV patients has been reported to be in the range of 11–20%, and the time until MF transformation has been reported to be 7–10 years (38–40). Our study is compatible with the literature in terms of the number of patients who developed MF (22% before 2016 and 2% after 2016, $p = 0.006$). The duration of MF development was 85.5 ± 31.2 months in the pre-2016 group and 10 months in the post-2016 group. In our study, AML transformation was detected in 1 (2%) patient in the pre-2016 group and 1 (2%) patient in the post-2016 group, while no patient was found to have MDS transformation. Before and after 2016, there was no significant difference between the two groups when patients with MF progression were compared in terms of age at diagnosis, gender, comorbidities, splenomegaly, laboratory values at diagnosis, bone marrow pathology findings, and treatments given.

In a study published in China including 272 PV patients, the development of MF was found to be associated with splenomegaly and leucocytosis (38). Passomonti et al. (41) concluded that leucocytosis may be effective in progression. In the same study, JAK2 positivity was observed in 91–100% of the patients, and it was mentioned that 96% of the patients who progressed received myelosuppressive treatment. In our study, splenomegaly was present in all patients with MF, consistent with the literature. Since all patients were selected from JAK2-positive patients, its effect could not be evaluated. The mean leukocyte count of the patients was $34055/\mu\text{l}$ in the pre-2016 group and $9600/\mu\text{l}$ in

the post-2016 group, and all patients were receiving cytoreductive treatment.

Since it was thought that there might be a change in the frequency of complications due to differences in the follow-up period, the frequency of complications at the end of the first year was also evaluated for both groups. The fact that no significant difference was found between the two groups in this evaluation was thought to be due to the insufficient number of patients in the two groups.

There were certain limitations in our study. Firstly, our study was designed retrospectively. Therefore, there were data losses and patients lost to follow-up. This led to the exclusion of patients whose

predetermined data could not be accessed and a decrease in the number of patients.

In conclusion, although the number of patients who developed complications in PV was higher in the pre-2016 group, a statistically significant difference was found only in the development of MF. It was thought that the higher number of patients with complications in the pre-2016 group may be related to the higher hemoglobin, hematocrit, and erythrocyte counts at the time of diagnosis and the longer follow-up period. It was concluded that the change in the diagnostic criteria had a positive effect in terms of follow-up of complications, and with larger studies, a significant difference in terms of other complications may occur in real life.

REFERENCES

1. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, et al. Chronic myeloproliferative disorders. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2003;200-24.
2. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, Moro A, Fermo E, Bianchi P, et al. The significance of bone marrow biopsy and JAK2 V617F mutation in the differential diagnosis between the "early" prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. 2008;130(3):336-42.
3. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti JJBjoh. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. 2005;129(5):701-5.
4. Alvarez-Larrán A, Ancochea A, Angona A, Pedro C, García-Pallarols F, Martínez-Avilés L, et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. 2012;97(11):1704.
5. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Guglielmelli P, Rambaldi A, Vannucchi AM, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. 2014;89(6):588-90.
6. Silver RT, Chow W, Orazi A, Arles SP, Goldsmith SJJ, The Journal of the American Society of Hematology. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. 2013;122(11):1881-6.
7. Maffioli M, Mora B, Passamonti FJCAHO. Polycythemia vera: from new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. 2017;15(9):700-7.
8. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. 2012;119(10):2239-41.
9. Passamonti F, Pietra D, Rumi E, Arcaini L, Della Porta M, Malcovati L, et al. PRV-1 and its correlation with treatments and disease status in 210 patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. 2005;19(5):888-9.
10. Passamonti F, Vanelli L, Malabarba L, Rumi E, Pungolino E, Malcovati L, et al. Clinical utility of the absolute number of circulating CD34-positive cells in patients with chronic myeloproliferative disorders. 2003;88(10):1123-9.
11. Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, Cazzola MJO. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. 2011;2(6):485.
12. Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theocharides A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. 2008;111(3):1686-9.
13. Silver RT, Krichevsky S, Gjoni S, Cross NCJL, lymphoma. Evaluation of serum erythropoietin values as defined by 2016 World Health Organization criteria for the diagnosis of polycythemia vera. 2017;58(11):2768-9.
14. Barbui T, Finazzi G, Falanga AJB, The Journal of the American Society of Hematology. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. 2013;122(13):2176-84.

15. Noor SJ, Tan W, Wilding GE, Ford LA, Barcos M, Sait SN, et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms—A review of 112 cases. 2011;35(5):608-13.
16. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Jun;32(4 Pt 2):417-21.
17. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. 2014;124(16):2507-13.
18. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi A, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. 2013;27(9):1874-81.
19. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini LJJJoMS. New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy. 2020;21(16):5805.
20. Sultan S, Irfan SM, Murad S. Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Polycythemia Rubra Vera - a Five Year Experience from a Tertiary Care Center. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* 2016;17(3):1531-3.
21. Özkan A. Erişkin hematoloji polikliniğine başvuran polisitemi vera tanımlı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi [tıpta uzmanlık tezi]: Dicle Üniversitesi; 2019.
22. Parasuraman S, Yu J, Paraganama D, Shrestha S, Wang L, Baser O, et al. Cytoreductive treatment patterns among US veterans with polycythemia vera. 2018;18(1):1-7.
23. Finazzi GJPB. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). 2004;52(5):285-8.
24. S. KY. Polisitemia Vera ve İzole Hemoglobin/Hematokrit Yüksekliği [İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi]: Hacettepe Üniversitesi; 2019.
25. Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel HJB. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. 1989;59(6):493-500.
26. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 1997;23(5):473-8.
27. Eyüpler Mercan Ç. Polisitemia vera hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin survi ve prognoz üzerine etkisinin incelenmesi: retrospektif tek merkez deneyimi [Tıpta uzmanlık tezi]: Marmara üniversitesi; 2021.
28. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. 2005;128(3):275-90.
29. Shaikh MS, Shaikh MU, Adil SN, Khurshid M, Ahmed ZA. Clinico-Pathological Profile And Outcomes Of Patients With Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia And Idiopathic Myelofibrosis: A Tertiary Care Center Experience From Southern Pakistan. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC.* 2016;28(2):293-7.
30. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. 2004;350(2):114-24.
31. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(10):2224-32.
32. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. 2004;117(10):755-61.
33. Polycythemia GISJAoIM. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. 1995;123(9):656-64.
34. Landolfi R, Marchioli R, editors. European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera (ECLAP): a randomized trial. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1997: Copyright© 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc.
35. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. 2005;23(10):2224-32.
36. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. 1984.
37. Landolfi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. 1995;20(3):203-22.
38. Bai J, Ai L, Zhang L, Yang FC, Zhou Y, Xue Y. Incidence and risk factors for myelofibrotic transformation among 272 Chinese patients with JAK2-mutated polycythemia vera. 2015;90(12):1116-21.
39. Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardanani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. 2007;138(3):354-8.
40. Crisà E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic

- prophylaxis and non-alkylating drugs.
2010;89(7):691-9.
41. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al. A dynamic

prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis.
2008;111(7):3383-7.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 15, Date: 13.07.2021).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Idea/concept: E.G., Data collection: Ş.K., E.G., Data processing: Ş.K., E.G. Analysis/Comment: Ş.K., E.G., Literature research/review: Ş.K., E.G. Writing: Ş.K., E.G. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Results of Preference of Subureteric Injection or Ureteroneocystostomy As the Initial or Subsequent Surgical Intervention in Vesicoureteral Reflux

Vezikoureteral Reflüde İlk veya Sonraki Cerrahi Girişim Olarak Subüreterik Enjeksiyon veya Üreteroneosistostomi Tercihinin Sonuçları

¹Nilsun Kuas, ²Umut Alıcı, ³Hasan Turan, ⁴Berkay Tekkanat, ⁴Baran Tokar

¹ University of Health Science, Van Training and Research Hospital, Pediatric Urology, Van, Türkiye

² Eskişehir City Hospital, Pediatric Surgery, Eskişehir, Türkiye

³ Necip Fazıl City Hospital, Pediatric Urology, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Eskişehir, Türkiye

Abstract: The incidence of vesicoureteral reflux (VUR) in childhood is 0.4-1.8%. Among the surgical treatment options, there are two different approaches: Subureteric injection (SUI) and ureteroneocystostomy (UNC). In this study, we evaluated the operation results of patients who underwent SUI and UNC for VUR. Patients who underwent surgical treatment for vesicoureteral reflux in a tertiary university hospital between 2010-2018 were retrospectively analyzed. The surgical techniques applied to the patients, whether the procedure was successful or not, and additional interventions needed afterwards were recorded. The success rates of the two different techniques applied were compared. Of the 274 patients included in the study, 219 received SUI as the first procedure, 57% of patients did not need additional intervention. After the first SUI, 13.1% of patients underwent UNC as the second procedure. A second SUI was given to 21.2% of patients. UNC was given to 5.5% of patients who received two injections, and 4% of patients were underwent a third SUI. 59.8% patients were treated with SUI alone. Reflux was treated in 65.6% of patients with a single procedure. In VUR patients, SUI should be the first treatment choice because of its high success rate, low complication risk and not preventing UNC.

Keywords: Vesicoureteral reflux, Subureteric injection, Ureteroneocystostomy

Özet: Çocukluk çağında vezikoureteral reflü (VUR) görülme sıklığı %0,4-1,8'dir. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında iki farklı yaklaşım bulunmaktadır: Subüreterik enjeksiyon (SUI) ve üreteroneosistostomi (UNC). Bu çalışmada, VUR nedeniyle SUI ve UNC uygulanan hastaların operasyon sonuçlarını değerlendirdik. Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde 2010-2018 yılları arasında vezikoureteral reflü nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Hastalara uygulanan cerrahi teknikler, işlem başarısı ve sonrasında ihtiyaç duyulan ek müdahaleler kaydedildi. Uygulanan iki farklı tekniğin başarı oranları karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 274 hastanın 219'una ilk işlem olarak SUI uygulandı, %57 hastaya ek müdahale gerekmedi. İlk SUI'den sonra hastaların %13,1'ine ikinci prosedür olarak UNC uygulandı. Hastaların %21,2'sine ikinci bir SUI uygulanmıştır. İki kez enjekte edilen hastaların %5,5'ine UNC, %4'üne ise üçüncü SUI uygulandı. Hastaların %59,8'i tek başına SUI ile tedavi edildi. VUR %65,6 hastada tek işlemlerle tedavi edildi. VUR hastalarında SUI, yüksek başarı oranı, düşük komplikasyon riski ve UNC'yi engellememesi nedeniyle ilk tedavi seçeneği olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Vezikoureteral reflü, Subüreterik enjeksiyon, Üreteroneosistostomi

ORCID ID of the authors: NK. [0000-0001-6951-3494](https://orcid.org/0000-0001-6951-3494), UA. [0000-0002-3250-724X](https://orcid.org/0000-0002-3250-724X), HT. [0000-0002-9853-9279](https://orcid.org/0000-0002-9853-9279), BT. [0000-0003-0590-073X](https://orcid.org/0000-0003-0590-073X), BT. [0000-0002-7096-0053](https://orcid.org/0000-0002-7096-0053)

Received 17.09.2023

Accepted 11.03.2024

Online published 19.03.2024

Correspondence: Nilsun KUAS – University of Health Science, Van Training and Research Hospital, Van, Türkiye
e-mail : dr.nilsun@hotmail.com

1. Introduction

The prevalence of vesicoureteral reflux (VUR) is reported to be 0.4%–1.8%. Patients are diagnosed in the examinations performed after urinary tract infection (UTI), evaluating a patient diagnosed with hydronephrosis, or investigating voiding dysfunction [1]. VUR-related nephropathy is one of the most common causes of childhood hypertension. It also causes end-stage kidney disease [2-4].

The first target in the treatment of VUR is to prevent refluxing of infected urine to the kidney [2]. The treatment options include continuous antibiotic prophylaxis, SUI, and UNC. The choice of treatment depends on many factors such as the degree of VUR severity, ipsilateral kidney function, additional anomalies in the bladder and ureter, patient age, treatment compliance, parental preference, surgeon's preference, and experience [5].

In our study, we aimed to investigate the effect of the management preferences on the success rate by comparing the results of patients with VUR who underwent subureteric injection (SUI) or ureteroneocystostomy (UNC) as initial or subsequent interventions with review of the literature.

2. Materials and Methods

This study was conducted with the approval of the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (date 31.07.2017 and number 13).

The data of 298 patients who underwent SUI and/or underwent UNC for VUR between June 2010 and August 2018 at our clinic were retrospectively evaluated. A total of 24 patients who received SUI more than three times, or underwent UNC more than once, as well as patients who underwent SUI following UNC were excluded from the analysis.

Preoperative and postoperative records of the operated patients were reviewed. Patients who were examined for UTI, voiding dysfunction, or antenatal hydronephrosis and diagnosed with VUR were selected.

Surgical intervention was conducted in patients with UTI despite antibiotic prophylaxis, presence of diseases causing secondary VUR (such as ureterocele, diverticulum, double collecting system, etc.), cessation of renal growth expected according to patient age, development of new kidney scar, failure of regular and safe medication administration, older age at the diagnosis of reflux, or long duration of reflux.

The factors considered in decision making process were age, the patient's other diseases, anesthesia-related risks, additional anatomical anomalies in the urinary system, reflux degree, presence of parenchymal scarring and loss of function, lower urinary system dysfunction, parental preference, and patient compliance. The basic approach was to specify the treatment according to the patient's condition; however, SUI was recommended to families as the primary choices in appropriate cases or following the cystoscopy. UNC was preferred as the initial procedure in patients with additional anomaly (cloaca exstrophy, bladder exstrophy, etc) and in those with ectopic localization and/or severely tortuous ureter on cystoscopy or with the family's preference.

Some patients were informed that they would start the operation with diagnostic cystoscopy. All patients were informed that they could transition to open surgery if necessary. Information about both procedures was provided, including hospital stay, probability of treatment failure and follow up process. Consent forms for both procedures were signed. Open surgery was offered to some patients, either due to higher success rate, the presence of additional anomalies, difficulty in reaching the hospital, or non-compliance with treatment. Only those who were recommended open surgery signed consent for UNC.

The urethra, bladder, and ureteral openings were evaluated in the lithotomy position during cystoscopy for SUI. Dextranomer microparticles and cross-linked hyaluronic acid gel solution (Dexell) were preferred as injection material for SUI. Polyacrylate–

polyalcohol copolymer (Vantris) was used as injection material for a short period.

Intravesical Cohen technique was utilized in those who underwent UNC. A DJ stent or feeding tube was placed in the operated ureter and a foley catheter was placed in the bladder in all patients. According to the urine output and hematuria follow-up in patients who had a feeding catheter inserted into the ureter, the feeding catheter followed by the foley catheter was removed after an average of 1–5 days. In cases with DJ stent, the foley catheter was removed during the early postoperative period according to the urine output and hematuria monitoring. The DJ stent was typically removed approximately 3 weeks later under general anesthesia using cystoscopy.

Patients who underwent SUI were assessed using ultrasonography (USG) in the first month and voiding cystourethrogram in the 3rd month after the procedure. All patients were followed up with antibiotic prophylaxis until the treatment of VUR was terminated. Nitrofurantoin or trimethoprim-sulfamethoxazole was used as prophylactic antibiotics. Control VCUG was not routinely performed in patients who underwent UNC unless additional findings were present, and the patients were followed up with clinical findings, urine analysis, and USG.

Data analysis was performed using IBM SPSS 21 package program. The conformity of quantitative variables to normal distribution was investigated using Shapiro–Wilk test. Quantitative variables with normal distribution were reported as mean \pm standard deviation, and those without normal distribution were reported as median and quartile ranges (Q1–Q3). During the comparison of the pre and post measurements, dependent sample *t* test was used if the distribution of the differences was normal, and Wilcoxon test was used if it was not normally distributed. Qualitative variables are shown as frequency and percentage (%). The relationship between qualitative variables was examined by chi-square analysis. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Of 274 patients, 25.5% had isolated right VUR ($n = 70$), 27% isolated left VUR ($n = 74$), and 47.4% had bilateral VUR ($n = 130$). As the initial intervention, SUI was performed in 219 (79.9%) of the 274 patients while UNC was performed in the remaining 55 (20%).

As soon as vesicoureteral reflux was diagnosed in all patients, prophylaxis was initiated. Nitrofurantoin or trimethoprim-sulfamethoxazole was recommended for prophylaxis. Prophylaxis was continued until reflux completely resolved in all patients or until all stents used were removed.

The screenings conducted prior to the initial intervention were reviewed. It was observed that scarring scan (DMSA-dimercaptosuccinic acid scintigraphy) was performed on 408 ($n=204$) renal units. Scarring was detected in a total of 76 renal units.

Dextranomer was used in patients (74%) and polyacrylate–polyalcohol was used 57 (26%) were used in SUI for the first time. Among patients treated with polyacrylate-polyalcohol or other patients, no cases requiring emergency surgical intervention due to obstruction were reported. The injection material information of 20 patients could not be obtained.

The mean age of 219 patients who received SUI for the first time was 64.1 ± 47.1 months, and 35 (16%) patients who had their first injection were under the age of one. Among the patients injected under the age of one, female/male ratio was 13/22, while in the 184 patients over the age of one who received injections, the female/male ratio was 115/69.

First injection was successful, and there was no need for second intervention in 125 out of 219 patients (57%). Our study revealed that for patients with advanced dilatation in the ureteral orifice, double collecting system, diverticulum or ureterocele during the initial intervention as well as for those with frequent UTIs, severe increase in renal function loss, and insufficient tumefaction, UNC was preferred as a second intervention instead of

SUI. UNC was performed in 36 (13.1%) patients after the first injection. Overall, 58 (21.2%) patients had SUI for the second time. Following two SUI procedures, 15 patients (5.5%) underwent UNC as a subsequent intervention, and 11 patients (4%) received a third injection. Only four (1.5%) patients underwent UNC after three SUIs. In total, 55 patients (20.1%) who received SUI for the first, second, or third time were followed by UNC (Figure 1).

The success rate after a single injection was 57%; however, successful results were obtained in 55% and 63.6% patients who received the second and third injections, respectively. Overall, 180 patients (65.6%) were treated with a single intervention (UNC or SUI); 248 (90.5%) were treated with at most two interventions; and 270 patients (99.2%) were treated with at most three interventions (Table 1).

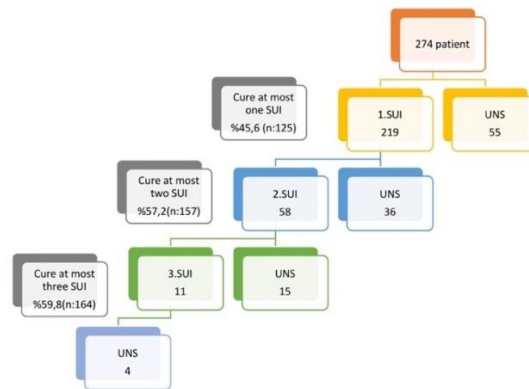


Figure 1. Flow Chart

The total number of patients successfully treated with only SUI was 164 (59.8%). In total, 110 patients underwent UNC. The mean age at which UNC was performed was 110 months. Eight (7.2%) patients under the age of one underwent UNC. During clinical and

USG follow-up of the patients underwent UNC, VCUG was performed if additional complaints or signs were found. The number of the patients who required VCUG after UNC was 24 (21.8%) and none of those studies have showed the reflux.

Table 1. Success rates according to the number of interventions (SUI or UNC)

Success rates according to the number of interventions n(%)	
Cure at most one intervention	180 (%65,6)
Cure at most two intervention	248 (%90,5)
Cure at most three intervention	270 (%98,5)

The difference and significance between choosing SUI or UNC as the initial procedure was compared using two proportion tests and the preference of SUI was found to be significant ($p < 0.001$), whereas the difference

and significance between choosing SUI and UNC as the second and third procedure were not found to be significant ($p = 0.148$ and $p = 1.000$), respectively.

4. Discussion and Conclusion

The main aim in the treatment of VUR is to prevent infected urine from reaching the ureters and kidney from the bladder [1]. Kidney damage resulting from VUR, known as reflux nephropathy, stands as one of the most prevalent causes of hypertension in childhood. About 10%–20% children with reflux nephropathy progress to hypertension or end-stage renal disease [2,3].

The likelihood of renal cortical scarring following pyelonephritis subsequent to VUR has tripled [6,7]. In 2006, Polito et al. reported that permanent kidney damage after febrile UTI is attributed to existing VUR. In a comparison study of pediatric patient groups including 206 with VUR and 77 without VUR, assessing renal damage, significantly higher results were observed in the VUR group [8]. In a study evaluating renal scarring in VUR, encompassing 197 children with VUR with a mean age of 4.26 years, renal damage occurred in 67% of 282 kidney units with VUR and in 16% of 112 kidney units with no VUR [9].

In a meta-analysis published in 2019, 12 studies comparing continuous antibiotic prophylaxis with placebo were examined, and continuous antibiotic prophylaxis did not show a significant difference in the risk of developing symptomatic UTI [10]. Similarly, an analysis of eight separate studies found little or no difference in new kidney scar formation between continuous antibiotic prophylaxis and placebo [10]. In six studies examining bacterial antibiotic resistance, bacterial resistance was found to be approximately three times higher in children who received continuous antibiotic prophylaxis than in those who did not [10]. Spontaneous resolution was evaluated in three studies and that there was little or no reflux resolution in the 2-year follow-up [10]. In this study, continuous antibiotic prophylaxis administered to all patients when reflux was detected to prevent infection and scar formation. Additionally, intervention was also recommended for eliminating reflux. Until reflux was eliminated, all patients remained under continuous antibiotic protection.

SUI treatment with cystoscopy is a simple outpatient treatment approach with well-established safety [11]. Elder et al. reported a success rate of 67.1% after the first injection. This rate gradually decreased in the second and third procedures; it was 54.4% and 33.9% after the second and third injections, respectively [12]. In the study of Chertin et al., 507 pediatric patients treated with subureteric injection were examined, and successful outcomes observed in 473 renal units (68 %) after first injection, 161 renal units after second injection (23 %) and 25 (3.6 %) after third injection [13]. In this study, the success rate of treatment after single and second injection was consistent with the literature, whereas the success rate in patients who received the third injection was higher than that reported in other studies; additionally, no patient was received a fourth injection [12, 13].

In a study published in 2013 comparing ureteral reimplantation (Cohen technique) and endoscopic treatment, a success rate of 91% was achieved with endoscopic treatment and 100% with ureteral reimplantation [14]. This study concluded that multiple injection therapy was as effective as ureteral reimplantation after a 5-year follow-up of patients. Prioritizing cystoscopic evaluation in our study enabled a detailed examination of the lower urinary tract anatomy and existing pathology. Determining the anatomical features of the lower urinary tract by cystoscopy first helped to determine which method could be preferred as the first intervention. In our study, VUR treatment was completed in 59.8% of patients by performing only SUI with one to three injections. The results of the present study and the literature show that endoscopic evaluation and SUI allow appropriate patient selection, enabling many patients to respond to treatment without the need for open surgery, and it should be considered as the first line diagnosis and treatment approach in VUR [12, 14].

In patients planned for surgical intervention due to VUR, the choice of the first intervention as SUI or UNC is based on preoperative clinical and radiological

examinations, cystoscopic evaluation, and anatomy of the lower urinary tract. The treatment decision for the second and third intervention based on the response to initial intervention, determines the success of the treatment. In the present study, 65.6% of patients obtained successful results with a single intervention (UNC or SUI), 90.5% with two interventions, and 99.2% after three interventions. This outcome underscores the importance of factors influencing the decision-making process for the method to be used at each stage of VUR treatment. Determining the patient-specific second and third approach according to the clinical course, existing anatomy, and response to the first intervention will increase the success rate.

SUI technique has gained popularity due to its minimally invasive nature, easy of learning, and has a significant success rate with a low complication rate. [15]. The decision for the surgeon to choose SUI as the first endoscopic treatment depends on various factors such as laterality, additional anatomical anomalies, age of presentation, reflux degree, presence of parenchymal scarring, lower urinary system dysfunction, parental preference, and patient compliance. However, it is unclear which

treatment to choose when these factors are examined at the individual patient level. Injection therapy was preferred as the first choice in the present study. The absence of significant complications during the early and late postoperative periods and the recovery of VUR in our patients who underwent UNC after SUI show that SUI does not adversely affect the surgical course and success rate of these patients.

This study has a retrospective design, so we could not access complete data for all patients. This situation may have prevented us from accessing some important data. The lack of screening for vital signs and hypertension data is a significant limitation that may restrict the comprehensive evaluation of the results. However, we are aware of these limitations and have attempted to interpret our results based on the available data to enhance the reliability of our study.

In conclusion; in cases of VUR, SUI can be considered as the first treatment option due to its high success rate, low complication risk, and non-interference with subsequent open surgery.

REFERENCES

1. Başaklar AC. Surgical and Urological Diseases of Infants and Children, Vesicoureteral Reflux, Palme Publishing. 2006:1289-335.
2. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012;62[3]:534-42.
3. Blumenthal I. (2006). Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgraduate medical journal*, 82(963), 31–35.
4. Naseri, M., Karimi, M., Bakhtiari, E., Tafazoli, N., Alamdaran, S. A., & Tafazoli, N. (2021). Diagnostic Values of Kidney Ultrasonography for Vesicoureteral Reflux (VUR) and High Grade VUR. *Iranian journal of kidney diseases*, 15(5), 328–335.
5. Esposito, C., Escolino, M., Lopez, M., Farina, A., Cerulo, M., Savanelli, A., La Manna, A., Caprio, M. G., Settimi, A., & Varlet, F. (2016). Surgical Management of Pediatric Vesicoureteral Reflux: A Comparative Study Between Endoscopic, Laparoscopic, and Open Surgery. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 26(7), 574–580.
6. Faust, W. C., Diaz, M., & Pohl, H. G. (2009). Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *The Journal of urology*, 181(1), 290–298.
7. Akhavan Sepahi, M., Toloi, F., Arsang Jang, S., & Hoseini, B. L. (2020). The Prevalence of Renal Scars Among Infants Under One Year Old With a First UTI With or Without VUR in Qom, Iran, 2017. *Iranian journal of kidney diseases*, 14(4), 308–311.
8. Polito, C., Rambaldi, P. F., Signoriello, G., Mansi, L., & La Manna, A. (2006). Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 21(4), 521–526.
9. Caione, P., Ciofetta, G., Collura, G., Morano, S., & Capozza, N. (2004). Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU international*, 93(4), 591–595.

10. Nagler, E. V., Williams, G., Hodson, E. M., & Craig, J. C. (2011). Interventions for primary vesicoureteric reflux. The Cochrane database of systematic reviews, (6), CD001532.
11. Radmayr C, Wilcox DT, Godbole PP, Koyle MA : Vesicoureteric reflux, in Pediatric Urology: Surgical Complications and Management, Wiley-Blackwell, USA, 2008, pp:111-116.
12. Elder, J. S., Diaz, M., Caldamone, A. A., Cendron, M., Greenfield, S., Hurwitz, R., Kirsch, A., Koyle, M. A., Pope, J., & Shapiro, E. (2006). Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. The Journal of urology, 175(2), 716–722.
13. Chertin, B., Natsheh, A., Fridmans, A., Shenfeld, O. Z., & Farkas, A. (2009). Renal scarring and urinary tract infection after successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux. The Journal of urology, 182(4 Suppl), 1703–1706.
14. Garcia-Aparicio, L., Rovira, J., Blazquez-Gomez, E., García-García, L., Giménez-Llort, A., Rodo, J., & Morales, L. (2013). Randomized clinical trial comparing endoscopic treatment with dextranomer hyaluronic acid copolymer and Cohen's ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: longterm results. Journal of pediatricurology,9(4),483487.
15. Çitamak, B., Bozaci, A. C., Altan, M., Haberal, H. B., Kahraman, O., Ceylan, T., Doğan, H. S., & Tekgül, S. (2019). Surgical outcome of patients with vesicoureteral reflux from a single institution in reference to the ESPU guidelines: a retrospective analysis. Journal of pediatric urology, 15(1), 73.e1–73.e6.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 13, Date: 31.07.2017).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: NK and UA have given substantial contributions to the conception or the design of the manuscript, acquisition, analysis and interpretation of the data. All authors have participated to drafting the manuscript, BT revised it critically. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of the Factors Affecting Disease Progression in Children with Predialysis Chronic Kidney Disease

Prediyaliz Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hastalık İlerlemesini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

¹Havva İpek Demir,²Nuran Çetin,²Aslı Kavaz Tufan

¹Department of Pediatric Pulmonology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

²Department of Pediatric Nephrology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye

Abstract:Chronic kidney disease (CKD) is an important health problem that can progress to end-stage renal disease (ESRD). In our study, it was aimed to evaluate the factors affecting disease progression in children with the diagnosis of predialysis CKD. In our study, the data from 25 patients with predialysis CKD were retrospectively reviewed. The laboratory findings were evaluated at the time of admission, at the second and fourth years. The mean follow-up period of the patients was 6.6 ± 2.27 years. Thirteen patients showed progression in the CKD stage. There was a statistically significant difference between the GFR at admission and the GFR at the fourth year follow-up ($p=0.043$). In patients with a significant decrease in GFR, serum uric acid levels at admission was statistically significantly higher than in patients without a decrease in GFR ($p=0.015$). Serum uric acid levels had predictive value for the decrease in GFR (area under curve: 0.82, cut-off value: 6.1 ± 0.89 mg/dL, sensitivity:83.1%, specificity:67.4%, $p=0.028$). The frequency of hypertension was higher in patients with a decrease in GFR compared to patients without a decrease in GFR ($p=0.001$). In Cox regression analysis, significant correlations were found between the serum uric acid levels and the presence of hypertension at admission and a decrease in GFR (hazard ratio:1.536, 95%confidence interval:1.214-1.903, $p=0.032$, Hazard ratio:1.873, 95%confidence interval:1.164-2.287, $p=0.041$, respectively).Identification of the factors that cause the progression of chronic kidney disease and treatments to prevent these factors may slow the progression to ESRD in children.

Keywords: Predialysis chronic kidney disease, progression, childhood

Özet:Kronik böbrek hastalığı (KBH), son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyebilen önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda prediyaliz KBH tanısı alan çocuklarda hastalığın seyri etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda prediyaliz KBH olan 25 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Başvuru anında, ikinci ve dördüncü yıldaki laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi $6,6 \pm 2,27$ yıldır. On üç hastada KBH evresinde ilerleme görüldü. Başvuru anındaki glomerul filtrasyon hızı (GFH) ile dördüncü yıl takipteki GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p= 0,043$). GFH'de anlamlı azalma olan hastaların başvuru anındaki serum ürik asit düzeyleri, GFH'de azalma olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p= 0,015$). Serum ürik asit düzeyleri GFH'deki düşüş için öngörücü değere sahipti (eğri altındaki alan: 0,82, eşik değer: $6,1 \pm 0,89$ mg/dL, duyarlılık: %83,1, özgüllük: %67,4, $p= 0,028$). GFH'si azalan hastalarda, GFH'si düşmeyen hastalara göre hipertansiyon görülme sıklığı daha yüksekti ($p= 0,001$). Cox regresyon analizinde serum ürik asit düzeyi ile başvuru sırasında hipertansiyon varlığı ve GFH'de azalma arasında anlamlı korelasyonlar bulundu (sırası ile hazard oranı: 1,536, %95 güven aralığı: 1,214-1,903, $p= 0,032$, hazard oranı: 1,873). , %95 güven aralığı: 1,164-2,287, $p= 0,041$). Kronik böbrek hastalığının ilerlemesine neden olan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin önlenmesine yönelik tedaviler çocuklarda SDBH'nin ilerlemesini yavaşlatabilir.

Anahtar Kelimeler:Prediyaliz kronik böbrek hastalığı, progresyon, çocukluk çağı

ORCID ID of the authors:[HİD.0000-0002-7717-3319](https://orcid.org/0000-0002-7717-3319), [NÇ.0000-0001-5763-9815](https://orcid.org/0000-0001-5763-9815), [AKT.0000-0003-1311-9468](https://orcid.org/0000-0003-1311-9468)

Received 09.01.2024

Accepted 11.03.2024

Online published 20.03.2024

Correspondence: Nuran ÇETİN–Department of Pediatric Nephrology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye
e-mail: nurancetin17@hotmail.com

1. Introduction

Chronic kidney disease (CKD), defined as irreversible decrease in glomerular filtration rate (GFR), is an important health problem that can cause serious morbidity and mortality in children. Chronic kidney disease usually develops in children due to congenital disorders of the kidney and urinary system or various hereditary and metabolic diseases. The prognosis of CKD may vary depending on the systemic complications that may develop. Regardless of the underlying cause, CKD progresses to end-stage renal disease (ESRD) over time(1-3).

CKD management in childhood should be based on a multidisciplinary approach that includes slowing down the progression to ESRD, increasing the quality of life, ensuring normal growth and development and gaining cognitive abilities, rather than eliminating the factor involved in the etiology. In our study, it was aimed to evaluate the factors affecting disease progression in the predialysis period in children followed up with the diagnosis of CKD on predialysis.

2. Materials and Methods

In our study, the file data of the patients who were followed up with the diagnosis of predialysis CKD in our Pediatric Nephrology Department between 2009 and 2014 were examined. The CKD staging of the patients was performed according to The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012) guideline (1). From the files of the patients, complete blood count, GFR, degree of proteinuria, blood urea nitrogen, creatinine, calcium (Ca), phosphorus, parathormone (PTH), sodium, potassium, protein, albumin, uric acid, vitamin D and lipid levels, blood gas analysis results, and iron parameters were evaluated. Complications such as malnutrition status, change in the severity of proteinuria, decrease in GFR, renal osteodystrophy that developed during the follow-up, metabolic acidosis, secondary hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, hypoalbuminemia, anemia, and hypertension were determined. The factors affecting CKD progression were investigated during the four-year follow-up of the patients. GFR values of the patients were calculated using the Schwartz formula. Those

who have undergone renal replacement therapy, have a history of surgical intervention related to the urinary system and/or kidney, have systemic diseases other than kidneys, had a history of drug use such as calcinorin inhibitor or non-steroidal anti-inflammatory drugs that might affect kidney functions at the time of admission, and had a follow-up period of less than four years, data of patients with GFR less than 15 mL/min/1.73m² at the time of admission were not included in the study. The file data of the patients who had a history of being followed up in another center with the diagnosis of predialysis CKD before they were admitted to our hospital, who did not attend regular outpatient follow-ups, and who had missing electronic file records were excluded from the study.

Anemia was defined as Hb value below the 5th percentile adjusted for age and sex. Iron deficiency anemia was defined as a transferrin saturation of <20% and a serum ferritin level of <100 ng/mL in serum samples taken in the morning after a 12-hour fasting at night (4). The patients were followed up at 1-3 month intervals in our Pediatric Nephrology Department. Detailed physical examination, height and weight measurement, and blood pressure measurements were performed during each control in our outpatient clinic. During the routine outpatient examination, venous blood gas and complete blood count were examined, and serum blood urea nitrogen, creatinine, sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphorus, albumin and PTH levels were measured. Treatment and follow-up of patients with acidosis, renal osteodystrophy, and malnutrition were performed according to the standard recommendations recommended for pediatric patients with stage 2-4 CKD (5). Antihypertensive treatment was started in line with the recommendations made for patients with blood pressure above the 95th percentile (6). Patients receiving antihypertensive treatment at the time of admission were not included in the data.

Body weight for height below 2 standard deviations was considered as malnutrition (7). In a sitting and resting child, with a cuff of

appropriate size, blood pressure measurement at or above the 95th percentile for age, height, and gender was accepted as HT (8). Patients with serum albumin levels below 3 g/dL were considered to have hypoalbuminemia (2). A spot urine protein/creatinine ratio above 0.2 was defined as proteinuria. A serum phosphorus level above the normal value for age was considered as hyperphosphatemia. PTH levels higher than normal according to CKD stage were considered as hyperparathyroidism (9).

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 06, Date: 13.03.2018).

The data of the patients were evaluated in the SPSS 11.5 program. The conformity of the data in the study to the normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk test and descriptive statistics were given as mean \pm standard deviation. Data that were not normally distributed were expressed as the median (interquartile range). Chi-square test was used to compare categorical variables between groups. The GFR values of the patients during the follow-up were compared with the paired sample test. A COX regression analysis was used to determine the factors affecting the decrease in GFR. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis was used to determine the threshold value of serum uric acid level showing a decrease in GFR. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Data from 25 patients were analyzed in this study. Thirteen (52%) of the patients were girls and 12 (48%) were boys, and the ratio of girls to boys was 1.08. The mean age of diagnosis of the cases was 7.5 ± 1.67 years, and their ages ranged from 5 to 16 years. The mean follow-up period of the patients was 6.6 ± 2.27 years. Eighteen (72%) of the patients included in the study had congenital

anomalies of the kidney and urinary system in the etiology of CKD (Table 1).

Malnutrition was present in 10 patients (40%), HT in 15 patients (60%), proteinuria in 11 patients (44%), hyperparathyroidism in 17 patients (68%), hyperphosphatemia in 22 patients (88%), and hypoalbuminemia in 8 patients (32%) at the time of admission.

At the time of admission, thirteen patients were at stage 4, four patients were at stage 3, six patients were at stage 2, and two patients were at stage 1 CKD. During the four-year follow-up period, thirteen patients showed progression in the CKD stage. It was determined that the CKD stage of 5 patients progressed from 4 to 5, and the CKD stage 4 patients progressed from 2 to 3. It was determined that one patient for each group also progressed from stage 1 to 2, from stage 2 to 4, from stage 3 to 4 and from stage 1 to 5.

The laboratory values of the patients at admission and during follow-up are shown in Table 2 in detail. There was a statistically significant difference between the GFR at admission and the GFR at the fourth year follow-up ($p=0.043$). Statistically significant differences were found between the creatinine values of the patients at admission and the creatinine values in the second and fourth years during the follow-up ($p=0.001$ for the second year, $p=0.000$ for the fourth year, respectively, Table 3).

In patients with a significant decrease in GFR during follow-up, the serum uric acid level at admission was statistically significantly higher than in patients without a decrease in GFR ($p=0.015$). A ROC analysis showed that uric acid level had predictive value for the decrease in GFR (Area under the ROC curve (AUC): 0.82, cut-off value: 6.1 ± 0.89 mg/dL, sensitivity: 83.1%, specificity: 67.4%, $p=0.028$). It was determined that the frequency of HT was higher in patients with a decrease in GFR during the follow-up compared to patients without a decrease in GFR ($p=0.001$, Table 4). In Cox regression analysis, significant correlations were found between the serum uric acid level and the presence of hypertension at admission and a

decrease in GFR (hazard ratio: 1.536, 95% confidence interval: 1.214-1.903, p=0.032, Hazard ratio: 1.873, 95% confidence interval: 1.164-2.287, p=0.041, respectively).were not

There were no significant correlations between the degree of proteinuria, metabolic acidosis, secondary hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, hypoalbuminemia, anemia and decrease in GFR (p >0.05).

Table 1. Demographic characteristics of the patients.

Age (years)	15.3 ± 6.71
Gender (girl)	13
Age of diagnosis (years)	7.5 ± 3.67
Follow-up period (years)	6.6 ± 2.27
Etiologies	
-Congenital anomalies	18 (72)
Primary vesicoureteral reflux	9 (36)
Polycystic kidney	1 (4)
Renal agenesis	4 (16)
Ureterovesical obstruction	3 (12)
Posterior urethral valve	1 (4)
-Nephrotic syndrome	2 (8)
-Urolithiasis	1 (4)
-Glomerulonephritis	1 (4)
-Hemolytic uremic syndrome	1 (4)
-Neurogenic bladder	2 (4)

Results were shown as mean ± standard deviation, median (interquartile range), and number (percentage).

Table 2. Laboratory values of the patients at admission and follow-up

	Admission	Second year	Fourth year
Hemoglobin (g/dL)	10.6 ± 2.41	10.5 ± 2.66	10.5 ± 2.57
BUN (mg/dL)	21.65 (22.21 – 36.61)	21 (16.55 – 23.51)	47.71 (32.51 – 67.54)
Creatinine (mg/dL)	1.05 (0.92 - 2.74)	1.21 (1.07 - 2.99)	1.85 (1.28 - 4.21)
Albumin (g/dL)	4.1 ± 1.04	4.1 ± 0.75	4.2 ± 0.87
Phosphorus (mg/dL)	5.6 ± 2.41	5.5 ± 2.31	4.6 ± 1.01
Calcium (mg/dL)	9.2 ± 1.29	9.3 ± 1.29	9.5 ± 1.07
Alkaline phosphatase (U/L)	654 (425 - 943)	134 (70 - 388)	226.5 (211- 445)
Uric acide (mg/dL)	6.3 ± 1.93	6.2 ± 1.88	5.1 ± 1.61
Vitamin D (ng/ml)	28 (4.53 - 28)	19.8 (3.88 - 38.85)	19.2 (5.06 - 34.15)
Iron level (ug/dL)	138 (62 - 138)	49.2 (32 - 78)	56 (38.75 - 81.75)
Iron binding capacity (ug/ dL)	249.6 ± 83.96	289.4 ± 91.86	270 ± 79.02
Triglyceride (mg/dL)	126	199	167.2

HDL (mg/dL)	(126 - 532.5) 38.9 ± 9.80	(77 - 278.5) 52.6 ± 13.86	(87 - 246) 42.1 ± 18.36
LDL (mg/dL)	88 ± 30.8	107.8 ± 18.56	89.4 ± 26.67
Cholesterol (mg/dL)	195.1 ± 95.78	180.5 ± 38.77	158.8 ± 22.94
GFR (mL/min/1.73 m ²)	26.5 (19.3 - 75.3)	32.0 (21 - 71.5)	25 (18 - 43)
Bicarbonate (mmol/L)	16.1 ± 5.34	18.9 ± 5.41	21.40 ± 4.21
Ferritin (ng/mL)	80.50 (73 - 88)	44.0 (23.30 - 144.05)	52.50 (29.25 - 120.40)
Spot protein/creatinine	2.85 (0.70 - 5)	1.41 (0.27 - 17.80)	3.02 (1.91 - 21.32)
24-hour urine protein (mg/m ² /hour)	97.75 (18 - 177.50)	42.49 (5.99 - 79)	34.32 (14.32 - 67.54)
Parathormon (pg/mL)	288 (180 - 325)	427 (187 - 667)	167.60 (89.0 - 322.0)

Results were shown as mean ± standard deviation and median (interquartile range). BUN; blood urea nitrogen, HDL; high-density lipoprotein, LDL; low-density lipoprotein, GFR; Glomerular filtration rate.

Table 3. Differences between the laboratory values of the patients at the time of admission and at the second and fourth years.

Mean	Standard deviation	95% CI	p	
GFR 0-2	11.65	27.91	-1.411 - 24.710	0.077
GFR 2-4	4.59	14.73	-2.307 - 11.471	0.180
GFR 0-4	16.24	33.48	1.565 - 31.905	0.043
PTH 2-4	30.45	263.14	-100.406 - 161.303	0.630
Creatinine 0-2	-1.447	1.632	-2.211 - -0.682	0.001
Creatinine 0-4	-1.532	1.434	-2.204 - -0.861	0.000
Creatinine 2-4	-0.086	1.306	-0.696 - 0.52564	0.773
BUN 0-2	-8.305	36.533	-25.403 - 8.793	0.322
BUN 0-4	-3.479	28.241	-16.696 - 9.73738	0.588
BUN 2-4	4.825	19.905	-4.490 - 14.141	0.292

CI: Confidence Interval, GFR; Glomerular filtration rate, PTH; Parathormon, BUN; blood urea nitrogen, A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Table 4. Characteristics of patients with and without a decrease in glomerular filtration rate.

Decrease in GFR (+)	Decrease in GFR (-)	p	
Hemoglobin (g/dL)	10.6 ± 2.54	10.6 ± 2.26	0.998
Blood urea nitrogen mg/dL)	27.6 (22.45 - 38.5)	34.3 (19.6 -64.25)	0.659
Creatinine (mg/dL)	1.41 (0.85 - 3.38)	1.36 (0.99 - 2.61)	0.968
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.87	4.2 ± 1.45	0.685
Phosphorus (mg/dL)	5.1 ± 0.81	5.85 ± 2.21	0.137
Calcium (mg/dL)	8.9 ± 1.45	9.6 ± 0.72	0.325
Uric acide (mg/dL)	67.3 ± 1.71	4.99 ± 1.67	0.015
Parathormon (pg/mL)	159 (54.8 - 326.5)	217 (86.5 - 368)	0.494
GFR at admission (mL/min/1.73 m ²)	45 (20.8 - 72)	29.3 (22.3 - 51.2)	0.659
Hypertension	6 (75)	3 (17.6)	0.001
Proteinuria	3 (37.5)	7 (41.2)	0.551
Follow-up period (year)	6.2 ± 2.29	6.5 ± 1.51	0.466

Results were shown as number (percentage), mean ± standard deviation and median (interquartile range). GFR; Glomerular filtration rate. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

4. Discussion

In this study, the factors affecting the progression in children with predialysis CKD were investigated. It was determined that serum uric acid level and the presence of HT at the time of admission were effective factors in the decrease in GFR.

Although the causes of CKD in childhood differ from country to country, it is reported that it is often related to congenital anomalies of the kidneys and urinary system. Congenital kidney and urinary tract anomalies include structural and functional malformations at different levels of the urinary system such as kidney, collecting duct, bladder or urethra (10). The NAPRTCS, Italkid, and EDTA studies show that CKD and ESRD in children are most commonly associated with congenital anomalies of the kidney and urinary system. These are followed by glomerular diseases, neurogenic bladder and other kidney pathologies (11-13). In our study, similar to the literature, the most common cause of CKD was found to be congenital kidney and urinary system anomaly. It was concluded that close follow-up of children with symptoms suggestive of urinary system anomaly in the antenatal period and childhood and performing necessary examinations in the early period are important in order to reduce the risk of developing CKD in the later period of life.

Renal blood flow is used for the blood supply of the remaining nephron with a decrease in kidney mass as a result of kidney damage for any reason. Thus, the blood supply and filtration pressure of the nephrons increase, and as a result, hypertrophy develops in the nephrons. This hyperperfusion and hyperfiltration cause renin angiotensin aldosterone system activation and HT (14, 15). Many studies have reported that disease progression can be delayed by blood pressure control in children with CKD (16). Chronic kidney disease is one of the most common causes of secondary HT. Hypertension accompanies almost all acquired and congenital types of renal parenchymal disease and is more common as GFR decreases (17). Therefore, treatment of HT is necessary to slow the progression of CKD. In a study

involving 385 children with CKD in Germany, it was shown that blood pressure (BP) control reduced the progression to ESRD by 50%. In this study, it was shown that BP control significantly reduced the progression to CKD in children with glomerulopathy or renal hypo/dysplasia in the etiology of CKD, compared to children with other underlying congenital or hereditary nephropathy (18). In a prospective, randomized, 2-year multicenter study, it was shown that HT and proteinuria are independent risk factors for the progression of CKD in 191 pediatric patients (2-18 years of age) with CKD (19). In our study, it was determined that HT was effective on GFR reduction. This result supported that BP regulation might play an important role in slowing or preventing CKD progression.

Although uric acid has antioxidant effects, hyperuricemia triggers kidney diseases, metabolic syndrome, diabetes mellitus, HT, cardiovascular diseases and contributes to the progression of these diseases. The relationship between hyperuricemia and CKD has been known since the 1890s (20). In the vast majority of CKD cases, the cause of hyperuricemia is due to a problem in renal excretion of uric acid. Metabolic acidosis and short/long term salt restriction also cause hyperuricemia (21). Uric acid causes kidney damage by many mechanisms. Renin-angiotensin-aldosterone system activation, inhibition of neuronal nitric oxide synthase, proliferation in vascular smooth muscle cells, and release of cyclooxygenase 2 from the vessel wall are some of these mechanisms (22). In a prospective study examining the relationship between hyperuricemia and CKD progression, including 70 children with CKD aged 3-15 years in Iran, GFR was determined to be 10 mL/min/1.73m² higher the case group whose serum uric acid level was controlled by allopurinol treatment than in the control group that did not receive allopurinol treatment (23). In another study conducted in adult patients with diabetic nephropathy, the hypouricemic effect of losartan was shown to reduce the risk of kidney disease. According to the results of this study, the risk of kidney disease decreases by 6% for every 0.5 mg/dL decrease in uric acid (24). The results of our

study showed that serum uric acid level at admission was an effective factor in the decrease in GFR.

It is known that proteinuria leads to the progression of kidney damage and is an independent risk factor for the development of ESRD and increased mortality (25). In our study, no significant difference was found between the degree of proteinuria at admission and a significant decrease in GFR. In our study, especially patients with congenital anomalies constituted the largest group. Since the results of follow-up in childhood were evaluated in our study, it was

thought that there may not be a significant correlation due to the absence of significant proteinuria in the early period, and studies with larger samples with longer follow-up periods could yield more accurate results.

Our study has several limitations. This study was retrospective and had a small study population.

In conclusion, the close monitoring of serum uric acid level, early and appropriate treatment of hypertension and hyperuricemia may have a slowing effect on the decrease in GFR in children with predialysis CKD.

REFERENCES

1. Kidney D. Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Supp* 2012;2(1):1-138.
2. Furth SL, Cole SR, Fadrowski JJ, Gerson A, Pierce CB, Chandra M, et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22(2):265-71.
3. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995;9(5):549-52.1-3
4. National KF. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(5 Suppl 3):S86.
5. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1).
6. Nephrology P. Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, eds. 6 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
7. Waterlow J. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *British medical journal*. 1972;3(5826):566.
8. Pediatrics AAO. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(Supplement 2):iv-iv
9. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):S66-S70.
10. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *International journal of nephrology*. 2012;2012:909083.
11. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003;111(4):e382-e7.
12. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2172-9.
13. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(1):67-74.
14. Komers R, Oyama TT, Beard DR, Tikellis C, Xu B, Lotspeich DF, et al. Rho kinase inhibition protects kidneys from diabetic nephropathy without reducing blood pressure. *Kidney Int* 2011;79(4):432-42.
15. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000;57(5):1803-17.
16. Yamout H, Lazich I, Bakris GL. Blood pressure, hypertension, RAAS blockade, and drug therapy in diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(3):281-6.
17. Derneği TK. Türk kardiyoloji derneği ulusal hipertansiyon tedavi ve takip kılavuzu. Erişim tarihi. 2017;10.
18. Group ET. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361(17):1639-50.

19. Wingen A-M, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997;349(9059):1117-23.
20. Haig A. Uric acid as a factor in the causation of disease: Churchill; 1908.
21. Masugi F, Ogihara T, Hashizume K, Hasegawa T, Sakaguchi K, Kumahara Y. Changes in plasma lipids and uric acid with sodium loading and sodium depletion in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1988;1(4):293-8.
22. Mazzali M, Hughes J, Kim Y-G, Jefferson JA, Kang D-H, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101-6.
23. Sharbat FG, Assadi F. Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2018 Aug;33(8):1405-9.
24. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving H-H, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011;58(1):2-7.
25. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:34-8.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 06, Date: 13.03.2018).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: HID, NC, Design: HID, NC. Data Collection or Processing: HID, NC. Analysis or Interpretation: NC. Literature Search: HID, NC. Writing: HID, NC.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

This article is extracted from Havva İpek DEMİR's medical specialization thesis entitled "Evaluation the factors affecting disease progression in children with predialysis chronic kidney disease", supervised by Nuran CETİN (Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye, 2019).

Research Article / Araştırma Makalesi

Olası Bir Depremde Sağlık Sistemi Dayanıklılığının Değerlendirilmesi: İstanbul Örneği
An Evaluation of Healthcare System Resilience in A Possible Earthquake: The Case of Istanbul

¹Gülay Ekinci, ²Mustafa Hakan Yılmaztürk, ³Merve Koç, ⁴Aysun Danayiyen

¹İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Büyükşehir Belediyesi, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet: Türkiye gerek jeopolitik yapısı gerek coğrafi konumu dolayısıyla sıklıkla doğa kaynaklı afetlere maruz kalmaktadır. Nitekim yakın zamanda 11 ilde etkili olan ve ardışık şekilde gerçekleşen Maraş Depremlerinde on binlerce insan hayatını kaybetmiş, yüz binin üzerinde insan yaralanmıştır. Yaşanan bu depremlerde sağlık hizmeti sunan kurum ve kuruluşların birçoğu yıkılmış ayrıca o bölgelerde ikamet eden çok sayıda sağlık personeli kaybı da yaşanmıştır. Bu durum, bölgede sağlık hizmetlerinin sunumunda ciddi aksaklıklara neden olmuştur. Bu araştırma, deprem uzmanlarının sık sık dile getirdiği olası İstanbul depremine hazırlıkta sağlık hizmetleri kapasitesinin İstanbul özelinde 39 ilçesinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmada sağlık hizmetleri kapasitesini belirlemek için veri zarflama analizi (VZA) kullanılmıştır. VZA analizleri BCC-CCR girdi ve çıktı odaklı modeller kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre İstanbul'da ilçelerin sağlık hizmetleri kapasitesinde BCC girdi-çıkı odaklı modellerde %12,8'i (5 ilçe); CCR girdi-çıkı odaklı modellerde ise %7,6'sı (3 ilçe) tam etkin bulunmuştur. Ayrıca 39 ilçenin sağlık hizmetlerinde teknik etkinlik ortalamasının 0,155-0,594 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırma olası bir İstanbul Depremi'nde ihtiyaç duyulacak sağlık hizmetlerinin İstanbul'da mevcut kullanılabilir tıbbi olanaklarının tam kapasite ile çalışabileceği varsayımı altında yapılmış olup; bu varsayım altında bile ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerinin ortalama %37,4 kapasiteyle sunulabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Araştırma sonucunda İstanbul ilinde sağlık hizmetleri kapasite planlamasının ilçeler düzeyinde yaşanacak ihtiyaçlar çerçevesince yapılması önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Deprem, Sağlık Kapasitesi, Doğal Afetler, İstanbul

Abstract: Turkey is frequently exposed to natural disasters due to both its geopolitical structure and geographical location. As a matter of fact, tens of thousands of people lost their lives and more than a hundred thousand people were injured in the recent Maraş Earthquakes, which were effective in 11 provinces and occurred consecutively. In these earthquakes, many of the institutions and organizations providing health services were destroyed, and many health personnel living in those regions were lost. This situation has caused serious disruptions in the provision of health services in the region. This research was conducted to examine the health care capacity of 39 districts in Istanbul in preparation for a possible Istanbul earthquake, which is frequently mentioned by earthquake experts. The study used data envelopment analysis (DEA) to determine healthcare capacity. DEA analyzes were carried out using BCC-CCR input and output oriented models. According to the analysis results, 12.8% (5 districts) in BCC input-output oriented models in the health services capacity of districts in Istanbul; in CCR input-output oriented models, 7.6% (3 districts) were found to be fully effective. In addition, it was determined that the technical efficiency average in health services of 39 districts was between 0.155-0.594. This research was conducted under the assumption that the available medical facilities in Istanbul can operate at full capacity for the health services needed in a possible Istanbul Earthquake, and it has been interpreted that even under this assumption, the needed health services can be provided with an average of 37.4% capacity. As a result of the research, it was suggested that health services capacity planning in Istanbul should be done within the framework of the needs to be experienced at the district level.

Keywords: Earthquake, Health Capacity, Natural Disasters, Istanbul

ORCID ID of the authors: GE. [0000-0003-4773-4821](https://orcid.org/0000-0003-4773-4821), MHY. [0000-0003-2976-1818](https://orcid.org/0000-0003-2976-1818), MK. [0009-0004-6696-5005](https://orcid.org/0009-0004-6696-5005), AD. [0000-0002-4782-5697](https://orcid.org/0000-0002-4782-5697)

Received 24.01.2024

Accepted 26.03.2024

Online published 15.04.2024

Correspondence: Gülay EKİNCİ-İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye
e-mail: ekincigulay@gmail.com

1. Giriş

Afetler, etkilenen topluluklarla, uluslar için ekonomik ve sosyal kayıplara neden olan, bu nedenle toplumların öncelikle nüfuslarının ve altyapılarının etkin bir şekilde korunup can ve mal kaybının azaltılması için tedbir alınması gereken doğal veya insan kaynaklı acil olaylardır (1,2).

Dünyada, afetler nedeniyle 2005-2015 yılları arasında yedi yüz binin üzerinde insan hayatını kaybetmiş, 1 milyon 400 binden fazla insan yaralanmış ve yaklaşık 23 milyon insan ise evsiz kalmıştır. Dünyada 1 milyar 500 milyon insan çeşitli şekillerde afetlerden etkilenirken toplam ekonomik kayıp, 1.3 trilyon doları aşmıştır (3). Dünyada hemen hemen tüm ülkeler çeşitli afetlerle karşı karşıyadır. Dünya genelinde yaklaşık 52 çeşit afet bulunduğu kabul edilirse bunun yaklaşık 21'inin Türkiye'de gerçekleştiği ve bu afetlerin oranlarına bakıldığında %61 ile depremler ilk sırada yer alırken bunu %15 ile heyelanlar ve %14 ile sellerin izlediği anlaşılmaktadır (4). Türkiye'de yaşanan 1999 Marmara ve Düzce Depremlerinin resmi rakamlarına göre 18.287 kişi hayatını kaybetmiş, 46.857 kişi yaralanmış, 164.711 iş yeri veya ev orta derecede hasar görmüş ve 1.100.000 kişi evsiz kalmıştır (5).

06.02.2023 tarihinde, Kahramanmaraş Pazarcık merkezli 7.7 ve Elbistan merkezli 7.6 büyüklüklerinde yaşanan depremlerde son verilere göre 50783 kişi hayatını kaybetmiş, 115.353 kişi yaralanmış, 37.984 binanın yıkıldığı raporlanmıştır (6). Sıklığı ve şiddeti katlanarak artan afetler karşısında acil tıbbi bakım ihtiyacına olan talep de artmaktadır. Sağlık tesisleri özellikle hastaneler; acil tedavi hizmetleri ve travma bakımı da dâhil olmak üzere afet durumlarına müdahalede önem arz eden kurumlardır. Sağlık tesislerinin afetler, acil durumlar ile diğer krizler esnasında veya sonrasında erişilebilir olması ve maksimum kapasitede hizmet sunması beklenmektedir. Sağlık tesislerinin afet durumunda acil durumlara müdahale kapasitesinde artış gerektiği ve mevcut kaynakları en iyi şekilde kullanmaya hazır olması gerektiği de açıktır. Afet durumunda artan sağlık bakım ihtiyacını karşılamak üzere hasta bakım kapasitesi ağır, orta ve hafif yaralıları için artırılmalıdır.

Çünkü rutin sağlık hizmeti sunumu için planlanan sağlık hizmet kapasitesi, bir afet durumunda oluşacak sağlık hizmetleri talebini karşılamakta yetersiz kalabilir.

Phalkey ve arkadaşlarının 2012 yılında Hindistan'da yaptıkları çalışmanın sonucuna göre sürekli sel felaketinin yaşandığı bölgede sağlık kuruluşları temel tıbbi malzeme, insan kaynağı eksikleri ve elektrik kesintisi gibi durumlara karşı hazırlıksız olduğunu bildirmiştir (7). Al-Shareef ve arkadaşları, 2016 yılında Mekke'de 17 hastanenin acil durum planlarını inceledikleri çalışmalarında, hastanelerin çeşitli afetlere karşı hazırlıksız ve yetersiz kapasitede olduğunu tespit etmişlerdir (8). Munasinghe ve Matsui, 2019 yılında Sri Lanka'da yaşanan afetlere rağmen insan kaynakları, iletişim, güvenlik, ulaşım, kritik malzemeler ve morg kapasitesi gibi hazırlığın en göze çarpan yönlerinin yetersiz olduğunu ortaya koymuştur (9). Edwards ve arkadaşları 2008 yılında Texas'ta yaptıkları araştırma sonucunda, özellikle kırsal bölgelerde yer alan hastanelerin afet yönetimi için yetersiz personele sahip olduğunu, tesis kapasite kısıtlarının mevcudiyetinin ve bölgesel iş birliğinin daha fazla geliştirilmeye ihtiyacı olduğunu ortaya koymuştur (10). Şimşek ve Göktekin'in 2022 yılında sundukları bildiriye, Türkiye'deki illerin afet sonrası sağlık hizmet potansiyeli bakımından çeşitli senaryolara göre çok kriterli karar verme tekniklerinden FlowSort yöntemi ile yüksek, orta ve düşük olarak sınıflandırılmasını yapmışlar ve düşük potansiyele sahip iller için öneriler getirilmiştir (11). Çiftçi ve Sakallı 2022 yılındaki çalışmasında, Kırıkkale ili için deprem sonrası sağlık kaynakları planlamasına yönelik sundukları matematiksel model önerisinde, her bir senaryo sonucunda en fazla ölüm tipinin hastane boş yatak kapasitesi yetersizliğinden kaynaklandığını göstermişlerdir (12).

Görüldüğü gibi araştırmalar, afetlerde hastanelerin mevcut kapasitelerinin yetersiz kalabildiğini göstermektedir. Yetersiz kapasite nedeniyle gerekli tıbbi bakımın zamanında verilememesi afet kaynaklı can kaybını artırabilir. Bu nedenle sağlık hizmetlerinde kapasite güçlendirme, kaynak artırma, talep

artışına cevap vermede kendisine destek olacak sistemleri tespit etme gibi konularda planlama yapılması önemli bir gerekliliktir. Yapılan planlamalarda özellikle büyük şehirlerde ilçe bazında afet sonrası sağlık hizmet potansiyeli değerlendirilmelidir. Deprem gibi olağanüstü durumlarda mortalite ile morbiditeyi azaltmak için etkin sağlık müdahalelerini zamanında sunmak deprem müdahalesinin en kritik bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye’de art arda yaşanan Kahramanmaraş merkezli iki büyük depremde ilk saatler ve hatta günlerde bölge sağlık hizmeti potansiyeli, hayatta kalanların sağlık ihtiyaçlarını sınırlı kaynaklarla, hızla ve kendi kendine yetebilir hâlde giderebilmesinde zorlanmıştır. Büyük bir deprem sonrasında sağlık açısından zamanında acil durum müdahalesi, kayıpları azaltmak ve yardım çabalarına rehberlik etmek için çok önemlidir (13). Literatür, büyükşehir merkezlerinde bir deprem sonrasında sağlık hizmetlerinin kapasitesinin ve talebinin eşitsiz mekânsal dağılımının tam olarak anlaşılmasına dayalı olarak sağlam deprem hazırlık planları geliştirilmesini önermektedir (14). Sağlık hizmet sunum kapasitesi ve sağlık hizmetleri talebinin uyumsuzluğu nedeniyle gecikebilen her türlü sağlık yardımı can kaybını yüksek düzeyde artırabilir. Bu açıdan özellikle büyükşehir kapsamındaki illerin deprem hazırlık senaryoları hazırlanırken ilçe bazında sağlık sistemi dayanıklılığının değerlendirilmesi önemlidir.

Bu bağlamda bu araştırma, beklenen İstanbul Depremi senaryosu dikkate alınarak İstanbul’da yer alan 39 ilçenin deprem sonrası sağlık hizmet potansiyellerinin değerlendirilmesi için bir çerçeve oluşturmayı amaçlamıştır ve bu çerçeve şunları içermektedir: i) İstanbul’da yer alan ilçelerin sağlık kapasitesine yönelik teknik etkinliğinin belirlenmesi, ii) İstanbul’da yer alan ilçelerin sağlık hizmet kapasitesine yönelik referans kümelerinin tespit edilmesi, iii) İstanbul ilinin sağlık hizmet kapasitesinin ortalama teknik etkinliğinin belirlenmesi.

Araştırma, sağlık yöneticileri açısından İstanbul’da yer alan ilçelerin olası bir deprem sonrası sağlık kapasite potansiyellerinin

karşılaştırılıp; göreceli olarak yüksek, orta ve düşük potansiyele sahip ilçelerin tespit edilebilmesine teknik destek sağlayacaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu bölüm, araştırmadaki analizlerde kullanılan yöntemin açıklanması, analizlerde kullanılan istatistik programları, etik beyan ve çalışmaya ait sınırlılıklar olmak üzere 4 alt başlıkta değerlendirilmiştir. Araştırmada, Veri Zarflama Analizi (VZA) kullanılmıştır. Araştırma, nicel veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.1. Sınırlılıklar

Bu çalışmanın varsayımlarına göre İstanbul için hazırlanan olası bir deprem senaryosunda;

- Kişi başına düşen hekim sayısının sabit kaldığı kabul edilmiştir.
- Kişi başına düşen hemşire/ebe sayısının sabit kaldığı kabul edilmiştir.
- Mevcut Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), Bilgisayarlı Tomografi (BT) cihazlarının çalışır vaziyette ve eksiksiz kullanılabileceği varsayılmıştır.
- Ambulansların çalışır vaziyette ve eksiksiz kullanılabileceği varsayılmıştır.
- Depremi gece ve 7,5 şiddetinde yaşandığı varsayılmıştır.
- Sağlık hizmet ihtiyacı, senaryolarda hesaplanan ağır-orta ve hafif yaralı sayıları ile sınırlıdır.
- Sağlık kapasitesi değerlendirmesinde hesaplanan çıktı değişkenlerine ilçelerin kendi sınırları içinde sahip olduğu varsayılmıştır.
- Acil müdahalede ilk saatler ve günler önemli olduğundan sağlık hizmet kapasitesi değerlendirmesinde süre 3 gün üzerinden ele alınmıştır.

- Halk sağlığı açısından ihtiyaç duyulabilecek su sanitasyonu, bulaşıcı hastalıklar vb. değerlendirmeye alınmamıştır.
- Psikolojik destek ihtiyacı değerlendirilmeye alınmamıştır.

2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki analizlerde 2 analiz programı kullanılmıştır: SPSS Statistics Programı: Tanımlayıcı Analizler; DEAP 2.1 Programı: Veri Zarflama Analizi

2.3. Veri Zarflama Araştırma Modeli

Veri Zarflama Analizi, doğrusal programlama ilkelerine dayanan ve karar verme birimlerinin (KVB) etkinlik ölçümünde kullanıldığı, parametrik olmayan bir analiz tekniğidir (15). VZA Yöntemi'nin sağladığı en büyük avantaj, birden fazla girdi ve çıktı değerini tek bir verimlilik değerine dönüştürerek karar vericilere fayda sağlamasıdır (16). VZA'nın literatürde, 1950'lerden sonra çalışmalarda kullanılmaya başlandığı; bu çalışmaların ise kâr amacı gütmeyen kurumların değerlendirilmesinde ağırlıklı kullanıldığı görülmektedir (17, 18). VZA'nın önemli bir avantajı, etkin olmayan birimlerin etkin olabilmeleri için ulaşmaları gereken hedefleri belirtmesidir (19). VZA Yöntemi'nde iki model kullanılmaktadır: Bunlar, Charnes-Cooper-Rhodes ve Banker-Charnes-Cooper Modeli'dir.

Charnes-Cooper-Rhodes (CCR) Modeli: VZA Yönetimi'nde ilk çalışılan modeldir. CCR Modeli, ölçekte; sabit getiri yaklaşımı ile verimlilik sınırı, başlangıç noktası ile en iyi performans değerlerini kesen düz bir çizgi olarak ele alınır. En iyi performans gösteren en yüksek çıktı/girdi oranına göre belirlenir (16).

Banker-Charnes-Cooper (BCC) Modeli: BCC Modeli, Ölçeğe Göre Değişken Girdi Modeli'ni esas alır. Bu model, CCR Modeli'nin her analize uygun düşmemesi nedeniyle 1984'te Banker, Charnes ve Cooper tarafından geliştirilmiştir. Araştırmacılar modeli, verimlilik sınırını düz bir çizgiden dış bükey gövdeye dönüştüren "dış bükeylik

kısıtlaması" ile genişletmiştir. Bu kısıtlama, her bir bileşik birimin kendi bileşenlerine ait kombinasyonunun olmasını sağlamaktadır. Modelin en önemli özelliği, daha fazla birimin verimli olarak kabul edilmesi ve verimsiz birimlerin uygun emsallerle karşılaştırılabilmesini sağlayıp gerçekçi durumlara daha yakın olabilecek sonuçlar verebilmesidir (20). CCR ve BCC Modellerinde girdi ve çıktı yönelimli modeller kullanılabilmektedir. Girdi Yönelimli Model: Girdi Yönelimli Model, verimsiz bir karar verme biriminin kendi ile aynı çıktı değerine sahip hayalî bir karar verme birimi ile karşılaştırılmasına dayanır. Model, etkinliği ölçülen karar birimi ile belirli bir çıktı düzeyine ulaşabilmek için girdilerde ne kadar azaltma yapması gerektiğini ortaya koyar. Modelde, çıktı oranları sabit iken girdilerinin orantılı olarak azaltılması yoluyla bir birim verimli hâle getirilir (16). Çıktı Yönelimli Model: Çıktı Yönelimli Model'de, girdi oranları değişmeden kalırken verimsiz bir birim, çıktıların orantılı artışı yoluyla verimli hâle getirilir (16). Girdi düzeyini sabit tutarak çıktıyı en üst seviyeye çıkarma esasına dayanır.

Veri Zarflama Analizinde belirli sıraya uyularak aşamalar oluşturulur ve bunların analizleri yapılır. Bu aşamalar;

- Karar verme birimlerinin seçilmesi
- Girdi/çıktı değişkenlerinin belirlenmesi
- Verilerin elde edilmesi
- VZA Modeli'nin belirlenmesi ve etkinliğin ölçümü
- Etkinlik değerinin ve sıralamasının belirlenmesi
- Referans grupları ve etkin olmayan karar birimleri için hedef belirlenmesi
- Sonuçların değerlendirilmesidir.

2.3.1. Karar Verme Birimlerinin Seçilmesi

İstanbul ili 39 ilçeden oluşmaktadır. Bu ilçeler; Adalar, Arnavutköy, Ataşehir, Avcılar, Bağcılar, Bahçelievler, Bakırköy, Başakşehir,

Bayrampaşa, Beşiktaş, Beykoz, Beylikdüzü, Beyoğlu, Büyükçekmece, Çatalca, Çekmeköy, Esenler, Esenyurt, Eyüp, Fatih, Gaziosmanpaşa, Güngören, Kadıköy, Kağıthane, Kartal, Küçükçekmece, Maltepe, Pendik, Sancaktepe, Sarıyer, Şile, Silivri, Şişli, Sultanbeyli, Sultangazi, Tuzla, Ümraniye, Üsküdar, Zeytinburnu'dur.

VZA Yöntemi'nde yeterli sayıda KVB ile analizlerin yapılması sonuçların doğruluğu için gereklidir. Literatürde; KVB'lerin sayısının toplamı, girdi ve çıktı sayısının toplamından 2 ya da 3 kat fazla olmalı şeklinde bilgiler yer almaktadır (15). Araştırmanın bu aşaması için bahsedilen koşullar sağlanmaktadır.

2.3.2. Girdi / Çıktı Değişkenlerinin Belirlenmesi

Tablo 1. Değişkenlerin tanımlanması

Değişkenler	Birim	Kaynak	Kısaltmalar
Kullanılabilir Yoğun Bakım Yatak Sayısı	Adet	SİY	Ç1
Kullanılabilir Hastane Yatak Sayısı	Adet	SİY	Ç2
Kullanılabilir Ameliyat Hizmet Sayısı	Adet	SİY	Ç3
Kullanılabilir Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) Hizmet Sayısı	Adet	SİY	Ç4
Kullanılabilir Bilgisayarlı Tomografi (BT) Hizmet Sayısı	Adet	SİY	Ç5
Kullanılabilir Ambulans Hizmet Sayısı	Adet	SİY	Ç6
Kullanılabilir Uzman Hekim Hizmet Sayısı	Adet	SİY	Ç7
Kullanılabilir Pratisyen Hekim Hizmet Sayısı	Adet	SİY	Ç8
Kullanılabilir Hemşire/Ebe Hizmet Sayısı	Adet	SİY	Ç9
İhtiyaç Duyulacak Yoğun Bakım Yatak Sayısı	Adet	İBB	G1
İhtiyaç Duyulacak Hastane Yatak Sayısı	Adet	İBB	G2
İhtiyaç Duyulacak Ameliyat Hizmet Sayısı	Adet	İBB	G3
İhtiyaç Duyulacak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) Hizmet Sayısı	Adet	İBB	G4
İhtiyaç Duyulacak Bilgisayarlı Tomografi (BT) Hizmet Sayısı	Adet	İBB	G5
İhtiyaç Duyulacak Ambulans Hizmet Sayısı	Adet	İBB	G6
İhtiyaç Duyulacak Uzman Hekim Hizmet Sayısı	Adet	İBB	G7
İhtiyaç Duyulacak Pratisyen Hekim Hizmet Sayısı	Adet	İBB	G8
İhtiyaç Duyulacak Hemşire/Ebe Hizmet Sayısı	Adet	İBB	G9

Girdi ve çıktılara ait değişkenlerin VZA'da kullanılabilmesi için aralarındaki ilişkinin belirlenmesi gerekmektedir. Değişkenler arasında 0,80 ve üzerinde korelasyon tespit edilmesi hâlinde yüksek korelasyona neden değişkenlerin çalışma dışında bırakılması

Çıktı değişkenleri için ilçeler düzeyinde kişi başına düşen kullanılabilir sağlık kaynakları [Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Hemşire/Ebe, Uzman Hekim vb.] ağır-hastane tedavisi gereken-hafif yaralıların ihtiyacı olabilecek sağlık hizmetleri dikkate alınarak hesaplanmıştır. Girdi değişkenleri ilçeler düzeyinde hesaplanan ağır-hastane tedavisi gereken-hafif yaralıların ihtiyaç duyacağı sağlık hizmet sayıları hesaplanarak oluşturulmuştur. Veri Zarflama Analizi'nde kullanılan Girdi (G) ve Çıktı (Ç) değişkenlerine ait açıklayıcı bilgiler numaralandırılarak İstanbul Büyükşehir Belediyesi (İBB) ve Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na (SİY) göre Tablo 1'de verilmiştir:

önerilmektedir (21). Bu minvalde araştırmada ele alınan girdi ve çıktılar arasındaki korelasyon değerinin 0,20 ile 0,31 arasında düşük düzeyde olduğu tespit edildiğinden tüm değişkenler analize dâhil edilmiştir (Ek: 1). Böylece ilçelerin etkinlik analizinde 9 girdi ve

9 çıktı olmak üzere toplam 18 değişken kullanılmıştır.

2.3.3. Verilerin Elde Edilmesi

Çalışmada girdiler hesaplanırken İstanbul Büyükşehir Belediyesinin (İBB), İstanbul ili için ilçeler düzeyinde yaptığı “Olası Deprem Kayıp Tahminleri Kitapçığındaki verilerinden faydalanılmıştır (22). Çalışmada, ilçelerde gece yaşanacak olası bir 7,5 şiddetindeki deprem üzerinden tahminî sağlık kaybı ve yaralı sayıları hesaplanmıştır. Yaralı sayıları ağır-hastane tedavisi gereken-hafif yaralılar olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Yaralıların ihtiyaç duyacağı sağlık hizmet sayıları çalışmada ele alınan değişkenler çerçevesince sağlık hizmeti ihtiyacına göre hesaplanmış ve olası bir depremde ihtiyaç duyulacak sağlık hizmet sayıları elde edilip analizlerde girdi değişkenleri olarak tanımlanmıştır. Çıktılar ise ilçe düzeyinde kişi başına düşen kullanılabilir hizmet sayıları sağlık istatistikleri yılığında (kullanılabilir yatak sayıları, ameliyat hizmet sayıları, MR-BT çekim sayıları gibi) alınan veriler üzerinden hesaplanarak analizlere dâhil edilmiştir (23). Bu değişkenlere ait bilgiler Tablo 1’de verilmiştir.

2.3.3.1. Yoğun Bakım Yatak Sayısı (Ç1-G1)

Çalışmada ele alınan dokümana göre İstanbul nüfusu 15.519.267’dir. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı’na göre İstanbul’da yoğun bakım yatak sayısı 9.242’dir. Çalışmada kullanılan kişi başı yoğun bakım yatak sayısı şu şekilde hesaplanmıştır:

Kişi Başı Yoğun Bakım Yatak Sayısı= İstanbul Yoğun Bakım Yatak Sayısı/İstanbul Nüfusu

Kişi Başı Yoğun Bakım Yatak Sayısı= 9242/15.519.267

Kişi Başı Yoğun Bakım Yatak Sayısı= 0,000595518

Kişi başı hesaplanan yoğun bakım yatak sayısı ile ilçeye ait nüfus çarpılarak ilçe başına düşen mevcut yoğun bakım yatak sayısı bulunmuştur. Adalar ilçesi örneğine göre;

İlçe Yoğun Bakım Yatak Sayısı= Kişi başı Yoğun Bakım Yatak Sayısı x İlçe Nüfusu

Adalar İlçesi Yoğun Bakım Yatak Sayısı= 0,000595518 x 15.238

Adalar İlçesi Yoğun Bakım Yatak Sayısı= 9,074/adet

İstanbul için hesaplanan ortalama yoğun bakım yatak sayısı doluluk oranı ile ilçe bazında hesaplanan yoğun bakım yatak sayısı çarpılarak ilçeler bazında kullanılabilir yoğun bakım yatak sayısı bulunmuştur. Adalar ilçesi örneğine göre;

İlçeler Bazında Kullanılabilir Yoğun Bakım Yatak Sayısı= Mevcut Yoğun Bakım Yatak Sayısı-(İstanbul İçin Hesaplanan Ortalama Yoğun Bakım Yatak Sayısı Doluluk Oranı x İlçe Yoğun Bakım Yatak Sayısı)

Adalar İlçesi Kullanılabilir Yoğun Bakım Yatak Sayısı= 9,074-(0,73 x 9,074)

Adalar İlçesi Kullanılabilir Yoğun Bakım Yatak Sayısı= 9,074-6,6243

Adalar İlçesi Kullanılabilir Yoğun Bakım Yatak Sayısı= 2,45/adet

VZA’da kullanılabilir yoğun bakım yatak sayıları Ç1 olarak ele alınmış; toplam ağır yaralı sayısı için de yoğun bakım yatak ihtiyacı G1 olarak belirlenmiştir.

2.3.3.2. Yatak Sayısı (Ç2-G2)

Çalışmada ele alınan dokümana göre İstanbul nüfusu 15.519.267’dir. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı’na göre İstanbul’da yatak sayısı 46.382’dir. Çalışmada kullanılan kişi başı yatak sayısı şu şekilde bulunmuştur:

Kişi Başı Yatak Sayısı= İstanbul Yatak Sayısı/İstanbul Nüfusu

Kişi Başı Yatak Sayısı= 46.382/15519267

Kişi Başı Yatak Sayısı= 0,002989

Kişi başı hesaplanan yatak sayısı ile ilçeye ait nüfus çarpılarak mevcut yatak sayısı bulunmuştur.

İlçe Yatak Sayısı= Kişi Başı Yatak Sayısı x İlçe Nüfusu

Adalar İlçesi Yatak Sayısı= 0,002989 x 15.238

Adalar İlçesi Yatak Sayısı= 45,54/adet

İstanbul için hesaplanan ortalama yatak sayısı doluluk oranı ile ilçe bazında hesaplanan yatak sayısı çarpılarak ilçeler bazında kullanılabilir yatak sayısı bulunmuştur. Adalar ilçesi örneğine göre;

İlçeler Bazında Kullanılabilir Yatak Sayısı= Mevcut Yatak Sayısı-(İstanbul İçin Hesaplanan Ortalama Yatak Sayısı Doluluk Oranı x İlçe Yatak Sayısı)

Adalar İlçesi Kullanılabilir Yatak Sayısı= 45,54-(0,495 x 45,54)

Adalar İlçesi Kullanılabilir Yatak Sayısı= 45,54-22,54

Adalar İlçesi Kullanılabilir Yatak Sayısı= 23,00/adet

VZA'da kullanılabilir yatak sayıları Ç2 olarak ele alınmış; hastane tedavisi gereken toplam yaralı sayısı için de hasta yatağı ihtiyacı G2 olarak belirlenmiştir.

2.3.3.3. Ameliyat Masa Sayısı (Ç3-G3)

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre Türkiye'de Nüfus 83.385.000 olup tüm sektörlerde yer alan ameliyathane masa sayısı 7.756'dır. Çalışmada kullanılan kişi başı ameliyathane masa sayısı şu şekilde hesaplanmıştır.

Kişi Başlı Ameliyathane Masa Sayısı= Ameliyathane Masa Sayısı/Nüfus

Kişi Başlı Ameliyathane Masa Sayısı= 7.756/83.385.000

Kişi Başlı Ameliyathane Masa Sayısı= 0,000093

Kişi başı hesaplanan ameliyathane masa sayısı ile ilçeye ait nüfus çarpılarak mevcut ameliyathane masa sayısı bulunmuştur. Adalar ilçesi örneğine göre;

İlçe Ameliyathane Masa Sayısı= Kişi Başlı Ameliyathane Masa Sayısı x İlçe Nüfusu

Adalar İlçesi Ameliyathane Masa Sayısı= 0,000093 x 15.238

Adalar İlçesi Ameliyathane Masa Sayısı= 1,4171/adet

İlçeler düzeyinde; bir ameliyat masasında 6 saatte 1 ve 3 günlük süre ile yapılabilecek ameliyat sayısı dikkate alınarak gerçekleştirilebilecek ameliyat hizmet sayısı hesaplanmıştır. Bu kapsamda Adalar ilçesinde kişi başına düşen ameliyat masa sayısı ile 17,01 adet ameliyat yapılabileceği hesaplanmış ve Ç3 olarak tanımlanmıştır. G3 bulunurken de ağır ve hastane tedavisi gereken yaralı sayıları toplamı alınarak ihtiyaç duyulacak ameliyat hizmet sayıları hesaplanmıştır.

2.3.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (Ç4-G4)

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre tüm sektörlerde kişi başına düşen manyetik rezonans (MR) cihazı sayısı 1.000.000'da 13,5'tir. Çalışmada kullanılan kişi başı MR cihazı sayısı şu şekilde hesaplanmıştır:

Kişi Başlı MR Cihazı Sayısı= MR Cihazı Sayısı/1.000.000 kişi

Kişi Başlı MR Cihazı Sayısı= 13,5/1.000.000 kişi

Kişi Başlı MR Cihazı Sayısı= 0,0000135

Kişi başı hesaplanan MR cihazı sayısı ile ilçeye ait nüfus çarpılarak mevcut MR cihazı sayısı bulunmuştur. Adalar ilçesi örneğine göre;

İlçe MR Cihazı Sayısı= Kişi Başlı MR Cihazı Sayısı x İlçe Nüfusu

Adalar İlçesi MR Cihazı Sayısı= 0,0000135 x 15238

Adalar İlçesi MR Cihazı Sayısı= 0,2057/adet

İlçeler düzeyinde; bir MR cihazı ile 24 saatte 15 dakikada bir, 1 çekim yapılabileceği dikkate alınarak gerçekleştirilebilecek MR çekim sayısı hesaplanmıştır. Bu kapsamda Adalar ilçesinde kişi başına düşen MR cihazı sayısı ile 3 günde 59,24/adet MR çekilebileceği hesaplanmış ve Ç4 olarak tanımlanmıştır. G4 bulunurken ağır ve hastane

tedavisi gereken yaralı sayıları toplamı alınarak MR hizmet sayıları hesaplanmıştır.

2.3.3.5. Bilgisayarlı Tomografi (Ç5-G5)

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre İstanbul'da tüm sektörlerde kişi başına düşen bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı sayısı 1.000.000'da 17,3'tür. Çalışmada kullanılan kişi başı BT cihazı sayısı şu şekilde hesaplanmıştır:

Kişi Başı BT Cihazı Sayısı= BT Cihazı Sayısı/1.000.000 kişi

Kişi Başı BT Cihazı Sayısı= 17,3/1.000.000 kişi

Kişi Başı BT Cihazı Sayısı= 0,0000173

Kişi başı hesaplanan BT cihazı sayısı ile ilçeye ait nüfus çarpılarak mevcut BT cihazı sayısı bulunmuştur. Adalar ilçesi örneğine göre;

İlçe BT Cihazı Sayısı= Kişi Başı BT Cihazı Sayısı x İlçe Nüfusu

Adalar İlçesi BT Cihazı Sayısı= 0,0000173 x 15.238

Adalar İlçesi BT Cihazı Sayısı= 0,2636/adet

İlçeler düzeyinde; bir BT cihazı ile 24 saatte 15 dakikada bir, 1 çekim yapılabileceği dikkate alınarak gerçekleştirilebilecek BT çekim sayısı hesaplanmıştır. Bu kapsamda Adalar ilçesinde kişi başına düşen BT cihazı sayısı ile 3 günde 75,92/adet BT çekilebileceği hesaplanmış ve Ç5 olarak tanımlanmıştır. G5 bulunurken ağır ve hastane tedavisi gereken yaralı sayıları toplamı alınarak BT hizmet sayıları hesaplanmıştır.

2.3.3.6. Acil Yardım Ambulans Sayısı (Ç6-G6)

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre İstanbul'da her 30.024 kişiye 1 ambulans düşmektedir. Adalar ilçesi örneğine göre kişi başına düşen acil yardım ambulansı (AYA) şu şekilde hesaplanmıştır:

Adalar İlçesi Kişi Başı AYA Sayısı= İlçe Nüfusu/Acil Yardım Ambulansı Başına Düşen Nüfus

Adalar İlçesi Kişi Başı AYA Sayısı= 15.238/30.024

Adalar İlçesi Kişi Başı AYA Sayısı= 0,5075 adet

İlçeler düzeyinde; bir ambulans ile 24 saatte 60 dakikada 1 hastaya hizmet sunulabileceği dikkate alınarak gerçekleştirilebilecek ambulans hizmet sayısı hesaplanmıştır. Bu kapsamda, Adalar ilçesinde kişi başına düşen ambulans sayısı ile 3 günde 36,54/adet ambulans hizmeti verilebileceği hesaplanmış ve Ç6 olarak tanımlanmıştır. G6 hesaplanırken ağır ve hastane tedavisi gereken yaralı sayıları toplamı alınarak ambulans hizmet sayıları bulunmuştur.

2.3.3.7. Uzman Hekim Sayısı (Ç7-G7)

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre uzman hekim sayısı (UHS) her 100.000 kişide 141 hekimdir. İstanbul'da kişi başına 0,00141 uzman hekim düşmektedir. Adalar ilçesi örneğine göre UHS şu şekilde hesaplanmıştır:

Adalar İlçesi UHS= İlçe Nüfusu x Kişi Başı UHS

Adalar İlçesi UHS= 15.238 x 0,00141

Adalar İlçesi UHS= 21,48 UHS

Kullanılabilir uzman hekim sayısı için sağlık kuruluşlarındaki yoğun bakım yatak doluluk oranı olan 0,73 ile hastane yatak doluluk oranı 0,49 toplanıp 2'ye bölündüğünde elde edilen 0,61 değeri 1'den çıkarılmış (0,39) ve Adalar ilçesindeki toplam uzman hekim sayısı 8,37 olarak hesaplanmıştır. 12 saatlik arayla 2 shift (vardiya) üzerinden ve hekim başına 5 yaralı takibi olacak şekilde kullanılabilir uzman hekim hizmet sayısı hesaplanarak analizlerde Ç7 olarak tanımlanmıştır. G7 hesaplanırken ağır ve hastane tedavisi gereken yaralı sayıları toplamı alınıp 5 yaralıya 1 hekim ihtiyacı çerçevesince yaralı toplamı 5'e bölünmüştür. 12 saatlik bakım üzerinden bir günlük bakım ihtiyacına 2 hekim gerekeceği için sonuç 2 ile

çarpılarak uzman hekim ihtiyacı belirlenmiştir.

2.3.3.8. Pratisyen Hekim Sayısı (Ç8-G8)

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre İstanbul'da pratisyen hekim sayısı (PHS) her 100.000 kişide 53 hekimdir. Kişi başına 0,00053 pratisyen hekim düşmektedir. Adalar ilçesi örneğine göre PHS şu şekilde hesaplanmıştır:

Adalar İlçesi PHS= İlçe Nüfusu x Kişi Başı PHS

Adalar İlçesi PHS= 15.238 x 0,00053

Adalar İlçesi PHS= 8,076 PHS

Kullanılabilir pratisyen hekim sayısı için sağlık kuruluşlarındaki yoğun bakım yatak doluluk oranı olan 0,73 ile hastane yatak doluluk oranı 0,49 toplanıp 2'ye bölündüğünde elde edilen 0,61 değeri, 1'den çıkarılmış (0,39) ve acil durumda hizmet verebilecek pratisyen hekim sayısı tespit edilmiştir. Adalar ilçesindeki toplam pratisyen hekim sayısı 3,14/adet olarak bulunup 12 saatlik arayla 2 shift üzerinden ve hekim başına 10 yaralı takibi olacak şekilde kullanılabilir pratisyen hekim hizmet sayısı hesaplanarak analizlerde Ç8 olarak tanımlanmıştır. G8 hesaplanırken ağır, hastane tedavisi gereken ve hafif yaralı sayıları toplamı alınıp 10 yaralıya 1 hekim ihtiyacı çerçevesince yaralı toplamı 10'a bölünmüştür. 12 saatlik bakım üzerinden bir günlük bakım ihtiyacına 2 hekim gerekeceği için sonuç 2 ile çarpılarak pratisyen hekim ihtiyacı belirlenmiştir.

2.3.3.9. Hemşire/Ebe Sayısı (Ç9-G9)

Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre İstanbul'da hemşire/ebe sayısı (HES) her 100.000 kişide 314'tür. Kişi başına 0,00314 hemşire/ebe düşmektedir. Adalar ilçesi örneğine göre HES şu şekilde hesaplanmıştır:

Adalar İlçesi HES= İlçe Nüfusu x Kişi Başı HES

Adalar İlçesi HES= 15.238 x 0,00314

Adalar İlçesi HES= 47,84 HES

Bu hesaplamaların yanında dikkate alınan bir diğer konu da acil hizmete tahsis edilebilecek personel sayısının hesaplanması sorunu olmaktadır. Sağlık kuruluşlarındaki yoğun bakım yatak doluluk oranı olan 0,73 ile hastane yatak doluluk oranı 0,49 toplanıp 2'ye bölündüğünde elde edilen 0,61 değeri, 1'den çıkarılmış (0,39) ve acil durumda hizmet verebilecek hemşire/ebe sayısı tespit edilmiştir. Adalar ilçesindeki 1 hemşire/ebe 12 saatlik mesai ile 5 hasta bakımı verilmesi durumunda toplam hemşire/ebe hizmet sayısı 46,65/adet olarak hesaplanmış ve analizlerde Ç9 olarak tanımlanmıştır. G9 hesaplanırken ağır, hastane tedavisi gereken ve hafif yaralı sayıları toplamı alınıp 5 yaralıya 1 hemşire/ebe ihtiyacı çerçevesince yaralı toplamı 5'e bölünmüştür. 12 saatlik bakım üzerinden bir günlük bakım ihtiyacına 2 hemşire/ebe bakımı gerekeceği için sonuç 2 ile çarpılarak hemşire/ebe hizmet ihtiyacı belirlenmiştir.

2.3.4. VZA Modeli'nin Belirlenmesi ve Etkinliğin Ölçümü

VZA'da; Girdi veya Çıktı Yönlü Modellerin seçiminde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, kontrol gücünün hangi yönde olduğudur. Girdi Yönelimli Modellerin amacı, çıktı değerini sabitlemek şartıyla girdi miktarını azaltmaya çalışırken; Çıktı Yönelimli Modellerin amacı, mevcut girdi seviyesini aşmadan çıktı miktarını artırmaya çalışmaktır. Sağlık hizmetleri, kendine has doğası gereği çıktılar üzerinde kontrol gücüne sahip değildir, dolayısıyla literatürde sağlık alanında yapılan çalışmalar daha çok Girdi Yönelimli Modeller üzerinde durmaktadır (24). Ancak bu araştırma, yaşanacak olağanüstü bir durumda tahmini yaralı sayıları üzerinden ihtiyaç duyulacak sağlık hizmeti kapasitesini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı sabit girdi düzeyi ile mevcut çıktıyı değerlendirmektir. Ayrıca çalışma ile ilçelerin sağlık kapasitelerinin teknik ve ölçek etkinliğinin ölçülmesi hedeflenmiştir. Bu kapsamda çalışmada, ilçelerin sağlık kapasitesi açısından toplam etkinlik değerini ortaya koymak için CCR Girdi ve Çıktı Yönelimli Modeller ile yine sağlık kapasitesi açısından etkin olamayan ilçelerin etkin

olamama nedenlerinin teknik ya da ölçek etkinliğinden mi kaynaklandığını belirlemek amacıyla BCC Girdi ve Çıktı Yönelimli Modeller kullanılarak ilçelerin teknik etkinlik ve ölçek etkinlik değerleri araştırılmıştır.

2.3.5. Etkinlik Değerinin ve Sıralamasının Belirlenmesi

İlçeler için VZA ile yapılan etkinlik analizi sonuçlarında etkinlik değerleri 0 ve 1 arasında değerlendirilmiştir. Etkinlik değeri 1'e eşit olan ilçeler etkin olarak tanımlanırken; etkinlik değeri 1'den küçük olan ilçeler göreceli olarak etkisiz kabul edilmiştir.

2.3.6. Referans Grupları ve Etkin Olmayan Karar Birimleri İçin Hedef Belirlenmesi

Analiz sonuçlarında her ilçe için etkinlik skorunun yanında referans gösterilen ilçe bilgilerine yer verilmiştir. Yine etkin olmayan karar birimlerini etkin hale getirmek için BCC ve CCR Modellerinden elde edilen girdi-çıkıtı atık değerlerini yorumlanmıştır. Literatürde bu atık değerler yorumlanırken CCR Modeli'nde hedeflenen değeri yorumlamak yerine referans kümesinden en yüksek ağırlık değerine sahip etkin birimin seçilmesi önerilirken BCC Modeli'nde ağırlık katsayıları oranında hedef değerlerin belirlenmesi önerilmektedir (25). Bu çalışmada, ilçelerin etkinlik değerlerinin ve ortalamalarının hesaplanması girdi-çıkıtı değişkenleri ile yapıldığından, mevcut değerler ile hedeflenen değerler arasındaki fark alınarak etkin olmayan ilçeler için değerler yorumlanmıştır.

2.3.7. Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmanın bütün aşamaları için Girdi ve Çıktı Yönelimli CCR ve BCC Modeli kullanılmış, DEAP 2.1 yazılımı ile etkinlik analizleri gerçekleştirilmiştir.

3. Bulgular

Bu başlık altında VZA Modeli'ne ait bulgulara yer verilmiştir. VZA kapsamında Girdi ve Çıktı Yönlü CCR ve BCC Modelleri kullanılarak çalışma yapılmıştır. Tablo 2'ye göre BCC Çıktı Yönlü Model'e göre ilçelerin ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerini karşılamada ortalama teknik etkinlik değeri 0,594'tür. İlçeler düzeyinde etkinlik değerlerine göre analize dâhil edilen 39 ilçeden 5'i, BCC Çıktı Yönlü Model'e göre etkin durumdadır. Bu ilçeler Arnavutköy, Çekmeköy, Esenyurt, Şile ve Ümraniye'dir. Etkin durumda olan Ümraniye, etkin durumda bulunmayan ilçeler aracılığıyla 30, Esenyurt 25, Çekmeköy ise 9 defa referans gösterilmiştir. Ayrıca Arnavutköy ve Şile, etkin bulunmalarına rağmen hiçbir ilçeye referans ilçe olarak gösterilmemiştir. Bu sonuca göre etkin olmayan ilçelerin, kendilerine referans gösterilen ilçeleri referans alması önerilir. Şöyle ki Beylikdüzü'nün 0,435 etkinlik skoru değeri ile etkin olmadığı anlaşılmaktadır. Etkin hâle gelmesi için Esenyurt ilçesini %43,8; Ümraniye ilçesini %56,2 oranında örnek olarak verilerini güncelleyebilir.

Tablo 2. İlçeler İçin BCC Çıktı Yönlü Model Sonuçları

Sıra No	İlçeler	Teknik Etkinlik	Referans Kümesindeki İlçeler	Referans Alınma Sıklığı	Ölçek Etkinliği*
1	Adalar	0,028	37(0,626); 16(0,374)	0	0,184 (d)
2	Arnavutköy	1	2(1,000)	0	1,000 (-)
3	Ataşehir	0,595	18(0,020); 37(0,980)	0	0,207 (d)
4	Avcılar	0,552	37(0,578); 18(0,422)	0	0,054 (d)
5	Bağcılar	0,784	18(1,000)	0	0,026 (d)
6	Bahçelievler	0,641	18(1,000)	0	0,020 (d)
7	Bakırköy	0,249	18(0,887); 37(0,113)	0	0,030 (d)
8	Başakşehir	0,648	18(0,004); 37(0,996)	0	0,225 (d)
9	Bayrampaşa	0,338	18(0,422); 37(0,578)	0	0,046 (d)
10	Beşiktaş	0,477	16(0,733); 37(0,267)	0	0,360 (d)

11	Beykoz	0,600	16(0,663); 37(0,337)	0	0,338 (d)
12	Beylikdüzü	0,435	18(0,438); 37(0,562)	0	0,051 (d)
13	Beyoğlu	0,320	37(0,881); 18(0,119)	0	0,095 (d)
14	Büyükçekmece	0,333	18(0,234); 37(0,766)	0	0,080 (d)
15	Çatalca	0,089	37(0,460); 18(0,540)	0	0,042 (d)
16	Çekmeköy	1	16(1,000)	9	1,000 (-)
17	Esenler	0,535	18(0,538); 37(0,462)	0	0,043 (d)
18	Esenyurt	1	18(1,000)	25	0,030 (d)
19	Eyüp	0,547	37(0,905); 18(0,095)	0	0,116 (d)
20	Fatih	0,464	18(1,000)	0	0,006 (d)
21	Gaziosmanpaşa	0,680	18(0,055); 37(0,945)	0	0,145 (d)
22	Güngören	0,339	18(0,628); 37(0,372)	0	0,008 (d)
23	Kadıköy	0,660	18(0,109); 37(0,891)	0	0,121 (d)
24	Kâğıthane	0,656	16(0,059); 37(0,941)	0	0,230 (d)
25	Kartal	0,644	18(0,105); 37(0,895)	0	0,126 (d)
26	Küçükçekmece	0,831	18(1,000)	0	0,019 (d)
27	Maltepe	0,689	37(0,833); 18(0,167)	0	0,094 (d)
28	Pendik	0,951	37(0,840); 18(0,160)	0	0,102 (d)
29	Sancaktepe	0,695	37(0,816); 16(0,184)	0	0,284 (d)
30	Sarıyer	0,751	37(0,445); 16(0,555)	0	0,300 (d)
31	Şile	1	31(1,000)	0	1,000 (-)
32	Silivri	0,302	37(0,846); 16(0,154)	0	0,273 (d)
33	Şişli	0,564	37(0,521); 16(0,479)	0	0,272 (d)
34	Sultanbeyli	0,471	37(0,984); 18(0,016)	0	0,227 (d)
35	Sultangazi	0,863	37(0,798); 16(0,202)	0	0,273 (d)
36	Tuzla	0,353	37(0,799); 18(0,201)	0	0,079 (d)
37	Ümraniye	1	37(1,000)	30	0,307 (d)
38	Üsküdar	0,745	18(0,037); 37(0,963)	0	0,201 (d)
39	Zeytinburnu	0,347	37(0,439); 18(0,561)	0	0,041 (d)

*(i): increasing-artan getiri; (d): decreasing-azalan getiri; (-): sabit getiri

Kaynak: Yazarlar tarafından hazırlanmıştır.

BCC Girdi Yönlü Model'e göre ilçelerin ortalama teknik etkinlik değeri 0,334'tür. Tablo 3'e bakıldığında analize dâhil edilen 39 ilçeden 5'i, BCC Girdi Yönlü Model'e göre etkin durumdadır. Bu ilçeler Arnavutköy, Çekmeköy, Esenyurt, Şile ve Ümraniye'dir. Etkin durumda olan Çekmeköy, etkin durumda bulunmayan ilçeler aracılığıyla 30, Ümraniye 26, Şile 8, Esenyurt ise 3 defa referans gösterilmiştir. Ayrıca Arnavutköy,

etkin bulunmasına rağmen hiçbir ilçeye referans ilçe olarak gösterilmemiştir. Bu sonuca göre etkin olmayan ilçelerin, kendilerine referans gösterilen ilçeleri referans alması önerilir. Şöyle ki Küçükçekmece'nin 0,291 etkinlik skoru değeri ile etkin olmadığı anlaşılmaktadır. Etkin hâle gelmesi için Esenyurt ilçesini %33,9; Ümraniye ilçesini %66,1 oranında örnek olarak verilerini güncelleyebilir.

Tablo 3. İlçeler İçin BCC Girdi Yönlü Model Sonuçları

Sıra No	İlçeler	Teknik Etkinlik	Referans Kümesindeki İlçeler	Referans Sıklığı	Alınma Ölçek Etkinliği*
1	Adalar	0,016	31(1,000)	0	0,318 (i)
2	Arnavutköy	1	2(1,000)	0	1,000 (-)
3	Ataşehir	0,381	16(0,639); 37(0,361)	0	0,323 (d)
4	Avcılar	0,108	16(0,585);37(0,415)	0	0,276 (d)
5	Bağcılar	0,224	18(0,154); 37(0,846)	0	0,091 (d)
6	Bahçelievler	0,062	16(0,221); 37(0,779)	0	0,204 (d)

7	Bakırköy	0,014	31(0,154); 16(0,846)	0	0,537 (d)
8	Başakşehir	0,497	37(0,440); 16(0,560)	0	0,294 (d)
9	Bayrampaşa	0,035	37(0,024); 16(0,976)	0	0,450 (d)
10	Beşiktaş	0,234	16(0,641); 31(0,359)	0	0,732 (d)
11	Beykoz	0,288	16(0,932); 31(0,068)	0	0,703 (d)
12	Beylikdüzü	0,067	37(0,198); 16(0,802)	0	0,329 (d)
13	Beyoğlu	0,058	16(0,865); 31(0,135)	0	0,520 (d)
14	Büyükkçekmece	0,044	16(0,957); 31(0,043)	0	0,605 (d)
15	Çatalca	0,004	16(0,162); 31(0,838)	0	0,923 (-)
16	Çekmeköy	1	16(1,000)	30	1,000 (-)
17	Esenler	0,093	37(0,418); 16(0,582)	0	0,247 (d)
18	Esenyurt	1	18(1,000)	3	0,030 (d)
19	Eyüp	0,225	37(0,306); 16(0,694)	0	0,281 (d)
20	Fatih	0,016	37(0,401); 16(0,599)	0	0,181 (d)
21	Gaziosmanpaşa	0,399	37(0,511); 16(0,489)	0	0,248 (d)
22	Güngören	0,03	16(0,944); 37(0,056)	0	0,431 (d)
23	Kadıköy	0,298	16(0,507); 37(0,493)	0	0,268 (d)
24	Kâğıthane	0,516	16(0,588); 37(0,412)	0	0,292 (d)
25	Kartal	0,29	16(0,535); 37(0,465)	0	0,278 (d)
26	Küçükçekmece	0,291	18(0,339); 37(0,661)	0	0,055 (d)
27	Maltepe	0,265	16(0,437); 37(0,563)	0	0,245 (d)
28	Pendik	0,438	18(0,009); 37(0,991)	0	0,222 (d)
29	Sancaktepe	0,556	16(0,614); 37(0,386)	0	0,355 (d)
30	Sarıyer	0,567	16(0,813); 37(0,187)	0	0,397 (d)
31	Şile	1	31(1,000)	8	1,000 (-)
32	Silivri	0,105	31(0,312); 16(0,688)	0	0,783 (d)
33	Şişli	0,276	37(0,035); 16(0,965)	0	0,555 (d)
34	Sultanbeyli	0,24	37(0,161); 16(0,839)	0	0,446 (d)
35	Sultangazi	0,798	37(0,606); 16(0,394)	0	0,295 (d)
36	Tuzla	0,053	37(0,007); 16(0,993)	0	0,532 (d)
37	Ümraniye	1	37(1,000)	26	0,307 (d)
38	Üsküdar	0,508	37(0,606); 16(0,394)	0	0,290 (d)
39	Zeytinburnu	0,034	37(0,066); 16(0,934)	0	0,416 (d)

*(i): increasing-artan getiri; (d): decreasing-azalan getiri; (-): sabit getiri

Kaynak: Yazarlar tarafından hazırlanmıştır.

CCR Çıktı Yönlü Model'e göre ilçelerin ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerini karşılama ortalama teknik etkinlik değeri 0,155'tir. Tablo 4'e bakıldığında analize dâhil edilen 39 ilçeden 3'ü, CCR Çıktı Yönlü Model'e göre etkin durumdadır. Bu ilçeler Arnavutköy, Çekmeköy ve Şile'dir. Etkin durumda olan Çekmeköy ve Esenyurt etkin durumda bulunmayan ilçeler aracılığıyla 36 defa referans gösterilmiştir. Ayrıca

Arnavutköy, etkin bulunmasına rağmen hiçbir ilçeye referans ilçe olarak gösterilmemiştir. Bu sonuca göre etkin olmayan ilçelerin, kendilerine referans gösterilen ilçeleri referans alması önerilir. Şöyle ki Beykoz ilçesinin 0,203 etkinlik skoru değeri ile etkin olmadığı anlaşılmaktadır. Etkin hâle gelmesi için Şile ilçesini 13,25 kat; Çekmeköy ilçesini 2,75 kat örnek olarak verilerini güncelleyebilir.

Tablo 4. İlçeler İçin CCR Çıktı Yönlü Model Sonuçları

Sıra No	İlçeler	Teknik Etkinlik	Referans Kümesindeki İlçeler	Referans Alınma Frekansı
1	Adalar	0,005	31(58,083); 16(2,917)	0
2	Arnavutköy	1	2(1,000)	0
3	Ataşehir	0,123	31(39,542); 16(7,458)	0
4	Avclar	0,03	31(212,083); 6(26,917)	0
5	Bağcılar	0,02	31(598,583); 6(53,417)	0
6	Bahçelievler	0,013	31(809,458); 6(69,542)	0
7	Bakırköy	0,007	31(539,458); 16(41,542)	0
8	Başakşehir	0,146	31(38,542); 16(6,458)	0
9	Bayrampaşa	0,016	31(318,625);16(21,375)	0
10	Beşiktaş	0,172	31(11,625); 16(2,375)	0
11	Beykoz	0,203	31(13,250); 16(2,750)	0
12	Beylikdüzü	0,022	31(250,958); 6(25,042)	0
13	Beyoğlu	0,03	31(140,417); 16(9,583)	0
14	Büyükkçekmece	0,026	31(137,125); 6(16,875)	0
15	Çatalca	0,004	31(263,458); 16(37,542)	0
16	Çekmeköy	1	16(1,000)	36
17	Esenler	0,023	31(323,583); 6(28,417)	0
18	Esenyurt	0,03	31(492,500); 16(50,500)	0
19	Eyüp	0,063	31(100,292); 16(9,708)	0
20	Fatih	0,003	31(3398,292); 16(97,708)	0
21	Gaziosmanpaşa	0,099	16(8,208); 31(74,792)	0
22	Güngören	0,013	31(383,33); 16(31,667)	0
23	Kadıköy	0,08	31(81,708); 16(11,292)	0
24	Kâğıthane	0,151	31(38,167); 16(5,833)	0
25	Kartal	0,081	31(75,708); 16(11,292)	0
26	Küçükçekmece	0,016	31(860,083); 16(64,917)	0
27	Maltepe	0,065	31(116,458); 16(13,542)	0
28	Pendik	0,097	31(85,417); 16(15,583)	0
29	Sancaktepe	0,197	31(18,208); 16(5,792)	0
30	Sarıyer	0,225	31(17,667); 16(3,333)	0
31	Şile	1	31(1,000)	36
32	Silivri	0,082	31(21,125); 16(5,875)	0
33	Şişli	0,153	31(23,417); 16(3,583)	0
34	Sultanbeyli	0,107	31(30,458); 16(7,542)	0
35	Sultangazi	0,235	31(21,458); 16(5,542)	0
36	Tuzla	0,028	31(154,875); 16(14,125)	0
37	Ümraniye	0,307	31(9,625); 16(7,375)	0
38	Üsküdar	0,15	31(33,292); 16(8,708)	0
39	Zeytinburnu	0,014	31(345,042); 16(28,958)	0

Kaynak: Yazarlar tarafından hazırlanmıştır.

CCR Girdi Yönlü Model'e göre ilçelerin ortalama teknik etkinlik değeri 0,155'dir. Tablo 5'e bakıldığında analize dâhil edilen 39 ilçeden 3'ü CCR Girdi Yönlü Model'e göre etkin durumdadır. Bu ilçeler Arnavutköy, Çekmeköy ve Şile'dir. Etkin durumda olan Çekmeköy ve Şile, etkin durumda bulunmayan ilçeler aracılığıyla 36 defa

referans gösterilmiştir. Ayrıca Arnavutköy, etkin bulunmasına rağmen hiçbir ilçeye referans ilçe olarak gösterilmemiştir. Bu sonuca göre etkin olmayan ilçelerin, kendilerine referans gösterilen ilçeleri referans alması önerilir. Şöyle ki Fatih ilçesinin 0,003 etkinlik skoru değeri ile etkin olmadığı anlaşılmaktadır. Etkin hâle gelmesi için Şile

ilçesini 9,8 kat; Çekmeköy ilçesini ise %28,2 oranında örnek alarak verilerini güncelleyebilir. Ayrıca CCR Girdi ve Çıktı Modellerine ait karar verme birimleri aynı, referans kümeleri farklıdır.

Tablo 5. İlçeler İçin CCR Girdi Yönlü Model Sonuçları

Sıra No	İlçeler	Teknik Etkinlik	Referans Kümesindeki İlçeler	Referans Alınma Frekansı
1	Adalar	0,005	31(0,304); 16(0,015)	0
2	Arnavutköy	1	2(1,000)	0
3	Ataşehir	0,123	31(4,862); 16(0,917)	0
4	Avcılar	0,03	31(6,312); 16(0,801)	0
5	Bağcılar	0,02	31(12,199); 16(1,089)	0
6	Bahçelievler	0,013	31(10,141); 16(0,871)	0
7	Bakırköy	0,007	31(3,974); 16(0,306)	0
8	Başakşehir	0,146	31(5,626); 16(0,943)	0
9	Bayrampaşa	0,016	31(4,972); 16(0,334)	0
10	Beşiktaş	0,172	31(1,995); 16(0,408)	0
11	Beykoz	0,203	31(2,687); 16(0,558)	0
12	Beylikdüzü	0,022	31(5,539); 16(0,553)	0
13	Beyoğlu	0,03	31(4,253); 16(0,290)	0
14	Büyükkçekmece	0,026	31(3,361); 16(0,447)	0
15	Çatalca	0,004	31(0,990); 16(0,141)	0
16	Çekmeköy	1	16(1,000)	36
17	Esenler	0,023	31(7,414); 16(0,651)	0
18	Esenyurt	0,03	31(14,767); 16(1,514)	0
19	Eyüp	0,063	31(6,342); 16(0,614)	0
20	Fatih	0,003	31(9,822); 16(0,282)	0
21	Gaziosmanpaşa	0,099	31(7,394); 16(0,812)	0
22	Güngören	0,013	31(4,920); 16(0,406)	0
23	Kadıköy	0,08	31(6,531); 16(0,903)	0
24	Kâğıthane	0,151	31(5,746); 16(0,878)	0
25	Kartal	0,081	31(6,122); 16(0,913)	0
26	Küçükçekmece	0,016	31(13,790); 16(1,041)	0
27	Maltepe	0,065	31(7,545); 16(0,877)	0
28	Pendik	0,097	31(8,300); 16(1,514)	0
29	Sancaktepe	0,197	31(3,590); 16(1,142)	0
30	Sarıyer	0,225	31(3,974); 16(0,750)	0
31	Şile	1	31(1,000)	36
32	Silivri	0,082	31(1,743); 16(0,485)	0
33	Şişli	0,153	31(3,588); 16(0,549)	0
34	Sultanbeyli	0,107	31(3,263); 16(0,808)	0
35	Sultangazi	0,235	31(5,053); 16(1,305)	0
36	Tuzla	0,028	31(4,336); 16(0,395)	0
37	Ümraniye	0,307	31(2,959); 16(2,267)	0
38	Üsküdar	0,15	31(4,986); 16(1,304)	0
39	Zeytinburnu	0,014	31(4,916); 16(0,413)	0

Kaynak: Yazarlar tarafından hazırlanmıştır.

4. Tartışma ve Sonuç

Depremler, Türkiye’de sıklıkla meydana gelmekte ve çevresel zararlarla beraber büyük sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Nitekim yakın zamanda yaşanan ve 11 ili etkileyen Maraş Depremi ile bölgede sağlık altyapısı ve tıbbi hizmet sistemi ciddi şekilde tahrip olmuş ve bu durum, afetzedelerin sağlık hizmetlerine zamanında erişimini engellemiştir. 2010 Şili Depremi’nde sağlık hizmetlerinin ana sunucularından olan hastane fonksiyonları da büyük ölçüde kesintiye uğramıştır (26). Lin ve diğ. (2021), deprem kaynaklı sağlık hizmet ihtiyacını değerlendirdikleri çalışmalarında, hastanelerde herhangi bir acil durum müdahale önlemi uygulanmadığında, hasta artışı karşısında hizmet sunumunda yetersizlik yaşanabileceği ve sağlık sistemlerinin dayanıklılığı artırmak için hazırlık planlamasının yapılması gerektiğini önermişlerdir (27). Literatürde Rodriguez-Llanes ve ark. (2018), Wenchuan depremlerinde meydana gelen yaralanmalar nedeniyle gerçekleşen sağlıklı yaşam yılı kayıpları (Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılı cinsinden) ile cerrahi prosedürler arasındaki ilişkiyi analiz ettikleri araştırmalarında, araştırma örneklemine ait deprem cerrahi yaralanma yükünün 10.397 Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılı (hasta başına ortalama 5,6 yıl) olduğunu ve etkin bir cerrahi prosedürle bu kayıpların %42’sinin önlenebileceğini hesaplamışlardır. Ayrıca ekonomik anlamda bu kayıpların 36,1 milyon ABD dolarına tekabül ettiği ve bu miktar içinde 15,2 milyon ABD dolarının cerrahi işlemlerle etkin bir şekilde önlenebileceğini belirtmişlerdir (28). Bu araştırma sonuçlarına göre deprem nedeniyle meydana gelen sağlık ihtiyaçlarının kısa sürede etkin yönetiminin sağlanmasının orta ve uzun vade de ekonomi üzerinde gelişebilecek ekonomik yükü azaltması bakımından da önemlidir. Bu minvalde afet durumlarında sağlık hizmetine ihtiyaç duyan afetzedeler için acil durum tesis konumlarının iyi planlanması literatürde önerilmektedir (29). Örneğin sağlık risk indekslerinin geliştirilmesi gibi uygulamaların, basit ve hızlı bir afet değerlendirmesine olanak sağlayacağı için depremlerden kaynaklanan tehlikelerin

azaltılmasında önemli olduğu kabul edilmektedir (30).

Bu araştırma, beklenen İstanbul Depremi senaryosu dikkate alınarak İstanbul’da 39 ilçenin deprem sonrası sağlık sistemi dayanıklılığının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Olası bir depremde, sağlık hizmetleri bakımından etkin olamayacak İstanbul ilindeki ilçelerin belirlenmesi, en uygun tıbbi tedavinin en çok ihtiyaç duyulan mekânlara hızla ulaşmasını sağlaması açısından önemlidir. Araştırma VZA yöntemi kullanılarak ilçelerin olası bir deprem durumunda ihtiyaç duyulacak sağlık hizmetleri ile mevcut kullanılabilir sağlık hizmet kapasitesinin teknik etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre İstanbul’da ilçelerin sağlık hizmetleri kapasitesinde BCC girdi-çıkıttı odaklı modellerde %12,8’i (5 ilçe); CCR girdi-çıkıttı odaklı modellerde ise %7,6’sı (3 ilçe) tam etkin bulunmuştur. Etkinlik değerlendirmelerinde rastgele seçilmiş bir Çıkıttı Yönlü BCC Modeli etkinlik değeri ve Çıkıttı Yönlü CCR Modeli etkinlik değeri olmak üzere BCC > CCR kısıtı, tüm durumlar için geçerli kabul edilmektedir. Bu durum, BCC Modeli’ndeki konveks üretim imkânları kümesinin, CCR Modeli’ndeki üretim imkânları kümesinin bir alt kümesi olmasından kaynaklanmaktadır (31). Yani CCR çıkıttı yönlü bir modeldeki etkin bir karar verme birimi, mutlaka BCC Çıkıttı Yönlü Model’de de etkin bulunacaktır. Örneğin CCR Çıkıttı Yönlü Model’e göre etkinlik değeri 0,307 ile etkin olmayan Ümraniye ilçesi, BCC Çıkıttı Yönlü Model’de 1 değeri ile etkin olarak tespit edilmiş ve bu durum yukarıda bahsedilen durumu karşılayan bir örnek olarak araştırmadan elde edilen sonuçların geçerliliğini teyit etmektedir. Etkin bulunmayan ilçelerde etkinliğin artırılması için analiz sonuçlarının verildiği tablolarda referans ilçeleri ne oranda örnek alabileceklerini gösteren örneklere tabloların açıklamasında yer verilmiştir. Ayrıca bu araştırmada, ilçelerin etkinlik değerlerinin ve ortalamalarının hesaplanması girdi-çıkıttı değişkenleri kullanılarak yapıldığından, ilçelerin mevcut girdi-çıkıttı değişkenlerine ait

değerler ile analiz sonucu elde edilen girdi-çıkıtı değişkenlerine ait hedeflenen değerler arasındaki fark alınarak iyileştirmeler de yapılabilir. Örneğin Avcılar ilçesinin BCC Çıktı Yönlü Model'e göre etkinlik değeri 0,552 olup tam etkin duruma geçmesi için Ç1 kullanılabilir yoğun bakım yatak sayısı 167 adet; Ç2 hastane yatak sayısı 707 adet; Ç3 ameliyat hizmet sayısı 1123 adet; Ç6 ambulans sayısı 548 adet; Ç7 uzman hekim hizmet sayısı 32 kişi; Ç8 pratisyen hekim hizmet sayısı 421 kişi; Ç9 hemşire/ebe hizmet sayısı 395 kişi artırılmalı; Ç4 MR görüntüleme hizmet sayısı 121 adet; Ç5 BT hizmet sayısı 613 adet azaltılmalıdır (Ek: 2).

Genel olarak İstanbul'da 39 ilçenin sağlık hizmetlerinde teknik etkinlik ortalamasının 0,155-0,594 arasında; ölçek etkinliğinin ise 0,207-0,422 arasında olduğunu tespit edilmiştir. Bu araştırma, olası bir İstanbul Depremi'nde ihtiyaç duyulacak sağlık hizmetlerinin, İstanbul'un sahip olduğu mevcut kullanılabilir tıbbi olanaklarının tam kapasite ile çalışabileceği varsayımı altında yapılmış olup; bu varsayım altında bile ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerinin tüm ilçeler düzeyinde ortalama (BCC-CCR Çıktı Modeli) %37,4 kapasiteyle sunulabileceği hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar literatürde yer alan bulgularla uyumlu değerlendirilmiştir (14,32). Ancak literatürde, 2007 Pisco Depremi'nde Peru'da hastane yatak kapasitesinin %38'e düştüğü belirtilirken, yapılan bir diğer araştırmada olası bir depremden sonra ameliyathanelerin %48'inin aktif çalışabileceği tahmin edilmiştir (33, 14). Wenchuan Depreminin değerlendirildiği bir araştırmada da yaralanma ve ölümler %77 doğru tahmin edilirken mevcut tıbbi kurumların ise %82,3'ünün hasar gördüğü belirtilmiştir (32). Olası bir İstanbul depreminde ortaya çıkacak sağlık hizmeti ihtiyacını araştırmadan elde ettiğimiz %37,4'lük¹ kapasiteden ziyade bu sonuçlar ile ilişkilendirdiğimizde İstanbul için hesaplanan mevcut sağlık kapasitesinin (%37,4), %82,3'ünün kullanılmayacağı (%30,7'sinin); mevcut durumda ise sadece %6,6'lık kapasite ile sağlık hizmeti verilebileceği

anlaşılmaktadır. Diğer bir deyişle bu sonuç, olası bir İstanbul Depremi'nde sağlık hizmeti ihtiyacı duyacak her 100 kişiden 6,6'sının sağlık hizmeti alabileceği şekilde de yorumlanabilir.

Öneriler

Araştırmanın sonuçları olası bir İstanbul Depremi'nde sağlık hizmetleri ihtiyacının mevcut kapasite ile karşılanmayacağı; ihtiyaç duyulacak sağlık hizmetlerinin mevcut kapasiteden bağımsız şekilde (İstanbul dışından oluşturulacak bir sağlık hizmet planlaması) ele alınmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir. Nitekim 2007'de Peru'da meydana gelen depremde sağlık hizmet kapasitesi olumsuz etkilenmiş, sağlık hizmetleri bölgesel olarak konumlandırılmış bir uluslararası cerrahi ekip ile 48 saat içinde faaliyete geçirilmiştir (34). Yine 1999 Türkiye Depremi, 2004 Sumatra Depremi gibi geçmiş depremlerde; dünya çapında acil sağlık ekiplerinin, hayat kurtarıcı kaynakların konuşlandırılmasında kilit rol oynadığını göstermektedir (34, 35, 36, 37). 2004 Asya Tsunamisi'nden sonra hastaların nakil süreçlerinde; büyük ölçekli hava taşımacılığının, mevcut sağlık kaynakları ile etkili triyaj kriterlerinin önemli olduğu da anlaşılmaktadır (38). Ayrıca hastanelerin fiziksel yapısında en az hasar gerçekleşse bile hastane fonksiyonlarında kayıplar meydana gelebileceği, etkin iletişim kurulamamasının her düzeyde sağlık müdahalelerini engelleyebileceği veya durdurabileceği de aşıkardır. Bu nedenler hastanelerin yapısal hasar düzeyi ne olursa olsun afet sonrası 2-3 gün süre ile kendi kendine yetebilecek şekilde hazırlanmasının hayati açıdan elzem olduğunu göstermektedir. Bu etkilerin ayrıntılarını anlamak, hastane hazırlıkları ve bir afet sonrasında devam eden hizmetlere yönelik plan/programların geliştirilmesi çok önemlidir (26).

Bu makale, politika yapıcılara İstanbul düzeyinde olası bir afet durumunda sağlık hizmet kapasitesinin ilçeler düzeyinde değerlendirmesine yardımcı olması açısından önemli kanıtlar sunmaktadır. Bu çalışmanın katma değer sağladığı bir diğer alan, VZA Yöntemiyle İstanbul düzeyinde sağlık hizmet

¹ Çıktı yönlü BCC ve CCR Modellerinden elde edilen teknik etkinlik değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

kapasitesinin etkinlik/performans değerlendirmesinin yapılabildiğinin gösterilmesi ve olası afet durumlarında senaryo modellerinin çalışılmasına da yöntem olarak katkıda bulunulacağı düşünülmesidir. Veri zarflama analizi modelinin sağlık sistemlerindeki teknik verimliliği değerlendirmek ve iyileştirme fırsatlarını belirlemek için önemli bir araç

olduğu bir dizi çalışmada vurgulanmıştır (39, 40, 41). Ancak, bu modelin sonuçlarının kullanılan veri kaynaklarına ve benimsenen yöntemlere bağlı olarak değişebileceğini göz önünde bulundurarak sonuçları yorumlarken, kullanılan veri kaynaklarına, metodolojiye ve modelin varsayımlarına dikkat edilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Donahue A, Joyce PA. Framework for analyzing emergency management with an application to federal budgeting. *Public Administration Review* 2001; 61(6):728-740.
2. Altay N, Green, WG. OR/MS research in disaster operations management, *Eur. J. Oper. Res.*2006;175(1):475-493.
3. UCLG. Sendai afet risk azaltma çerçevesi raporu 2015-2030, <https://uclg-mewa.org/kutuphane/yayinlar/> Erişim: 07.03.2023.
4. Işık Ö, Aydınhoğlu HM, Koç S, et al. Afet yönetimi ve afet odaklı sağlık hizmetleri, *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2012;Ek sayı 2; 82-123.
5. Alkan N, Elmas İ, Karakuş M, Akkay E. Doğal afetler sırasında karşılaşılan sorunlar: bir anket çalışması. *Ulusal Travma Dergisi*. 2001; (7):195-200.
6. AFAD, 06 Şubat 2023 Pazarcık-Elbistan (Kahramanmaraş) Mw:7.7-Mw:7.6 Depremleri Raporu.2023;140, https://deprem.afad.gov.tr/assets/pdf/Kahramanmara%C5%9F%20Depremi%20Raporu_02.06.2023.pdf
7. Phalkey R, Dash S, Mukhopadhyay A, et al. Prepared to react? Assessing the functional capacity of the primary health care system in rural orissa, india to respond to the devastating flood of september 2008. *Global Health Action*. 2012;5(1): 10964.
8. Al-Shareef AS, Alsulimani LK, Bojan HM, Masri TM, Grime JO, Molloy MS, Ciottone GR. Evaluation of hospitals' disaster preparedness plans in the holy city of Makkah (mecca): a cross-sectional observation study. *Prehospital And Disaster Medicine*.2017; 32(1):33-45.
9. Munasinghe NL, Matsui K. Examining disaster preparedness at matara district general hospital in Sri Lanka. *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 2019; (40):101154.
10. Edwards JC, Kang J, Silenas R. Promoting regional disaster preparedness among rural hospitals. *The Journal of Rural Health*, 2008;24(3): 321-325.
11. Şimşek AB, Gökteki Z, Afet sonrası sağlık hizmeti sunum potansiyeline göre şehirlerin sınıflandırılması. Available from: https://www.researchgate.net/publication/364830201_Afet_Sonrasi_Saglik_Hizmeti_Sunum_Potansiyeline_Gore_Sehirlerin_Siniflandirilmesi [Erişim: Mar 2023].
12. Çiftçi S, Sakallı ÜS. A mathematical modelling approach for planning health resources after earthquake: Kırıkkale city example. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*. 2023; 38(2): 1203-1216. 10.17341/gazimmfd.1092469
13. Lillibridge SR, Noji E, Burkle FM. Disaster assessment: The emergency health evaluation of a population affected by a disaster. *Ann. Emerg. Med.*1993;22:1715-1720.
14. Ceferino L, Mitrani-Reiser J, Kiremidjian A, Deierlein G, Bambarén C. Effective plans for hospital system response to earthquake emergencies. *Nat Commun*. 2020;11(1):4325.
15. Bakırcı F. Üretimde etkinlik ve verimlilik ölçümü veri zarflama analizi teori ve uygulamalar. Atlas Yayınları. Ankara, 2006.
16. Frehe T. An efficiency evaluation of small and medium sized industries by data envelopment analysis. Master Thesis, University of Vaasa, 2013.
17. Kılıcı M, Uludağ S. Veri Zarflama Analizi ile Maliyet Performansı Ölçümü: BİST Tekstil Sektöründe Bir Uygulama, *BMIJ*.2020;8(4):797-828,
18. Kasap P, Güç F. veri zarflama analizi ile sağlık alanında bir performans değerlendirmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*.2022;12(1): 327-343.
19. Seiford LM. Data envelopment analysis: the evolution of the state of the art (1978-1995). *Journal of Productivity Analysis*. 1996;7(2):99-137.
20. Banker RD, Charnes A, Cooper WW. Some models for estimating technical and scale

- inefficiencies in DEA. Management Science.1984;30(9):1078-1092.
21. Kalaycı S. SPSS uygulamalı çok değişkenli istatistik, Asil Yayın Dağıtım, 2016.
 22. İBB. Olası deprem kayıp tahminleri kitapçığı 2020. İstanbul Büyükşehir Belediyesi, İstanbul <https://depremezmin.ibb.istanbul/wp-content/uploads>. Erişim: 16.02.2023.
 23. Basara BB, Çağlar S, Aygün A, vd. Sağlık istatistikleri yıllığı- 2020, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, ISBN: 978-975-590-854-0. Ankara,2022.
 24. Bahurmoz AM. Measuring efficiency in primary health care centres in Saudi Arabia. Economics and Administration. 1999;12(2):3-18.
 25. Tepe M. Kıyaslama Çalışmasında Veri Zarflama Analizi Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
 26. Kirsch T, Mitrani-Reiser J, Bissell R, vd. Impact on hospital functions following the 2010 Chilean Earthquake. Disaster Medicine and Public Health Preparedness. 2010;4(2):122-128.
 27. Lin YX, Lin CH, Lin CH. A challenge for healthcare system resilience after an earthquake: The crowdedness of a first-aid hospital by non-urgent patients. PLoS One. 2021;2;16(4):e0249522.
 28. Rodriguez-Llanes JM., Hellman L, Wu Q, vd. Time to include burden of surgical injuries after disasters in the Global Surgery agenda? An assessment of DALYs and averted burden by surgery after the 2008 Wenchuan earthquake. BMJ Glob Health. 2018, 3:e000909.
 29. Chen Z, Chen X, Li Q, Chen J, The temporal hierarchy of shelters: A hierarchical location model for earthquake-shelter planning. Int. J. Geogr. Inf. Sci.2013;27:612–1630.
 30. Isnaeni W, Asa'ad S, Hatta M, Syamsuddin S, Andiwijaya FR., Agustawijaya DS. The development of health capacity index for a semiQuantitative earthquake hazards risk analysis with a special reference to the Lombok Earthquake Disaster 2018, Advances in Health Sciences Research. 2021;46, 10.2991/ahsr.k.220206.040
 31. Çağlar A. Veri zarflama analizi ile belediyelerin etkinlik ölçümü. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2003.
 32. Zhao J, Ding F, Wang Z, vd. A rapid public health needs assessment framework for after major earthquakes using high-resolution satellite imagery, Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 15: 1111; www.mdpi.com/journal/ijerph
 33. Bambaren C. Legal issues of humanitarian assistance after the 2007 earthquake in Pisco, Peru. Prehosp. Disaster Med. 2010; 25:203–206.
 34. Malish R, Oliver DE, Rush Jr vd. Potential roles of military-specific response to natural disasters —analysis of the rapid deployment of a mobile surgical team to the 2007 peruvian earthquake. Prehosp. Disaster Med. 2009;24:3–8.
 35. Bar-Dayan Y, Berad P, Mankuta D, vd. An earthquake disaster in Turkey: an overview of the experience of the Israeli Defence Forces field hospital in Adapazari. Disasters. 2000;24:262–270.
 36. Lee VJ, Low E, Ng YY, Teo C. Disaster relief and initial response to the earthquake and tsunami in Meulaboh, Indonesia. Ann. Acad. Med. Singap. 2005;34:586–590.
 37. DSÖ. Minimum technical standards and recommendations for rehabilitation—emergency medical teams. Geneva. World Health Organization, 2016. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252809>.
 38. Li XH, Zheng JC. Efficient Post-Disaster Patient Transportation And Transfer: Experiences And Lessons Learned In Emergency Medical Rescue In Aceh After The 2004 Asian Tsunami. Mil Med. 2014;179(8):913-9.
 39. Johannessen KA, Kittelsen SA, Hagen TP. Assessing Physician productivity following norwegian hospital reform: a panel and data envelopment analysis. Social Science and Medicine, 2017;175: 117-126.
 40. Stefko R, Gavurova B, Kocisova K. Healthcare Efficiency assessment using DEA analysis in the Slovak Republic. Health Economics Review, 2018; 8(1):1-12.
 41. Li Q, Wei J, Jiang F, Zhou G, Jiang R, Chen M, Zhang X, Hu, W. Equity and efficiency of health care resource allocation in Jiangsu Province, China. International Journal for Equity in Health. 2020; 19:1-13.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışmadaki için analizlerde kullanılan verilerin halka açık veriler olması ve analizlerde ikincil veriler kullanılması nedeniyle bu çalışma için etik kurul değerlendirmesi gerekmemektedir.

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept:GE, MHY Tasarım: GE, MHY. Veri Toplama veya İşleme: GE Analiz veya Yorum: GE. Literatür Taraması: AD, MK Yazma: GE

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir. Bu çalışma “Olası Bir Depremde Sağlık Sistemi Dayanıklılığının Değerlendirilmesi, İstanbul Örneği” başlığı altında Uluslararası Deprem Sempozyumu (INES'23) sözel bildiri olarak özet metin sunulmuştur.

Ek 1: Değişkenlere ait korelasyon analizi sonuçları

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9
Ç1	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ç2	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Ç3	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Ç4	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Ç5	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Ç6	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Ç7	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Ç8	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Ç9	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31

Ek 2: Girdi ve Çıktı Değişkenlerine ait veriler

İlçeler	Ç1	Ç2	Ç3	Ç4	Ç5	Ç6	Ç7	Ç8	Ç9	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9
Adalar	2	23	17	59	76	37	21	16	47	61	217	278	278	278	278	111	131	262
Arnavutköy	45	426	315	1098	1407	677	388	292	865	1	34	34	34	34	34	14	43	85
Ataşehir	68	642	474	1653	2118	1019	584	439	1301	47	330	377	377	377	377	151	226	453
Avclar	72	678	501	1745	2237	1076	617	464	1374	239	1385	1624	1624	1624	1624	650	885	1769
Bağcılar	120	1125	832	2897	3713	1787	1024	770	2281	652	3148	3800	3800	3800	3800	1520	1934	3868
Bahçelievler	98	922	682	2376	3045	1465	840	632	1871	879	4261	5140	5140	5140	5140	2056	2548	5096
Bakırköy	37	346	256	891	1142	550	315	237	702	581	2701	3282	3282	3282	3282	1313	1578	3157
Başakşehir	74	695	514	1789	2293	1104	633	476	1409	45	287	332	332	332	332	133	200	401
Bayrampaşa	44	415	307	1068	1369	659	378	284	841	340	1394	1734	1734	1734	1734	694	853	1705
Beşiktaş	29	276	204	710	910	438	251	189	559	14	99	113	113	113	113	45	71	141
Beykoz	40	375	277	965	1237	595	341	257	760	16	112	128	128	128	128	51	82	165
Beylikdüzü	57	532	393	1370	1756	845	484	364	1079	276	1456	1732	1732	1732	1732	693	877	1755
Beyoğlu	38	352	260	907	1163	560	321	241	714	150	609	759	759	759	759	304	380	760
Büyükçekmece	41	384	284	988	1266	609	349	263	778	154	885	1039	1039	1039	1039	416	559	1117
Çatalca	12	111	82	287	367	177	101	76	226	301	1656	1957	1957	1957	1957	783	1202	2404
Çekmeköy	43	399	295	1028	1318	634	364	273	810	1	18	18	18	18	18	7	25	51
Esenler	72	680	503	1751	2244	1080	619	465	1379	352	1687	2039	2039	2039	2039	816	1034	2069
Esenyurt	153	1441	1065	3711	4756	2289	1312	987	2922	543	2789	3332	3332	3332	3332	1333	1755	3509
Eyüp	64	605	447	1557	1996	960	551	414	1226	110	525	635	635	635	635	254	343	686
Fatih	71	669	494	1723	2208	1063	609	458	1357	3496	9949	13445	13445	13445	13445	5378	5841	11681
Gaziosmanpaşa	79	743	549	1913	2451	1180	676	508	1506	83	418	501	501	501	501	200	280	560
Güngören	47	437	323	1125	1442	694	398	299	886	415	1965	2380	2380	2380	2380	952	1175	2350
Kadıköy	78	729	539	1877	2405	1158	664	499	1478	93	592	685	685	685	685	274	364	728
Kâğıthane	72	676	500	1742	2232	1074	616	463	1372	44	275	319	319	319	319	128	184	368
Kartal	76	710	525	1830	2345	1129	647	486	1441	87	553	640	640	640	640	256	358	715
Küçükçekmece	127	1197	885	3082	3950	1901	1090	819	2427	925	4079	5004	5004	5004	5004	2002	2483	4967
Maltepe	83	775	573	1996	2558	1231	706	531	1572	130	706	836	836	836	836	334	455	910
Pendik	114	1075	794	2768	3547	1707	979	736	2179	101	707	808	808	808	808	323	475	950
Sancaktepe	70	659	487	1698	2176	1047	600	451	1337	24	216	240	240	240	240	96	163	326
Sarıyer	56	524	387	1350	1730	833	477	359	1063	21	141	162	162	162	162	65	101	201
Şile*	6	57	42	147	188	90	52	39	115	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Silivri	31	292	216	753	965	464	266	200	593	27	246	273	273	273	273	109	168	336
Şişli	45	422	312	1088	1394	671	385	289	857	27	172	199	199	199	199	80	113	227
Sultanbeyli	54	507	375	1306	1674	806	462	347	1029	38	300	338	338	338	338	135	219	438
Sultangazi	86	807	597	2078	2663	1282	735	552	1637	27	217	244	244	244	244	98	160	320
Tuzla	43	404	298	1040	1332	641	368	276	819	169	808	977	977	977	977	391	508	1017
Ümraniye	114	1072	793	2762	3539	1703	976	734	2175	17	250	267	267	267	267	107	194	388
Üsküdar	86	803	594	2068	2650	1275	731	550	1628	42	365	407	407	407	407	163	251	502
Zeytinburnu	47	443	328	1141	1463	704	404	303	899	374	1767	2141	2141	2141	2141	856	1069	2139

*Girdiler 1 olarak değerlendirilmiştir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Kadına Yönelik Partner Şiddeti Hakkındaki Mitlerin Kabulü Ölçeği'nin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması

Turkish Validity and Reliability Study of the Acceptance of Myths About Intimate Partner Violence Against Women (AMIVAW) Scale

¹Tuğçe Gündüz, ²Emine Toktay Duran, ¹Gökçen İmran Yılmaz Karaman

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Bursa, Türkiye

Özet: Kadına yönelik şiddet tüm dünyada güncelliğini koruyan halk sağlığı sorunlarından biridir. Bu sorun için etkili çözüm yollarının geliştirilmesinde en önemli adımlardan biri soruna ilişkin bilimsel bilgi üretilmesidir. Bu bakımdan bu çalışmada Kadına Yönelik Partner Şiddeti Hakkındaki Mitlerin Kabulü (AMIVAW) Ölçeği'nin Türkçe versiyonunu geliştirmek, psikometrik özelliklerini incelemek ve sağlık çalışanlarının şiddet görmüş bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetlerini yordayan değişkenleri saptamak amaçlanmıştır. Bu amaçla yaş ortalaması 39.27 (SS ± 9.52) olan 249 sağlık çalışanına ulaşılmıştır. Katılımcıların %24.7'ini erkekler ve %75.5'ini ise kadınlar oluşturmaktadır. Ayrıca örneklem grubun; %30.9'u doktor, %45.8'i hemşire ve %23.3'ü ise diğer paramedik sağlık çalışanlarından oluşmaktadır. Katılımcılara kadına yönelik partner şiddeti hakkındaki mitlerin kabulü ölçeği, çelişik duygulu cinsiyetçilik ölçeği ve adil dünya inancı ölçeğinden oluşan bir ölçek bataryası sunulmuştur. Sonuçlara göre özgün çalışmayla tutarlı olarak kadına yönelik partner şiddeti hakkındaki mitlerin kabulü ölçeğinin tek faktörlü yapıda olduğu görülmüş ve Cronbach Alfa güvenirlik katsayısı .81 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca şiddet görmüş bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetini yordayan değişkenleri saptamak için kurulan regresyon modeli yalnızca partner şiddetine ilişkin mitlere duyulan inancın ($\beta = -.03$, $t = 2.62$, $p < .05$) anlamlı bir yordayıcı olduğunu göstermiştir [$F(4-244) = 2.68$, $p < .05$]. Katılımcıların düşmanca ($\beta = .01$, $t = .03$, $p > .05$) ve çelişik ($\beta = -.01$, $t = -.03$, $p > .05$) duygulu cinsiyetçilikleri ve adil dünya inançları ($\beta = .02$, $t = .09$, $p > .05$) şiddete maruz bırakılmış bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetlerini yordamamaktadır. Buna göre katılımcıların partner şiddeti hakkındaki mitlere duydukları inanç arttıkça, şiddet görmüş bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetleri azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kadına Yönelik Şiddet, Yakın Partner Şiddeti, Aile İçi Şiddet, Partner Şiddeti Hakkındaki Mitler, Adil Dünya İnancı

Abstract: Violence against women is one of the public health problems that remains current throughout the world. One of the most important steps in developing effective solutions to this problem is to produce scientific knowledge about the problem. In this regard, this study aimed to adapt the Acceptance of Myths About Intimate Partner Violence Against Women (AMIVAW) Scale for use in Turkish-speaking samples, examine its psychometric properties and to determine the variables that predict healthcare professionals' intentions to initiate legal proceedings for a female patient who has been subjected to violence. For this purpose, 249 healthcare workers with an average age of 39.27 (SD ± 9.52) were reached. 24.7% of the participants are men and 75.5% are women. In addition, the sample group; 30.9% are doctors, 45.8% are nurses and 23.3% are other paramedic healthcare workers. Participants were presented with a scale battery consisting of the acceptance of myths about intimate partner violence against women scale, the ambivalent sexism scale, and the just world belief scale. According to the results, consistent with the original study, the acceptance of myths about partner violence against women scale was found to have a single-factor structure and the Cronbach Alpha reliability coefficient was calculated as .81. The regression model established to determine the variables that predict the intention to initiate legal proceedings for a female patient who was subjected to violence showed that only belief in myths about partner violence ($\beta = -.03$, $t = 2.62$, $p < .05$) was a significant predictor [$F(4) = 2.68$, $p < .05$]. Participants' hostile ($\beta = .01$, $t = .03$, $p > .05$) and benevolent ($\beta = -.01$, $t = -.03$, $p > .05$) sexism and just world beliefs ($\beta = .02$, $t = .09$, $p > .05$) does not predict their intention to initiate legal proceedings for a female patient who has been subjected to violence. Accordingly, as participants' belief in myths about partner violence increases, their intention to initiate a judicial process for a female patient who has been subjected to violence decreases.

Keywords: Violence Against Women, Intimate Partner Violence, Domestic Violence, Myths About Intimate Partner Violence, Belief In A Just World

Received 01.02.2024

Accepted 26.03.2024

Online published 22.04.2024

ORCID ID of the authors: T.G. [0000-0001-6447-8466](https://orcid.org/0000-0001-6447-8466), ETD. [0009-0002-3333-1503](https://orcid.org/0009-0002-3333-1503), İGYK. [0000-0003-2821-7749](https://orcid.org/0000-0003-2821-7749)

Correspondence: Tuğçe GÜNDÜZ– Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

e-mail: tugcegndz@gmail.com

1. Giriş

Kadına yönelik şiddet dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur; kadınların fiziksel ve ruhsal sağlığını tehdit etmektedir. Sıklıkla yakın partner şiddeti biçiminde görülür, bu şiddet biçiminde fail kadınların şimdiki veya önceki eşleri, sevgilileridir (1).

Kadına yönelik şiddetin önemli bir bileşeni toplumda yerleşik olan yanlış inanış ve kanıksamalar, yani sosyal normlardır (2). Bu bakımdan şiddete ilişkin yaygın kabul görmüş yanlış mitler de yakın partner şiddetinin sebepleri arasında sayılabilir. Öte taraftan bu gibi sosyal sorunlarla baş etmenin en önemli yollarından biri konu hakkında bilgi üretmektir.

Kadına yönelik şiddetin daha iyi anlaşılabilmesi, mevcut ya da geçmiş şiddet hikâyesi olan kadınlara ilişkin vakaların doğru biçimde yönlendirilmesi sağlık çalışanlarının temel işlevleri arasındadır. Bu bakımdan sağlık çalışanlarının algılarını şekillendiren psikolojik özelliklerini saptamak kadına yönelik şiddeti anlamak bakımından önem arz etmektedir. Genel adil dünya inancı insanların temel olarak dünyanın adil bir yer olarak algılayıp algılamadıklarına ilişkin bilgi sunmaktadır. Bu bakımdan sağlık çalışanlarının partner şiddetine ilişkin mitleri kabul düzeyleri ile dünyanın adil bir yer olması hakkındaki inançlarının ilişkili olması beklenmektedir. Adil dünya inancı ile ilgili çalışmaların dört temel alanda toplandığı görülmektedir. Bunlar; adil dünya inancını ölçmek için geliştirilen araçlar, tecavüz ve şiddet gibi olayların mağdurlarını küçümseme ve değersizleştirme çalışmaları, bir başa çıkma mekanizması olarak kavramı ele alan çalışmalar ve kavramın kültürel ve demografik değişkenlerle ilişkisinin incelendiği araştırmalar olarak sıralanabilir (3). Nitekim bu çalışma da ikinci sırada belirtilen araştırma grubuna dâhil olarak görülebilir. Alan yazındaki çalışmalar adil dünya inancı ve şiddet olayları mağdurlarına sorumluluk yüklemesi arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Buna göre insanlar şiddet olaylarından zarar gören kişilerin yaşadıkları olayları bir anlamda kendileri hak ettiğine ilişkin bir algı taşımaktadır (4). Kadına yönelik şiddet

hakkındaki mitlerle ilişkili bir diğer özellik ise kaçınılmaz olarak cinsiyetçiliktir. Nitekim alan yazında cinsiyetçilik ve kadına yönelik şiddet hakkındaki mitlerle ilişkili birçok çalışma bulunmaktadır.

Sağlık çalışanları toplumun bir parçası olarak toplumsal cinsiyet ile ilgili yerleşik inanışlardan etkilenirler. Bu inanışlardan bir kısmı maruz kalan kişinin şiddeti hak ettiğine yöneliktir (5). Ayrıca tıp tarihi cinsiyet körü ve cinsiyetçi tıbbi uygulamalardan zengindir (6,7).

Sağlık çalışanlarının cinsel mitlere ilişkin tutumlarını ölçmeye yönelik yapılan bir çalışmada erkek sağlık çalışanlarının kadınlara oranla daha fazla cinsel mite inandığı saptanmıştır (8). Söz konusu çalışmada cinsel mitlere ilişkin tutumlar Gölbaşı ve arkadaşları tarafından geliştirilen Cinsel Mitler Ölçeği (CMÖ) kullanılarak ölçülmüştür (9). Ölçekte cinsel yönelim (örnek madde: Eşcinsellik hastalığıdır), toplumsal cinsiyet (örnek madde: Erkekler kadınlardan daha rekabetçidirler), yaş ve cinsellik (örnek madde: Yaşlanınca cinsel hayat biter), cinsel davranış (örnek madde: Cinsel ilişkinin her aşaması erkeğin kontrolünde olmalıdır), mastürbasyon (örnek madde: mastürbasyon psikolojik problemlere sebep olur), cinsel şiddet (örnek madde: Oğlanlar tecavüz mağduru olmazlar), cinsel ilişki (örnek maade: cinsellik cinsel ilişki anlamına gelir), cinsel memnuniyet (örnek madde: Cinsel ilişki orgazmı sonuçlanmalıdır) başlıklarını içeren toplam 28 madde bulunmaktadır. Erkek sağlık çalışanlarının kendi içinde evli ve bekar olma durumları göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede ise evli çalışanların bekarlara oranla daha fazla mite inandığı sonucu ortaya çıkmıştır (8). Sağlık çalışanlarının önyargılarına sağlık hizmetlerinin kalitesinin düşmesine, kadınların sağlık hizmetinden faydalanırken ayrımcılığa maruz kalmasına ve şiddete maruz kalankadınların ihtiyaç duyduğunda sağlık hizmetlerine başvurmamasına neden olabilir.

Kadının toplum içinde ve aile hayatında karşılaştığı şiddet konu alan birçok çalışma bulunmakla birlikte, sağlık çalışanlarının ve

genel toplumun kadına yönelik yakın partner şiddetine ilişkin tutumlarını ölçmeye yarayan Türkçe dilinde bir ölçüm aracı bulunmamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız kadına yönelik partner şiddeti hakkındaki mitlerin kabulü ölçeğinin psikometrik özelliklerini inceleyerek ve Türkçe uyarlamasını yaparak literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

2. Yöntem

Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı nitelikte bir geçerlik ve güvenilirlik çalışmasıdır ve araştırmada geleneksel örnekleme (convenience sampling) metodunu kullanılmıştır. Google forms uygulaması kullanılarak üretilen çevrim içi anket bağlantısı ile 2023 yılı ekim, kasım ve aralık ayları boyunca sosyal medya duyuruları aracılığıyla katılımcılara ulaşılmıştır. Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Başkanlığı etik kurulu onayıyla sürdürülmüştür (20.09.2023-2023-13).

2.1. İstatistiksel analiz

Toplanan verilerin istatistiksel analizleri SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences-Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi) ve Jamovi 2.3.28 kullanılarak yapılmıştır (10). Uygun analizleri saptamak için verinin normal dağılım gösterip göstermediği incelenmiştir. Bunun için çarpıklık ve basıklık değerleri referans alınmıştır. Herhangi bir değişkenin normal dağıldığının söylenebilmesi için basıklık ve çarpıklık değerlerinin ± 3 aralığında olması önerilmektedir (11). Yapılan analizlere göre verinin normal dağıldığı görülmektedir. Veri setindeki değişkenlerin çarpıklık düzeyleri -1.81 ile -.05 arasında, basıklık düzeyleri ise 2.32 ile -.80 arasında değişmektedir. Çalışmaya dâhil ettiğimiz değişkenler arasında herhangi bir çoklu ilişkisellik olup olmadığını tespit etmek için varyans enflasyon faktörü (VIF) kontrol edilmiştir. 2.5 ve üzerindeki değerler çoklu ilişkisellik göstergesi olarak kabul edilmektedir (12). Değişkenlerin VIF değerleri 1.70 ile 1.06 arasında değiştiği için modelde çoklu doğrusal bağlantı gözlemlenmemiştir. Bu referans değerlerin

uygun olduğu gözlemlendikten sonra analizler veriye uygulanmıştır. Bir ölçüm aracının güvenilirliğine alan yazında yaygın olarak alfa katsayısının hesaplanmasıyla ulaşıılır. Bununla beraber faktör analizine dayalı bir yaklaşımla hesaplanan omega katsayısının iç tutarlılığı saptamak bakımından daha güçlü olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (13). Alfa ve omega katsayıları 0 ve 1 arasında değerlik almaktadır. Buna göre .70'ın üzerindeki değerler iç tutarlılık bakımından güvenilir olarak kabul edilmektedir (13,14). Ölçüm araçlarının geçerli olup olmadığını sınamak için ise çeşitli yollar bulunmaktadır. Açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri alan yazında yaygın olarak önerilen geçerlik hesaplama yollarıdır. Faktör analizleri yoluyla ölçülmesi amaçlanan özelliğin yapısal olarak bir haritası çıkarılmış olur. Bu çalışmada veri açıklayıcı faktör analizine tabii tutulmuştur. Bununla beraber bir ölçüm aracının geçerli olduğunu söyleyebilmek için faktör analizleri yeterli bulunmamaktadır (15). Ölçülmesi planlanan özelliğin teorik bakımdan ilişkili olduğu ya da alan yazında daha önce ilişkili olduğu rapor edilmiş başka özelliklerle arasında anlamlı düzeyde ilişkinin olduğunun rapor edilmesi gerekmektedir. Böylelikle ölçülmesi hedeflenen özellik için kuramsal olarak ya da alan yazında yaygın kabul görmüş diğer özellikler referans noktası olarak işlev görmektedir. Bu bakımdan bu çalışmada kadına yönelik partner şiddeti hakkındaki mitlerin kabulü (AMIVAW) ölçeğinin geçerliğinin saptanabilmesi için çelişik duygulu cinsiyetçilik ölçeği ve adil dünya ölçeği ile de ölçüm alınmıştır.

2.2. Örneklem

Araştırmanın örneklemini on sekiz yaşından büyük, iyi derecede Türkçe bilen, Bursa Şehir Hastanesi'nde çalışmakta olan sağlık çalışanları (doktor, hemşire, sağlık memuru, veri kayıt görevlisi ve diğer yardımcı sağlık personeli) oluşturmaktadır. Tüm katılımcıların çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarındaki örneklem büyüklükleri için alan yazında farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlardan biri madde başına katılımcı hesaplamak (madde

sayısı x 10) şeklindeken bazı kaynaklar en az 200 katılımcının bulunması gerektiğine ilişkin bilgi sunmaktadır (16,17) (Frost, vd, 2007; Uygur, vd, 2022a). Bununla beraber yapılan bir gözden geçirme çalışmasında incelenen çalışmaların %90'ının örneklem büyüklüğünün en az 100 kişiden oluştuğu bildirilmiştir (18,19).

2.3. Ölçüm araçları

Sosyodemografik veri formu: Araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Katılımcının yaşı, cinsiyeti, kiminle yaşadığı, aylık geliri, medeni durumu, mesleği, alandaki deneyimi gibi bilgileri içermektedir. Son olarak katılımcıların bundan sonraki meslek yaşamları boyunca şiddete maruz bırakılmış bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetleri olup olmadığını ölçmeyi amaçlayan onlu likert tipinde cevaplanan bir soru bulunmaktadır.

Kadına Yönelik Yakın Partner Şiddeti Hakkında Mitler Ölçeği (The Acceptance of Myths About Intimate Partner Violence Against Women Scale): Ölçek kadına yönelik yakın partner şiddeti ile ilişkili önyargılı tutumları ölçmektedir. Megias, Toro-Garcia ve Carretero-Dios tarafından oluşturulmuş olan bu ölçek on beş maddeden oluşmaktadır. Ölçek altı farklı örneklem incelenerek hazırlanmıştır (20). Tek faktörlü olan ölçeğin ters puanlanan herhangi bir maddesi bulunmamaktadır. Ayrıca ölçekten alınan puanlar arttıkça kadına yönelik yakın partner şiddeti hakkındaki mitlerin o derecede kabul edildiği anlaşılmaktadır. Bu çalışmada ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmak amaçlanmıştır. Bu bakımdan ölçek maddelerinin İngilizce'den Türkçe'ye çevirisi araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

Çeviri işlemi: Çalışmaya başlamadan önce ölçeğin sahibi (20) Jesús López Megías ile e-posta aracılığıyla iletişim kurulmuş ve izin alınmıştır. Bir psikolog, bir psikiyatrist ve bir İngiliz Dil ve Edebiyatı mezunu tarafından bağımsız olarak ölçek maddeleri önce İngilizce'den Türkçe'ye, ve sonra çevrilen maddeler tekrar Türkçe'den İngilizce'ye çevrilmiştir. Çevrilen ve geri çevrilen ölçek kadına yönelik şiddet konusunda çalışan,

alanlarında 10 yıldan fazla deneyimi olan 5 uzmana gönderilmiş ve çeviriler hakkında fikirleri alınmıştır. Son olarak araştırma ekibi kıdemli araştırmacıların görüşlerini inceleyerek ve sentezleyerek Türkçe ölçeğin son halini oluşturmuştur (EK-1). Ayrıca çeviri - geri çeviri sürecinde Türkçe daha iyi anlaşılması bakımından bire bir çevrilmeyen maddelerle ilgili ölçek sahibi ile tekrar iletişime geçilmiş ve onaylanan çeviriler çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çelişik Duygulu Cinsiyetçilik Ölçeği: Glick ve Fiske tarafından 1996 yılında geliştirilen ölçeğin, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sakallı-Uğurlu tarafından yapılmıştır (21). Ölçekteki maddeler, "Tamamen katılıyorum", "Biraz katılıyorum", "Katılıyorum", "Karşıyım", "Biraz karşıyım", "Tamamen karşıyım" ifadeleri ile yedili likert tipinde derecelendirilmiştir (22). Ölçeğin karmaşık ve düşmanca içerikli cinsiyetçiliği ölçen iki faktörü bulunmaktadır. Tersine puanlanan herhangi bir madde bulunmamaktadır. Ayrıca ölçeğin her iki faktöründe alınan puanlar yükseldikçe cinsiyetçilik düzeyinin de arttığı anlaşılmaktadır.

Genel Adil Dünya İnancı Ölçeği: Orijinal formu Dalbert tarafından geliştirilen ölçeği Göregenli Türkçeye uyarlamıştır (23). Dalbert (1999) ölçeğin güvenilirlik katsayısını .78 olarak raporlamıştır (24). Bununla beraber Göregenli ölçeğin Türkiye'deki güvenilirlik katsayısını .69 olarak bildirmiştir (23). Ölçekte temel olarak insanların dünyayı adil bir yer olarak görüp görmedikleri ölçümlenmektedir. "Tamamen katılıyorum", "Biraz katılıyorum", "Katılıyorum", "Karşıyım", "Biraz karşıyım", "Tamamen karşıyım" şeklinde likert tipinde puanlanan ölçek, tek faktörlü bir yapıda olup toplam altı maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınan puanlar arttıkça kişilerin daha yüksek düzeyde adil bir dünyada yaşadıklarına ilişkin inanç taşıdıkları anlaşılmaktadır.

3. Bulgular

3.1. Demografik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bilgiler

Çalışmaya toplam 249 kişi katılmıştır. Örneklemin yaş ortalaması 39.27 (SS ± 9.52) olup, katılımcıların %24.7'ini erkekler ve %75.5'ini ise kadınlar oluşturmaktadır. Katılımcıların medeni durumları ise %28.5 bekar, %69.5 evli ve %2 diğer şeklindedir. Sağlık çalışanları olarak belirlenen örneklem grubu; %30.9'u doktor, %45.8'i hemşire ve

%23.3'ü ise diğer paramedik sağlık çalışanlarından oluşmaktadır. Ayrıca katılımcıların meslekte hizmet verdikleri sürenin ortalaması 16.37 yıldır (SS ± 10.11). Katılımcıların eğitim durumları incelendiğinde ise %4'ünün lise, %66.7'sinin lisans ve %29.3'ünün ise lisansüstü mezunu olduğu görülmektedir. Demografik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bilgiler cinsiyet gibi kategorik değişkenler için yüzde, yaş gibi sürekli değişkenler için ise ortalama ve standart sapma olarak tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Örnekleme ait sosyodemografik değişkenler (n=249)

Değişkenler		Ortalama	Standart sapma
		/ Frekans	/ Yüzde
Yaş		39.27	± 9.52
Cinsiyet	Kadın	61	24.5%
	Erkek	188	75.5%
Medeni hal	Bekar	71	28.5%
	Evli	173	69.5%
	Diğer	5	2.0%
Meslekte hizmet verilen süre (yıl)		16.37	± 10.11
Eğitim	Lise	10	4.0%
	Lisans	166	66.7%
	Lisansüstü	73	29.3%
Meslek	Doktor	77	30.9%
	Hemşire	114	45.8%
	Diğer	58	23.3%

3.2. Kadına Yönelik Yakın Partner Şiddeti Hakkında Mitler Ölçeğinin geçerlik ve güvenilirlik analizleri

Kadına Yönelik Yakın Partner Şiddeti Hakkında Mitler Ölçeğinin Türkçe uyarlama çalışması için cronbach alpha güvenilirlik katsayısı hesaplanmış ve ölçek maddeleri açımlayıcı faktör analizine tabii tutulmuştur. Veri setlerinin faktör analizine uygun olup olmadığını belirlemek için Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) katsayısı ve Bartlett testi kullanılmaktadır. Buna göre KMO katsayısının .60'dan büyük ve Bartlett testinin anlamlı olması verilerin faktör analizine uygun olduğunu ifade etmektedir (25). Bununla beraber .50'den büyük KMO katsayısının da kabul edilebilir düzeyde olduğunu ifade eden çalışmalar bulunmaktadır (26). Yapılan analizlerde veri setinin KMO değerinin .82 ve Bartlett test sonucunun

anlamlı olduğu gözlenmiştir ($\chi^2(105)=1010.43$, $p=.00$). Temel Bileşenler Analizi yöntemi kullanılarak uygulanan açımlayıcı faktör analizi sonuçlarına göre veri dört faktörlü bir yapıya uyum sağlamıştır. Ancak yığın grafiğinin (scree plot) orijinal ölçekte olduğu gibi tek faktörlü bir yapıya işaret ettiği görülmüştür. Bu sebeple maddeler tek faktöre zorlanarak tekrar analize sokulmuştur. En düşük faktör yükünün .30'un üzerinde olması ve orijinal çalışmada da ölçeğin tek faktörlü yapı sergilemesi sebebiyle tek faktörlü yapı kabul edilmiştir. Ayrıca maddeler tek faktöre yüklendiğinde açıklanan varyansın %29.24 olduğu görülmüştür. Son olarak .81 Cronbach Alfa ve .82 McDonald's omega olmak üzere ölçeğin güvenilirlik katsayıları hesaplanmıştır.

Geçerlik ve güvenirlik analizlerine ilişkin Türkçe formu eklerde sunulmuştur. Değerler tablo 2'de paylaşılmıştır. Ölçeğin

Tablo 2. Kadına Yönelik Yakın Partner Şiddeti Hakkında Mitler Ölçeğine ait Betimleyici istatistikler ve açımlayıcı faktör analizi ve güvenirlik analizi sonuçları

	Faktör Yükleri	Madde Toplam Korelasyon	Madde Silindiğinde Cronbach α	Madde Silindiğinde McDonald's ω	Ortalama (SS)
Madde 11	.69	.55	.79	0.80	2.88 (1.82)
Madde 12	.65	.53	.79	0.81	2.02 (1.49)
Madde 7	.59	.48	.79	0.81	1.85 (1.59)
Madde 2	.59	.48	.79	0.81	2.12 (1.66)
Madde 3	.57	.48	.79	0.81	2.41 (1.99)
Madde 10	.56	.47	.80	0.81	2.01 (1.42)
Madde 6	.56	.45	.80	0.81	2.15 (1.61)
Madde 14	.56	.48	.79	0.81	3.44 (2.13)
Madde 15	.54	.44	.80	0.81	2.70 (2.02)
Madde 13	.53	.42	.80	0.81	2.01 (1.39)
Madde 5	.49	.42	.80	0.82	3.33 (2.22)
Madde 8	.48	.39	.80	0.82	2.07 (1.55)
Madde 1	.54	.37	.80	0.82	2.60 (2.21)
Madde 4	.36	.28	.81	0.82	3.31 (2.22)
Madde 9	.34	.26	.81	0.82	3.33 (2.41)
Açıklanan varyans	%29.24				
α	.81				
ω	.82				

3.3. Çalışmadaki değişkenlerin korelasyon değerleri ve kurulan regresyon modeline ilişkin analizler

Çalışmada yer verilen tüm değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için yürütülen Pearson korelasyon analizi tablo 3'te görülmektedir. Buna göre Kadına yönelik partner şiddeti hakkında mitlere duyulan inanç ve adil dünya inancı, düşmanca ve çelişik duygulu cinsiyetçilik arasında olumlu; buna

karşılık şiddete maruz kalmış bir kadın hasta için adli süreç başlatmaya ilişkin niyet arasında olumsuz ilişki bulunmaktadır. Ayrıca çelişik duygulu cinsiyetçilik, adil dünya inancı ve düşmanca cinsiyetçilik ile olumlu yönde ilişkili bulunmuştur ($p < .01$).

Tablo 3. Çalışmadaki değişkenlere ait ortalama standart sapma ve korelasyon değerleri

	Ortalama ± Standart sapma	1	2	3	4	5
1. Mitlere duyulan inanç	38.22±14.65	1				
2. Adil dünya inancı	20.87±8.40	.18**	1			
3. Düşmanca cinsiyetçilik	29.18±12.92	.58**	.02	1		
4. Çelişik duygulu cinsiyetçilik	34.50±12.43	.39**	.17**	.45**	1	
5. Adli süreç başlatma niyeti	8.75±2.32	-.19**	.05	-.10	-.08	1

** p < .01, * p < .05

Katılımcıların bundan sonraki meslek yaşamları boyunca şiddete maruz bırakılmış bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetlerine ilişkin yordayıcıları belirlemek amacıyla çoklu hiyerarşik regresyon modeli kurulmuştur. Kurulan regresyon modeli tablo 4'te görülmektedir. Modelde yalnızca partner şiddetine ilişkin mitlere duyulan inancın ($\beta = -.03$, $t = 2.62$, $p < .05$) anlamlı bir yordayıcı olduğu görülmektedir [F(4-244) = 2.68, $p < .05$]. Buna göre katılımcıların düşmanca ($\beta = .01$, $t = .03$, $p > .05$) ve çelişik ($\beta = -.01$, $t = -.03$, $p > .05$) duygulu cinsiyetçilik düzeyleri ve adil dünya inançları ($\beta = .02$, $t = .09$, $p > .05$) şiddete

maruz bırakılmış bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetlerini yordamamaktadır. Öte taraftan katılımcıların kadına yönelik yakın partner şiddeti hakkında mitlere duydukları inanç azaldıkça meslek yaşamları boyunca şiddete maruz bırakılmış bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetleri artmaktadır. Ayrıca katılımcıların meslek yaşamları boyunca şiddete maruz bırakılmış bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetlerindeki değişimin %4'ü yakın partner şiddetine ilişkin mitlere duyulan inanç değişkeni tarafından açıklanmaktadır.

Tablo 4. Şiddet gören kadın hasta için adli süreç başlatma niyetini yordayan değişkenlerin regresyon analizi sonuçları

Model	B	Standart Hata	β	t	F	R ²
Sabit	9.54	.57		16.80	2.68**	.04**
Mitlere duyulan inanç	-.03	.01	-.21	2.62**		
Adil dünya inancı	.02	.02	.09	1.36		
Düşmanca cinsiyetçilik	.01	.02	.03	.42		
Çelişik duygulu cinsiyetçilik	-.01	.01	-.03	-.45		

*: $p < .001$. ** $p < .05$

4. Tartışma

Bu çalışmanın öncelikli amacı kadına yönelik partner şiddeti hakkında mitler ölçeğini Türkçe konuşan örneklemelere uyarlamaktır. Bunun için uygulanan analizler ölçüm aracının orijinal formuyla benzer geçerlik ve güvenilirlik özelliklerini taşıdığını göstermiştir. Ayrıca mitlere inanmakla, adil dünya inancı, düşmanca cinsiyetçilik ve çelişik duygulu cinsiyetçilik arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre; kişilerin kadına yönelik yakın partner şiddeti

hakkında mitlere duydukları inanç arttıkça adil dünya inancı, düşmanca ve çelişik duygulu cinsiyetçilik düzeyleri de artmaktadır. Bu bulgular ölçeğin geliştirildiği özgün çalışmayla tutarlılık göstermektedir (20). Bu çalışmada olduğu gibi özgün çalışmada da ölçekten alınan puanlar ve cinsiyetçilik arasında olumlu bir ilişki rapor edilmiştir.

Kadına Yönelik Yakın Partner Şiddeti Hakkında Mitler Ölçeğinin geliştirildiği özgün

çalışmanın sonuçlarından bir diğeri ise failin sorumluluğunu azaltmak ve mağduru suçlamanın ölçekten alınan yüksek puanlarla ilişkili olmasıdır. Bu çalışmada mağduru suçlamak ve failin sorumluluğuyla ilişkili veri toplanmamıştır. Bununla beraber katılımcılara genel adil dünya inancı ölçeği sunulmuştur. Adil dünya inancı kuramına göre insanlar, iyilerin mükâfatlandırıldığı buna karşılık kötülerin ise başına kötü şeyler geldiği bir dünyada yaşadıklarına inanmak isterler (27). Şaşmaz bir adalet sisteminin varlığına duyulan bu inanç kişilerin dünyayı daha öngörülebilir ve güvenli algılayabilmelerine hizmet etmektedir. Alan yazında adil dünya inancına ilişkin araştırma sonuçları incelendiğinde, adil bir dünyada yaşamaya ilişkin inanç arttıkça, mağduru suçlama ve bulunduğu durumdan onu mesul görme düzeyinde de artma olduğu görülmüştür (28) (Akgün, 2019). Bu bakımdan bu çalışmada kullanılan adil dünya inancı ölçümü dolaylı olarak failin sorumluluğuyla ilişkili görülebilir. Bu bakış açısıyla değerlendirildiğinde, bu çalışmada fail sorumluluğuna ilişkin bulgular olmasa da adil dünya inancı ve kadına yönelik partner şiddeti hakkındaki mitlere duyulan inanç arasında olumlu ilişki bulunması özgün araştırma sonuçlarıyla tutarlılık olarak değerlendirilebilir.

Kadına yönelik partner şiddeti hakkında mitler ölçeğinin psikometrik özelliklerini incelemenin yanı sıra bu çalışmada partner şiddeti mağduru bir vaka için sağlık çalışanlarının adli süreç başlatma niyetlerini yordayan değişkenleri saptamak amaçlanmıştır. Yapılan analizler şiddet mağduru bir kadın hasta için adli süreç başlatma niyetini yalnızca kadına yönelik partner şiddeti hakkındaki mitlere duyulan inancın anlamlı olarak yordadığını göstermiştir. Sonuçlara göre cinsiyetçilik ve adil dünya inancı şiddet görmüş kadın vaka için adli süreç başlatma niyetini anlamlı düzeyde yordamamaktadır. Oysa kadına yönelik şiddet alan yazınında adil dünya inancı ve cinsiyetçilik gibi değişkenler açıklama gücü bakımından yaygın olarak kabul edilen iki değişkendir. Bu sonuç, ölçeğin alan yazın için ne kadar önemli olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Sağlık çalışanları şiddet olaylarının raporlanması bakımından partner şiddeti vakalarında önemli bir role sahiptirler. Dolayısıyla sağlık çalışanlarının partner şiddeti görmüş kadın vakalara hizmet sunmaları konusunda hangi değişkenlerin rol oynadığını incelemek büyük önem taşımaktadır. Öte taraftan sağlık çalışanlarının sosyal sorunları bildirmeleri mesleki sorumluluklarıdır. Bu bakımdan bu sorumluluklarını yerine getirmek konusunda etkili olan faktörlerin araştırılması halk sağlığına olumlu etki edecektir.

Kadına yönelik partner şiddeti uluslar arası düzeyde bir sosyal problemdir. Bu süreçte katkıda bulunan tüm öğelere ilişkin bilgi üretmek partner şiddeti içerikli sorunlara çözüm önerileri geliştirebilmek için temel şart gibi görünmektedir. Bu bakımdan bu çalışma Türkçe konuşan örneklerde kadına yönelik yakın partner şiddeti çalışmalarında işe koşulacak yeni bir değişkeni alan yazına kazandırmıştır.

Çalışmanın en önemli eksiği olarak görülebilecek kısmı ise örneklemdir. Örneklemin büyük kısmını kadınlar oluşturmaktadır. Öte taraftan yine örnekleme yalnızca sağlık çalışanlarını içermektedir. Bu bakımdan sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Sağlık çalışanlarının yanı sıra kadına yönelik şiddet konusunda görev alan kolluk kuvvetleri, hukuki süreçlerde görev alan avukat, büro personeli, hâkim gibi meslek gruplarının da çalışmaya dâhil edilmesi elde edilen sonuçları zenginleştireceği gibi çalışma sonuçlarının genellenebilirlik düzeyine de katkıda bulunacaktır. Bu bakımdan sonraki araştırmalar için farklı örnekleme gruplarıyla örnekleme büyüklükleri artırılarak çalışmak önerilebilir. Öte taraftan daha fazla katılımcıya ulaşmakla ilgili zorluklar sebebiyle 249 kişiye ulaşıldıktan sonra veri toplama aşaması sonlandırılmıştır. Aynı sebeple çalışmaya doğrulayıcı faktör analizi ve test tekrar test uygulaması yapılmamıştır. Ayrıca bu çalışmada cinsiyetçilik ve adil dünya inancı gibi bireysel özellikler ele alınmıştır. Oysa şiddet mağdurlarıyla çalışan gruplar için güvenlik gibi durumsal değişkenler de büyük önem taşımaktadır. Bu bakımdan sonraki çalışmalarda sosyal

baskınlık yönelimi gibi bireysel özellikler ya da güvenlik gibi çalışma koşullarına atıfta bulunan durumsal değişkenleri araştırmaya dâhil etmek konuyla ilgili daha zengin bilgi üretmeye yardımcı olabilir. Tüm sınırlılıklara rağmen bu araştırma bilginiz dahilinde Kadına Yönelik Partner Şiddeti Hakkındaki Mitlerin Kabulü Ölçeği'nin Türkçe formunun kullanıldığı ve psikometrik özelliklerinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu bakımdan test tekrar test, doğrulayıcı faktör analizi gibi

ölçeğin geçerlik ve güvenilirliğine ilişkin ileri uygulama sınırlılıklarını giderecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Sonuç

Kadına Yönelik Partner Şiddeti Hakkındaki Mitlerin Kabulü Ölçeği Türkçe'de geçerli ve güvenilirlerdir. Sağlık çalışanlarında kadına yönelik şiddet hakkındaki mitlere inanma, adli bildirim yapmak gibi sorumlulukları gerçekleştirmeme eğilimi ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. RESPECT women: Preventing violence against women. 2019 Geneva
2. Arthur, C., & Clark, R. Determinants of domestic violence: A cross-national study. *International Journal of Sociology of the family*. 2009; 35(2):147-167.
3. Furnham, A. Belief in a just world: Research progress over the past decade. *Personality and individual differences*. 2003;34(5):795-817.
4. Kristiansen, C., & Giuletti, R. Perceptions of wife abuse: effects of gender, attitudes toward women, and just World beliefs among college students. *Psychology of Women Quarterly*. 1990;14:177-189.
5. Eker T, Erdener E Tecavüze ilişkin kültürel mitler ve mitlerin kabul edilmesine etki eden faktörler. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2011; 14(28):60 - 78.
6. Yılmaz Karaman İ. G., Yastıbaş, C., Altınöz, A. E., Örnel, İ. N., vd. Turkish Adaptation and Psychometric Properties of Nijmegen Gender Awareness in Medicine Scale: Assessment of Validity and Reliability. *Konuralp Medical Journal*. 2023;15(3):429-437.
7. Yılmaz Karaman, İ. G., Charlotte Perkins Gilman'ın "Sarı duvar kağıdı" öyküsünde mekan ve toplumsal cinsiyet. *Kültür ve Siyasette Feminist Yaklaşımlar*. 2018;34-35: 65-83.
8. Özdemir, Ö. & Yılmaz, M. Sağlık Profesyonellerinin Cinsel Mitlere İnanma Durumlarının Belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020; 4 (3):221-232.
9. Gölbası, Z., Evcılı, F., Eroglu, K., & Bırcan, H. Sexual myths scale (SMS): development, validity and reliability in Turkey. *Sexuality and Disability*. 2016; 34(1): 75-87.
10. The jamovi project jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. 2022 Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
11. Kline, R. B. Principles and practice of structural equation modeling (2nd ed.). Guilford Press;2005.
12. Johnston R, Jones K, Manley D. Confounding and collinearity in regression analysis: a cautionary tale and an alternative procedure, illustrated by studies of British voting behaviour. *Qual Quant*. 2018;52(4):1957-1976.
13. McNeish, D. Thanks coefficient alpha, we'll take it from here. *Psychological Methods*. 2018;23(3): 412-433.
14. George, D., & Mallery, P. IBM SPSS Statistics 25 Step by Step 2018.
15. Flake JK, Davidson IJ, Wong O, Pek J. Construct validity and the validity of replication studies: A systematic review. *Am Psychol*. 2022 May-Jun;77(4):576-588.
16. Frost, M. H., Reeve, B. B., Liepa, A. M., Stauffer, J. W., Hays, R. D., & Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures?. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 10 Suppl 2007; 2: S94-S105.
17. Uygur ÖF, Orhan FÖ, Uygur H, Kandeger A, Hursitoglu O. Psychometric properties of the Turkish version of the Anxiety and Preoccupation about Sleep Questionnaire in clinical and non-clinical samples. *Sleep Sci*. 2022a ;15(1):68-74.
18. Anthoine, E., Moret, L., Regnault, A., Sébille, V., & Hardouin, J. B. Sample size used to validate a scale: a review of publications on newly-developed patient reported outcomes measures. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12: 176.
19. Uygur OF, Uygur H, Chung S, Ahmed O, Demiroz D, Aydın EF, Hursitoglu O. Validity and reliability of the Turkish version of the Glasgow Sleep Effort Scale. *Sleep Med*. 2022b;98:144-151

20. Megías, J. L., Toro-García, V., & Carretero-Dios, H. The Acceptance of Myths About Intimate Partner Violence Against Women (AMIVAW) Scale: Development and validation in Spanish and English. *Psychology of Women Quarterly*. 2018; 42(1): 44–61.
21. Sakallı Uğurlu N. Çelişik duygulu cinsiyetçilik ölçeği: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2002;17: 47-58.
22. Danış, M. Z., Erkoç, B., Güç Çınar, E. & Usta, Ş. Çelişik Duygulu Cinsiyetçilik Algısına Yönelik Bir Araştırma . *Yalova Sosyal Bilimler Dergisi*. 2020;10(20):138-151.
23. Göregenli, M. Şiddet, Kötü Muamele ve İşkenceye İlişkin Değerlendirmeler, Tutumlar ve Deneyimler. İşkencenin Önlenmesinde Hukukçuların Rolü Projesi Raporu. İzmir: İzmir Barosu Yayınları 2003.
24. Dalbert, C. The world is more just for me than generally: About the personal belief in a just world scale's validity. *Social Justice Research*. 1999;12, 79-98.
25. Kaiser, H.F. An index of factorial simplicity. *Psychometrika*. 1974;39:31-6.
26. Hair. J. F., Black. W. C., Babin. B. J., Anderson. R. E., ve Tatham. R. L. *Multivariate data analysis (6th ed.)*. Upper Saddle River. NJ: Pearson University Press;2006.
27. Lerner, M. J. The justice motive in social behavior: Introduction. *Journal of Social Issues*. 1975;31:1–20.
28. Akgün, S. Adil Dünya İnancı ve Toplumsal Sonuçları. *OPUS International Journal of Society Researches*. 2019;4(20): 2227-2247.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2023-13, Tarih: 20.09.2023).

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: GİYK. Veri Toplama veya İşleme: ETD, TG. Analiz veya Yorum: TG, GİYK. Literatür Taraması: ETD, TG, GİYK. Yazma: ETD, TG, GİYK.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Elevated Serum Levels of Inducible Nitric Oxide Synthase, Monocyte Chemoattractant Protein-1, and Cyclooxygenase-2 In Patients with Lung Cancer

Akciğer Kanseri Hastalarda İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz, Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve Siklooksijenaz-2'nin Yüksek Serum Düzeyleri

¹Emine Yagcı, ¹Cansu Özbayer, ²Güntülü Ak, ³Hülyam Kurt, ⁴Selma Metintaş, ²Muzaffer Metintaş

¹ Kutahya Health Sciences University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Kutahya, Turkey.

² Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Pulmonary Diseases, Lung and Pleural Cancers Research and Clinical, Eskişehir, Türkiye

³ Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Eskişehir, Türkiye

⁴ Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Public Health, Lung and Pleural Cancers Research and Clinical Center, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Lung cancer is a malignant lung tumor characterized by uncontrolled cell growth in lung tissue. Genetic and epigenetic abnormalities can be seen in lung cancer. These abnormalities can lead to activation of oncogene and inactivation of tumor suppressor genes. Inflammation is a powerful mediator of cancer development. Pulmonary inflammation may play a role in the initiation or progression of cancer. The main mediator of inflammation is inducible nitric oxide synthase (iNOS), which synthesizes nitric oxide from L-arginine. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is one of the important chemokines that regulate the migration and infiltration of monocytes/macrophages. It has been determined that MCP-1 plays an important role in lung allergic inflammation, lung leukocyte infiltration and bronchial hyperresponsiveness in the pathogenesis of asthma. Cyclooxygenases (COX) are responsible for prostaglandin production from arachidonic acid. They contribute to inflammation-induced carcinogenesis. COX2 is the enzyme responsible for inflammation induced by inflammatory stimuli, hormones and growth factors. In line with the information given, in this study, serum levels of COX2, iNOS and MCP-1 were determined using the ELISA method in 90 (36 adenocarcinoma, 36 squamous cell, 18 small cell carcinoma) lung cancer patients and 90 healthy control individuals. It was determined that COX2, iNOS and MCP-1 serum concentrations in lung cancer patients were significantly higher than in control individuals ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference was detected between lung cancer histological subtypes ($p > 0.05$). It is thought that our findings may contribute to early diagnosis and development of new treatments for lung cancer.

Keywords: Lung Cancer, Inflammation, iNOS, MCP-1, COX2

Özet: Akciğer kanseri, akciğer dokusunda kontrolsüz hücre büyümesi ile karakterize kötü huylu bir akciğer tümörüdür. Akciğer kanserinde genetik ve epigenetik anormallikler görülebilir. Bu anormallikler, onkogenin aktivasyonuna ve tümör supresör genlerin inaktivasyonuna neden olabilir. İnflamasyon kanser gelişiminde güçlü bir araçtır, tümörün büyümesine ve vücuda yayılmasına yardımcı olur. İnflamatuvar hücrelerden salınan reaktif azot veya oksijen türleri DNA'ya bağlanabilir ve genetik değişikliklere neden olabilir. Böylece, pulmoner inflamasyon kanserin başlamasında veya ilerlemesinde rol oynayabilir. İnflamasyonun ana aracısı, nitrik oksidi L-arginin'den sentezlenen indüklenebilir nitrik oksit sentazdır (iNOS). iNOS'un tümör ilerlemesindeki rolü çok karmaşıktır, hem promotör hem de inhibitör etkiler belirlenmiştir. Akut ve kronik inflamatuvar reaksiyonlarda lökosit göçü ve kemokinlerin aktivasyonu önemli fonksiyonlardır. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), monosit/makrofajların migrasyonunu ve infiltrasyonunu düzenleyen önemli kemokinlerden biridir. MCP-1'in astım patogeneğinde akciğer allerjik inflamasyonu, akciğer lökosit infiltrasyonu, bronş aşırı duyarlılığı ve eozinofillerin alınmasında önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Siklooksijenazlar (COX), araşidonik asitten prostaglandin üretiminden sorumludur. Prostaglandinlerin sentezi inflamatuvar bölgede önemli ölçüde artar. Ayrıca, inflamasyona bağlı karsinogeneze katkıda bulunurlar. Siklooksijenaz 2 (COX2), inflamasyon uyarıcıları, hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından indüklenebilir inflamasyondan sorumlu olan enzimdir. Verilen bilgiler doğrultusunda bu çalışmada, COX2, iNOS ve MCP-1'in serum seviyeleri 90 (36 adenokarsinom, 36 skuamöz hücreli, 18 küçük hücreli karsinom) akciğer kanseri hastası ve 90 sağlıklı kontrol bireyde ELISA yöntemi kullanılarak belirlendi. Akciğer kanserli hastalarda COX2, iNOS ve MCP-1 serum konsantrasyonlarının kontrol bireyler göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$). Ancak akciğer kanseri histolojik alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p > 0.05$). Bulgularımızın akciğer kanserinde erken teşhis ve yeni tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, İnflamasyon, iNOS, MCP-1, COX2

Received 06.11.2024

Accepted 01.04.2024

Online published 18.04.2024

ORCID ID of the authors: EY. [0000-0003-2179-1318](https://orcid.org/0000-0003-2179-1318), CÖ. [0000-0002-1120-1874](https://orcid.org/0000-0002-1120-1874), GA. [0000-0001-8849-193X](https://orcid.org/0000-0001-8849-193X), HK. [0000-0003-2433-9925](https://orcid.org/0000-0003-2433-9925), SM. [0000-0002-5002-5041](https://orcid.org/0000-0002-5002-5041), MM. [0000-0002-4812-0170](https://orcid.org/0000-0002-4812-0170)

Correspondence: Emine YAĞCI– Kutahya Health Sciences University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Kutahya, Türkiye
e-mail: emine.yagci@ksbu.edu.tr

1. Introduction

The most prevalent form of cancer in the world, lung cancer has a high prevalence and is the main factor in both men's and women's cancer-related deaths. It is acknowledged that smoking, asbestos, radon, chromium, nickel, cadmium, and cobalt exposure at work and in the environment as well as a family history of the disease all contribute to its genesis. Over the past ten years, significant advancements in our knowledge of the genetics of lung cancer, the immune system's role in the prevention of lung cancer, and lung cancer therapy choices have led to significant improvements in lung cancer epidemiology and prevention. Nevertheless, despite these advancements, lung cancer continues to be the leading cause of cancer deaths and will continue to be a serious health issue that will worsen globally in the years to come due to smoking's rising prevalence on a global scale as well as exposure to environmental and industrial carcinogens (1, 2).

Squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, small cell carcinoma (SCLC), and large cell carcinoma are the four main histological forms of lung cancer. The majority of lung carcinomas, or about 80% of them, are non-small cell lung cancers (NSCLC) (3, 4). Innate and adaptive immune cells become active when there is inflammation, which is an old, developed process. Inflammation plays a crucial function in host defense against pathogens, but it is also crucial for tissue remodeling, repair, and regeneration. It is also necessary for the regulation of tissue homeostasis. Inflammation and the immune system play a role in the onset, spread, and management of cancer, according to current research. Tumor growth and the development of cancer are both aided by inflammation. The inflammatory tumor microenvironment is created when cancer cells interact with the stromal and inflammatory cells nearby (TME). The phenotypic and functional characteristics of TME cells can alter often (5).

One of the hallmarks of cancer is inflammation. COX2 (cyclooxygenase-2) is a significant role in regulating the

progression of cancer, including colon cancer, stomach cancer, esophageal cancer, lung cancer, breast cancer, and skin cancer. COX2 is a key inflammatory component. It has also been demonstrated that aspirin can slow tumor growth by inhibiting COX2 expression. Through a variety of molecular processes, COX2 regulates tumor growth as a significant biological component. Prostaglandin E2 (PGE2), which is produced as a result, is catalyzed and promotes the EGFR-ERK pathway, hence promoting tumor growth. By increasing the production of BCL-2 and decreasing the cleavage of caspases, it can also prevent tumor cells from dying. Additionally, via regulating neutrophil infiltration and macrophage activity, COX2 can suppress the immune system. Although research has demonstrated that COX2 is significantly expressed in a variety of cancers and is crucial for the formation of malignancies, the specific regulatory mechanism of COX2 in cancer cells is still unknown (6).

Inducible nitric oxide synthase (iNOS), which produces nitric oxide (NO) from L-arginine, is a key modulator of immune activation and inflammation and is present in most human illnesses. Numerous pathologies including sepsis, cancer, and neurodegeneration have been linked to diseases where iNOS is overexpressed or dysregulated (7).

The cytotoxic impact of nitric oxide is mediated via nitric oxide derivatives. Nitric oxide derivative-induced post-translational changes control the survival or demise of cancer cells. Nitric oxide derivatives act as a mediator for nitric oxide's genotoxic action. Increased levels of reactive nitrogen species, alteration in redox balance, and dysregulated redox signaling are common features of cancer progression and chemoresistance (8).

Chemokines are a class of chemoattractant regulatory proteins with a weight range of 8 to 12 kDa. By attaching to their receptors, moving leukocytes, and increasing their effects, chemokines are essential for controlling immunological responses and inflammation. Innate immune cells are

enlisted by chemokines as the initial line of defense. The impacts of other mediators (lipids, minerals, peptides, and other chemoattractants) in the inflammatory space are then integrated by these cells. The epithelial-mesenchymal transition (EMT), motility, invasion, and metastasis are all impacted by these actions. A microenvironment of chemokines generated by cancer cells and leukocyte subtypes leads to the manifestation of inflammatory cancer. Depending on the makeup/stages of cancer, the effect of chemokines can be beneficial or detrimental, homeostatic or inflammatory. Their primary duty is to ensure that immune cells are transported in a coordinated manner to the area of inflammation (9).

The CC chemokine superfamily member monocyte chemoattractant protein (MCP-1) is essential for attracting and activating

monocytes during angiogenesis and acute inflammation. MCP-1 is expressed by a number of cell types in the human lungs, including macrophages, endothelium, bronchial epithelial, and smooth muscle cells (10).

In the case of chronic inflammation, proinflammatory mediators, $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, and MCP-1 can reach the lungs, which can induce inflammation in the lung and the expression of COX-2 and iNOS is up-regulated. As a result of an inflammatory stimulus, transcription of genes such as cytokines, chemokines and cyclooxygenases is activated in the nucleus. These genes may mediate lung cancer development and progression by inducing proliferation, angiogenesis, and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) or inhibiting apoptosis (11) (Figure1).

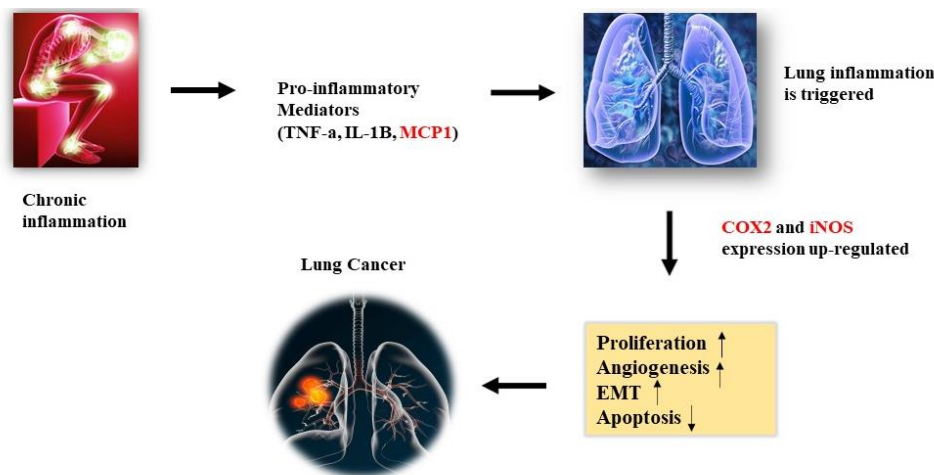


Figure1. Role of inflammatory molecules COX2, iNOS and MCP1 in lung cancer development (Figure drawn in accordance with reference (11))

In light of the information given, our study was planned to determine the relationship between lung cancer and serum levels of COX2, iNOS, and MCP-1 proteins, which are effective in the inflammatory process. In addition, these proteins have been planned with the thought that they will help in the early diagnosis and determination of therapeutic targets in lung cancer.

2. Materials and Method

2.1. Determination of study groups

This study was made after the approval of the Eskişehir Osmangazi University Clinical Research Ethics Committee with the ethics committee decision numbered 2018/12. A

total of 90 patients, 36 squamous cell carcinoma, 18 small cell carcinoma, and 36 adenocarcinomas, who applied to the Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Education Practice and Research Hospital Chest Diseases outpatient clinic and agreed to participate in the study, were included in the study. For the control group,

90 healthy individuals who applied to the Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Education Practice and Research Hospital Chest Diseases outpatient clinic with various complaints and were not found to have any malignancy after the clinical examination, had no other chronic diseases and agreed to participate in the study were included. The blood taken from the patient and control groups was taken into 4 ml gel, vacuumed, disposable, endotoxin-free tubes and kept at room temperature for 2 hours, then centrifuged at 2500 rpm for 15 minutes at 4°C and the supernatant (serum) part was separated. Samples were stored at -80 °C until assayed.

2.2. Determination of serum COX2, iNOS, MCP1 and levels

Human COX2, iNOS, and MCP-1 Elisa kits (Elabscience Biotechnology Co., Ltd.) were used to determine the levels of COX2, iNOS, and MCP-1 in serum. First, samples, reagents, and standards were prepared, and then the reaction steps were carried out according to the kit protocol as follows.

Table 1. Serum COX2, iNOS, and MCP1 Levels in Lung Cancer and Control Subjects

Group	n	COX2 (ng/ml)	Statistic	iNOS (ng/ml)	Statistic	MCP-1 (pg/mL)	Statistic
Control (M ± SD)	90	2,40 ± 1,60		189,74 ± 96,25		11,50 ± 3,04	
Lung Cancer (M ± SD)	90	6,76 ± 1,71	p<0,001	307,38 ± 126,16	p<0,001	44,71 ± 8,61	p<0,001

When COX2 serum levels were compared between lung cancer subgroups, no substantially significant difference was found (p=0.117). Likewise, iNOS and MCP1

Finally, using a microplate reader (Thermo, MULTISKAN GO) set to 450 nm, the optical density (OD) of each well was calculated simultaneously. According to the developed standard curve, the data were computed and expressed as pg/ml or ng/ml.

2.3. Statistical evaluation of data

All analyzes were performed with the IBM SPSS Statistics 21 package program, and p-values less than 0.05 were considered substantial in all analyzes. Statistical evaluation results of protein levels of patient and control individuals are presented in Tables 1 and 2 as mean±standard deviation (M±SD).

3. Results

Serum COX2, iNOS, and MCP1 levels were evaluated between lung cancer and control groups, and a statistically substantial difference was found (p<0.001) (Table 1). In addition, COX2, iNOS, and MCP1 serum levels were found to be substantially higher in lung cancer patients compared to control individuals.

levels were also evaluated between subgroups, and no substantial difference was detected (p=0,274, p=0,282) (Table 2).

Table 2. Comparison of serum COX2, iNOS, and MCP-1 levels among lung cancer groups

Group	Lung Cancer (M ± SD)			Statistic p
	(1) Squamous carcinoma (n=36)	(2) cell Small cell carcinoma (n=18)	(3) Adenocarcinoma (n=36)	
COX2 (ng/ml)	6,59 ± 1,69	7,51 ± 1,71	6,56 ± 1,68	p=0,117
iNOS (ng/ml)	309,08 ±151,92	267,30 ± 52,31	325,25 ± 117,96	p=0,274
MCP-1 (pg/mL)	44,54 ±7,21	42,19 ±8,05	46,14 ± 9,97	p=0,282

4. Discussion

Our present understanding of immune system inflammation during carcinogenesis can be summed up as follows: Immune surveillance and the immunological sculpting of tumor heterogeneity are made possible by immunity's anti-tumorigenic role. Pro-tumorigenic inflammation, on the other hand, fosters cancer by obstructing anti-tumor immunity, modifying the tumor microenvironment to a more permissive state, and directly delivering tumor-promoting signals to cancer cells and epithelial cells (5).

The majority of human malignancies have excessive Cyclooxygenase-2 (COX2) expression, however, its specific regulation mechanism in cancer cells is yet unknown. Dai et al. In 2019, they determined the expression of COX2 and BPTF in lung cancer cell lines, mouse tumor tissues, and human samples in their study that aims to identify new regulatory factors that bind to the COX2 promoter and regulate COX2 expression and cancer cell growth. It was discovered that BPTF and COX2 expressions in lung cancer patient tumor tissues were positively correlated and that high BPTF and COX2 expressions were linked to a poor prognosis. Western blot and RT-PCR analyses examined the expression of BPTF and COX2 in NSCLC cell lines, and it was determined that BPTF and COX2 were highly expressed in both A549 and NCI-H460 lung cancer cell lines. Study results showed that BPTF cooperates with p50 (NF- κ B) to regulate COX-2 expression and lung cancer growth, suggesting that the BPTF/p50/COX2 axis may be a potential therapeutic target for lung cancer (6).

Tumor-associated macrophages (TAMs) play role in several mechanisms of tumor biology including oncogenesis, drug resistance, and tumor immune escape as well as tumor metastasis. It has been determined that TAMs in osteosarcoma (OS) patients can support OS cell migration and invasion and induce epithelial-mesenchymal transition (EMT) by regulating COX-2, MMP9, and phosphorylated STAT3. In

addition, the anti-metastatic effect of COX2 inhibition was determined by suppressing COX2 expression, EMT activating transcription factors, and STAT3 pathway both in vitro and in vivo. The results of the study also indicated that the COX2 inhibitor aspirin can substantially reduce the risk of lung metastases in vivo. These findings show that TAMs and COX2 may be potential targets for future anti-metastatic therapy (12).

Parallel to this knowledge, our investigation discovered that lung cancer patients had substantially higher COX2 protein levels than healthy controls. TAMs, as was previously discussed, are crucial in altering the tumor microenvironment and fostering tumor spread. Lung cancer cells have been found to respond favorably to ginsenoside Rh2 (G-Rh2), a monomeric molecule isolated from ginseng. It is still unknown, nevertheless, whether G-Rh2 can influence how TAMs differentiate and interact with the surrounding tissue. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) were found to be highly up-regulated in macrophages in a study looking into how G-Rh2 regulates the macrophage phenotype and affects the migration of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells (13).

In our study, iNOS protein levels were found to be substantially higher in lung cancer patients than in control individuals.

Nitric oxide (NO) is a lipophilic, widely distributed, and transient physiological messenger that controls a number of vital physiological processes, including apoptosis, respiration, cell migration, and vasodilation. The conversion of L-arginine, NADPH, and oxygen into NO, L-citrulline, and NADP is catalyzed by all isoforms of NOS. NO can affect cells in cGMP-independent ways, such as through cGMP-induced posttranslational changes to cysteine and tyrosine residues. It also encourages mixed disulfide formation, altered protein function, altered cell cycle checkpoints, apoptosis, and

DNA repair, all of which are connected to gene transcription, genotoxic lesions, altered protein oxidation processes, and DNA repair. NO makes tumor cells more susceptible to chemotherapy agents. Hypoxia-inducible factor-1 and p53 are involved in the control of the stress response in response to the numerous effects of NO in the tumor environment, which frequently cause growth arrest, apoptosis, or adaptation in cells (14).

The potent monocyte-attracting chemokine MCP-1/CCL2 actively attracts monocytes to inflammatory and neoplastic sites. MCP-1/CCL2 can be produced by a variety of cells in the tumor microenvironment in response to various stimuli. It has been determined that microvesicles (MV) produced from lung tumor cells stimulate macrophages to release MCP-1/CCL2, which attracts monocytes that develop into macrophages that promote metastasis. These specialized macrophages foster the spread of lung cancer by producing a pre-metastatic inflammatory milieu that is essential for the survival and colonization of migrating tumorigenic cells (15).

In the tumor microenvironment, mast cells are commonly activated. Depending on the type of tumor, they can perform both pro- and anti-tumorigenic roles. The tumor microenvironment is known to contain a number of soluble factors that can regulate mast cell activation and recruitment. However, it is still unknown how mast cells are activated by tumor cells. Whether human mast cells interact with tumor-derived microvesicles (TMV) from non-small cell lung cancer (NSCLC) cells, activate them to release cytokines, and affect their capacity to migrate, was the subject of a study. According to the study, the main receptors for PKH67-labeled TMV isolated from NSCLC cell lines were mast cells. Uptake of TMV released from NSCLC cell lines or surgical lung tissue samples resulted in increased ERK phosphorylation, enhanced mast cell migration ability, and the release of cytokines and chemokines such as TNF- α and MCP-1. These data are consistent with the conclusion that TMV has the potential to affect mast cell activity and thus influence

tumorigenesis through increased cytokine and chemokine release (15).

Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), is a potent adipokine that is also expressed in adipose tissue and is positively linked with body obesity. Fat accumulation is a strong indicator of poor health outcomes because adipose tissue produces proinflammatory adipokines that are linked to many pathological processes, including cancer. To test the idea that MCP-1 produced by adipose tissue contributes to metastasis, male adipose MCP-1 knockdown (MCP-1^{-/-}) and wild-type (WT) mice were fed either the standard AIN93G diet or a high-fat diet (HFD) comprising 16% or 45% energy from soybean oil. In comparison to the equivalent controls, MCP-1 mRNA and protein levels in adipose tissue were lower after adipose MCP-1 knockdown. HFD enhanced the number of lung metastases that formed in WT mice. When WT mice were fed the AIN93G diet compared to MCP-1^{-/-} mice fed the HFD, the number of metastases was greater. MCP-1^{-/-} animals developed fewer metastases overall than WT mice, regardless of diet. Adipose MCP-1^{-/-} animals displayed lower plasma levels of insulin, proinflammatory adipokines, and angiogenic markers as compared to WT mice. These results suggest that adipose MCP-1 decrease may lead to the down-regulation of inflammatory and angiogenic pathways during the development of cancer. This study concluded that adipose MCP-1 deficit reduces LLC's ability to metastasize to the lungs and supports the idea that MCP-1 produced by adipose tissue aids in the spread of cancer (16).

Similarly, in our study, it was determined that MCP-1 level increased substantially in lung cancer patients compared to control individuals. However, no difference was determined in MCP1 serum levels between the groups.

5. Conclusion

Cancer biology is evolving from a "cancer cell-centered" perspective to a more comprehensive idea that assesses cancer cells with their environment, placing them in a network of stromal cells made up of

fibroblasts, vascular cells, and inflammatory immune cells that make up the tumor microenvironment.

To learn more about the mechanisms underlying potential cancer treatments and prevention measures, numerous immune system studies, including those on cancer vaccines, anti-cancer immune cells, different types of immunotherapy, anti-cancer

antibodies, and biological therapies, are currently being conducted. It is now obvious that the immune system can contribute significantly to carcinogenesis at all stages. Therefore, the identification of inflammatory factors that directly or indirectly affect and support tumorigenesis and their association with cancer types is very important for the identification of new biomarkers and therapeutic targets for cancer.

REFERENCES

1. Ozbayer C, Yagci E, Ak G, Metintas S, Metintas M, Kurt HJJoEP, Toxicology, et al. Gene Variations of Chemokine and Chemokine Receptor CXCL12/CXCR4 in Lung Cancer. 2023;42(2).
2. Bade BC, Cruz CSDJcicm. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. 2020;41(1):1-24.
3. Travis WDJcicm. Lung cancer pathology: current concepts. 2020;41(1):67-85.
4. Wang L, Xia Y, Chen T, Zeng Y, Li L, Hou Y, et al. Sanyang Xuedai enhances the radiosensitivity of human non-small cell lung cancer cells via increasing iNOS/NO production. 2018;102:618-25.
5. Greten FR, Grivennikov SIJl. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. 2019;51(1):27-41.
6. Dai M, Hu S, Liu C-F, Jiang L, Yu W, Li Z-L, et al. BPTF cooperates with p50 NF-κB to promote COX-2 expression and tumor cell growth in lung cancer. 2019;11(12):7398.
7. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RBJMrr. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. 2020;40(1):158-89.
8. Kamm A, Przychodzen P, Kuban-Jankowska A, Jacewicz D, Dabrowska AM, Nussberger S, et al. Nitric oxide and its derivatives in the cancer battlefield. 2019;93:102-14.
9. Rani A, Dasgupta P, Murphy JJTAjop. Prostate cancer: the role of inflammation and chemokines. 2019;189(11):2119-37.
10. Cai Z, Chen Q, Chen J, Lu Y, Xiao G, Wu Z, et al. Monocyte chemotactic protein 1 promotes lung cancer-induced bone resorptive lesions in vivo. 2009;11(3):228-36.
11. Campanholle G, Landgraf R, Gonçalves G, Paiva V, Martins JdO, Wang P, et al. Lung inflammation is induced by renal ischemia and reperfusion injury as part of the systemic inflammatory syndrome. 2010;59:861-9.
12. Han Y, Guo W, Ren T, Huang Y, Wang S, Liu K, et al. Tumor-associated macrophages promote lung metastasis and induce epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma by activating the COX-2/STAT3 axis. 2019;440:116-25.
13. Li H, Huang N, Zhu W, Wu J, Yang X, Teng W, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2. 2018;18:1-12.
14. Muntané J, De la Mata MJWjoh. Nitric oxide and cancer. 2010;2(9):337.
15. Salamon P, Mekori YA, Shefler IJCI, Immunotherapy. Lung cancer-derived extracellular vesicles: a possible mediator of mast cell activation in the tumor microenvironment. 2020;69:373-81.
16. Sundaram S, Yan LJAR. Adipose-specific monocyte chemotactic protein-1 deficiency reduces pulmonary metastasis of Lewis lung carcinoma in mice. 2019;39(4):1729-38.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 12, Date:20.09.2018).

Authorship Contributions: Diagnosis and sample collection: GA, MM. Concept: EY, CO. Design: EY, CO. Data Collection or Processing: EY, CO, HK. Analysis or Interpretation: SM, EY. Literature Search: EY, HK. Writing: EY, CO, GA, HK.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support Statement of

Research and Publication Ethics: Research and publication ethics were complied with in the study.

Acknowledgments: We thank all consultants, staff and interviewees who participated in the study.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Treatment of Steroid-Refractory Severe Gastrointestinal Acute Graft-Versus-Host Disease in Children after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience

Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Çocuklarda Steroide Dirençli Şiddetli Gastrointestinal Akut Graft-Versus-Host Hastalığının Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi

¹Utku Aygüneş, ²Barbaros Karagün, ¹İlgen Şaşmaz, ¹Ali Bülent Antmen, ³Gökhan Tümgör

¹Acibadem Adana Hospital, Department of Pediatric Hematology-Oncology & Bone Marrow Transplantation, Adana, Türkiye.

²Department of Pediatric Hematology-Oncology, Adana City Training and Research Hospital, Adana, Türkiye.

³Department of Pediatric Gastroenterology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye.

Abstract: Acute graft-versus-host disease is a common complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and is a major cause of morbidity and mortality. Systemic steroid therapy is the first-line treatment for acute graft-versus-host disease, although about half of patients will become refractory to treatment. We aimed to evaluate treatment options by reviewing available alternatives for patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease by comparing data from recently published studies. We retrospectively studied the safety and efficacy of treatment in 22 children with steroid-dependent/refractory acute GVHD between the years 2010 and 2023. Seven (31.8%) out of 22 patients with acute graft-versus-host disease were still alive. The seven surviving patients have been followed for an average of 1141 (\pm 403) days. 15 non-responders with grade III/IV acute graft-versus-host disease died from causes associated with acute graft-versus-host disease and/or other conditions. Among 15 patients who died, the number of patients who received all three treatments, MSC, ECP and infliximab, was 5 (33%). The most common cause of death was infection (8 cases in 15 patients, 53.3%). Other causes of death were gastrointestinal hemorrhages (n=5, 33.3%), and intracranial hemorrhages (n=2, 13.3%). When factors causing morbidity were evaluated, it was observed that three patients developed posterior reversible encephalopathy syndrome, two patients developed hepatic veno-occlusive disease, and one patient developed hypertension. The estimated probability of survival after 1 year was 31.8%, and the median survival was 655 days. We believe that it would be crucial to show the safety and efficacy of novel treatments in comprehensive, randomized clinical trials.

Anahtar Kelimeler: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, pediatric.

Özet: Akut graft-versus-host hastalığı, allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin yaygın bir komplikasyonu olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sistemik steroid tedavisi, akut graft-versus-host hastalığı için ilk basamak tedavidir, ancak hastaların yaklaşık yarısı tedaviye direnç gösterebilmektedir. Akut graft-versus-host hastalığı için güvenli ve etkili tedavilerin keşfedilmesi, allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların sayısı arttıkça, özellikle durumu sistemik steroid tedavisine dirençli hale gelenler için daha önemli hale gelecektir. Yakın zamanda yayınlanmış çalışmalardan elde edilen verileri karşılaştırarak, steroid dirençli akut graft-versus-host hastalığı olan hastalar için mevcut alternatifleri gözden geçirerek tedavi seçeneklerini değerlendirmeyi amaçladık. 2010-2023 yılları arasında steroidlere bağımlı/refrakter akut graft-versus-host hastalığı olan 22 çocukta tedavinin güvenliğini ve etkinliğini retrospektif olarak inceledik. Akut graft-versus-host hastalığı olan 22 hastanın yedisi (%31,8) hayatta kaldı. Hayatta kalan hastaların takip gün sayısı ortalama 1141 (\pm 403) idi. Evre III/IV akut graft-versus-host hastalığına sahip, tedaviye yanıt vermeyen 15 hasta farklı nedenlerden dolayı öldü. En sık ölüm nedeni enfeksiyondü (16 hastada 8 vaka, %53,3). Diğer ölüm nedenleri arasında mide-bağırsak kanaması (n=5, %33,3) ve kafa içi kanama (n=2, %13,3) yer aldı. Ayrıca morbiditeye neden olan faktörler değerlendirildiğinde üç hastada PRES sendromu, iki hastada hepatik veno-okluzif hastalık ve bir hastada hipertansiyon geliştiği görüldü. 1 yıl sonra tahmini hayatta kalma olasılığı %31,8 ve ortalama hayatta kalma süresi 655 gündü. Steroide dirençli akut graft-versus-host hastalığında kombinasyon tedavi yöntemlerinin etkisini retrospektif olarak değerlendirdik. Yeni tedavilerin güvenliğini ve etkinliğini kapsamlı, randomize klinik araştırmalarla göstermenin önemli olacağını düşünüyoruz

Keywords: Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, Akut Graft-Versus-Host Hastalığı, Pediatric

ORCID ID of the authors: UA. [0000-0001-9903-2923](https://orcid.org/0000-0001-9903-2923), BK. [0000-0002-7678-5524](https://orcid.org/0000-0002-7678-5524), HİŞ. [0000-0001-9361-9838](https://orcid.org/0000-0001-9361-9838), ABA. [0000-0001-6058-6021](https://orcid.org/0000-0001-6058-6021), GT. [0000-0001-6058-6021](https://orcid.org/0000-0001-6058-6021)

Received 15.01.2024

Accepted 04.04.2024

Online published 22.04.2024

Correspondence: Utku AYGÜNEŞ– Acibadem Adana Hospital, Department of Pediatric Hematology-Oncology & Bone Marrow Transplantation, Adana, Türkiye. e-mail : utkuayg@gmail.com

1. Introduction

For patients with hematological malignancies, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a commonly used method that often serves as the only curative therapeutic option. A key factor in eliminating malignant cells is the graft-versus-leukemia effect (GVL), which is mediated by donor lymphocytes (1). Graft-versus-host disease (GvHD), a condition where the recipient's tissue is recognized as foreign by the donor T cells, is a potentially fatal side effect (2). Despite prophylaxis, acute graft-versus-host disease (aGvHD) may still develop in HSCT recipients and primarily occurs in the skin, gastrointestinal system, and liver. The degree of involvement at each target organ determines the clinical diagnosis and overall clinical grade of aGvHD (3). In previous research (4), human leukocyte antigen disparity, which results in matched grafts having lower rates of aGvHD than HLA (human leukocyte antigen) -mismatched grafts, has been found to be one of the most significant risk factors for developing aGvHD. The age of the donor, sex mismatch, and the myeloablative regimen employed are other variables that may raise the risk of developing aGvHD. In pediatric patients, the incidence of grade II to IV acute GvHD ranges from 40% to 52% of recipients from an unrelated donor, depending on factors such as the degree of donor and recipient HLA mismatch and is approximately 27% after hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling (5-7). Systemic corticosteroid therapy is the standard first-line treatment option for aGvHD (8). However, for acute GvHD, it was seen that approximately one-third of pediatric patients may not respond to first-line treatment (9). Due to profound immunosuppression and long-lasting GvHD, steroid-refractory aGvHD has a significant rate of mortality even with intensive treatment with additional immunosuppressive therapy (6).

In this single-center retrospective study, we aim to evaluate the feasibility and efficacy of treatment modalities in patients with aGvHD after HSCT.

2. Materials and Methods

A total of 27 patients, under the age of 18, with steroid-refractory aGvHD, who received extracorporeal photopheresis (ECP) and/or mesenchymal stromal cells (MSCs) and/or infliximab between the years 2010 to 2023 in Acibadem Hospital were analyzed. (i). Five patients who were given insufficient treatment for any reason resulting in the effect of the treatment not being able to be evaluated; (ii). Patients diagnosed with steroid-responsive GI aGvHD; (iii). Patients diagnosed with chronic GVHD and overlap chronic GVHD were excluded from the study. All the patients had undergone allo-HSCT for malignant or non-malignant diseases and suffered from steroid-refractory aGvHD. At Acibadem Hospital Pediatric Stem Cell Unit, stem cell transplantation is performed annually on an average of 50 patients between the ages of 0-18. The total incidence of grade III-IV GI aGvHD in the clinic, during the last ten years, was 9%. The last follow-up was in November 2023. Patient data was retrospectively evaluated using patient records. Patient and transplant characteristics are shown in Table 1. The study was approved by Acibadem University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2021/20, Date: 14.10.2021) in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed written consent for participation in the study was obtained.

The criteria recommended by the European Society for Blood and Marrow Transplantation were followed in the grading and staging of aGvHD (10). Acute GvHD was described as GvHD that occurred 100 days after transplantation and had no signs of chronic GvHD symptoms. According to the area of involvement, (upper GI tract) anorexia, nausea, and vomiting; and (lower GI tract) diarrhea, typically green and watery; in severe cases diarrhea contained fresh blood and mucosa and was accompanied by abdominal cramps and, on occasion, clinical manifestations including paralytic ileus may have been seen. If the clinical diagnosis was unclear, a colonic biopsy was used to confirm the diagnosis of GI involvement. The

modified Glucksberg criteria were used to rate the acute GvHD severity (11). For every patient, HSCT was the event that caused GvHD. Steroid refractoriness or resistance was defined as progression of aGvHD within 3–5 days of therapy onset with ≥ 2 mg/kg/day

of prednisone or failure to improve within 5–7 days of treatment initiation or incomplete response after more than 28 days of immunosuppressive treatment including steroids (12).

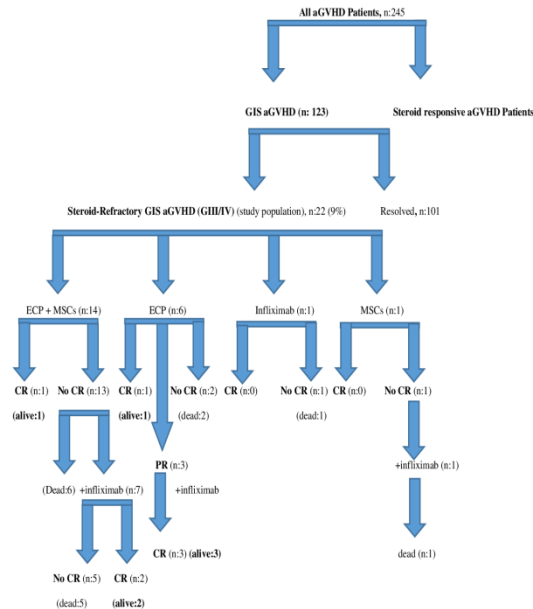


Figure 1. Outcomes of patients aGvHD patients. This figure provides a flowchart of the therapies and outcomes of 22 children with GIS aGvHD.

(Abbreviations: aGvHD, acute graft-versus-host disease; CR, complete remission; PR, partial remission; GIS, gastrointestinal system)

All steroid refractory GI aGvHD patients are shown in Figure 1 according to responses to treatment. ECP was performed with the UVA PIT™ Med Tech Solutions GmbH Photopheresis System (Cadolzburg, Germany). Treatment was carried out for two days in a row during one ECP cycle. The treating physicians decided whether to taper or stop ECP based on the patient's response. Patients with aGvHD were to have weekly cycles of therapy, reducing down to fortnightly phases for a duration of two to three months. During the period of ECP treatment, response in aGvHD was evaluated on day 28 and subsequently every fourth week. Complete remission (CR) was defined as complete resolution of all symptoms of aGvHD in all organs; very good partial remission (VGPR) approximated CR allowing minimal skin, liver, and gastrointestinal symptoms; partial remission (PR) entailed improvement of aGvHD stage in at least one organ affected at baseline, without worsening

in any other organ; and no response (NR) meant no change in any organ or progression in stage in at least one organ.

Infliximab was given to those who did not respond to ECP+MSCs within 2-4 weeks. Patients received infliximab at a weekly dose of 10 mg/kg by intravenous infusion over four hours. Oral paracetamol at 15–20 mg/kg and intravenous chlorpheniramine at 0.1–0.2 mg/kg were administered as pre-medication. Resolution of all GI signs and symptoms was accepted as CR, while a decrease by at least one stage of GI involvement was accepted as PR. The absence of any discernible alteration or illness progression was referred to as NR (13).

MSCs were derived from the bone marrow of unrelated (second or third patient) donors with mismatched human leukocyte antigen, as previously reported (14). In accordance with good manufacturing practices, MSCs were extracted and grown using media containing

10% platelet-lysate in an authorized Acibadem University Labcells clean room. MSC therapy was initiated as soon as possible after steroid refractoriness first appeared. Within five to ten minutes, MSCs suspended in 50 milliliters of isotonic sodium chloride solution were injected intravenously. The target for each MSC infusion was 1×10^6 cells per kg of body weight. After infusion, patients received continuous monitoring for two hours.

3. Results

Median age of patients was 7.1 years (range, 1–16 years). Patients' diagnoses were acute myeloblastic leukemia (AML) (n=5, 22.7%), acute lymphoblastic leukemia (ALL) (n=4, 18.1%), beta thalassemia major (TM) (n=4, 18.1%), myelodysplastic syndrome (MDS) (n=2, 9%), juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) (n=2, 9%) and others (n=5, 22.7%). HSCT was performed with peripheral blood stem cells (n=16, 72.7%) or the bone marrow (n=6, 27.3%) of 9/10 HLA-matched donors (n=11, 50%), 10/10 HLA-matched (n=9, 41%), or haploidentical donors (n=2, 9%) after myeloablative (n=19, 86.3%) or a reduced intensive condition regimen (n=3, 13.7%).

In all patients, aGvHD typically developed while using preventive immunosuppressive medication. Of the 22 aGvHD patients, 11 (50%) and 11 (50%) had grade IV and III aGvHD respectively, with involvement of the skin and the GI tract or the GI tract only. In accordance with protocols, all patients with aGvHD received calcineurin inhibitor (CNI) medication (cyclosporin A or tacrolimus) together with prednisone at a dose of 2 mg/kg daily. 12 patients also received mycophenolate mofetil (MMF). Anti-thymocyte globulin (ATG) was given to 16 patients as serotherapy. Additionally, sirolimus and ruxolitinib were given to three patients each. The median time between transplantation and diagnosis of aGvHD was 30.68 days (range, 5–78 days). Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain were among the clinical signs of GI aGvHD that all patients showed.

After diagnosis, ECP administration was started for 20 patients for a median of 16 cycles (range 4-28). A total of 310 ECP

procedures were performed in all patient groups. No patient experienced side effects. Catheter removal was performed in only one patient due to obstruction. No problems were observed with vascular access leading to reduced processing of whole blood. On day 28, following the start of ECP, 7 out of 22 patients had responded [complete remission (CR), (very good partial remission) VGPR, or partial remission (PR)]. 12 patients received infliximab treatment in the study. 11 of 12 patients who received infliximab treatment also received it together with MSC and/or ECP treatment. The complete remission rate in patients receiving infliximab in addition to ECP and or MSC was 46% (5 in 11 patients). MSCs were given to 15 patients (68.1%). Each patient received a median of 3.6 infusions (range, 1–4 infusions). One patient received one MSC infusion, and 14 patients received two or more MSC infusions.

All surviving patients with aGvHD had their steroid medication stopped six months after the completion of the ECP (seven of 22 patients with steroid-resistant severe aGvHD). All immunosuppressive treatment was stopped in the patients (Patients 1, 2, 5, 6, 7, 8 and 11). No adverse effects were experienced by any of the patients during the infliximab infusion.

As of November 2023, seven (31.8%) out of 22 patients with aGvHD were still alive. At different stages of treatment, 15 non-responders with grade III/IV aGvHD died from causes associated with aGvHD and/or other conditions. The seven surviving patients have been followed for an average of 1141 (± 403) days. The most common cause of death was infection (8 cases in 15 patients, 53.3%). Other causes of death were gastrointestinal hemorrhage (n=5, 33.3%), and intracranial hemorrhage (n=2, 13.3%). In addition, when factors causing morbidity were evaluated, it was observed that three patients developed posterior reversible encephalopathy syndrome, two patients developed veno-occlusive disease, and one patient developed hypertension. The estimated probability of survival after 1 year was 31.8%, and the median survival was 655 days.

Table 1. Patient characteristics.

No	Age (yr)	Gender	Diagnosis	Donor, HLA match, stem cell source	Condition Regimen	Serotherapy	GVHD prophylaxis	Onset of GI GVHD post-transplant	Organs involved by aGVHD (stage), overall grade	Initial GVHD therapy	ECP	infiximab	MSCs	Outcome	Cure time (days)	Follow-up (days)	Causes of death
1	4	M	T-ALL	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Eto+Cy	ATG	CsA+MTX+MMF	Day+42	GI (4), skin (2), IV	CNI, MMF	12	4	4	Alive	64	1231	
2	12	F	AML-M0	MUD, 10/10, PBSC	Bu+Cy	ATG	CsA	Day+37	GI (4), V	CNI, MMF	28	4		Alive	493	1289	
3	9	F	MDS	MSD, 10/10, BM	Bu+Flu+TT		CsA	Day+37	GI (4), skin (1), IV	CNI, MMF, Ruxolitinib	26		4	Exitus		299	Infection
4	15	M	AML-M0	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Cy+Mel	ATG	CsA+MTX+MMF	Day+17	GI (3), III	CNI, MMF, Ruxolitinib, sirolimus	18		4	Exitus		121	Infection
5	3	M	BTM	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Flu+Cy		CsA	Day+18	GI (3), skin (1), III	CNI, MMF	4	4		Alive	142	1162	
6	10	M	T-ALL	MFD, 10/10, PBSC	Bu+Eto		CsA	Day+18	GI (4), IV	CNI	12			Alive	252	1510	
7	5	M	BTM	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Flu+Cy	ATG	CsA	Day+25	GI (4), IV	CNI	26	4		Alive	54	1200	
8	16	F	BTM	MFD, 10/10, BM	Treo+Flu+TT	ATG	CsA+MTX	Day+62	GI (3), skin (2), III	CNI, MMF	14	4	4	Alive	124	1420	
9	6	F	SCA	MUD, 9/10, BM	Bu+Flu+Cy	ATG	CsA	Day+14	GI (4), skin (1), IV	CNI	24		4	Exitus		595	IC Hemorrhage
10	7	M	CA	MUD, 10/10, BM	Bu+Cy	ATG	CsA	Day+59	GI (3), skin (2), III	CNI, MMF	18	4	3	Exitus	140		GIS hemorrhage

Steroid-Refractory Severe Gastrointestinal Acute Graft-Versus-Host Disease

11	5	M	BTM	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Flu+ Cy+TT	ATG	CsA+MTX	Day+5	GI (3), skin (1), III	CNI, MMF	18		4	Alive	61	2318	
12	5	M	AML	MUD, 10/10, BM	Bu+Cy+ Eto		CsA	Day+18	GI (3), III	CNI		4		Exitus		46	GIS Hemorrhage
13	6	F	HLH	MFD, 10/10, PBSC	Bu+Flu		Mtx	Day+25	GI (3), III	CNI	26		4	Exitus		214	IC Hemorrhage
14	2	F	DBA	MFD, 10/10, PBSC	Treo+Flu+ TT		CsA+MTX	Day+13	GI (4), IV	CNI, MMF, sirolimus		4	4	Exitus		51	Infection
15	4	M	JMML	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Cy+ Mel	ATG	CsA+MTX	Day+24	GI (3), III	CNI, MMF	12	4	1	Exitus		88	GIS hemorrhage
16	12	M	B-ALL	MFD, 7/10, BM	Bu+Flu+ TT	ATG	CsA+MTX	Day+18	GI (4), skin (2), IV	CNI, MMF, Ruxolitinib	4	3	4	Exitus		120	Infection
17	7	F	B-ALL	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Cy+ Eto	ATG	CsA+MTX+ MMF	Day+35	GI (3), skin (2), IV	CNI	8		4	Exitus		112	GIS hemorrhage
18	4	F	JMML	MUD, 6/10, PBSC	Bu+Flu+ TT	ATG	CsA+MMF	Day+69	GI (4), skin (1), IV	CNI, sirolimus	4		2	Exitus		392	Infection
19	10	M	AML-M1	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Cy	ATG	CsA+MTX	Day+24	GI (4),IV	CNI	16			Exitus		362	GIS hemorrhage
20	10	M	AA	MUD, 10/10, PBSC	Bu+Cy	ATG	CsA+MTX	Day+23	GI (3), skin (1), III	CNI	12			Exitus		933	Infection
21	1	M	MDS	MUD, 9/10, PBSC	Treo+Flu+ TT	ATG	CsA+MTX	Day+14	GI (3), skin (1), III	CNI, MMF	12	4	4	Exitus		195	Infection
22	3	M	AML-M1	MUD, 9/10, PBSC	Bu+Cy	ATG	CsA+MMF	Day+78	GI (4), skin (2), IV	CNI	16	4	4	Exitus		114	Infection

Abbreviations: M;male, F;female, AML; acute myeloid leukemia, ALL; acute lymphoblastic leukemia, MDS; myelodysplastic syndrome, BTM; Beta-Thalassemia Major, SCA; sickle cell anemia, HLH; hemophagocytic lymphohistiocytosis, CA; congenital neutropenia, DBA; Diamond-Blackfan anemia, AA;aplastic anemia, MUD;matches unrelated donor, MFD;matched family donor, Bu;busulfan, Cy;cyclofosamid, Eto;etoposid, Flu; fludarabin, Tre;treosulfan, Mel;melfalan, PBSC; peripheral blood stem cell, Csa; sandimmun, MTX; methotrexate, TT;thiotepa, GI; gastrointestinal, CNI; calcineurin inhibitors, MMF; mycophenolate mofetil, IC; intracranial.

4. Discussion

Acute graft-versus-host disease is a common complication after allo-HSCT. Steroid refractory aGvHD frequently has a poor response rate and increases the risk of treatment sequelae such as life-threatening infections, hyperglycemia, hypertension, and growth retardation. The prognosis is dismal and there is currently no proven second-line therapy for patients who do not respond to corticosteroid therapy (15). Several immunosuppressive agents such as MMF, methotrexate, antitumor necrosis factor (anti-TNF) or anti-TNF receptor antibodies (etanercept and infliximab), extracorporeal photopheresis, and MSCs are commonly used in treatment (16). The positive effects of MSCs and ECP, as well as infliximab, on treatment outcomes in steroid-resistant GI aGVHD, have been shown in many studies in the literature (7,8,15,16).

MSCs are pluripotent cells found in bone marrow that differentiate into muscle, adipose tissue, cartilage, and bone. MSCs can be found in a variety of tissues, including the bone marrow, placenta, umbilical cord, tooth pulp, and adipose tissue. These cells can be effectively generated *in vitro* following plastic adhesion and density centrifugation. They play a crucial role in the healing of tissue injury and the control of inflammation, both of which are necessary for the therapy of aGvHD. The production of various growth factors and the expression of adhesion molecules for cell-to-cell contacts are the mechanisms via which MSCs affect immunomodulation (17). Numerous research studies have indicated that MSCs may be helpful in treating aGvHD that is steroid-refractory without presenting any safety issues (18).

In the therapeutic procedure known as extracorporeal photopheresis (ECP), buffy coat cells are isolated via centrifugation and then sensitized using 8-methoxypsoralen. After being exposed to UVA light, 8MOP is photoactivated, which causes DNA cross-linking and rapid cell death 72 hours later (19). For both acute and chronic GvHD patients, the use of ECP has been

demonstrated to be a promising therapy approach (19,20).

A chimeric (human-murine) monoclonal IgG1-kappa anti-TNF- α antibody, infliximab has been shown to be clinically effective against a number of autoimmune diseases, such as inflammatory bowel disease and juvenile idiopathic arthritis. Previous studies have demonstrated that infliximab successful treatment option for steroid-refractory aGVHD (21,22). It is well tolerated medicine and appears effective in children with steroid-refractory or dependent GI aGVHD. Similarly, in our study, it was observed that the CR rate was high (46%) in patients in which infliximab treatment was combined with ECP and/or MSC.

The occurrence of grade II-IV aGVHD in pediatric patients varies depending on many factors, including donor type [HLA-matched sibling donor (MSD), HLA-matched family donor (MFD) or HLA-matched unrelated donor (MUD)] and HLA incompatibility. The incidence of grade II-IV aGVHD ranges between 40 and 85% from an unrelated donor and averages approximately 27% after hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling (5-7).

The major cause of GvHD is mismatches between major and/or minor histocompatibility antigens between the donor and recipient, which lead to donor T cells reacting to recipient tissue antigens. One potential risk factor for GvHD has been the effect of donor and recipient polymorphisms in cytokine genes that play important roles in the characteristic "cytokine storm" of GvHD (23). Numerous polymorphic genes, such as variations of interferon- γ (IFN γ), interleukin 10 (IL-10), and tumor TNF- α , have been linked to GvHD (24). The monoclonal antibody infliximab inhibits the connection between TNF- α and its receptors, hence preventing TNF- α 's subsequent actions. No clear evidence exists to support the claim that a particular second-line medication helps these patients achieve better results. Currently, steroid-refractoriness is the only circumstance in which second-line therapy is employed. Previous research has investigated the function of infliximab in the context of

steroid-refractory or dependent aGvHD (13). Treatment outcomes for aGvHD with infliximab have been inconsistent. The majority of these studies have demonstrated infliximab's effectiveness in treating steroid-refractory aGvHD. In the study conducted by Yang et al., in 10 children diagnosed with leukemia and thalassemia who underwent HSCT, infliximab was found to be well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory or dependent GI aGvHD (25). In a retrospective study with 68 patients with grade III/IV aGvHD, 41 patients (60%) showed a response to infliximab therapy. However, 61 patients (90%) experienced infections, and 17 patients (33%) died as a result of infections (8). In our study, in 5 out of the 12 (41.6%) patients receiving infliximab treatment (with additional salvage treatments), aGvHD regressed and a cure was achieved. The most common cause of death was infection, similar to the literature (five patients, 71.4%).

MSCs have been studied in numerous clinical trials as a potential cellular treatment for aGvHD over the past 20 years. A substantial number of clinical trials, with varying success rates, verified the safety of MSCs in pediatric patients with steroid-refractory aGvHD (26,27). On the other hand, compared to adults, children revealed a tendency toward better CR (28). Recently, the results of a multicenter study conducted by Bader et al. with 60 pediatric and adult patients with steroid-resistant aGvHD and concomitant multiple immunosuppressive therapy were published. In the study, which included patients diagnosed with Grade III (36%) and IV (59%) aGvHD, the average MSCs dose was 1.4×10^6 MSCs/kg. On average, a total of 3 doses were administered. The cumulative incidence of non-relapse mortality was estimated to be 27% at six months (29). In this case series, 15 patients received an average of 3.6 doses of MSCs (with additional infliximab and/or ECP). The cure was achieved in three (20%) of the patients. Study results that are not consistent may be due to variations in the pharmacological quality of MSCs brought on by the absence of a uniform approach for MSC creation, dosage, and inter-donor heterogeneity (27).

ECP has a low side effect profile and has shown to be effective in treating both aGvHD and cGvHD (chronic graft-versus-host disease), even in patients unresponsive to conventional immunosuppressive treatments, especially in skin involvement (30). In our study, ECP was applied to all patients except 2 for a number of cycles ranging from 4 to 28. Apart from tenderness of the eye and central venous catheter obstruction in a limited number of cases, no serious side effects were observed. An efficacy evaluation could not be made for ECP alone, as it was given together with multiple salvage immunosuppressive therapy with infliximab and MSCs. However, among patients on immunosuppressive therapy, the mean time to achieve CR for seven surviving patients was 170 (± 158.4) days. In a retrospective study, Winther-Jørgensen et al. evaluated the feasibility, safety, and efficacy of ECP in 15 children with steroid-dependent/refractory acute or chronic GvHD who received ECP treatment. Although only a few mild side effects were observed, six of nine patients with Grade II-III aGvHD responded to treatment on day 28, and CR was achieved in all patients after the last ECP treatment⁷.

5. Conclusion

In this retrospective study, we showed the effect of a combination treatment of steroid-refractory aGvHD. But even with differences in immune systems and baseline transplant characteristics between pediatric and adult patients, aGvHD remains a leading cause of mortality and morbidity following aHSCT. It will be crucial to show the safety and efficacy of novel treatments in comprehensive, randomized clinical trials, particularly for those who become refractory to systemic steroid medication, as the number of patients undergoing this procedure rises. Determining new targets will continue to depend on our understanding of the GvHD's etiology.

REFERENCES

1. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550–61.
2. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:273–95.
3. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria AS, Reshef R, Wöfl M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JL, Levine JE. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:4–10.
4. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:215–21.
5. Faraci M, Caviglia I, Biral E, Morreale G, Giardino S, Garbarino L, Castagnola E, Dini G, Lanino E. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*. 2012;16:887–93.
6. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:2167–79.
7. Winther-Jørgensen S, Nygaard M, Heilmann C, Ifversen M, Sørensen K, Müller K, Masmus T. Feasibility of extracorporeal photopheresis in pediatric patients with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4):e13416.
8. Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2020;34:1229–40.
9. MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):165–171.
10. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7:e157–67.
11. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:825–8.
12. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, Shaw BE, Flowers ME, Ruutu T, Greinix H, Holler E, Basak G, Duarte RF, Pavletic SZ; EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Transplant Complications Working Party and the “EBMT–NIH (National Institutes of Health)–CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) GvHD Task Force”. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401–1415.
13. Sleight BS, Chan KW, Braun TM, Serrano A, Gilman AL. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:473–80.
14. Zhao K, Lou R, Huang F, Peng Y, Jiang Z, Huang K, Wu X, Zhang Y, Fan Z, Zhou H, Liu C, Xiao Y, Sun J, Li Y, Xiang P, Liu Q. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:97–104.
15. Munneke JM, Spruit MJ, Cornelissen AS, van Hoeven V, Voermans C, Hazenberg MD. The Potential of Mesenchymal Stromal Cells as Treatment for Severe Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A Critical Review of the Literature. *Transplantation*. 2016;100:2309–14.
16. Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Children, Adolescents, and Young Adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:e101–e12.
17. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*. 2014;21:216–25.
18. Chen X, Wang C, Yin J, Xu J, Wei J, Zhang Y. Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136991.
19. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:236.
20. Calore E, Marson P, Pillon M, Tumino M,

- Tison T, Mainardi C, De Silvestro G, Rossin S, Franceschetto G, Carraro E, Pescarin M, Varotto S, Destro R, Gazzola MV, Basso G, Messina C. Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1963-72.
21. Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C, Khouri I, Andersson B, Gajewski J, Donato M, Anderlini P, Kontoyiannis DP, Cohen A, Martin T, Giralt S, Champlin R. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood.* 2004;104:649-54.
 22. Gonzalez Vicent M, Ramirez M, Sevilla J, Abad L, Diaz MA. Analysis of clinical outcome and survival in pediatric patients undergoing extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid-refractory GVHD. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:589-93.
 23. Antin JH, Ferrara JL. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood.* 1992;80:2964-8.
 24. Cavet J, Middleton PG, Segall M, Noreen H, Davies SM, Dickinson AM. Recipient tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms associate with early mortality and acute graft-versus-host disease severity in HLA-matched sibling bone marrow transplants. *Blood.* 1999;94:3941-6.
 25. Yang J, Cheuk DK, Ha SY, Chiang AK, Lee TL, Ho MH, Chan GC. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012;16:771-8.
 26. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, van Tol MJ, Contoli B, Zwaginga JJ, Avanzini MA, Conforti A, Bertaina A, Giorgiani G, Jol-van der Zijde CM, Zecca M, Le Blanc K, Frassoni F, Egeler RM, Fibbe WE, Lankester AC, Locatelli F. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2013;163:501-9.
 27. Kuçi Z, Bönig H, Kreyenberg H, Bunos M, Jauch A, Janssen JW, Škifić M, Michel K, Eising B, Lucchini G, Bakhtiar S, Greil J, Lang P, Basu O, von Luetlichau I, Schulz A, Sykora KW, Jarisch A, Soerensen J, Salzmänn-Mannrique E, Seifried E, Klingebiel T, Bader P, Kuçi S. Mesenchymal stromal cells from pooled mononuclear cells of multiple bone marrow donors as rescue therapy in pediatric severe steroid-refractory graft-versus-host disease: a multicenter survey. *Haematologica.* 2016;101:985-94.
 28. Introna M, Lucchini G, Dander E, Galimberti S, Rovelli A, Balduzzi A, Longoni D, Pavan F, Masciocchi F, Algarotti A, Micò C, Grassi A, Deola S, Cavattoni I, Gaipa G, Belotti D, Perseghin P, Parma M, Pogliani E, Golay J, Pedrini O, Capelli C, Cortelazzo S, D'Amico G, Biondi A, Rambaldi A, Biagi E. Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:375-81.
 29. Bader P, Kuçi Z, Bakhtiar S, Basu O, Bug G, Dennis M, Greil J, Barta A, Kállay KM, Lang P, Lucchini G, Pol R, Schulz A, Sykora KW, von Luetlichau I, Herter-Sprie G, Uddin MA, Jenkin P, Alsultan A, Buechner J, Stein J, Kelemen A, Jarisch A, Soerensen J, Salzmänn-Mannrique E, Hutter M, Schäfer R, Seifried E, Klingebiel T, Bonig H, Kuçi S. Effective treatment of steroid and therapy-refractory acute graft-versus-host disease with a novel mesenchymal stromal cell product (MSC-FFM). *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:852-62.
 30. Rafei H, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T. A Critical Appraisal of Extracorporeal Photopheresis as a Treatment Modality for Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Biomedicine.* 2017 Oct 11;5(4):60.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Acibadem University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2021-20/06, Date: 14.10.2021).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Idea/Concept: UA, ABA, İŞ. Design: UA, İŞ. Data Collection or Processing: UA, BK, GT. Analysis or Interpretation: UA, GT, BK. Literature Search/Review: UA, ABA. Writing: UA, ABA. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript. **Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Warthin Tumor: Assessment of Association with Salivary Gland and Non-Salivary Gland Malignant Tumors Via Clinicopathological and Radiological Data

Warthin Tümörü: Tükürük Bezi ve Tükürük Bezi Dışı Malign Tümörler ile İlişkinin Klinikopatolojik ve Radyolojik Veriler ile Değerlendirilmesi

¹Fatih Yılmaz, ¹Mustafa Fuat Açıkalın, ²Mehmet Özgür Pınarbaşlı, ²Ercan Kaya, ³İlknur Ak Sivriköz

¹Mardin Training and Research Hospital, Pathology Laboratory, Mardin, Türkiye

²Eşkisehir Osmangazi University Medical Faculty, Departments of Pathology, Eskişehir, Türkiye

³Eşkisehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Otorhinolaryngology, Eskişehir, Türkiye

⁴Eşkisehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine, Eskişehir, Türkiye

Abstract: This study aims to find out the incidence of malignant tumors originating from the salivary gland or other organs in patients with Warthin tumor (WT) and compare the clinicopathological, radiological, and demographic data of WT patients with or without malignant tumors. The study population consisted of 170 patients diagnosed with WT from cytology, surgery, and consultation materials between 2010 and 2021 in our hospital. Patient files were reviewed in terms of demographic data, smoking status, presence of malignant tumor, radiological findings, symptom duration, and operation procedure. A total of 40 malignant tumors were detected in 36 (21.2%) of 170 patients with WT. The most common localizations of malignant tumors were lung (35.0%), head and neck (35.0%), and genitourinary (12.5%) regions. The mean age of the patients with malignant tumor diagnosis (62.1±9.2) was higher than the patients without (56.5±9.8) (p=0.002). There was no significant difference between cases with and without malignant tumors in terms of gender, multifocality, bilaterality, amount of smoking, and pain complaints (p>0.05). The SUVmax of WTs ranged from 3 to 17.7 (median: 6.8, IQR: 5.5-11.0), and that of malignant tumors ranged from 2.7 to 16.2 (median: 8, IQR: 5.1-10.3) (p=0.756). This study demonstrates that WT can be seen with malignant tumors synchronously but also encountered before and after the malignant tumor diagnosis. This possibility should be considered, especially in the head and neck region, in patients diagnosed with malignant tumors or being investigated.

Keywords: Warthin tumor, Malignant tumor, Incidence, PET-CT

Özet: Bu çalışmanın amacı, Warthin tümörü (WT) olan hastalarda tükürük bezi veya diğer organlardan kaynaklanan malign tümörlerin görülme sıklığını bulmayı ve malign tümörü olan ve olmayan WT hastalarının klinikopatolojik, radyolojik ve demografik verilerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Çalışma popülasyonunu 2010-2021 yılları arasında hastanemizde sitoloji, cerrahi ve konsültasyon materyallerinden WT tanısı alan 170 hasta oluşturmuştur. Hasta dosyaları demografik veriler, sigara içme durumu, malign tümör varlığı, radyolojik bulgular, semptom süresi ve operasyon şekli açısından incelendi. WT'li 170 hastanın 36'sında (%21.2) toplam 40 malign tümör tespit edildi. Malign tümörlerin en sık lokalizasyonları akciğer (%35.0), baş-boyun (%35.0) ve genitüriner (%12.5) bölge idi. Malign tümör tanısı olan hastaların ortalama yaşı (62.1±9.2), olmayan hastalara göre (56.5±9.8) daha yüksekti (p=0.002). Malign tümörü olan ve olmayan olgular arasında cinsiyet, multifokalite, bilateralite, sigara içme miktarı ve ağrı şikayeti açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). WT'lerin SUVmaks'ı 3 ile 17.7 (medyan: 6.8, IQR: 5.5-11.0) arasında, malign tümörlerin SUVmaks'ı ise 2.7 ile 16.2 (medyan: 8, IQR: 5.1-10.3) arasında değişmekte idi (p=0.756). Bu çalışma, WT'nin malign tümörlerle eş zamanlı olarak görülebildiği gibi, malign tümör tanısı öncesinde ve sonrasında da karşılaşılabileceğini göstermektedir. Özellikle baş-boyun bölgesinde, malign tümör tanısı olan ya da araştırılan hastalarda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Warthin tümörü, Malign tümör, İnsidans, PET-CT

ORCID ID of the authors: FY. [0000-0001-8216-1753](https://orcid.org/0000-0001-8216-1753), MFA. [0000-0003-1708-467X](https://orcid.org/0000-0003-1708-467X), MÖP. [0000-0003-1486-9551](https://orcid.org/0000-0003-1486-9551), EK. [0000-0002-9961-0313](https://orcid.org/0000-0002-9961-0313), İAS. [0000-0002-5133-9931](https://orcid.org/0000-0002-5133-9931)

Received 11.12.2023

Accepted 04.04.2024

Online published 18.04.2024

Correspondence: Fatih YILMAZ – Mardin Training and Research Hospital, Pathology Laboratory, Mardin, Türkiye

e-mail : faatihyilmaz@yahoo.com.tr

1. Introduction

Warthin tumor (WT), or papillary cystadenoma lymphomatosum, is a benign tumor commonly affecting the parotid gland. It is the second most common salivary gland tumor after pleomorphic adenoma (PA), accounting for 5-21% of all salivary gland tumors [1-3]. It nearly always occurs in the parotid gland, but sometimes it originates from periparotid or cervical lymph nodes and rarely from the submandibular gland and minor salivary glands. It commonly affects individuals in their sixth and seventh decades of life, and male predominance has been reported in recent studies [3]. WT can occur as multiple or bilateral tumors, either synchronously or metachronously. Its association with tobacco smoking in both males and females has been shown [4, 5], and radiation exposure is linked as a tumorigenic factor [1].

WT most commonly presents as an asymptomatic, slowly growing swelling in the lower portion of the parotid gland. However, some are detected incidentally in routine examinations or imaging methods performed for unrelated reasons.

The association of WT with other salivary gland or non-salivary gland neoplasms has been previously reported. There are few studies on this subject in the literature, and the incidence of WT with salivary gland or non-salivary gland malignant tumors varies between 1.1-37% [6-11]. It is well known that WTs can cause hypermetabolic lesions on Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) imaging [12], and it can be seen synchronously or after diagnosis with benign or malignant tumors originating from salivary glands or tissues/organs other than salivary glands. Therefore, especially in oncological patients, high maximum standardized uptake values (SUV_{max}) of WTs may raise a suspicion of malignant processes [8, 12, 13].

This study aims to find out the incidence of malignant tumors originating from salivary glands or other organs in patients with WT and compare them with clinicopathological, radiological, and demographic data.

2. Materials and Methods

2.1. Patient selection and obtaining of the clinical data

The study population consisted of 170 patients diagnosed with WT from cytology, surgery, and consultation materials in our center between 2010 and 2021. Patient files were reviewed in terms of demographic data, smoking status, presence of malignant tumor, symptom duration, radiological findings, and operation procedure. The information about localization, diameter, multifocality, and bilaterality characteristics of the lesions was obtained by reviewing the radiological imaging [ultrasonography (USG), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and PET-CT] and pathological examinations. SUV_{max} of malignant tumors and WTs were recorded. The highest value in multiple lesions was taken into account. The amount of smoking was calculated as pack years, and 20 pack years was accepted as the heavy smoking limit [5].

2.2. Statistical analysis

Results were expressed as mean±standard deviation (SD), median with Inter Quantile Range (IQR) for continuous variables, and the number (%) for categorical variables. The normality test (Shapiro-Wilk) was used to determine the distribution pattern of the data. According to the distribution, the Student's t-test or Mann-Whitney U test was used to determine the difference between the two groups of continuous variables. Chi-square analysis with Monte Carlo simulations (Pearson, Fisher's exact test, or Yates's correction for continuity) was applied to analyze categorical variables. IBM SPSS base system (SPSS, Version 25.0, USA) was used for statistical analysis. A two-tailed P-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

One hundred seventy patients were identified, including 34 (20.0%) women and 136 (80.0%) men. The male/female ratio was 4. The mean age at the time of WT diagnosis ranged from

33 to 80 (mean: 57.6±9.9) years, with the highest incidence observed in the 6th and 7th decades (Figure 1).

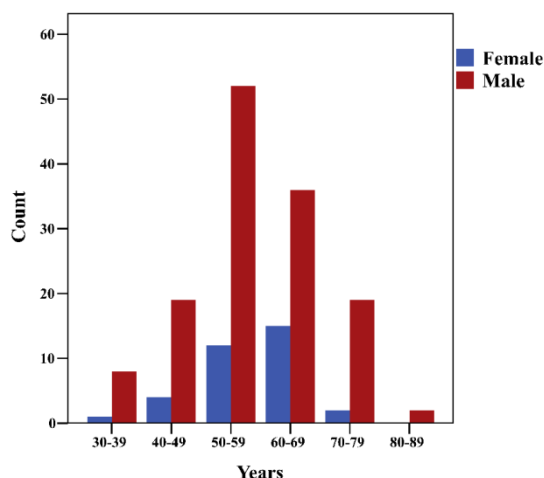


Figure 1. Age and gender distribution of patients with Warthin tumor.

A diagnostic procedure was parotidectomy (superficial, partial, or total) in 111 (65.3%) cases, fine needle aspiration (FNA) or incisional biopsy in 28 (16.5%) cases, excision after FNA or incisional biopsy in 21 (12.3%) cases, lymph node dissection in 8 (4.7%) cases and consultation in 2 (1.2%) cases (Table 1).

Table 1. Diagnostic procedures of Warthin tumors.

Procedures	Number (%)
Parotidectomy (Superficial, partial or total)	111 (65.3)
FNA or incisional biopsy	28 (16.5)
Excision after FNA or incisional biopsy	21 (12.3)
Lymph node dissection	8 (4.7)
Consultation	2 (1.2)
Total	170 (100.0)

FNA: Fine-Needle Aspiration

The ages of the patients ranged between 33 and 80 (mean: 57.6±9.9), and there was a male predominance (male/female: 4/1). The most common localization of the WTs was the parotid gland (96.5%); the most common symptom was a painless palpable mass in the parotid region. Only 13 (7.6%) patients had painful lesions. The duration of symptoms varied between 0.5 to 240 (median: 12, IQR: 4-36) months. WTs were found to be multifocal in 25 (14.7%) cases. Bilaterality was observed in 26 (15.3%) cases, of which 20 (11.8%) were synchronous and 6 (3.5%) were metachronous (interval between the two

tumors: 9.3-180 months). Tumor diameter ranged from 0.8 to 8 (mean: 3±1.4) cm. In 6 (3.5%) patients, the mass reappeared in the same region 24-144 months after the first operation, and these cases were considered recurrence. Smoking data were available in 131 patients, and smoking was noted in 127 (96.9%) of them (median: 32.5 pack years, IQR: 27.5-40). Of the patients whose smoking amount was known (n=101), 82.2% were heavy smokers (>20 pack years). The clinicopathological features of the patients are shown in Table 2.

Table 2. The clinicopathological features of patients with Warthin tumor.

Characteristics	N	(%)	Range
Gender (male/female=4)			
Male	136	80.0	
Female	34	20.0	
Age (year)			mean: 57.6 ± 9.9 (range: 33-80)
Localization			
Parotid	164	96.5	
Periparotid lymph node	4	2.3	
Submandibular	2	1.2	
Symptom duration (months)			mean: 68.6 ± 97.0 (range: 2-180)
Pain			
Yes	13	7.6	
No	157	92.4	
Laterality			
Unilateral	144	84.7	
Bilateral	26	15.3	
Synchronous	20	11.8	
Metachronous	6	3.5	9.3-180 months
Focality			
Unifocal	145	85.3	
Multifocal	25	14.7	
Lesion diameter (cm)			mean: 3 ± 1.4 (range: 0.8-8)
Recurrence (months)			24-89.9
Yes	6	3.5	
No	164	96.5	
Smoking (pack-years)			median: 32.5 (IQR: 27.5-40)
Smoking status			
Yes	127	96.9	
No	4	3.1	
Malignant tumor co-existence			
Yes	36	21.2	
No	134	78.8	

A total of 40 malignant tumors were detected in 36 (21.2%) of 170 WT patients. Nineteen (47.5%) of them were before the diagnosis of WT (median: 13 months, IQR: 3.4-60), 12 (30.0%) at the same time with the diagnosis of WT, and 9 (22.5%) after the diagnosis of WT (median: 96 months, IQR: 52-140). The most common localizations of malignant tumors were lung (35.0%) and head and neck (35.0%). Squamous cell carcinomas (SqCC) (8 lung, three larynx, two oral cavity, one lip, one tonsil, and one skin) appear to be the most common (40.0%) malignant tumor type associated with WT. This is followed by lung adenocarcinomas (12.5%), papillary thyroid carcinomas (12.5%), urothelial carcinomas (5.0%), and breast carcinomas (5.0%), respectively. Two of the patients had more than one malignant tumor diagnosis. One of them had four different malignant tumor

diagnosis [thyroid papillary carcinoma, mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney, renal cell carcinoma, and urothelial carcinoma] and another one had two different malignant tumor diagnosis (breast carcinoma and prostate adenocarcinoma). Each of the remaining patients harbored a single malignant tumor. Interestingly, one patient with WT had papillary thyroid carcinoma developed in the thyroglossal duct synchronously. In addition, the patient was diagnosed with WT synchronously with MEC; MEC was located at the tongue base, and WT was detected in the neck dissection material of this patient's tumor excision specimen. The localization and histologic types of malignant tumors and their time relationship with WT are shown in Table 3.

Table 3. Malignant tumor types, localizations, and diagnostic intervals according to Warthin tumor.

Tumor localization and types	Prior (months)	Synchronous	After (months)	Total (%)
Lung				14 (35.0)
Adenocarcinoma	3 (5-40.3)	2	-	5 (12.5)
SqCC	3 (3-13)	4	1 (31.6)	8 (20.0)
NSSC	1 (10)	-	-	1 (2.5)
Head and neck				14 (35.0)
Papillary thyroid carcinoma	3 (48-60)	1	1 (52)	5 (12.5)
Larynx SqCC	2 (1.5-97)	1	-	3 (7.5)
Oral cavity SqCC	1 (156)	1	-	2 (5.0)
Lip SqCC	1 (106)	-	-	1 (2.5)
Tonsil SqCC	-	1	-	1 (2.5)
Mucoepidermoid carcinoma	-	1	-	1 (2.5)
Nasopharyngeal carcinoma	-	-	1 (12)	1 (2.5)
Genitourinary				5 (12.5)
Urothelial carcinoma	1 (9)	-	1 (96)	2 (5.0)
Prostate adenocarcinoma	1 (3)	-	-	1 (2.5)
Renal cell carcinoma	-	-	1 (72)	1 (2.5)
MTSC	-	-	1 (168)	1 (2.5)
Skin				2 (5.0)
Basal cell carcinoma	-	-	1 (180)	1 (2.5)
SqCC	1 (2)	-	-	1 (2.5)
Breast carcinoma	1 (156)	1	-	2 (5.0)
Hepatocellular carcinoma	-	-	1 (140)	1 (2.5)
Colon adenocarcinoma	1 (59)	-	-	1 (2.5)
Leukemia (AML-M3)	-	-	1 (115)	1 (2.5)
Total (%)	19 (47.5)	12 (30.0)	9 (22.5)	40 (100.0)

SqCC: Squamous cell carcinoma, NSSC: Non-small cell carcinoma, AML: Acute myeloid leukemia, MTSC: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma

The mean age of the WT patients with malignant tumor diagnosis (62.1 ± 9.2) was higher than the patients without (56.5 ± 9.8) ($p=0.002$). There was no significant relationship between cases with and without malignant tumors in terms of gender, multiplicity, bilaterality, amount of smoking, and pain complaints ($p>0.05$). Moreover, there was no significant relationship between median pack-years (≤ 32.5 vs. >32.5) and heavy smoking (≤ 20 vs >20) and bilaterality, multiplicity, pain complaints, and malignant tumor incidence ($p>0.05$).

PET-CT images were available in 27 patients. In 16 of them, PET-CT images of both WTs ($n=16$) and malignant tumors ($n=18$) were available. Of the remaining patients, 10 had

only WT images, and 1 had only malignant tumor images. The images were taken in 5 (18.5%, 5/27) patients for control or re-staging after malignant tumor diagnosis, in 13 (48.1%, 13/27) patients who harbored malignant tumors at the time of WT diagnosis, and in 2 (7.4%, 2/27) patients before the diagnosis of malignant tumors for diagnostic purposes. The images of the remaining 7 (26%, 7/27) patients without a malignant tumor diagnosis were taken due to clinical suspicion. As a result, PET-CT images of 26 WTs and 19 malignant tumors were assessed. The SUV_{max} of WTs ranged from 3 to 17.7 (median: 6.8, IQR: 5.5-11.0), and that of malignant tumors ranged from 2.7 to 16.2 (median: 8, IQR: 5.1-10.3) ($p=0.756$) (Figure 2).

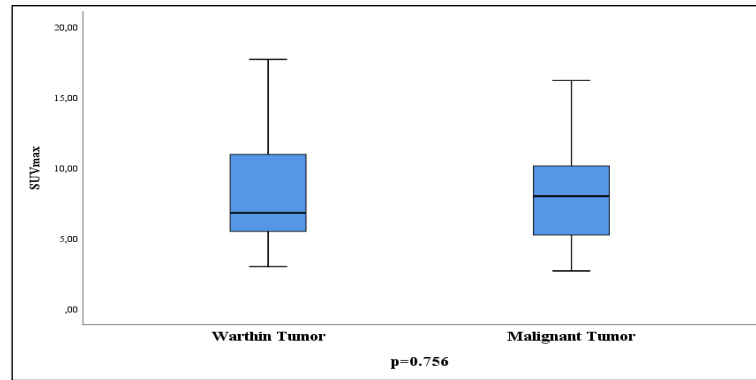


Figure 2. Relationship between Maximum Standardized Uptake Values (SUV_{max}) of Warthin and malignant tumors.

In cases with known SUV_{max} of both malignant tumors and WTs, the SUV_{max} of 7 malignant tumors [4 lung carcinoma, one

papillary thyroid carcinoma, one urothelial carcinoma (Figure 3A, 3B), one prostate carcinoma] was lower than that of WTs.

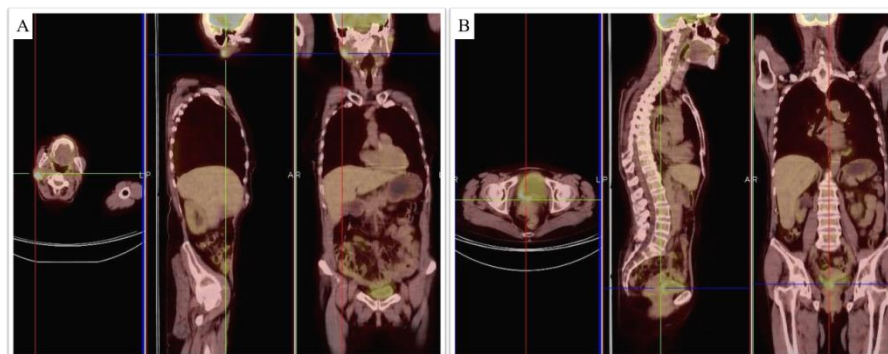


Figure 3. High-grade urothelial carcinoma of the bladder was diagnosed synchronously with Warthin tumor; A. Two foci with SUV_{max} were 11 and 4 in the right parotid, and a single focus with SUV_{max} was 7 in the left parotid. B. Increased FDG uptake with SUV_{max} of 8 was observed in wall thickening areas, more prominently in the posterior bladder wall.

4. Discussion and Conclusion

WT occurs most frequently in the 6th and 7th decades, and preference for men, association with smoking, and the high incidence of multifocality or bilaterality are some of the well-known features [14]. It accounts for 24-42.1% of all benign parotid gland tumors [2, 3, 15-18]. Although it was reported in many previous studies that it is the second most common salivary gland tumor after PA, recently, there has been an increase in studies reporting that the incidence of WT is higher than PA [19-21]. This supports the studies reporting that the incidence and ratio of WT have increased over the years [12, 16, 22].

WTs are histologically characterized by a lymphoid stroma that can often form germinal center structures between bilayered oncocytic epithelial cords [14]. By their nature, they form hot lesions on PET-CT images. This feature may raise the suspicion of metastasis or the second primary malignant tumor during diagnosis, staging, or control scans in oncological patients [13]. Many WTs exhibit high SUV_{max} values exceeding 3, a cut-off used to predict the malignant potential [23], ranging from 3.5 to 34.4 [24]. In addition, SUV_{max} values of WTs are often close to or even exceed the values of malignant tumors in patients who are examined for oncological

reasons [13, 25]. Makis et al. [25] reported incidental focal 18F-FDG uptake in the parotid gland in 31 of 7252 (0.4%) cancer patients imaged with PET/CT, and most of the biopsy-proven cases (40%) were WT. In their study, the SUV_{max} of WTs ranged from 4.2 to 18.3, and the mean SUV_{max} (10.3) of the WTs was higher than the malignant tumor (lymphoma) detected in the parotid gland. Consistent with the literature, SUV_{max} values of all WT cases in our study were ≥ 3 and were close to those of malignant tumors ($p=0.752$). Moreover, in patients with WT ($n=16$) whose malignant tumor images ($n=18$) also were available, the SUV_{max} values of 7 (38.9%) malignant tumors [4 lung carcinomas (2 adenocarcinomas, 1 SqCC, 1 NSCC), one papillary thyroid carcinoma, one urothelial carcinoma, one prostate adenocarcinoma] were lower than those in WTs.

Few studies have been conducted on the association of WT with salivary gland or non-salivary gland malignant neoplasms. The rate of malignant tumors in patients with WT (before, after, and at the time of diagnosis of WT) has been reported to be between 1.1-37% [6, 9, 14, 26]. Zaccarini and Khurana [6] found that 37.0% of patients with WT harbored extra-salivary gland malignant neoplasms. In this study, 70.4% of the malignant tumors were detected before the WT diagnosis (mean: 4.2 years; range: 6 days to 36 years), and 14.8% (4/27) of cases were diagnosed after the initial diagnosis of WT (mean: 5.4 years; range: 3 months to 10 years). In a series of Cardoso et al. [9], 20 (26.3%) of the patients with WT also developed other neoplastic diseases, most of which were malignant. These neoplastic diseases were mainly diagnosed before the WT diagnosis. In the present study of 170 WT patients, the rate of associated malignant neoplasms was 21.2%. Of them, 19 (47.5%) of malignant tumor diagnoses were before the diagnosis of WT, 12 (30.0%) were at the time of diagnosis of WT, and 9 (22.5%) were after the diagnosis of WT.

SqCC is the most common malignant tumor type in patients with WT, and its rate among malignant tumors is reported to be between 29.4 and 90.9% [6, 9, 14, 26]. Currently, we found that this ratio was 40.0% in this cohort.

The most common sites of involvement for SqCC were reported as head and neck region and lung [6, 9, 14, 26]. Consistent with the literature, the most common sites of origin of SqCCs were found to be the lung (8 cases) and head and neck (7 cases) in our series. We also observed that lung carcinomas (8 cases of SqCC, 5 cases of adenocarcinoma, 1 case of non-small cell carcinoma) constituted 35% of all malignant tumor diagnoses and were detected in 14 (8.2%) patients with WT. White et al. [8] reported a concomitant diagnosis of lung cancer in 18.6% of patients with WT over five years. Smoking may explain some of these associations. Smokers are at eight times greater risk of developing WT compared with nonsmokers [4]. It is also well known that smoking increases the risk of development of cancers in various organs such as the lung, mouth, larynx, pharynx, esophagus, kidney, cervix, liver, urinary bladder, pancreas, stomach, and colon/rectum [27]. The evidence is suggestive but not sufficient to infer a causal relationship between tobacco smoke and breast cancer [28]. It is also reported to increase the risk of acute myeloid leukemia [27]. The range of malignant tumor types in our series, including breast carcinoma and leukemia, largely overlaps with the list of tumors just mentioned, and we suggest that a common etiology of smoking explains the association of WT and malignant tumors. However, although papillary thyroid carcinoma was not included in this list, it constituted 12.5% (5/40) of our malignant tumor diagnoses. This rate is reported as 3.7% (1/27) in the study of Zaccarini and Khurana [6], 5% (1/20) in the study of Cardoso et al. [9], and perhaps other etiological factors may play a role in this association. Other than smoking, obesity [18], hypertension [29], and radiation exposure [1] have been suggested to play a causative role in the development of WT. The limitation of our study is the lack of information about the presence of these factors in our study population. It should also be noted that, in some cases, the association of WTs with malignant tumors may also be coincidental.

The mean age of the patients with and without malignant tumors was 62.1 ± 9.2 and 56.5 ± 9.8 , respectively. This difference was statistically

significant and was consistent with previous studies [6]. The age distribution (mean: 57.6±9.9), sex ratio (male/female: 4/1), lesion diameters (mean: 3±1,4), localizations, smoking rate (96.9%), bilaterality (15,3%), and multifocality characteristics of the patients were similar to the WT series in the literature [5, 6, 9, 10, 17, 18, 21, 26, 29]. Klussmann et al. [5] found the risk of bilateral development of WTs to be significantly associated with the level of cigarette consumption (p=0.003), but we could not support this finding.

Malignant transformation has been reported very rarely (at about 1%) in the epithelial or

lymphoid component of WTs. While malignant transformation in the epithelial component is reported as case reports (SqCC, adenocarcinoma, and MEC) [26], the rate is reported as 2.2% [30] in the lymphoid component. No malignant transformation was detected in our cases' epithelial component or lymphoid stroma.

This study demonstrates that WT can be seen with malignant tumors synchronously but also encountered before and after the malignant tumor diagnosis. This possibility should be considered, especially in the head and neck region, in patients diagnosed with malignant tumors or being investigated.

REFERENCES

1. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO 1. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Sentani K, Ogawa I, Ozasa K, Sadakane A, Utada M, Tsuya T, et al. Characteristics of 5015 Salivary Gland Neoplasms Registered in the Hiroshima Tumor Tissue Registry over a Period of 39 Years. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(5).
3. Gontarz M, Bargiel J, Gąsiorowski K, Marecik T, Szczurkowski P, Zapala J, et al. Epidemiology of Primary Epithelial Salivary Gland Tumors in Southern Poland-A 26-Year, Clinicopathologic, Retrospective Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(8).
4. Kotwall CA. Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *Am J Surg*. 1992;164(6):646-7.
5. Peter Klussmann J, Wittekindt C, Florian Preuss S, Al Attab A, Schroeder U, Guntinas-Lichius O. High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers – review of 185 cases. *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126(11):1213-7.
6. Zaccarini DJ, Khurana KK. Incidence of Non-Salivary Gland Neoplasms in Patients with Warthin Tumor: A Study of 73 Cases. *Head and Neck Pathology*. 2020;14(2):412-8.
7. Bhatlawande H, Desai KM, Kale AD, Angadi P, Hallikerimath S, Chibborah R. Co-occurrence of Warthin's tumor with oral squamous cell carcinoma - Overlapping risk factors and implications. *Oral Oncol*. 2020;100:104449.
8. White CK, Williams KA, Rodriguez-Figueroa J, Langer CJ. Warthin's tumors and their relationship to lung cancer. *Cancer Invest*. 2015;33(1):1-5.
9. Cardoso SV, do Nascimento Souza KC, de Faria PR, Lima RA, Nascimento MF, Eisenberg AL, et al. Warthin's tumor at the Brazilian National Cancer Institute: additional evidence of homogeneous sex prevalence and association with other neoplasms. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(6):339-43.
10. Maiorano E, Lo Muzio L, Favia G, Piattelli A. Warthin's tumour: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. *Oral Oncol*. 2002;38(1):35-40.
11. Shikhani AH, Shikhani LT, Kuhajda FP, Allam CK. Warthin's tumor-associated neoplasms: report of two cases and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 1993;72(4):264-9, 72-3.
12. Lee SK, Rho BH, Won KS. Parotid incidentaloma identified by combined 18F-fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography and computed tomography: findings at grayscale and power Doppler ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy or core-needle biopsy. *European Radiology*. 2009;19(9):2268-74.
13. Kljanienco J, Petras S, De Bosschere L, Paulmier B, Le Tourneau C, Rodriguez J. False-positive FDG PET/CT uptake in Warthin tumor in head and neck oncological patients confirmed by a fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(3):282-4.
14. Seifert G, Bull HG, Donath K. Histologic subclassification of the cystadenolymphoma

- of the parotid gland. *Virchows Archiv A*. 1980;388(1):13-38.
15. Ichihara T, Kawata R, Higashino M, Terada T, Haginomori S-I. A more appropriate clinical classification of benign parotid tumors: investigation of 425 cases. *Acta Oto-Laryngologica*. 2014;134(11):1185-91.
 16. Franzen AM, Kaup Franzen C, Guenzel T, Lieder A. Increased incidence of Warthin tumours of the parotid gland: a 42-year evaluation. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2018;275(10):2593-8.
 17. Tunç O, Gönültaş B, Arslanhan Y, Kanlıkama M. Change in Warthin's tumor incidence: a 20-year joinpoint trend analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2020;277(12):3431-4.
 18. Kadletz L, Grasl S, Perisanidis C, Grasl MC, Erovic BM. Rising incidences of Warthin's tumors may be linked to obesity: a single-institutional experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(4):1191-6.
 19. Al-Balas H, Metwalli ZA, Ebersson S, Sada DM. Clinicopathological features of incidental parotid lesions. *Head & Face Medicine*. 2021;17(1):10.
 20. Patel DK, Morton RP. Demographics of benign parotid tumours: Warthin's tumour versus other benign salivary tumours. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(1):83-6.
 21. Psychogios G, Vlastos I, Thölken R, Zenk J. Warthin's tumour seems to be the most common benign neoplasm of the parotid gland in Germany. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2020;277(7):2081-4.
 22. Luers JC, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Küsgen C, Beutner D, Grosheva M. The incidence of Warthin tumours and pleomorphic adenomas in the parotid gland over a 25-year period. 2016;41(6):793-7.
 23. Uchida Y, Minoshima S, Kawata T, Motoori K, Nakano K, Kazama T, et al. Diagnostic Value of FDG PET and Salivary Gland Scintigraphy for Parotid Tumors. *Clinical Nuclear Medicine*. 2005;30(3):170-6.
 24. Alipour R, Smith S, Gupta SK. Utility of metabolic heterogeneity factor in differentiating malignant versus benign parotid uptake on (18)F FDG PET-CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(6):415-20.
 25. Makis W, Ciarallo A, Gotra A. Clinical significance of parotid gland incidentalomas on 18F-FDG PET/CT. *Clinical Imaging*. 2015;39(4):667-71.
 26. Xu W, Lu H, Zhu Y, Ruan M, Zhang C, Yang W, et al. Warthin's tumour in oral and maxillofacial regions: an 18-year retrospective study of 1084 cases in an eastern-Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(7):913-7.
 27. Health Risks of Smoking Tobacco: American Cancer Society, Inc. <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/health-risks-of-tobacco/health-risks-of-smoking-tobacco.html#>. Updated 28.10.2020.
 28. National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
 29. Lin C-C, Tsai M-H, Huang C-C, Hua C-H, Tseng H-C, Huang S-T. Parotid tumors: a 10-year experience. *American Journal of Otolaryngology*. 2008;29(2):94-100.
 30. Alnoor FNU, Gandhi JS, Stein MK, Solares J, Gradowski JF. Prevalence of Lymphoid Neoplasia in a Retrospective Analysis of Warthin Tumor: A Single Institution Experience. *Head and Neck Pathology*. 2020.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 8, Date: 03.11.2020).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Idea/concept: F.Y, M.F.A, Data collection: F.Y, E.K, M.Ö.P, İ.A.S, Data processing: F.Y, M.F.A, Analysis/Comment: F.Y, M.F.A, E.K, M.Ö.P, İ.A.S, Literature research/review: F.Y, M.F.A, Writing: F.Y, M.F.A. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of Clinical and Etiological Characteristics of Cases with Pediatric Lymphadenopathy

Pediyatrik Lenfadenopati Olgularının Klinik Ve Etiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

¹Yalçın Kara, ²Nurhayat Karakaya, ¹Mahmut Can Kızıl, ³Merve İşeri Nepesov, ¹Ömer Kılıç, ⁴Ener Çağrı Dinleyici

¹Eskişehir Osmangazi Medical University, Pediatric Infectious Disease, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Medical University, Pediatric , Eskişehir, Türkiye

³Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital, Pediatric Infectious, İstanbul, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Medical University, Pediatric Intensive Care, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Lymphadenopathies are among the common causes of frequent hospital admissions in childhood. Lymphadenopathy (LAP) may be most frequently seen during the follow-up of infectious diseases, but some chronic, malignant, and autoimmune diseases may also be encountered in the etiology of lymphadenopathy. In this study we aimed to investigate the clinical, epidemiologic, and etiological characteristics of pediatric patients presenting with lymphadenopathy. A total of 380 pediatric patients with lymphadenopathy who were followed up in the Eskişehir Osmangazi University Pediatric Infectious Diseases Clinic between January 2015 and January 2023 were included in the study. The mean age of the patients was 84 months and 65% of the patients were male. According to etiologic characteristics; 359 (94%) cases had infectious and 21 (6) cases had non-infectious LAP. Most frequently nonspecific lymphadenitis (68%), Epstein-Barr Virus (12.8%), cytomegalovirus (3.6%), suppurative lymphadenitis (1.9%) and tuberculous lymphadenitis (1.8%) were observed in cases with LAP. Cases with non-infectious LAP had rheumatologic diseases (n:11), hemato-oncologic malignancies (n: 6), and congenital cysts (n:4). When infectious and non-infectious LAP cases were compared, involved lymph nodes were larger (p:0.04) in the non-infectious group. In the non-infectious group, lymph nodes were relatively harder and conglomerated (p:0.03, p:0.04). Computed tomography scan was more frequently performed in the non-infectious group (p:0.01). Although lymphadenopathy in childhood is mostly due to infectious causes, rheumatologic diseases, hemato-oncologic malignancies, and congenital cysts should be kept in mind, especially in prolonged, treatment-refractory cases. Detailed history and physical examination are the first and the most important steps in the differential diagnosis of cases presenting with lymphadenopathy to prevent the application of unnecessary tests and investigations

Keywords: lymphadenopathy, child, etiology

Özet: Lenfadenopatiler çocukluk çağında, sık hastaneye başvuru sebeplerindedir. Lenfadenopati daha çok enfeksiyon hastalıklarının izleminde olabileceği gibi bazı kronik hastalıklar, malign hastalıklar, otoimmün hastalıklar da lenfadenopati etiolojisinde karşımıza çıkabilmektedir. Bu çalışmada lenfadenopati ile başvuran çocuk olguların, klinik, epidemiyolojik ve etiyojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2015- Ocak 2023 tarihleri arasında, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde, lenfadenopati sebebiyle takip edilen 380 çocuk olgu dahil edildi. Olguların %35'ine medikal tedavi uygulanırken, 22 olguda ise cerrahi tedavi uygulandı. Etiyolojik özelliklerine göre; 359 (%94) ünde enfeksiyöz, 21 (6) inde non enfeksiyöz LAP mevcuttu. Enfeksiyöz etkenlerden en sık sırasıyla, non-spesifik lenfadenit (%68), Epstein Barr Virüs (%12.8), Sitomegalovirus (%3.6), süpüratif lenfadenit (1.9) ve tüberküloz lenfadeniti (%1.8). Non enfeksiyöz LAP olguların, 11 inde romatolojik hastalıklar, 6 sında hemato-onkolojik malignite, 4 olguda ise konjenital kist mevcuttu. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz LAP olguları karşılaştırıldığında, non-enfeksiyöz LAP grubunda LAP boyutu daha büyükdü (p:0.04). Non-enfeksiyon grubunda, daha çok sert ve konglomerasyon karakterde LAP mevcuttu (p:0.03, p: 0.04). Bilgisayarlı tomografi çekimi, non enfeksiyöz grubunda dah sıklıkla (p: 0.01). Çocukluk çağında lenfadenopatiler çoğunlukla enfeksiyöz sebeplere bağlı olsada, özellikle uzamış, tedaviye yanıtız olgularda, romatolojik hastalıklar, hemato-onkolojik maligniteler ve konjenital kistlerde akıld tutulmalıdır. Gereksiz tetkiklerin önlenmesi açısından, ayrıntılı öykü ve fizik muayene, lenfadenopati ile başvuran olguların ayrıntı tanısında ilk ve en önemli basamağı oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: çocuk, lenfadenopati, etyoloji

ORCID ID of the authors: YK. [0000-0003-0569-1106](https://orcid.org/0000-0003-0569-1106), NK. [0000-0003-2713-7851](https://orcid.org/0000-0003-2713-7851), MCK. [0000-0002-6231-4238](https://orcid.org/0000-0002-6231-4238), MİN. [0000-0003-4584-1818](https://orcid.org/0000-0003-4584-1818), ÖK. [0000-0003-0168-4080](https://orcid.org/0000-0003-0168-4080), ECD. [0000-0002-0339-0134](https://orcid.org/0000-0002-0339-0134)

Received 25.11.2023

Accepted 29.04.2024

Online published 2024

Correspondence: Yalçın KARA—Eskişehir Osmangazi Medical University, Pediatric Infectious Disease, Eskişehir, Türkiye

e-mail: dryalcinkara@hotmail.com

1. Introduction

Lymphadenopathies are among the common causes of hospital admissions in childhood. The term "lymphadenopathy" is used to refer to lymph nodes that are larger than their normal sizes, whereas "lymphadenitis" refers to lymphadenopathies related to infectious processes (1). The incidence of lymphadenopathy in childhood has been reported to be 45-57% in many studies (2). While lymphadenopathy may be mostly observed in the follow-up of infectious diseases, some chronic diseases, malignancies, and autoimmune diseases may also be encountered in the etiology of lymphadenopathy (3). Lymphadenitis in childhood develops as a result of viral, bacterial, parasitic, or mycobacterial infections. Viruses typically cause diffuse lymphadenopathy and lesions of viral lymphadenitis tend to be bilateral, multiple, and smaller in size compared to bacterial lymphadenitis (4). Acute and chronic bacterial infections affect lymph nodes. The majority of acute bacterial infections are caused by staphylococci and beta-hemolytic group A streptococci. *Francisella tularensis*, *Pasteurella spp*, *Haemophilus influenzae* type B and *Propionibacteria spp*, *Fusobacteria spp*, and *peptostreptococci* are rarely detected bacterial agents causing cervical lymphadenopathy. Chronic bacterial infections of the lymph nodes are mostly caused by non-tuberculous mycobacteria, and other common infectious agents including *Bartonella henselea*, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Brucella* (5).

Rheumatologic, autoimmune, hemato-oncologic, metabolic, lymphoprolative diseases, drugs, and congenital cysts are the most common causes of non-infectious lymphadenopathies (5,6). Although hemato-oncologic malignancies are among the rarest causes of childhood lymphadenopathies, they are the most feared, suspected, and investigated etiologic factors. Leukemia and lymphoma are the most common causes of lymphadenopathy in childhood malignancies. Leukemia represents approximately 30% of all malignancies and 75% of leukemias are acute lymphoblastic leukemia (ALL). Lymphomas constitute 11% of childhood

malignancies, including non-Hodgkin lymphoma (6%) and Hodgkin lymphoma (5%) (7). Lymphadenopathies of the head and neck are frequently observed in Hodgkin lymphoma and these lymphadenopathies are usually painless, non-tender, elastic in consistency, non-adherent to the surrounding tissue, and located in the cervical and supraclavicular regions. Systemic symptoms including fever, night sweats, and weight loss are observed in one-third of the cases (8). Congenital masses are painless and benign, and usually present from birth. Thyroglossal duct, branchial, dermoid, and thymic cysts, cystic hygroma, ectopic thyroid, hemangioma, teratoma, lipoma, and fibroma are benign masses seen in the neck region in children (9). In this study, we aimed to retrospectively evaluate the epidemiologic characteristics, etiologies, and clinical and laboratory findings of patients aged 0-18 years who were followed up and treated for lymphadenopathy.

2. Materials and Methods

A total of 380 pediatric patients with acute/chronic lymphadenopathy who were followed up in the Osmangazi University School of Medicine Pediatric Infectious Diseases Clinic between January 2015 and January 2023 were included in the study. Clinical and epidemiologic characteristics, laboratory and radiologic findings, and treatments they received were evaluated retrospectively. Complete blood counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), lactate dehydrogenase (LDH), and C-reactive protein (CRP) levels were recorded. Additional studies (serologic tests for Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis*, ultrasonography, and computed tomography) were also performed according to clinical indications. Excisional biopsy was performed in cases of suspected malignancy.

Firstly, cases with pathologically enlarged lymph nodes detected during physical examination were included in the study. Physical examination findings were reconfirmed by ultrasonography in almost all cases. Swelling of lymph nodes secondary to bacterial, viral, or fungal infections,

autoimmune disease, and malignancy were defined as lymphadenopathy. Lymphadenopathy was defined as a lymph node larger than 1 cm in the axillary and cervical region, 1.5 cm in the inguinal region, 0.5 cm in the epitrochlear region, and any size in the supraclavicular and popliteal region. Enlarged lymph node size accompanied by pain, redness, and increased temperature was described as lymphadenitis. Enlargement of the lymph node secondary to infection in the lymph drainage area was considered reactive lymphadenopathy. Lymphadenopathies occurring secondary to viral and bacterial infection, such as acute tonsillitis and acute pharyngitis, were also evaluated as reactive lymphadenopathy. Lymphadenopathies due to group A streptococci were also included in this group. Lymph nodes were classified according to anatomical site, size (<1 cm, 1-2 cm, 2-3 cm, >3 cm), number of sites involved (localized/one anatomical site or generalized/2 or more non-contiguous lymph node sites) and duration of lymphadenopathy (< 2, 2-4 and >4 weeks). Cases were classified as infectious and non-infectious LAP according to clinical, laboratory, and histopathologic findings. The non-infectious group included hemato-oncologic malignancies, rheumatologic diseases, and congenital cysts. This study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine (2023/201). Our study aims to determine the clinical, epidemiological, and etiological characteristics of pediatric cases followed up in our center due to lymphadenopathy.

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package (version 18 for Windows). Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range) for continuous variables or percentages for categorical variables. Comparison of groups was performed using chi-square or Fisher's exact test. A paired sample t-test was performed for the values of $p < 0.05$ to determine the significant difference between repeated measures. Differences and correlations were considered significant at $p < 0.05$.

Table 1. Clinical and Epidemiologic Characteristics of the Cases

3. Results

The mean age of the patients included in the study was 84 months and 65% of them were male. The most common presenting symptoms and signs were neck swelling (81%), malaise (29%), fever (23%) and anorexia (14%). The most common anatomical locations were cervical (80.5%), submandibular (9.5%), and axillary (5.2%) regions. LAP size was 1-2 cm in 74.8% and 2-3 cm in 16.1% of the cases. Multiple LAPs were present in 97.1% and single LAPs in 2.9% of the cases. LAPs were soft in 98.8%, mobile in 97.9%, and painless in 96% of the cases. Hepatomegaly was present in 15 and splenomegaly in 12 cases. Ultrasonography was performed in 98% and computed tomography in 5% of the cases. Medical treatment was applied in 35% and surgical treatment in 22 cases (Table 1).

According to etiologic characteristics; 359 (94%) patients had infectious and 21 (6%) had non-infectious LAP. Most frequently nonspecific lymphadenitis (68%), Epstein-Barr Virus infection (infectious mononucleosis:12.8%), cytomegalovirus infections (3.6%), suppurative lymphadenitis (1.9%), and tuberculous lymphadenitis (1.8%) were observed in cases with LAP. Group A streptococcus was identified in the throat swab cultures of 7 cases presenting with lymphadenopathy. Among the non-infectious LAP cases, rheumatologic diseases were present in 11, hemato-oncologic malignancies in 6, and congenital cysts in 4 cases (Table 2). Excisional biopsy was performed in 27 of all cases for both diagnosis and treatment. A total of 27 cases underwent diagnostic biopsies, while granulomatous lymphadenitis was revealed in 16, lymphoma in 4, Langerhans cell histiocytosis in 1, congenital cysts in 4 and recurrent lymphadenopathy in 2 cases (Table 3). When infectious and non-infectious LAP cases were compared, affected lymph nodes were larger in the non-infectious LAP group ($p:0.04$). In the non-infectious group, the affected lymph nodes were relatively harder and conglomerated ($p:0.03$, $p:0.04$). Computed tomography scan was more frequently performed in the non-infectious group ($p: 0.01$) (Table 4).

	n:380 (%)
Age(month)	84 (3-204)
Gender	
Male	250 (65)
Female	130 (35)
Symptoms-Signs	
Swelling in the neck	309 (81)
Malaise	109 (29)
Fever	89 (23)
Loss of appetite	52 (14)
Weight loss	19 (5)
Rash	9 (3)
Anatomical Location	
Cervical	306 (80.5)
Submandibular	36 (9.5)
Axillary	20 (5.2)
Inguinal	13 (3.5)
Supraclavicular	5 (1.3)
Size	
< 1 cm	25 (6.6)
1-2 cm	284 (74.8)
2-3 cm	61 (16.1)
>3cm	10 (2.6)
Number	
Single	11 (2.9)
Multiple	369 (97.1)
Hard	5 (1.2)
Soft	375 (98.8)
Mobility	
Mobile	372 (97.9)
Fixed	8 (2.1)
Painful	15 (4)
Painless	365 (96)
Hepatomegaly	15 (4)
Splenomegaly	12 (3)
Laboratory parameters	
Leukocytes (mm ³)	9900 (2500-38.000)
Lymphocytes (mm ³)	4700 (800-35.000)
Neutrophils (mm ³)	4000 (600-17.800)
Platelets (mm ³)	303000 (380-325.000)
C-reactive protein (mg/dl)	68 (0.1-203)
Sedimentation (hours)	16 (3-97)
¹ LDH	801 (125 -1350)
Uric Acid	3.9 (1.3-5.8)
Radiological Imaging	
Ultrasonography	370 (98)
Computed tomography	18 (5)
Biopsied cases	27 (7.1)
Treatment	
Antibiotherapy	136 (35)
Surgery + Medical Treatment	22 (5.7)
Duration of Treatment	
< 1 week	14 (3.7)
1-2 weeks	104 (27.4)
>3 weeks	30 (7.9)

¹ LDH: Lactic dehydrogenase

Table 2. Etiologic Characteristics of the Cases

n:380 (%)

Infectious Lymphadenopathy	359 (94)
Nonspecific Lymphadenopathy	261 (68)
Epstein-Barr Virus	49 (12.8)
Cytomegalovirus	14 (3.6)
Suppurative Lymphadenitis	7 (1.8)
Tuberculous Lymphadenitis	7 (1.8)
Mumps	6 (1.6)
Deep Neck Infection	4 (1)
Cat Scratch disease	3 (0.8)
Toxoplasmosis	2 (0.5)
Tularemia	2 (0.3)
Brucellosis	2 (0.5)
Parvovirus infection	1 (0.3)
Syphilis	1 (0.3)
Rheumatologic diseases	
¹ PFAPA syndrome	11 (2.8)
Kawasaki Disease	4 (1)
² FMF	2 (0.5)
Sarcoidosis	2 (0.5)
³ JIA	1 (0.3)
Hyper immunoglobulin-D Syndrome	1 (0.3)
Malignancies	6 (1.5)
Lymphoma	4 (1)
Follicular Lymphoma	1 (0.3)
Classical Hodgkin Lymphoma	1 (0.3)
Mix-Cellular Hodgkin Lymphoma	1 (0.3)
Nodular sclerosing Hodgkin Lymphoma	1 (0.3)
Leukemia	1 (0.3)
⁴ Pre-B ALL	1 (0.3)
Langerhans Cell Histiocytosis	1 (0.3)
Congenital Cysts	4 (1)
Branchial Cleft Cyst	2 (0.5)
Thyroglossal Cyst	2 (0.5)

¹ **PFAPA syndrome(disease:** Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis

² **FMF:** Familial Mediterranean Fever ³ **JIA:** Juvenile Idiopathic Arthritis ⁴ **Pre-B ALL** precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia

Table 3. Characteristics of Biopsied Cases n:27 (%)

Granulomatous Lymphadenitis	16 (59)
Tuberculous Lymphadenitis	7 (26)
Cat Scratch disease	3 (11)
Tularemia	2 (7.4)
Brucellosis	2 (7.4)
Syphilis	1 (3.6)
Sarcoidosis	1 (3.6)
Malignancies	5 (18.4)
Follicular Lymphoma	1 (3.6)
Classic Hodgkin Lymphoma	1 (3.6)
Mix-Cellular Hodgkin Lymphoma	1 (3.6)
Nodular sclerosing Hodgkin Lymphoma	1 (3.6)
Langerhans Cell Histiocytosis	1 (3.6)
Congenital Cysts	4 (15.2)
Branchial Cleft Cyst	2 (7.4)
Triglossal Cyst	2 (7.4)
Reactive Lymphadenitis	2 (7.4)

Table 4. Comparisons between Cases of Infectious and Non-infectious Lymphadenopathy

	Infectious n:359 (%)	Non-infectious n:21 (%)	P-value
Age	84 (3-204)	88 (24-180)	0.6
Gender			0.2
Male	237 (66)	12 (57)	
Female	122 (33)	9 (43)	
Symptoms-Signs			
Malaise	100 (27)	9 (42)	0.1
Fever	79 (22)	8 (38)	0.02
Loss of appetite	47 (13)	5 (23)	0.3
Weight loss	18 (5)	1 (4.8)	0.7
Rash	7 (1.9)	2 (7.5)	0.08
Anatomical Location			
Cervical	282 (81)	16 (80)	
Submandibular	34 (9)	2 (10)	
Axillary	19 (5.4)	1 (5)	0.7
Inguinal	13 (3.7)	0 (0)	
Supraclavicular	4 (1.1)	1 (5)	
Size			
< 1 cm	25 (7)	0 (0)	
1-2 cm	269 (75)	14 (67)	0.04
2-3 cm	55 (15.5)	6 (28)	
>3cm	9 (2.5)	1 (5)	
Number			
Single	9 (2.5)	2 (9.5)	
Multiple	349 (97.5)	19 (91)	0.1
Hard	2 (0.6)	1 (5)	
Soft	356 (99.4)	20 (95)	0.03
Mobility			
Mobile	52 (98.3)	20 (95.2)	0.3
Fixed	6 (1.7)	1 (4.8)	
Painful	15 (4.2)	0 (0)	0.4
Painless	343 (95.8)	21 (100)	
Conglomeration	8 (2.2)	2 (9.5)	0.04
Hepatomegaly	13 (3.6)	1 (5)	0.6
Splenomegaly	11 (3.1)	1 (5)	0.5
Radiological Imaging			
Ultrasonography	349 (98)	21 (100)	0.01
Computed tomography	14 (4)	4 (20)	

4. Discussion

In our study in which the clinical and etiologic features of pediatric cases with lymphadenopathy were examined, the most common indications for hospital admissions were neck swelling, fever, and malaise. Similarly, in their studies, Kumar et al. and Ahuja et al. reported swelling in the neck and fever as the most common presenting symptoms and signs in patients presenting with lymphadenopathy (10,11). Oğuz et al. and Soldes et al. reported that fever was more common in patients with infectious lymphadenopathy, while weight loss and night sweating were more frequently seen in patients with malignancies (12,13). In our study, weight loss was seen at similar rates in the infectious and non-infectious groups. This

fact may be explained by the presence of chronic infectious diseases such as tuberculosis in the infectious group of our study. Another reason is that in our study, the non-infectious lymphadenopathy group comprised not only hemato-oncologic malignancies but also more benign cases such as rheumatologic diseases and congenital cysts.

In our study, cases with multiple lymphadenopathies were more frequently seen and the most commonly cervical and submandibular lymph nodes were involved. Many studies cited in the literature have reported that cases with localized, single lymphadenopathies are more frequently

observed than those with diffuse and multiple lymphadenopathies (10,14). Contrary to the literature, the greater number of cases with multiple lymphadenopathies in our study may be explained by the higher rates of cases with nonspecific lymphadenitis, and lymphadenitis secondary to viral infections caused by Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus. Most commonly lymphadenopathies were localized in the cervical and submandibular regions, as reported in many studies in the literature (15-20). However, contrary to the literature, there was no significant difference in anatomical location of affected lymph nodes between infectious and non-infectious lymphadenopathy groups (12,13).

In our study, cases with lymph nodes smaller than 2 cm were more commonly observed and lymph nodes were larger in the non-infectious lymphadenopathy group compared to the infectious lymphadenopathy group. Similarly, many studies in the literature have reported that cases with relatively smaller lymph nodes are mostly seen in infectious lymphadenopathies, while larger lymph nodes are present in non-infectious lymphadenopathies as in malignancies (12,16,20).

In our study, in the non-infectious lymphadenopathy group, the affected lymph nodes were more frequently harder and conglomerated compared to the group with infectious lymphadenopathy. However, there was no significant difference between the two groups regarding mobile and fixed, painful and, and painless lymph nodes. Many studies in the literature have reported that hard, immobile, painless, and conglomerated lymph nodes were more commonly seen in patients with non-infectious lymphadenopathy such as in cases with malignancy, while mobile, soft, and painful lymph nodes were more common in patients with infectious lymphadenopathy (12,13,21). In our study, contrary to the literature, there was no significant difference between the two groups in terms of the presence of mobile or painful lymph nodes, which we attributed to the fact that the non-infectious group included not only cases with malignancy but also cases with lymphadenopathy due to congenital cysts and rheumatologic diseases.

In our study, the most common etiologic factors in the infectious lymphadenopathy group were nonspecific lymphadenopathies where causative factors could not be determined, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, tuberculosis, suppurative lymphadenitis, toxoplasma, and brucella. In the non-infectious group, rheumatologic diseases such as PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis) and Kawasaki syndromes, hemato-oncologic malignancies such as lymphoma and ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) were the most commonly seen etiologies. Similarly, Kumar et al. and Öksüz et al. reported that the most common infectious agents were EBV, CMV, and TBC (tuberculous lymphadenitis) (10,20,22). In our study, unlike the literature, the number of cases with tuberculous lymphadenopathy was higher in the infectious group. This may be explained by the recent increase in the prevalence of tuberculosis in the community. In the non-infectious group, rheumatologic diseases were more common than malignancies. We attributed this to the fact that patients with a preliminary diagnosis of malignancy were first referred to the outpatient clinics of pediatric hematology and then outpatient clinics of pediatric infection because our center is a tertiary care hospital. In our study, tuberculosis, granulomatous lymphadenitis secondary to cat scratch disease, malignancies such as lymphoma and Langerhans cell histiocytosis, congenital cysts such as thyroglossal cyst and branchial cleft cyst were the most common diagnoses in biopsied cases, while reactive lymphadenitis was found in only 2 cases. Many studies cited in the literature reported very different biopsy results. While benign pathologic findings such as reactive lymphadenitis were found more frequently in some studies, malignant pathologies such as Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma were detected more often in some studies (12,20,23,24). In our study, the fact that a smaller number of recurrent cases of lymphadenitis were revealed as a result of biopsy compared to the literature was attributed to our use of more selective indications such as refractoriness to treatment and the presence of a chronic disease process when deciding to perform biopsy.

The main limitation of our study is that it was a single-center retrospective study. The fact that our center was a tertiary care hospital and only cases admitted to the pediatric infection clinic were included in the study led to heterogeneity in our study groups.

In conclusion, although lymphadenopathies in childhood are mostly due to infectious causes,

rheumatologic diseases, hemato-oncologic malignancies, and congenital cysts should be kept in mind, especially in prolonged, treatment-refractory cases. Detailed history and physical examination are the first and the most important step in the differential diagnosis of cases presenting with lymphadenopathy to prevent resorting to unnecessary tests, and investigations.

REFERENCES

1. Zeppa P, Cozzolino I. Lymphadenitis and lymphadenopathy. *Monogr Clin Cytol* 2018;23(4):19-33.
2. Tower RL, Carmitta BM. Lymphadenopathy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). California, 2016: 2413-2415.
3. Tower R, Geme JWS. Lymphadenopathy. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, St, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th Ed, Philadelphia: Elsevier, 2016;p.2414-6
4. Zeppa P, Cozzolino I. Lymphadenitis and Lymphadenopathy. *Monogr Clin Cytol*. 2018;23:19- 33.
5. Cervical lymph node diseases in children. Lang, Stephan ve Kansy, Benjamin. Essen : yazarı bilinmiyor, 2014, GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery , Cilt 13, s. 1-27.
6. Weinberg, Jason B. Epstein-Barr Virus. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st Edition 2020. basım yeri bilinmiyor : ELSEVIER, 2020, s. 6894-6905.
7. Gujar S, Gandhi D, Mukherji SK. Pediatric head and neck masses. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15(2):95-101.
8. Restrepo R, Oneto J, Lopez K, Kukreja K. Head and neck lymph nodes in children: the spectrum from normal to abnormal. *Pediatr Radiol*. 2009;39(8):836-846.
9. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49(5):1009-1025
10. Kumar, G.A., et al., A clinical-etiological study of cervical lymphadenopathy in children with special reference to ultrasonography, *Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi*, 2010; 1(2).
11. Ahuja AT, Ying M., Sonographic evaluation of cervical lymph nodes, *American Journal of Roentgenology*, 2005; 184 (5): 1691–9.
12. Oğuz A, Karadeniz C, Temel EA, Cıtak EC, Okur FV., Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children, *Pediatric Hematology and Oncology*, 2006; 23 (7):549-561.
13. Soldes OS, Younger JG, Hirschl YB., Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy, *Journal of Pediatric Surgery*, 1999; 34 (10): 1447–52.
14. Yarış, N. ve ark. Analysis of Children with Peripheral Lymphadenopathy, *Clinical Pediatrics*, 2006; 46: 544-549.
15. Panesar J, Higgins K, Daya H, Forte V, Allen U., Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis: A ten-year retrospective review, *Laryngoscope*, 2003; 113(1): 149-15
16. Aykaç K, Özsürekci Y, Başaranoğlu ST, Öncel EK, Cengiz AB, Kara A., et al. Çocuklarda lenfadenopati nedenleri: Hacettepe Üniversitesi enfeksiyon hastalıkları deneyimi 2015- 2016. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2016;59:155-60.
17. Şeker E, Büyükavcı M, Gündüz Y, Orhan MF. Periferik Lenfadenopati Nedeniyle Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğine Başvuran Çocukların Değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2022;12(1):32-42.
18. . Özkale Y, Özkale M, Sipahi T. Peripheral lymphadenopathy in childhood: single center study. *Cukurova Medical Journal*. 2015;40(3):418-429.
19. Kesik P, Acıpayam, C, Temiz F, Yurttutan N, Güler AG, Sayar H, Gülmez TK. Patolojik Lenfadenopatilerde Klinik, Laboratuvar, Ultrason Bulguları İle Histopatoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2019;20(4):245-249.
20. Kumral A, Olgun N, Uysal KM, Çorapcıoğlu, F, Ören H, Sarialioğlu F., Assessment of peripheral lymphadenopathies: Experience at a pediatric hematology-oncology department in Turkey. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2002; 19(4): 211-218.
21. Gosche JR, Vick L., Acute, subacute and chronic cervical lymphadenitis in children. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2006; 15 (2): 99–106
22. Öksüz Ç. ve ark., Çocukluk Çağı Periferik Lenfadenopatili Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi, *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 2008; 23: 94-101.
23. Moore SW, Schneider JW, Schaaf HS., Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 1,877 surgical specimens, *Pediatric Surgery International*, 2003; 19 (4): 240-244.

24. Anne S, Teot LA, Mandell LD., Fine needle aspiration biopsy: Role in the diagnosis of pediatric head and neck masses, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2008; 72.10: 1547-53.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 27, Date: 26.07.2022)

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: YK, NK, MCK, MIN, OK, ECD Design: YK, NK, MCK, MIN, OK, ECD Data Collection or Processing: YK, NK, . Analysis or Interpretation: YK, NK, MCK, MIN, OK, ECD . Literature Search: YK, NK, MCK, OK, ECD . Writing: YK, OK, ECD.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of the Effect of Age-Related Macular Degeneration Type And Stage on the Risk of Parkinson's Disease

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tipi Ve Evresinin Parkinson Hastalığı Riskine Etkisinin Değerlendirilmesi

¹Erdogan Yasar, ²Ugur Gurlevik, ³Mustafa Deger Bilgec, ⁴Muzaffer Gunes

Afyonkarahisar Fuar Hospital, Ophtalmogy Clinic, Afyonkarahisar , Türkiye
Aksaray University Medicine Faculty, Department of Ophthalmology, Aksaray, Türkiye
Osmangazi University Medicine Faculty, Department of Ophthalmology, Eskisehir, Türkiye
Aksaray University Medicine Faculty, Department of Neurology, Aksaray, Türkiye

Abstract: The aim of the study was to investigate the distance between Parkinson's Disease (PD) and Age-Related Macular Degeneration (AMD) type and stage.. Our prospective study, the dry-type AMD group consisted of 296 patients with early and 284 patients with late-stage. The neovascular AMD group included 285 early and 277 late-stage patients. The control group consisted of 300 patients. AMD patients were grouped as dry and neovascular type and early and late stage. The patients were questioned about the use of drugs for PD, and the use was recorded as having the disease. If any of the complaints seen in the PD were present, the patient was referred to a neurologist. PD was detected in 1% of the control group and 4.6% in the neovascular type AMD group, and this difference was significant (p:0.04). This difference was present in both the early (%4.5) and late-stage (%4.6) (p:0.04, p:0.04). PD was determined 3.78 times greater among neovascular AMD patients(p:0.03), and significant association was present in both early (3.72 times) and late-stage (3.82 times) (p:0.03, p:0.03). In the dry-type AMD group 2.7% PD was detected and there was no statistical difference (p>0.05). This difference was not significant in the early stage (%2.3) or late-stage (%2.8) and also there was no association with dry-type AMD (p>0.05). Also, unilateral and bilateral involvement in AMD was not associated with PD (p>0.05). Our study revealed the association between both early and late neovascular AMD and PD. However, any significant relationship was not detected in terms of both unilateral and bilateral involvement.

Keywords: Age-related Macular Degeneration, Parkinson's disease, prevalence, stage, type

Özet: Çalışmamızın amacı Parkinson Hastalığı (PD) ile Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) tipi ve evresi arasındaki ilişkiyi araştırmak idi.. Prospektif çalışmamızda kuru tip YBMD grubu 296 erken evre ve 284 geç evre hastadan oluşuyordu. Neovasküler AMD grubu 285 erken ve 277 geç evre hastayı içeriyordu. Kontrol grubu 300 hastadan oluşuyordu. YBMD hastaları kuru ve neovasküler tip ile erken ve geç evre olarak gruplandırıldı. Hastalara PH için ilaç kullanımını sorgulandı ve kullananların hastalıklı olduğu kaydedildi. PH'de görülen şikayetlerden herhangi birinin mevcut olması durumunda hasta nöroloji uzmanına yönlendirildi. Kontrol grubunun %1'inde, neovasküler tip YBMD grubunda ise %4,6 oranında PH saptandı ve bu fark anlamlıydı (p:0,04). Bu fark hem erken (%4,5) hem de geç dönemde (%4,6) mevcuttu (p:0,04, p:0,04). Neovasküler YBMD hastalarında PD 3,78 kat daha fazla saptandı (p:0,03), hem erken (3,72 kat) hem de geç dönemde (3,82 kat) anlamlı ilişki mevcuttu (p:0,03, p:0,03). Kuru tip YBMD grubunda %2,7 PD tespit edildi ve istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05). Bu fark erken dönemde (%2,3) ve geç dönemde (%2,8) anlamlı bulunmazken, kuru tip YBMD ile de ilişki saptanmadı (p>0,05). Ayrıca YBMD'nin tek taraflı ve iki taraflı tutulumu PH ile ilişkili değildi (p>0,05). Çalışmamız hem erken hem de geç neovasküler YBMD ile PD arasındaki ilişkiyi ortaya çıkardı. Ancak hem tek taraflı hem de iki taraflı tutulum açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Parkinson hastalığı, prevalans, evre, tip

ORCID ID of the authors: E.Y. [0000-0001-5129-9397](https://orcid.org/0000-0001-5129-9397), UG. [0000-0003-2965-481X](https://orcid.org/0000-0003-2965-481X), MDB. [0000-0002-9972-2147](https://orcid.org/0000-0002-9972-2147), MG. [0000-0002-9325-1292](https://orcid.org/0000-0002-9325-1292)

Received 15.01.2024

Accepted 29.04.2024

Online published 17.05.2024

Correspondence: Erdoğan YAŞAR– Afyonkarahisar Fuar Hospital, Ophtalmogy Clinic, Afyonkarahisar , Türkiye
e-mail: dr.e.yasar@gmail.com

1. Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of visual impairment and blindness in the elderly (1). The pathogenesis of AMD is still not fully understood and is attributed to a complicated interplay of aging, genetic, oxidative stress, and environmental factors (2). Currently, AMD is described as a macular neurodegenerative disease (3). It occurs as a complex degeneration in the macula that affects the photoreceptor, retinal pigment epithelium [RPE], Bruch's membrane and choriocapillaris, and is characterized by the presence of abnormal extracellular materials such as drusen (4). There are two types of AMD. One of which is Dry-type AMD, which can start with drusen, pigment epithelial changes and, or drusenoid pigment epithelial detachments in the early stage and result in geographic atrophy in the late-stage (5-6). On the other hand, neovascular type AMD starts with macular neovascularization in addition to dry-type AMD findings and may result in a disciform scar in the last stage (7-8).

Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that results in the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and manifestations of Parkinsonian motor abnormalities include bradykinesia, resting tremor, and postural imbalance (9). Risk factors include drug, substance, toxin exposure, infections, and vascular insults (10-11). The prevalence of PD in the population over 65 years is approximately 1% (12-13). Several molecular studies suggested that oxidative stress, chronic inflammation, impairment of the processing and degradation of dysfunctional cellular components, and alterations of neuronal homeostasis are common biological pathways of PD (14-15). An increased risk of PD in neovascular type AMD patients has been shown in several studies (16-18). Pathomechanisms that contribute to AMD may be associated with the development of Parkinson's disease because both seem to share similar pathogenesis pathways and common risk factors.

To the best of our knowledge, there are no studies that have investigated the association between AMD types, stages, and eye

involvement PD at the same time. Therefore, this study aimed to investigate the prevalence of PD in early and late-stage dry and neovascular AMD.

2. Materials and Methods

Patients diagnosed with Age-Related Macular Degeneration by fundus examination in the Ophthalmology outpatient clinic between March 1, 2022 and September 1, 2022 were included in this prospective study. In our study, the dry-type AMD group consisted of 300 patients with early stage and 284 patients with late stage. The neovascular AMD group included 295 early stage and 286 late stage patients. The control group consisted of 300 patients who were similar in terms of age and gender.

AMD patients will be grouped as dry and neovascular type, as well as the early and late stages. The control group was formed from patients of similar age groups without AMD. The control group was selected from patients who applied to the ophthalmology clinic for routine examination and who were sure that they did not have age-related macular degeneration. Additionally, patients with corneal, lens, and vitreous disease who could not perform retinal examination were also excluded from the control group. Drusen and pigment epithelial changes were accepted as early stage dry-type and those with geographic atrophy as late stage dry-type AMD (5-6). In addition to drusen and pigment epithelial changes, neovascular membranes, pigment epithelial detachment and intra-subretinal fluid were accepted as early stage neovascular type AMD and those with disciform scar as late stage neovascular type AMD (7-8). Optical coherence tomography was used when diagnosing AMD, and optical coherence tomography angiography and/or fundus fluorescein angiography were also performed when necessary. If a patient had early stage AMD in one eye and late stage AMD in the other eye, the late stage eye was included in the study. In addition, patients with one eye dry-type and the other neovascular type AMD were not included in the study. Pachychoroid Neovascuopathy,

Retinal Angiomatosis Proliferation, Central Serous Retinopathy, Vitelliform Dystrophy and Macular Telangiectasia diseases were included in the differential diagnosis and these diseases were excluded. In addition, those with corneal, lens, and vitreous diseases that could affect retinal examination in one of their eyes were not included in the study.

Patients were questioned whether they were using Parkinson's medication for PD, and if they were using medication for Parkinson's disease, their previous records were checked for this disease in the system and the disease was recorded as present. However, if there is no drug use, patients will be questioned about slowness in speech, slowness in walking, and tremors in the hands for Parkinson's. If any of these complaints were present, the presence or absence of these diseases was confirmed by referring the patient to a neurologist.

The patient was evaluated by the neurologist as follows. The diagnosis of Parkinson's was made according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria. Bradykinesia (slowness in initiating voluntary movement, in which the speed and amplitude of movement gradually decrease with repetitive activity) was determined as the main criterion in the diagnosis of the disease. The diagnosis was made by the presence of at least one of accompanying muscle rigidity, 4-6 Hz rest tremor, and postural instability (not due to primary visual, vestibular, cerebellar, or deep sensory dysfunction).

Exclusion criteria for PD are recurrent stroke history and cascading progression of Parkinsonian features, history of recurrent head trauma, definitive encephalitis, history of neuroleptic use at the onset of symptoms, affected in more than one relative, persistent remission, the unilateral continuation of symptoms after 3 years, supranuclear gaze paralysis, cerebellar symptoms, early severe autonomic involvement, early severe dementia (with memory, language and praxis disorders), babinski sign, history of cerebral tumor or communicating hydrocephalus, MPTP (It was determined as exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine).

Also, patients with a regular smoking and alcohol history were excluded from the study.

Ethics Committee

The study was approved by the Ethics Committee of University Hospital with the number 2022/04-05

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23.0 for Windows software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of the distribution of numerical data. In the comparisons of mean values between groups, the Independent Samples t-test was used for numerical variables and the Chi-square test for categorical variables. Binary logistic regression analyses were applied to compute the odds ratios of the association between the explanatory variables. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

3. Results

The control group comprised 159 (53%) females and 141 (47%) males with a mean age of 67.3 ± 5.4 years. The dry-type AMD group comprised 315 (54.3%) females and 265 (45.7%) males with a mean age of 66.4 ± 7.1 years. The neovascular type AMD group comprised 303 (53.9%) males and 259 (46.1%) females with a mean age of 68.2 ± 6.4 years. No statistically significant difference was determined between the groups in terms of age and gender ($p > 0.05$).

PD was detected in 1% (n: 3) of the control group and in 3.6% (n:41) of the AMD group. No statistically significant difference was determined between the groups in terms of PD ($p:0.18$). In the dry-type AMD group, 2.7% (n:15) PD was detected and there was no statistically significant differences compared to the control group ($p:0.23$). In addition, 4.6% (n:26) PD was found in the neovascular-type AMD group, and this difference was significantly higher than in the control group ($p:0.04$). The prevalence of PD in early-late type dry and neovascular-type AMD groups is shown in Table 1.

The effect of age, gender, disease stage and involvement in AMD varieties on the prevalence of PD is presented in Table 2. A significant association was determined between age and the prevalence of PD in both types of AMD (0.02, p:0.03).AMD stage and eye involvement were not associated with PD (p>0.05) and there were no significant association with other factors (p>0.05).

The association between the prevalence of PD and both of the presence and types of AMD is shown in Table 3. A significant association was found between PD and neovascular-type AMD (p:0.03, Odds ratio:3.78, 95% CI). PD was not associated with dry-type AMD.

Table 1. Prevalence of Parkinson's Disease according to AMD type and stage

	Control Group (n:300)	Early DryAMD (n:296)	p	Late DryAMD (n:284)	p	Early NeovascularAMD (n:285)	p	Late Neovascular AMD (n:277)	p
PD	n:3(%1)	n:7(%2.3)	0.46	n:8(%2.8)	0.39	n:13(%4.5)	0.04	n:13(%4.6)	0.04

AMD: Age-related macular degeneration, PD: Parkinson's Disease

Table 2. Factors affecting the prevalence of Parkinson's Disease

	PD in Dry-type AMD	PD in Neovascular-type AMD
Age	p:0.02 OR:1.22	p:0.03 OR:1.22
Gender	p:0.92 OR:0.78	p:0.54 OR:1.32
Stage(Early/Late)	p:0.91 OR:0.87	p:0.85 OR:1.23
Involvement (Unilateral/bilateral)	p:0.72 OR:0.97	p:0.79 OR:0.98

PD: Parkinson's Disease, OR: Odds Ratio

Table 3. The relationship between the prevalence of PD and AMD

Type	Parkinson's Disease	
AMD	p:0.17	OR:3.13
Dry-type AMD	p:0.27	OR:2.54
-Early-stage	p:0.32	OR:2.28
-Late-stage	p:0.26	OR:2.61
Neovascular-type AMD	p:0.03	OR:3.78
-Early-stage	p:0.03	OR:3.72
-Late-stage	p:0.03	OR:3.82

AMD: Age-related macular degeneration, OR: Odds Ratio

4. Discussion

This study showed that Neovascular AMD is more common in Parkinson's patients, and this prevalence is significantly higher in both the

early and late stages (p:0.04, p:0.04). As a result of the study, it was determined that PD was seen 3.72 times more in the early-stage

and 3.82 times more in the late stage in Parkinson's patients ($p:0.03$, $p:0.03$). However, although the prevalence of dry-type AMD was high in Parkinson's patients, it was not statistically significant, and this rate did not change in both the early and late stages ($p>0.05$). In addition, at the end of the study, no significant relationship was found in the early and late stages of Parkinson's patients ($p>0.05$).

Chung et al showed that in their retrospective cohort study, neovascular-type AMD patients had a higher risk of PD compared to a control group with non-AMD (16). Etminan et al. suggested that neovascular AMD may predict the onset of PD in their retrospective study (19). They used the Canadian British Columbia Retinal Disease Database and Neovascular AMD patients undergoing intravitreal injections (Bevacizumab or Ranibizumab) were included in this study. Choi et al. determined that AMD was associated with higher PD risk in their retrospective study (18). Dry-type AMD patients were not included in these 3 studies and also AMD was not classified as early and late. In the retrospective cohort study of Chen et al., AMD patients were divided into 3 groups as neovascular, non-neovascular and unspecified (17). During the analysis of AMD subtypes, there was no significant difference in the risk of PD. However, since this study screened AMD types through diagnostic codes, it was reported that at the end of the study, it could be insufficient to differentiate AMD types. Also, in this study, the relationship of AMD types with PD in the early and late stages was not evaluated. In our study, PD was determined 3.78 times greater among neovascular AMD patients. ($p:0.03$). These rates were 3.72 and 3.82 times in early-stage and late-stage neovascular-type AMD, respectively, and a significant relationship was found in both ($p:0.03$, $p:0.03$). There was no statistically significant relationship between the early or late dry AMD group and the control group ($p<0.05$).

A previous study has suggested a potential genetic association between retinal pigmented epithelial degeneration and PD (20). There are some common factors in the etiopathogenesis of AMD and Parkinson's diseases.

Inflammation and related neurodegeneration are one of the common factors in studies with high complement factors (21-22). The other common factor is the accumulation of some misfolded proteins in the form of lipofuscin deposition in retinal pigment cells of AMD patients and alpha-synuclein deposition in neurons of PD patients due to autophagy dysfunction (23-24). As another common factor, this inflammation and autophagy dysfunction will induce oxidative stress with high oxygen consumption of both retinal cells and brain cells, and as a result of mitochondrial dysfunction that decreases with aging, oxidative damage occurs with an increase in reactive oxygen products (25-26). Studies with optic coherence tomography have reported thinning of the RNFL of both AMD and PD patients, and this thinning process was also associated with the duration of PH (27).

It was determined that the reason was the loss of dopaminergic amacrine cells in the retina and the deterioration of ganglion cell axons (27). The underlying pathological mechanism between PD and dry-type AMD is still unclear, but it is commonly accepted that decreased dopamine levels in the basal ganglia and retina result in clinical signs of motor and visual symptoms.²⁸ Another finding showing the similarity between both diseases is that L-Dopa treatment given for PD has a role in preventing AMD.²⁹ In this study, it was emphasized that under normal conditions, RPE cells expressed GPR143, a G protein-linked receptor, through dopamine, and reduced the release of VEGF responsible for neovascular-AMD. In this study, it was determined that the risk of AMD development was lower by providing an anti-VEGF effect with the L-Dopa treatment given. We thought that the decrease in anti-VEGF activity was a result of decreased dopamine in the retina in neovascular-AMD, which is similar to decreased dopamine in PD, and the resultant increase in VEGF, increased the incidence of neovascular-AMD.

To the best of our knowledge, there is no prospective study in the literature investigating the types and stages of AMD, and the relationship between ocular involvement and PD at the same time. In

previous retrospective cohort studies, retrospective cohort scans were performed with very high patient numbers, and the relationship between PD and neovascular AMD was investigated. Dry-type and neovascular-type AMD were not evaluated separately, except for only one study. In the study in which the dry-type and neovascular-type were evaluated simultaneously, the condition of some patients could not be specified. Again, in none of these studies, neovascular-type and dry-type AMD were classified as early-stage and late stage, and the prevalence of PD in unilateral and bilateral eye involvement was not evaluated. Our study is the first prospective study in which AMD type, stage and mode of involvement were evaluated simultaneously with the prevalence and relationship of PD, and with this aspect, it will make a valuable contribution to the literature.

Limitations of this study were the relatively low number of patients. Among the

limitations of our study, it can be said that the drusen varieties were not specified in the patients. Among other limitations, it can be said that the patients were not questioned whether they took antioxidant and not being questioned for the presence of DM and HT.

5. Conclusion

In conclusion, the results of this study showed that the prevalence of Parkinson's was significantly higher in both the early and late stages of neovascular-type AMD. However, any significant relationship was not detected in terms of both unilateral and bilateral involvement. It was concluded that the relationship between neovascular-AMD and PH may be related to decreased dopamine in both the brain and retina, and accordingly increased VEGF through various pathways. Further studies with a larger number of patients and in detail are needed.

REFERENCES

1. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:921-7.
2. Garcia-Garcia J, Usategui-Martin R, Sanabria MR, Fernandez-Perez E, Telleria JJ, Coco-Martin RM. Pathophysiology of Age-Related Macular Degeneration: Implications for Treatment. *Ophthalmic Res* 2022; 65(6):615-636.
3. Vyawahare H, Shinde P. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* 2022; 14(9):e29583.
4. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. The Alzheimer's A β -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proceed Nat Sci* 2002;99(18),11830-11835
5. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994; 8: 269-83.
6. Curcio C, Leigh Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;117: 329-339
7. Kulkarni AD, Kuppermann B. Neovascular age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(14): 1994–2009.
8. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, Eisenkoelbl S, MunkM, Roberts P, Schmid-Erfurth U. Correlation of SD-OCT features and retinal sensitivity in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 8: 23
9. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68(5):326-337.
10. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers.* 2017;23(3):17013.
11. Rajan S, Kaas B. Parkinson's Disease: Risk Factor Modification and Prevention. *Semin Neurol* 2022;42(5):626-638.
12. Marras C, Beck JC, Bower JH, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis* 2018; 4:21.
13. Cao S, Cui Y, Jin J, Li F, Liu X, Feng T. Prevalence of axial postural abnormalities and their subtypes in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2023;270(1):139-151.
14. Johnson ME, Stecher B, Labrie V, Brundin L, Brundin P. Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends in neurosciences.* 2019;42(1):4–13.
15. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular

- degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(1):1–18.
16. Chung SD, Ho JD, Hu CC, Lin HC, Sheu JJ. Increased risk of Parkinson disease following a diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a retrospective cohort study. *Am J Ophthalmol* 2014;157(2):464-469.
 17. Chen PJ, Wan L, Lai JN, Chen CS, Chen JJ, Yen WM, et al. Increased risk of Parkinson's disease among patients with age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):426.
 18. Choi S, Jahng WJ, Park SM, Jee D. Association of Age-Related Macular Degeneration on Alzheimer or Parkinson Disease: A Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol* 2020;210:41-47.
 19. Etminan M, Samii A, He B. Risk of Parkinson's disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Curr Ophthalmol* 2018; 30(4), 365-367.
 20. Patil H, Saha A, Senda E, Cho KI, Haque M, Yu M & Ferreira PA. Selective impairment of a subset of ran- GTP-binding domains of ran-binding protein 2 (Ranbp2) suffices to recapitulate the degeneration of the retinal pigment epithelium (RPE) triggered by Ranbp2 ablation. *J Biol Chem* 2014;289(43):29767e29789.
 21. Telander DG. Inflammation and age-related macular degeneration (AMD). *Semin Ophthalmol* 2011;26(3):192–7.
 22. Pajares M, Rojo AI, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications. *Cells* 2020;9(7):1687
 23. De Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1474–85.
 24. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003;39(6):889–909.
 25. Miller RL, James-Kracke M, Sun GY, Sun AY. Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2009; 34(1):55–65.
 26. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(2):115–34.
 27. Balk LJ, Petzold A, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Albrecht P. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):845.
 28. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(11):2473e2475.
 29. Figueroa AG, Boyd BM, Christensen CA, Javid CG, McKay BS, Fagan TC, et al. Levodopa positively affects neovascular age – related macular degeneration. *Am J Med* 2021;134(1):122–128.e123

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Aksaray University Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2022/04-05, Date: 24.02.2022)

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept:EY Design: UG-MDB. Data Collection or Processing:MDB-UG. Analysis or Interpretation:EY-MDB. Literature Search: MG-UG. Writing:EY

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Hastane Acil Durumlarının Analizi: Mavi Kod Çağrılarını Üzerine Bir Araştırma
Analysis of Hospital Emergencies: A Study of Code Blue Calls

Senem Urfalı, Serhat Hakkoymaz, Melih Seyda Doğan, Mehmet Çömez, Menekşe Okşar,
Sedat Hakimoğlu, Çağla Buket Özbakış, Onur Koyuncu

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Hatay, Türkiye

Özet: Mavi kod, hastane içi acil tıbbi müdahale gerektiren bir durumda ekiplerin en kısa sürede olay yerine ulaşmasını sağlamak amacıyla kullanılan acil durum kodudur. Bu çalışmanın amacı, hastanemizdeki mavi kod uygulamasını mevcut veriler doğrultusunda retrospektif olarak incelemektir. Bir anestezi uzmanı ve bir anestezi teknisyeni uygulama ekibinden oluşan hastanemizde, 2019-2021 yılları arasında yapılan mavi kod çağrılarını geriye dönük olarak incelendi. Mavi Kod Çağrısı verilen hastaların demografik verileri, mavi kodun verildiği bölüm, nedeni ve zamanı (mesai içi, mesai dışı), ekibin olay yerine ulaşma süresi, uygulanan müdahale, müdahale sonrası hastanın nereye yönlendirildiği dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Verilerin analizinde SPSS for Windows 24.0 paket programı kullanıldı. Toplam 333 Mavi Kod çağrısı değerlendirildi. Hastaların 177'si (%53.2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 48.80±21.06 yılıdır. Mavi Kod çağrısının en sık verildiği bölümler yataklı servisler (n=209, %62.8) ve poliklinikler (n=84, %25.2) idi. Senkop, %42,9 ile en sık görülen çağrı sebebidir ve bu durumu ikinci sırada %33,3 ile kardiyak arrest izlemektedir. Toplam çağrıların %74,8'i mesai saatleri içinde olup, ulaşma süresi ortalama 108,83±42,35 saniye idi. Hastaların %43'üne intravenöz sıvı + oksijen verilirken, %22,5'ine kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulandı. Hastaların %64,9'u acil servis gözlem ünitesine, %35,1'i yoğun bakım ünitesine (YBÜ) transfer edildi. Mortalite oranı %36,9 idi. Mavi kod sistemi, hastane içi acil durum müdahalelerinde hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde etkiler. Bu sistem düzenli olarak değerlendirilmeli, yanlış çağrılarını önlemek için tüm hastane personeline eğitim verilmeli ve hızlı, doğru müdahalenin hastaların sağlığını üzerinde büyük bir etkisi olduğu vurgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mavi Kod, Kardiyopulmoner Resüsitasyon, Hastane İçi Eğitim, Yanlış Mavi Kod

Abstract: Code blue is an emergency code used to ensure that teams reach the scene as soon as possible in a situation requiring urgent in-hospital medical intervention. The aim of this study is to retrospectively examine the implementation of the code blue protocol in our hospital based on the data of our hospital. Code blue calls given in our hospital, which constitute of an anesthesiologist and an anesthesia technician, between 2019 and 2021 were examined retrospectively. Demographic data of the patients who were given a code blue call, the department where the blue code was given, the reason and time period (during working hours, off working hours), time for the team to arrive at the scene, the intervention applied, and where the patient was directed after the intervention were examined retrospectively from their files. SPSS for Windows 24.0 package program was used to analyze the data. A total of 333 Code Blue calls were evaluated. 177 (53.2%) of the patients were male. The average age of the patients was 48.80±21.06 years. The departments where Code Blue calls were most frequently initiated were inpatient wards (n=209, %62.8) and outpatient clinics (n=84, %25.2). Syncope is the most frequently observed reason for calls at 42.9%, followed by cardiac arrest at 33.3% in second place. Of the total calls, 74.8% occurred during working hours, with an average response time of 108.83±42.35 seconds. Of the patients, 43% received intravenous fluids + oxygen, while 22.5% underwent cardiopulmonary resuscitation (CPR). Of the patients, 64.9% were transferred to the emergency observation unit, while 35.1% were transferred to the intensive care unit (ICU). The mortality rate was 36.9%. The Code Blue system significantly affects survival rates in hospital emergency interventions. This system necessitates regular evaluation, comprehensive training of all hospital personnel to minimize false alarms, and underscores the critical importance of fast and accurate interventions, which significantly influence patient survival rates.

Keywords: Code Blue, Cardiopulmonary Resuscitation, In-hospital Training, False Code Blue

ORCID ID of the authors: SU. [0000-0003-4500-2408](https://orcid.org/0000-0003-4500-2408), SH. [0000-0002-9498-0833](https://orcid.org/0000-0002-9498-0833), MSD. [0009-0008-9645-6753](https://orcid.org/0009-0008-9645-6753),
MC. [0000-0003-0821-5148](https://orcid.org/0000-0003-0821-5148), MO. [0000-0001-6336-0108](https://orcid.org/0000-0001-6336-0108), SH. [0000-0002-1556-7996](https://orcid.org/0000-0002-1556-7996), ÇBÖ. [0000-0001-9937-6865](https://orcid.org/0000-0001-9937-6865),
OK. [0000-0002-0282-181X](https://orcid.org/0000-0002-0282-181X)

Received 22.03.2024

Accepted 30.04.2024

Online published 10.05.2024

Correspondence: Senem URFALI– Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Hatay, Türkiye e-mail: dryalcinkara@hotmail.com

Urfalı S, Hakkoymaz S, Doğan MS, Çömez M, Okşar M, Hakimoğlu S, Özbakış CB, Koyuncu O. Hastane Acil Durumlarının
Analizi: Mavi Kod Çağrılarını Üzerine Bir Araştırma, Osmangazi Journal of Medicine, 2024;46(3):429-435

Doi: 10.20515/otd.1456892

1. Giriş

Hastane ortamında yaşamı tehdit eden durumlarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Bunların en önemlisi olan kardiyak arrest, %20'nin altında hayatta kalma oranı ile önemli bir sağlık sorunudur (1-3). Hem hastanın bireysel özelliklerinin hem de altta yatan hastalığın doğasının acil durumlarda hayatta kalma oranları üzerindeki kritik etkisi bilinmektedir (2, 3). Genel durumu bozulan hastanın erken teşhisi ve arrestin önlenmesi yaşam zincirinin ilk ve en önemli halkasıdır (3).

Mavi Kod, hastane içinde acil tıbbi müdahale gerektiren hastalara, hasta yakınlarına veya hastane personeline profesyonel bir ekip tarafından hızlı ve etkili bir şekilde müdahale edilmesini sağlayan ve tüm dünyada kabul görmüş bir acil durum yönetim aracıdır (4,5). Genel kavram olarak "Mavi Kod", kritik bakım ve hastane çapında alarmin etkinleştirilmesini gerektiren beklenmedik tıbbi acil durumları ifade eder (6). Mavi renk kodlaması uluslararası uygulamalarda evrensel bir işaret olarak kabul edilirken ülkemizdeki sağlık kurumları için de zorunlu hale gelmiştir. Bu gereklilik, 2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 'Hasta ve Çalışan Güvenliği Yönetmeliği' ile Resmi Gazete'de yayımlanarak hastanelerde önemli bir kalite standardı olarak oluşturulmuştur (5, 7). Ülkemizde, standart ulusal terminoloji açısından "2222" numaralı telefon aktivasyon çağrı sisteminin kullanılması uygun görülmüştür. Mavi Kod Uygulama süreci genel olarak hazır bulunan profesyonel bir ekip, teknolojik çağrı sistemi, ön hazırlıklar ve ekibin hastaya ulaşana kadar alınması gereken önlemler, varış zamanı, hazır ekipman, etkili bir müdahale, müdahale sonrası yönetim ve kayıtları içermektedir (8). Mavi Kod Uygulaması, temel ve ileri yaşam desteğinin devreye girmesi ile daha güvenli hale gelir. Bu aşamadan sonraki işlemler, yeterli ekipmana sahip, kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ve diğer acil müdahaleler konusunda deneyimli ve eğitilmiş uzman hekim, hemşire, anestezi teknisyeni ve güvenlik görevlisinden oluşan bir müdahale ekibi tarafından yürütülür (3). Mevcut literatür, kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR), defibrilasyon ve ileri yaşam desteği dahil olmak üzere

müdahalelerin hızlı bir şekilde uygulanmasının iyileşme oranlarını önemli ölçüde artırabileceğini vurgulamaktadır (2, 3, 6).

Bu çalışmada hastanemizdeki mavi kod uygulamasını mevcut veriler doğrultusunda retrospektif olarak incelemek ve Mavi Kod Uygulaması farkındalığının sürdürülmesinin önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmanın tasarımı

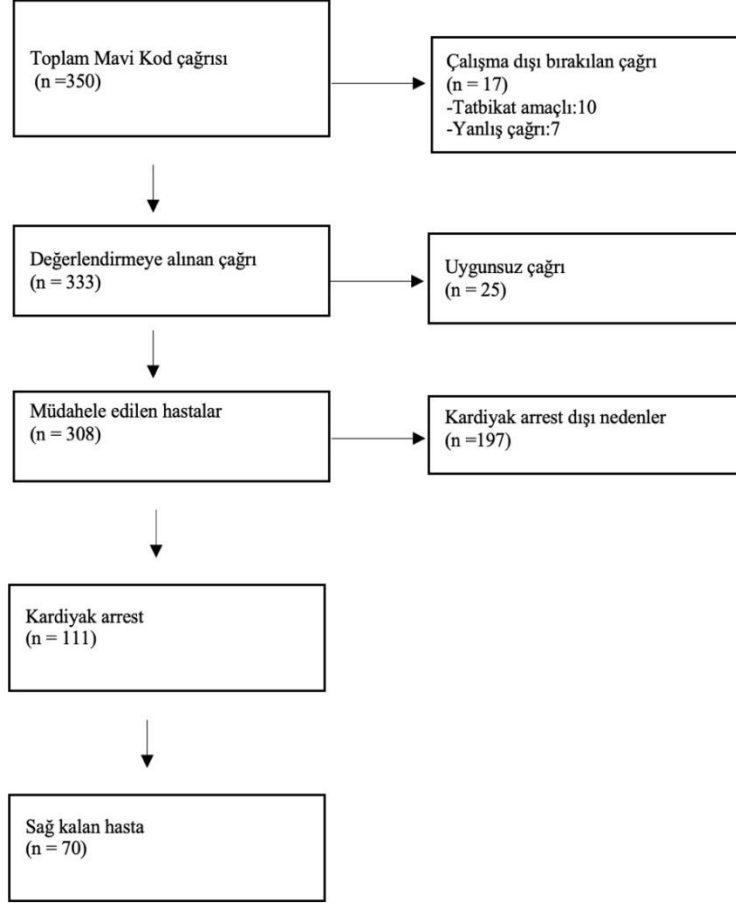
Bu çalışma, Ocak 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında Mavi Kod Çağrısı yapılan hastalara ait formların retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alındı. Bir anestezi uzmanı ve bir anestezi teknisyeni uygulama ekibinden oluşan ve biri ameliyathane diğeri reanimasyon ünitesinde iki mavi kod cihazı bulunan hastanemizde, yetkili sağlık görevlileri tarafından verilen çağrı üzerine ekip en hızlı şekilde olay yerine ulaşmaktadır.

Düzenli olarak doldurularak kalite yönetim birimine iletilen Mavi Kod Çağrı Formları incelenerek çalışmanın verileri toplandı. Mavi Kod Çağrısı alan hastaların dosyalarından alınan demografik veriler, mavi kodun verildiği bölüm, nedeni ve saati (mesai saatleri içinde, mesai saatleri dışında), ekibin olay yerine ulaşma süresi, uygulanan müdahale ve müdahale sonrasında hastanın nereye yönlendirildiği incelenerek kayıt altına alındı. Ameliyathane, dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitesi ve koroner yoğun bakım ünitesinde acil müdahale gerektiren durumlarda müdahale edebilecek nitelikli ekiplerin varlığı sebebiyle ve tatbikat amacıyla yapılan çağrılar çalışma dışında bırakıldı. Hayati tehlikesi olmayan, pozisyonunun düzeltilmesi ve ağız içi sekresyonların aspirasyonu gibi basit solunum problemlerinin çözülmesiyle halledilebilen acil durumlar, ek müdahale gerektirmeyen durumlar olarak tanımlanmıştır. Olay yerine ulaşıldığında hastanın stabil olduğu, solunum

sıkıntısının olmadığı veya kardiyak bir olayın yaşanmadığı durumlar, uygunsuz çağrı olarak değerlendirilmiştir (Şekil 1). Sağkalım veya

hastaneden taburculuk, çalışmanın sonlanımı olarak kabul edilmiştir.

Şekil-1. Mavi kod çağrı özet diyagramı



İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 24.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler, ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum değerleriyle birlikte verildi. Kategorik değişkenlerin tanımlanmasında frekans ve yüzde değerleri kullanıldı.

3. Sonuçlar

Tablo 1'de hastaların demografik verileri sunulmuştur. 177 (%53,2) erkek ve 156 (46,8) kadından oluşan hastaların yaşı 1 ile 92 (48,8

\pm 21.06) arasında idi. Erkeklerden 14'ü, kadınlardan 8'i pediatrik hastalar idi.

Çağruların %74,8'i mesai saatleri içinde (hafta içi 08:00-17:00 saatleri arası), %25,2'si mesai saatleri dışında (hafta içi 17:00- 08:00 saatleri dışında kalan zaman, hafta sonu ve resmi tatil günleri) idi. Bu çağruların çoğunluğu (%62,8) yataklı servislerden, dörtte biri (%25,2) polikliniklerden, geri kalanı (%12,0) ise çeşitli diğer hizmet birimlerinden idi. Mavi Kod Çağrısı gerektiren klinik tablolar incelendiğinde vakaların %42,9'unun senkop, üçte birinin (%33,3) kardiyak arrest, geri

kalanının (%23,8) ise çeşitli diğer durumlar nedeniyle olduğu görüldü.

Çağrının yapıldığı andan hastaya ilk müdahalenin başlangıcına kadar geçen süre

ulaşma süresi olarak kabul edildi. Bu tanımlamaya göre çalışmamızda ortalama ulaşma süresi $108,83 \pm 42,35$ saniye idi. 197 (%59,1) hastaya ilk 2 dakikada (<120 saniye) müdahale edildiği belirlendi.

Tablo-1. Mavi kod çağrısı yapılan hastaların demografik özellikleri (n=333).

Demografik özellik		
Yaş	1-92 (48.8 ± 21.06)	
Cinsiyet	n	%
Erkek	177*	53,2
Kadın	156**	46,8
Çağrı zamanı		
Mesai içi	249	74,8
Mesai dışı	84	25,2
Çağrının yapıldığı birim		
Yataklı servisler	209	62,8
Poliklinikler	84	25,2
Diğer Birimler	40	12,0
Klinik tablo		
Senkop	143	42,9
Arrest	111	33,3
Solunum Yetmezliği	16	4,8
Konvülsiyon	21	6,3
Düşme	15	4,5
Anafilaksi	2	0,6
Uygunsuz çağrı	25	7,5
Müdahaleye başlama süresi (saniye)	$108,83 \pm 42,83$ (15-180)	
<20	5	1,5
21-60	38	11,4
61-120	154	46,2
121-180	136	40,9

*14'ü pediatrik, ** 8'i pediatrik.

Tablo 2'de görüldüğü üzere, intravenöz (iv) sıvı + oksijen verilmesi (%43,0) olurken, bunu en sık uygulanan girişim endotrakeal entübasyon (%34,2) izledi. En düşük müdahale oranı anafilaksi tedavisiydi (%0,6). Hastaların %64,9'unun Acil Servis Ünitesinde

izleme alınırken, %35,1'inin Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) sevk edildiği saptandı. YBÜ'ye sevkinden sonra 41 hastanın ölümle sonuçlandığı, olay yerinde veya acil servis gözleminde ölüm vakası gözlenmedi.

Tablo 2. Mavi kod çağrısı yapılan hastalara yapılan müdahaleler ve müdahale sonrası sevk edilen birimler (n=333).

Müdahale şekli	n	%
Endotrakeal entübasyon	114	34,2
İntravenöz sıvı + Oksijen verilmesi	143	43,0
Ek müdahale gerektirmeyen	49	14,7
Anafilaksi tedavisi	2	0,6
Uygunsuz çağrı	25	7,5
Sevk Edilen Birim		
Acil servis gözlemi	216	64,9
Yoğun bakım ünitesi	117*	35,1

*Bu hastaların 41'i (%36,9) mortalite ile sonuçlandı.

3. Tartışma

Durumu aniden kötüleşen veya kardiyopulmoner arrest (KPA) geçiren hastayı ilk gören kişinin bilgi ve beceri düzeyi, gerekli müdahalenin en hızlı ve doğru şekilde yapılabilmesi için en önemli unsurdur (3). Bu kapsamda hastanelerde geliştirilen Mavi Kod Uygulaması, hastanelerde kaliteli sağlık hizmeti sunumunda bir kriter haline gelmiştir (5).

Mavi Kod ekibinin kardiyak arrestli hastaya kısa sürede ulaşması ve erken defibrilasyon başlanmasının, özellikle 2 dakikanın altında müdahale edilerek ilk elektriksel şokun verilmesinin sağ kalımı önemli oranlarda artırdığı gözlenmiştir (9,10). Esen ve arkadaşlarının çalışmasında hastaya ulaşma süresinin ortalama 3.45 dakika, hayatta kalma oranının ise %20,3 olduğu rapor edilmiştir (3). Çalışmamızda ortalama hastaya ulaşma süresi 1,8 dakika (108 sn), spontan dolaşıma geri dönen hastaların oranı ise %65,1 olarak tespit edilmiştir. Mavi Kod Uygulaması standartlarının, ülkemizde ve dünya genelinde birçok hastanede oldukça yaygın olarak benimsenmiş olması nedeniyle, 3 dakikanın altındaki bir sürede Mavi Kod ekibinin müdahaleye başlama oranı önemli ölçüde artmıştır (3-7, 11,12). Hastanemizde bulunan son derece deneyimli Mavi Kod ekibi ve donanımıyla gerçekleştirilen çalışmamızda, ilk müdahale süresi 108 saniye olarak belirlenmiştir. Bu süre, ideal olarak kabul edebileceğimiz süre olarak değerlendirilmiştir.

Kardiyak arrestli hastalarda sağ kalımı etkileyen önemli faktörlerden birisi de hastanın KPR'ye cevap verme süresidir. 10 dakikadan kısa sürede başarıyla sonuçlanan resüsitasyonların, daha uzun süreli KPR uygulamasına göre sağ kalım oranını arttırdığı bildirilmiştir. Ortalama resüsitasyon süresi Möhnle ve arkadaşlarının çalışmasında (13) 17-20 dakika, Özmeye ve arkadaşlarının (5) çalışmasında ise 27 (10-50) dakika olarak bildirilmiş ve resüsitasyona 10 dakikadan kısa sürede yanıt alınanlarda sağ kalım oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir. KPR süresi 10 dakikanın oldukça üzerinde olan Özmeye ve arkadaşlarının çalışmasında sağ kalım oran %15,5 gibi düşük oranlarda rapor edilmiştir (5). Monangi ve arkadaşlarının (14)

çalışmasında ortalama resüsitasyon süresi 15,6 dakika ve sağ kalım oran %26,5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda resüsitasyon süresi ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır.

65 yaş ve üzeri KPR uygulanan hastalarda sağ kalım oranı Ehlenbach ve arkadaşlarının (15) çalışmasında %18,3 olarak gözlenirken, Möhnle ve arkadaşlarının (13) çalışmasında ise %32,9 olarak belirtilmiştir. Möhnle ve arkadaşlarının çalışmasında taburcu olan hastaları bir yıl boyunca takip etmişler ve bu süre sonunda sağ kalım oranının %13,6'ya gerilediğini rapor etmişlerdir.

Çalışmalar arası farklılıklar sadece müdahaleye başlama süresi, resüsitasyona cevap süresi gibi kriterlerle açıklanamaz. Hastaların klinik özellikleri, mavi kod çağrısı yapılan hastaları dahil etme/hariç tutma gibi kriterler, Mavi Kod Çağrısının zamanında yapılıp yapılmaması, verilerin değerlendirmesindeki farklılıklar, eşlik eden hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir.

Ayrıca müdahale işleminin mesai içi saatlerde olması da sağ kalım açısından önemli bir olumlu faktördür (14). Çünkü mesai içi saatlerde branş hekimi, hemşire ve profesyonel sağlık personeli sayısı akşam veya hafta sonu gibi mesai dışı saatlere göre oldukça daha fazladır (4). Üstelik müdahale için gerekli ekipmana ulaşma imkanı da mesai içi saatlerde daha olasıdır (14). Sağ kalım oranı %15,6 olan Özmeye ve arkadaşlarının çalışmasında çağruların %54'ü mesai saatleri dışında, sağ kalım oranı %61 olan Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise %62,7'si mesai saatleri dışında rapor edilmiştir (4,5). Bizim çalışmamızda mesai dışı çağrı sadece %26,2'dir, yani yapılan çağruların büyük çoğunluğu mesai saatleri içinde olmuştur. Kardiyak arrest sonrası düşük hayatta kalma oranlarının ana nedenleri arasında vakaların geç bildirilmesi, kliniklerde takip eksikliği, doktor ve hemşirelerin kardiyak arresti değerlendirememesi veya müdahale edememesi önemli faktörlerdir (16). Bunların yanı sıra ileri yaş, yandaş hastalıklar, tükenmiş

metabolik rezervler ve gelişen komplikasyonlar da sayılabilir (3, 14).

Mavi kod çağrısı yapılan vakaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde çoğu çalışmada erkek hasta oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Bunun olası nedenleri arasında kalp krizi, miyokard enfarktüsü ve anjina pectoris gibi koroner sorunların kadınlarda daha az görülmesi sayılabilir (5).

Mavi kod çağrısına neden olan hastalık hakkında önceden bilgi sahibi olmak, müdahalenin sonucunu da olumlu yönde etkilemektedir. Örneğin solunum sistemi ile ilgili sorunlar pediatrik hastalarda yetişkinlere göre daha sık görülmektedir. Ancak mavi kod çağrısı gerektiren çalışmalarda çocuk grubunu ayrı değerlendiren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Şık ve arkadaşlarının çalışmasında mavi kod çağrısına yol açan klinik durumların ilk iki nedeni kardiyopulmoner ve izole akciğer arresti olarak rapor edilmiştir (17). Çalışmamızda olguların 22'si pediatrik grupta olup, bunların 9'unda solunum arresti, 6'sında ise konvülsiyon gözlemlendi. 10 hastaya intravenöz sıvı + oksijen verilirken, 6 hasta entübe edilmiştir.

Hastane personeline düzenli olarak sunulan hizmet içi eğitim programları, mavi kod sisteminin verimli ve hatasız bir şekilde işlemesine olanak tanırken, yanlış alarmların azaltılmasına da katkı sağlayabilmektedir. Raporlanan veriler değerlendirildiğinde mavi kod çağrı sisteminin hayata geçirilmesinin ardından verilen eğitimler sayesinde klinik anlamda ciddi ilerleme sağlanmıştır. Ayrıca uygunsuz çağrılar ve çağrı lokasyonuna ulaşmada yaşanan zorlukların da ciddi oranda azaldığı görülmektedir (11). Eğitimin yetersiz olduğu yerlerde, özellikle polikliniklerde daha fazla olmak üzere konversif atak veya psikiyatrik hastalıklarda bile mavi kod verildiği gözlenmektedir (18).

Hizmet içi eğitim; Mavi kod ekibine ve diğer sağlık personeline mavi kod uyarısının nasıl verileceği, hangi ekipmanın, nerede ve nasıl kullanılacağı konusunda önemli ve doğru müdahale pratikliği sağlayacaktır. Verilen eğitimin yararlılığının ve kalıcılığının sorgulanması ve belirli aralıklarla tekrarlanması da önemlidir. Bu eğitimler hastaya müdahale süresini ve dolayısıyla hayatta kalma oranını da arttıracaktır. Anket çalışmaları Türkiye'deki sağlık kuruluşlarının %66,3'ünde mavi kod eğitiminin düzenli olarak verildiğini gösteriyor (19).

Bu çalışmanın retrospektif ve tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca hastanemizde ameliyathane dışında kapnograf bulunmaması, entübasyon ve dolaşım ile ilgili belirsizliklerin ortaya çıkmasına neden olabileceği değerlendirilmiştir. Bir diğer kısıtlama, CPR uygulanan hastalarda resüsitasyona devam etme süresinin kaydedilmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak; hastane içi acil müdahalelerde hastaların sağ kalım oranları açısından Mavi Kod Sisteminin önemli bir role sahip olduğu açıktır. Yapılan çalışmalara bakıldığında, genel olarak bildirim sisteminin etkin bir şekilde çalıştığı ve standardizasyonun sağlandığı görülmektedir. Tek bir kişinin bile hayatının önemli olduğu düşünüldüğünde, müdahale edilebilir ölüm oranının en aza indirilmesi için sistem düzenli olarak değerlendirilmeli, farkındalığın sürdürülmesi için tüm hastane personelinin eğitimlerine devam edilmeli, kritik durumlarda müdahale sürelerinin ve koordinasyonun optimize edilmesini amaçlayan çözüm önerilerine odaklanılmalıdır. Pediatrik hastalar gibi özel gruplarda uygulamanın başarısının artırılmasına yönelik kapsamlı çalışmaların önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chan PS, Krein SL, Tang F, et al. Resuscitation practices associated with survival after in-hospital cardiac arrest. JAMA Cardiol 2016;1:189-97.
2. Wallace DJ, Coppler P, Callaway C, et al. Selection bias, interventions and outcomes for survivors of cardiac arrest. Heart 2018;104:1356-61.

3. Esen O, Esen HK, Öncül S, Gaygusuz EA, Yılmaz M, Bayram E. Eğitim ve araştırma hastanesinde mavi kod uygulaması ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *J Kartal Tr.* 2016;27(1):57-61.
4. Özütürk B, Muhammedoğlu N, Dal E, Çalışkan B. Mavi kod uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni.* 2014;10:204-8.
5. Özmete Ö. Bir üniversite hastanesinde mavi kod uygulamasının sonuçları. *Cukurova Med J.* 2017;42(3):446-50.
6. Shi Y, Liu G, Cao D, et al. Improvement of the functioning and efficiency of a Code Blue system after training in a children's hospital in China. *Transl Pediatr.* 2021;10(2):236-243.
7. Resmi Gazete (2011), Sağlık Bakanlığı, Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik, R.G: 06/04/2011, sayı: 27897. <https://khgmstokyonetimdb.saglik.gov.tr/EkLenti/19168/0/hasta-ve-calisan-guvenliginin-saglanmasına-dair-yonetmelik-06042011-tarihli-27897-sayili-resmi-gazetepdf.pdf> (Erişim: 24.02.2024)
8. Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanması ve Korunmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Tebliğ. 29 Nisan 2009 tarih ve 27214 sayılı Resmi Gazete'de. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/04/20090429-12.htm> (Erişim: 24.02.2024)
9. Mendes A, Carvalho F, Dias C, Granja C. In-hospital cardiac arrest: factors in the decision not to resuscitate. The impact of an organized in-hospital emergency system. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(2):131-41.
10. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005;293(3):305-10.
11. Sağlam Gürmen E, Demir B. Bir Üniversite Hastanesindeki Mavi Kod Çağrı Sisteminin Uygunluğunun ve Sonlanımının İncelenmesi. *Van Tıp Dergisi.* 2019;26(3):353-7.
12. İncesu E. Hayata dönüşün adı "mavi kod" Seydişehir Devlet Hastanesi Mavi Kod Birimine yapılan bildirim raporlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi.* 2018 Apr 4;4(1):26-39.
13. Möhnle P, Hüge V, Polasek J, et al. Survival after cardiac arrest and changing task profile of the cardiac arrest team in a tertiary care center. *Scientific World Journal.* 2012;2012:294512.
14. Monangi S, Setlur R, Ramanathan R, Bhasin S, Dhar M. Analysis of functioning and efficiency of a code blue system in a tertiary care hospital. *Saudi J Anaesth* 2018;12:245-9.
15. Ehlenbach WJ, Barnato AE, Curtis JR, et al. Epidemiologic study of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in the elderly. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):22-31.
16. Koltka N, Çelik M, Yalman A, Süren M, Öztekin F. The factors that influence the success of cardiopulmonary resuscitation. *Turkish Journal of the Anaesthesiology and Reanimation* 2008; 36: 366-372.
17. Sık G, Çıtak A. Çocuk hastalarda mavi kod uygulaması ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *JARSS* 2020;28(1):47-51.
18. Monangi S, Setlur R, Ramanathan R, Bhasin S, Dhar M. Analysis of functioning and efficiency of a code blue system in a tertiary care hospital. *Saudi J Anaesth* 2018;12:245, Âe9.
19. Keleş GT, Özbilgin Ş, Uğur L, Birbiçer H, Akın Ş, Kuvaki B, Doruk N, Türkan H, Akan M. Evaluation of cardiopulmonary resuscitation conditions in Turkey: current status of code blue. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2021;49(1):30.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 27, Tarih: 11.03.2021).

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: S.U.,O.K Veri Toplama veya İşleme: S.U., M.S.D.,S.H Analiz veya Yorum: S.U.,O.K., M.C., M.O., Literatür Taraması: S.U., M.O.,M.C.,S.H.,Ç.B.Ö Yazma: S.U., O.K.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Comparison of Allergic Diseases in terms of Anxiety, Depression and Quality of Life
Alerjik Hastalıkların Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesi Açısından Karşılaştırılması

¹Betül Özdel Öztürk, ²Mehmet Kayhan

¹Bolu Abant İzzet Baysal University, Training and Research Hospital, Immunology and Allergic Diseases, Bolu, Türkiye
²Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Bolu, Türkiye

Abstract: Studies have shown the frequency of anxiety and depression and decreased quality of life (QoL) in patients with allergic diseases. The aim of this study was to evaluate anxiety and depression symptoms and QoL in patients with asthma, allergic rhinitis (AR), urticaria/angioedema (U/A) and drug allergy without any psychiatric diagnosis and to compare these four diseases in these respects. In this cross-sectional study demographic and clinical characteristics were collected from patients' records. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Short Form 36 (SF-36) were used to assess anxiety and depression symptoms and QoL. A total of 159 patients were included in the study and grouped as asthma (n=43, 27.1%), AR (n=45, 28.3%), U/A (n=44, 27.7%) and drug allergy (n=27, 17%). There was a significant difference in HADS anxiety score and SF-36 physical functioning subscore (p<0.001 and p=0.001, respectively). HADS anxiety score was higher in the U/A group and SF-36 physical functioning was lower in asthma group. Among asthmatics, SF-36 subscores of physical role functioning, emotional role functioning, social role functioning were lower in the patients at step 4 and 5 (n=22, 51.2%) than in those at step 2 and 3 (n=21, 48.8%) (p=0.001, p=0.031 and p=0.005, respectively). In the U/A group, there was a positive moderate correlation between the urticaria activity score 7 and the HADS anxiety score (r:0.579, p<0.001). Our study showed that U/A patients had more anxiety symptoms comparing to other allergic diseases. Disease activity and severity had a significant relationship with anxiety level in U/A patients and with QoL in asthmatics.

Keywords: Anxiety, Depression, Quality Of Life, Allergic Diseases, Urticaria, Asthma

Özet: Alerjik hastalıklarda anksiyete ve depresyonun sık olduğu ve yaşam kalitesinin bozulduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan astım, alerjik rinit (AR), ürtiker/anjioödem (Ü/A) ve ilaç alerjisi olan hastalarda anksiyete ve depresyon semptomlarını ve yaşam kalitesini değerlendirmek ve bu dört hastalık grubunu bu açılarından karşılaştırmaktır. Kesitsel nitelikte olan bu çalışmada hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerine ait veriler hasta kayıtlarından elde edildi. Anksiyete ve depresyon belirtilerini ve yaşam kalitesini ölçmek için Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADS) ve Kısa Form 36 (SF-36) kullanıldı. Toplam 159 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar astım (n=43, %27,1), AR (n=45, %28,3), Ü/A (n=44, %27,7) ve ilaç alerjisi (n=27, %17) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Gruplar arasında, HADS anksiyete skoru ve SF-36 fiziksel fonksiyon alt skoru açısından anlamlı farklılık vardı (sırasıyla; p<0.001 ve p=0.001); HADS anksiyete skoru Ü/A grubunda anlamlı daha yüksekti ve SF-36 fiziksel fonksiyon alt skoru astımlı hastalarda daha düşüktü. Basamak 4 ve 5 tedavi alan astımlıların (n=22, %51,2) SF-36'nın fiziksel rol gücü, emosyonel rol gücü, sosyal işlevsellik alt skorları basamak 2 ve 3 tedavi alanlarına (n=21, %48,8) göre daha düşüktü (sırasıyla; p=0.001, p=0.031 ve p=0.005). Ürtiker/anjioödem grubunda, ürtiker aktivite skoru 7 ile HADS anksiyete skoru arasında pozitif bir korelasyon vardı (r:0.579, p<0.001) ve hafif (n=16, %36,4), orta (n=12, %27,3) ve ağır (n=16, %36,4) gruplar arasında HADS anksiyete skoru açısından farklılık vardı (p=0.002). Çalışmamız Ü/A hastalarının diğer alerjik hastalıklara göre daha fazla anksiyete belirtilerine sahip olduğunu gösterdi. Hastalık aktivitesi ve ağırlığı ürtikerli hastalarda artmış anksiyete düzeyi ile astımlı hastalarda ise düşük yaşam kalitesi ile ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, Depresyon, Yaşam Kalitesi, Alerjik Hastalıklar, Ürtiker, Astım

ORCID ID of the authors: BÖÖ. [0000-0001-8653-3497](https://orcid.org/0000-0001-8653-3497), MK. [0000-0001-7493-5165](https://orcid.org/0000-0001-7493-5165)

Received 26.03.2024

Accepted 30.04.024

Online published 08.05.2024

Correspondence: Betül ÖZDEL ÖZTÜRK–Bolu Abant İzzet Baysal University, Training and Research Hospital, Immunology and Allergic Diseases, Bolu, Türkiye e-mail: betulozdel84@gmail.com

1. Introduction

The burden of allergic diseases due to significant morbidity and socioeconomic costs has been becoming a huge issue in this century. One of the reasons is the increased prevalence of allergic diseases (1). They also have significant adverse effects on quality of life as a result of physical discomfort and impairment as well as the physical effects of their presence. Impaired quality of life in many allergic diseases, including asthma, allergic rhinitis (AR), urticaria, atopic dermatitis, food allergy, and drug allergy has been shown in various studies by way of social, emotional, physical, and occupational impacts (2-6). However, emotional impact and mental health take a different place in allergic diseases due to bidirectional causal connection. Mood and anxiety or depressive disorders was found common in allergic diseases in the studies. On the other hand, negative effect of these psychiatric disorders on the perception and management of the allergic diseases was shown. In one of the studies, psychiatric disorders were found in high rate among asthma patients and associated with uncontrolled asthma (7). Likewise, a similar result was obtained in adolescents with asthma in another study (8). Depression and anxiety was found to be associated with AR significantly (6, 9). Some studies have shown that psychiatric diseases is frequently associated with chronic urticaria and poor disease control (10-12). However, the number of studies indicating the frequency of anxiety and depression symptoms and risk factors in allergic diseases is limited. Additionally, there is little data showing which allergic disease is more likely to suffer from negative mental emotions.

In our study, we aimed to evaluate the anxiety and depression symptoms and the quality of life in patients with asthma, allergic rhinitis, urticaria and drug allergy, which are among

the most common allergic diseases encountered in the daily practice of adult allergy outpatient clinic. In particular, we planned to reveal whether there were differences between these four diseases in terms of anxiety and depression symptoms and quality of life parameters. Moreover, we aimed to find factors associated with increased depression and anxiety symptoms and decreased quality of life for each disease.

2. Materials and Method

2.1. Study design and study population

This cross-sectional study was conducted between December 2022 and August 2023 in our tertiary care hospital. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by Bolu Abant Izzet Baysal University Ethics Committee (Cod: 2024/48)

Patients who met all of the following criteria were eligible to participate; being 18 years and older, applied to our allergy-immunology clinic between December 2022 and August 2023, having at least one of the diagnosis of allergic rhinitis, asthma, chronic urticaria +/- angioedema and drug allergy and agreeing to participate in the study. Patients were ineligible to participate if they had systemic comorbidity or psychiatric diagnosis. The files and hospital records of patients who met the inclusion criteria were evaluated retrospectively. Sociodemographic and clinical data regarding the patients' diseases and clinical assessment parameters related to disease control, diseases activity, quality of life and mood were analyzed (Figure 1).

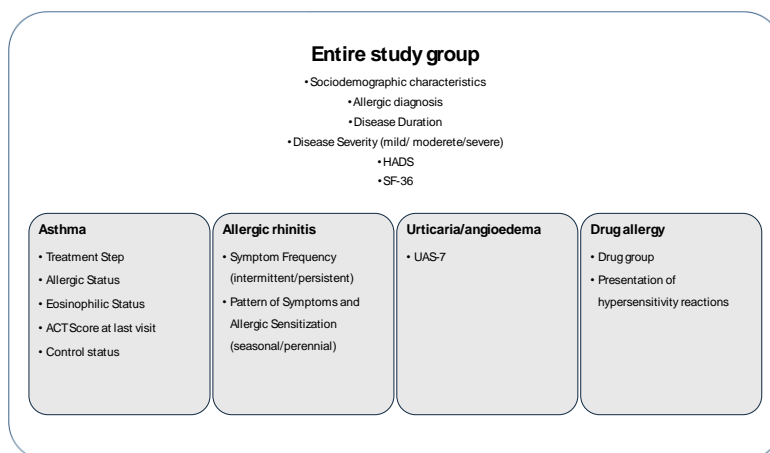


Figure 1. Patient Assessment Flow Chart. ACT; Asthma Control Test, HADS; Hospital Anxiety Depression Scale, SF-36; Short-Form (SF) 36, UAS-7; Urticaria Activity Score

2.2. Classifications

Allergic Rhinitis

Patients with AR were grouped as perennial and seasonal groups according to the seasonality of their symptoms and allergic sensitization. Skin prick test with house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea*), molds (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*), animal epithelia (dog and cat), latex and pollens (grass, tree, and cereal) were performed and/or sp IgE was measured for these common aeroallergens. Patients in the perennial group had symptoms all over the year and were sensitized to dust mites, molds, animal epithelia or latex. Patients in the seasonal group had symptoms limited to pollen season and sensitized to pollen (13).

Patients with AR were also classified as intermittent or persistent depending on the symptom frequency and severity (either mild or moderate-severe) according to ARIA classification (14).

Asthma

Patients with absolute eosinophil count of 300/ μ L or higher at least twice during the oral corticosteroid free period or 150/ μ L or higher under steroid treatment were accepted as eosinophilic (15).

Allergic status was defined based on compatible history and sensitivity to at least

one aeroallergen determined by skin prick test and/or sp IgE (15).

Asthma control assessment was performed according to Asthma Control Test (ACT); scores of 20-25 were classified as well-controlled, 16-19 as partial controlled and 5-15 as uncontrolled (15).

Urticaria

Disease severity of activity were defined using Urticaria Activity Score (UAS7) system; score of 0 was classified as complete response, scores of 1-6 were classified as well-controlled activity, 7-15 as mild activity, 16-27 as moderate activity and 28-42 as severe activity (16).

Drug allergy

The Brown grading scale was used for classifying the severity of reactions to drugs. Accordingly, if the patient experienced skin and subcutaneous tissues only it was classified as mild, if there were features suggesting respiratory, cardiovascular, or gastrointestinal involvement, it was classified as moderate and if hypoxia, hypotension, or neurologic compromise was present, it was graded as severe (17).

2.3. Measurements

Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)

The Hospital Anxiety Depression Scale (HADS), whose Turkish adaptation and validity and reliability study was conducted by Aydemir et al., was used to measure anxiety and depression symptoms (18). HADS is a self-report screening scale including 14 items. The purpose of the scale is not to make a diagnosis, but to measure the psychological states of patients. Out of 14, 7 items include the anxiety questions, and the other 7 items measure the symptoms of depression with a score ranging from 0 to 21. A HADS score ≥ 8 is considered the standard cut-off for the indication of anxiety or depression (19).

Short-Form (SF) 36

The Turkish version of the SF-36 questionnaire was used to evaluate the patients' quality of life (20). The SF-36 survey form consists of 8 subheadings and 36 questions: physical functions, physical role difficulty, pain, general health, vitality (energy), social functions, emotional role difficulty, mental health. Positive and negative aspects of health status can be evaluated by obtaining separate scores for each subscale. Subscale scores range from 0 to 100, with a high score indicating good health status.

2.4. Statistical analysis

We used the Statistical Package for the Social Sciences (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), version 22 for Windows for statistical analysis. Categorical variables were expressed as n (%). For continuous variable data, we used mean and standard deviation. We

evaluated whether continuous variables were normally distributed using the Shapiro-Wilk test. Since the data were normally distributed, one-way ANOVA was used for comparison of 3 or more independent groups and student-t test was used for pairwise comparisons. Chi-test analysis was used to compare categorical variables. We used Pearson Correlation test to test the correlation between variables. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

A total of 159 patients were enrolled during the study period. The mean age of the patients was 36.59 ± 14.20 years. Of all the patients, 32 (20.1%) were male and 127 (79.9%) were female (Table 1). Among 159 patients, 43 (27.1%) had asthma; 10 of them had only asthma, and 33 of them had asthma accompanied by allergic rhinitis. Allergic rhinitis was present in a total of 78 (49.1%) patients, but since 33 of them had asthma, these 33 patients were evaluated in the "asthma group" during four-group comparison, the remaining 45 (28.3%) patients were evaluated in the "allergic rhinitis group". Also, in the study population, 44 (27.7%) patients had urticaria/ angioedema and 27 (17%) drug allergy (Figure 2). Forty seven (29.6%) patients graduated from university, 69 (43.4%) from high school, 41 (25.8%) from primary school and 2 (1.3%) could read and write. In the study group, 32 (20.1%) were students, 49 (30.8%) were housewives, 61 (38.4%) were employee, 3 (1.9%) retired and 14 (8.8%) were unemployee. There was no statistically significant difference among four groups in terms of age, education level and employment status (Table 1).

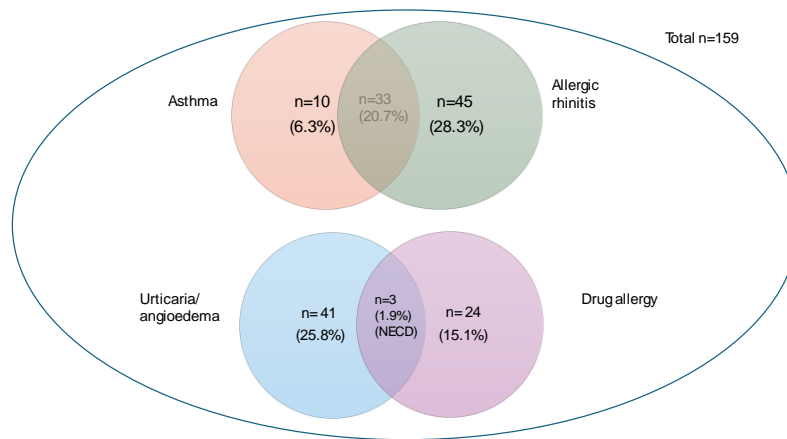


Figure 2. Distribution of the allergic diseases in the study group

When the four groups were compared in terms of HADS and SF-36 subscores, a significant difference was found in HADS anxiety score and SF-36 physical functioning subscore ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). In the post hoc analyses, there was no difference between the urticaria group and the asthma group in terms of HADS anxiety scores ($p = 0.075$), while mean HADS anxiety score was statistically higher in the urticaria group than the AR and drug allergy groups ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). In the post hoc analysis of SF-36 physical functioning, we found a statistically significant increase in the AR compared to the asthma group ($p < 0.001$) (Table 2).

In the asthma group, when patients compared according to control status, there was no significant differences in terms of HADS scores and SF-36 subscores between well-controlled ($n = 31$, 71.1%), partial controlled ($n = 10$, 23.3%) and uncontrolled ($n = 2$, 4.7%) patients ($p > 0.05$). Among all asthmatics, there was no difference in HADS and SF-36 scores between the eosinophilic ($n = 27$, 62.8%) and non-eosinophilic ($n = 16$, 37.2%) groups ($p > 0.05$) and between atopic ($n = 37$, 86.0%) and nonatopic ($n = 6$, 14.0%) groups ($p > 0.05$). When asthmatics were compared according to treatment step, SF-36 subscores of physical role functioning, emotional role functioning, social role functioning were lower in the patients at step 4 and 5 ($n = 22$, 51.2%) than in those at step 2 and 3 ($n = 21$, 48.8%) ($p = 0.001$, $p = 0.031$ and $p = 0.005$, respectively) (Table 3). The mean of ACT scores at the last visit was

21.11 ± 3.15 (min-max: 14-25). There was no statistically significant correlation between ACT scores and HADS and SF-36 subscores ($p > 0.05$).

Seventy eight patients diagnosed with AR were divided into 2 groups as seasonal ($n = 34$, 43.6%) and perennial ($n = 44$, 56.4%), and no statistically significant difference was found between groups in terms of HADS scores and SF-36 subscores ($p > 0.05$). In addition, when compared in terms of disease severity, SF-36 social role functioning subscore was lower in the patients with moderate-severe AR ($n = 64$, 82.1%) than those with mild AR ($n = 14$, 17.9%) ($p = 0.020$). When the patients with AR were divided into 2 groups as intermittent ($n = 30$, 38.5%) and persistent ($n = 48$, 61.5%), statistically significant differences were found in SF-36 physical role functioning, social role functioning, vitality and pain subscores ($p = 0.018$, $p = 0.004$, $p = 0.041$ and $p = 0.045$, respectively) (Table 4).

There were a total of 44 patients in the urticaria/angioedema group. The mean UAS-7 score of the group was 21.55 ± 12.08 (min-max: 3-42). When the correlation between UAS-7 scores and HADS scores and SF-36 subscores was analyzed, a statistically significant positive moderate correlation was found between the UAS-7 score and the HADS anxiety score ($r: 0.579$, $p < 0.001$) (Figure 3). No significant correlation was found in other scores ($p > 0.05$). Comparing the patients in urticaria/angioedema group according to disease severity, there was a

significant difference only in HADS anxiety score ($p=0.002$). The patients in mild subgroup ($n=16$, 36.4%) had a mean HADS anxiety score of 7.12 ± 4.75 , those in moderate group ($n=12$, 27.3%) had a score of 9.66 ± 3.31 and the patients in severe group ($n=16$, 36.4%) 16.81 ± 4.46 .

Table 1. Demographic Features of the Patients

		Asthma group (n:43)	Allergic rhinitis group (n:45)	Urticaria/ angioedema group (n:44)	Drug allergy group (n:27)	p
Age mean±SD (years)		39.72±14.70	35.40±12.40	35.43±14.34	40.48±14.54	0.083
Gender n (%)	Female	39 (90.7)	33 (73.3)	37 (84.1)	18 (66.7)	0.063
	Male	4 (9.3)	12 (26.7)	7 (15.9)	9 (33.3)	
Educational status n (%)	<8 years	15 (41.9)	4 (8.9)	16 (36.4)	8 (29.6)	0.070
	>8 years	28 (58.1)	41 (91.1)	28 (63.6)	19 (70.4)	
Employment, n (%)	Student	6 (14.0)	11 (24.4)	13 (29.5)	2 (7.4)	0.544
	Housewife	16 (37.2)	7 (15.6)	17 (38.6)	9 (33.3)	
	Employee	17 (39.5)	21 (46.7)	12 (27.3)	11 (40.7)	
	Retired	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	
	Unemployed	3 (7.0)	6 (13.3)	2 (4.5)	3 (11.1)	

Table 2. Comparison of groups in terms of anxiety, depression scores, and quality of life subscales scores

	Asthma group (n=43)	Allergic rhinitis group (n=45)	Urticaria/ angioedema group (n=44)	Drug allergy group (n=27)	F	P	Post hoc analysis
HADS depression score	6.21±3.45	5.49±3.24	6.77±3.76	5.70±3.74	1.103	0.350	
HADS anxiety score	7.77±4.17	6.18±3.29	9.89±4.87	5.93±3.57	8.041	<0.001	U/A>AR and U/A>DA
SF-36 physical functioning	72.56±24.48	89.89±14.48	82.27±19.12	83.52±18.44	5.871	0.001	AR>Asthma
SF-36 physical role functioning	58.14±35.41	65.67±33.38	70.91±31.90	70.37±35.38	1.230	0.301	
SF-36 emotional role functioning	62.54±35.26	62.50±36.08	67.18±37.91	70.35±37.37	0.379	0.769	
SF-36 vitality	53.96±17.11	53.45±18.81	53.75±21.84	52.78±16.13	0.024	0.995	
SF-36 mental health	61.44±13.84	61.58±16.57	59.46±18.24	60.30±16.86	0.162	0.922	
SF-36 social role functioning	63.37±22.47	67.94±22.89	69.38±23.00	64.80±18.68	0.649	0.585	
SF-36 bodily pain	62.97±35.51	70.06±21.64	65.06±26.42	65.09±24.28	0.663	0.576	
SF-36 general health perceptions	50.38±17.78	58.67±15.57	52.49±20.91	55.35±18.02	1.704	0.168	

AR: Allergic rhinitis; U/A: Urticaria/ angioedema; DA: Drug allergy; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; SF: Short form

Table 3. Comparison of asthmatic patients according to treatment steps in terms of anxiety, depression and quality of life subscale scores

	Step 2 and 3 (n=21)	Step 4 and 5 (n=22)	P
HADS depression score	5.24±2.84	7.14±3.78	0.070
HADS anxiety score	7.38±4.02	8.14±4.37	0.559
SF-36 physical functioning	77.86±25.96	67.50±22.40	0.168
SF-36 physical role functioning	75.24±31.08	41.82±31.87	0.001
SF-36 emotional role functioning	74.27±33.61	51.38±21.02	0.031
SF-36 vitality	56.67±11.65	51.38±21.02	0.316
SF-36 mental health	61.10±9.76	61.77±17.09	0.875
SF-36 social role functioning	72.86±19.85	54.32±21.41	0.005
SF-36 bodily pain	67.86±22.78	58.30±27.57	0.223
SF-36 general health perceptions	51.71±15.61	49.11±19.92	0.637

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; SF: Short form

Table 4. Comparison of subgroups of allergic rhinitis in terms of anxiety, depression and quality of life subscale scores

	Intermittant (n=30)	Persistent (n=48)	P	Seasonal (n=34)	Perinneal (n=44)	P	Mild (n=14)	Moderate-severe (n=64)	P
HADS depression score	5.03±3.18	6.71±3.45	0.067	5.29±2.59	6.66±3.88	0.067	4.93±3.36	6.31±3.41	0.172
HADS anxiety score	6.03±3.68	7.60±4.01	0.087	6.06±3.40	7.73±4.21	0.063	5.14±3.03	7.41±4.02	0.051
SF-36 physical functioning	84.83±21.35	81.88±21.45	0.555	87.50±14.94	79.55±24.80	0.083	86.79±18.97	82.19±21.86	0.469
SF-36 physical role functioning	73.33±31.71	54.48±34.68	0.018	62.06±33.58	61.48±35.77	0.942	63.93±36.12	61.25±34.55	0.795
SF-36 emotional role functioning	69.54±34.81	58.73±39.10	0.196	61.95±37.16	63.62±35.09	0.840	61.41±37.07	63.21±35.78	0.866
SF-36 vitality	57.92±14.62	49.83±19.58	0.041	54.86±19.08	51.45±17.52	0.415	55.54±17.33	52.37±18.44	0.559
SF-36 mental health	62.73±11.74	58.98±16.43	0.280	61.74±18.32	59.41±11.57	0.520	63.50±12.13	59.97±15.41	0.566
SF-36 social role functioning	75.33±22.35	60.42±21.00	0.004	71.10±22.25	62.33±22.36	0.089	78.75±21.50	63.40±22.04	0.020
SF-36 bodily pain	73.17±22.37	61.88±24.68	0.045	70.07±23.03	63.24±25.09	0.220	69.64±24.37	65.47±24.42	0.564
SF-36 general health perceptions	56.67±17.43	53.86±15.51	0.462	58.32±15.92	52.33±15.15	0.106	54.64±19.56	55.01±15.58	0.940

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; SF: Short form

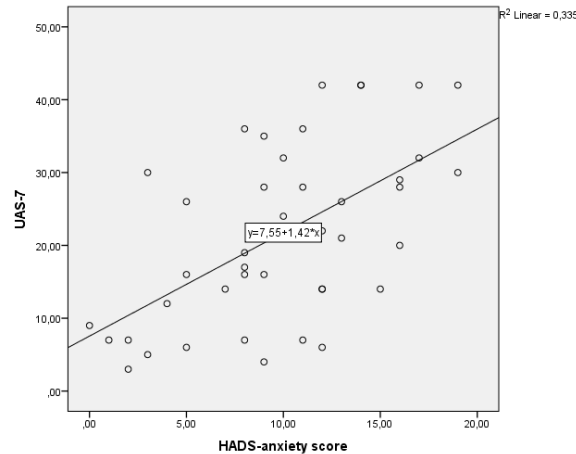


Figure 3. Correlation between data obtained from the HADS anxiety score and UAS-7

Of the patients with drug allergy ($n=27$, 17%), 11 (40.7%) patients were allergic to beta-lactam antibiotics, 7 (25.9%) patients to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), 3 (11.1%) patients to non-beta-lactam antibiotics, 2 (7.4%) to local anesthetics and 4 patients were allergic to other drug groups. Comparing the patients in terms of the severity of drug hypersensitivity reactions experienced, there was no difference in HADS and SF-36 scores between mild ($n=11$, 40.7%), moderate ($n=9$, 33.3%) and severe ($n=7$, 25.9%) ($p>0.05$).

4. Discussion

Our study showed that urticaria/angioedema patients had more anxiety symptoms comparing to other allergic diseases, and that disease activity and severity had a significant relationship with anxiety level in patients with urticaria. In addition, most of the quality of life subscores were low in the entire study group, but in intergroup comparisons, the SF-36 physical functioning subscore was lower in asthmatics than in AR patients. In asthmatic patients, as the treatment step increased, physical role functioning, emotional role functioning, and social role functioning decreased. In patients with allergic rhinitis, severe and persistent disease was associated with lower quality of life.

The relationship between urticaria and depression-anxiety has been studied in many studies. However, it has not been clarified which is the cause and which is the result. Some studies have shown that depression, and

especially anxiety, may cause and exacerbate urticaria (12, 21, 22). On the other hand, some studies have shown that urticaria affects daily life greatly, causes sleep disorders, causes depression and anxiety due to the desire to withdraw from society caused by constant itching, and fatigue and sedation caused by antihistamines (23, 24). In our study, the mean HADS anxiety score in patients with urticaria/angioedema was above the cut-off value and was significantly higher than other allergic diseases. Moreover, as the urticaria activity and severity increased, the anxiety level increased. This was consistent with the results of previous studies with a similar design (24-26). When combined with literature data, our study once again emphasized the importance of psychiatric evaluation and, if necessary, treatment in a patient with urticaria in order to break the vicious circle of cause and effect.

In our all study group consist of four allergic diseases, the quality of life parameters were lower than norm values of SF-36 for Turkish society (27). This finding was important because it showed that the quality of life was significantly impaired in allergic diseases, not only the limitations due to physical problems but also the difficulties in daily life due to emotional problems and the deterioration of the general perception of health.

Asthmatic patients had lower SF-36 physical functioning subscore, which explains limitation in daily activities, than other allergic diseases, especially significantly than

AR. In asthma, the presence of systemic inflammation and the fact that shortness of breath and the resulting immobility can lead to deconditioning of peripheral muscles may explain this result (28, 29). In addition, in our study, as the asthma treatment step increased, that is, as the severity of the disease increased, difficulties in social functioning and emotional as well as physical functions also increased. Similar to ours, other studies has also shown that more severe asthma is associated with worse quality of life (30, 31).

Our results showed that seasonality had no effect on the quality of life in patients with allergic rhinitis, whereas the severity and persistence of symptoms negatively affected more the social functioning domain of quality of life, causing restrictions in social activities such as meeting friends. The results of a large cohort were partially consistent with ours. Accordingly; similar to ours, patients with AR in the study population had impaired quality of life independent of seasonality, however, contrary to ours, there was no difference between intermittent/persistent and mild/moderate/severe groups in terms of quality of life (32). In parallel to our result, in another study, the quality of life of patients with moderate/severe allergic rhinitis was more impaired (33).

Our study has some strengths and limitations. To the best of our knowledge, this is one of the limited number of studies comparing allergic diseases in terms of depression, anxiety and quality of life. It is also important in terms of showing the close relationship between urticaria activity and anxiety level. The cross-sectional pattern of study and so insufficiency to show a cause-effect relationship was the first limitation. Even though the patients with high depression and anxiety scores were referred to a psychiatrist, the results relation to depression and anxiety presented were based on a self-report questionnaire.

In conclusion, patients with urticaria/angioedema showed the highest association with anxiety symptoms. The quality of life of the patients with asthma, allergic rhinitis, urticaria and drug allergy decreased, but the group whose physical functioning were most affected were asthmatics. In patients with asthma and allergic rhinitis, the quality of life decreased as the severity of the disease increased, similar to the increase in the level of anxiety as the severity of the disease increased in patients with urticaria.

REFERENCES

1. Genuneit J, Standl M. Epidemiology of Allergy: Natural Course and Risk Factors of Allergic Diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:21-7.
2. Kosse RC, Koster ES, Kaptein AA, de Vries TW, Bouvy ML. Asthma control and quality of life in adolescents: The role of illness perceptions, medication beliefs, and adherence. *J Asthma.* 2020;57(10):1145-54.
3. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy.* 1997;52(10):971-7.
4. Baiardini I, Braidò F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(4):419-28; quiz 29-30, 76.
5. Stadler PC, Marsela E, Kämmerer T, Frommherz LH, Clanner-Engelshofen B, French LE, et al. Impact of allergic reactions and urticaria on mental health and quality of life. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022;50(2):124-30.
6. Lu Z, Chen L, Xu S, Bao Q, Ma Y, Guo L, et al. Allergic disorders and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(3):310-7.e2.
7. Feldman JM, Siddique MI, Morales E, Kaminski B, Lu SE, Lehrer PM. Psychiatric disorders and asthma outcomes among high-risk inner-city patients. *Psychosom Med.* 2005;67(6):989-96.
8. Licari A, Castagnoli R, Ciprandi R, Brambilla I, Guasti E, Marseglia GL, et al. Anxiety and depression in adolescents with asthma: a study in clinical practice. *Acta Biomed.* 2022;93(1):e2022021.
9. Shin JH, Roh D, Lee DH, Kim SW, Kim SW, Cho JH, et al. Allergic rhinitis and rhinosinusitis synergistically compromise the mental health and health-related quality of

- life of Korean adults: A nationwide population-based survey. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191115.
10. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyükköztürk S, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):29-33.
 11. Hergüner S, Kiliç G, Karakoç S, Tamay Z, Tüzün U, Güler N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *The British journal of dermatology*. 2011;164(6):1342-7.
 12. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):557-61.
 13. Alerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2022 [Available from: <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2022/11/Alerjik-Rinit-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2022-web-vers4.pdf>].
 14. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
 15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023 [Available from: <https://ginasthma.org>].
 16. Stull D, McBride D, Tian H, Gimenez Arnau A, Maurer M, Marsland A, et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *The British journal of dermatology*. 2017;177(4):1093-101.
 17. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-6.
 18. Aydemir O, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Reliability and Validity of the Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 1997;8:280-7.
 19. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
 20. Koçyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:102-6.
 21. Kimyai-Asadi A, Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cutan Med Surg*. 2001;5(2):140-5.
 22. Barbosa F, Freitas J, Barbosa A. Chronic idiopathic urticaria and anxiety symptoms. *J Health Psychol*. 2011;16(7):1038-47.
 23. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. *Compr Psychiatry*. 2010;51(1):55-63.
 24. Rani S, Singh S, Kumar D, Dabas S, Ritu K. Assessment of depression, anxiety, and stress in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(3):330-1.
 25. Tat TS. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Med Sci Monit*. 2019;25:115-20.
 26. Choi GS, Nam YH, Park CS, Kim MY, Jo EJ, Park HK, et al. Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticaria. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1507-16.
 27. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006;6:247.
 28. Laveneziana P, Lotti P, Coli C, Binazzi B, Chiti L, Stendardi L, et al. Mechanisms of dyspnoea and its language in patients with asthma. *Eur Respir J*. 2006;27(4):742-7.
 29. Sanz-Santiago V, Diez-Vega I, Santana-Sosa E, Lopez Nuevo C, Iturriaga Ramirez T, Vendrusculo FM, et al. Effect of a combined exercise program on physical fitness, lung function, and quality of life in patients with controlled asthma and exercise symptoms: A randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(7):1608-16.
 30. Chiner E, Hernández C, Blanco-Aparicio M, Funenga-Fitas E, Jiménez-Ruiz C. Patient perspectives of the influence of severe and non-severe asthma on their quality of life: A national survey of asthma patients in Spain. *Clin Respir J*. 2022;16(2):130-41.
 31. Furtado PR, Maciel Á CC, Barbosa RRT, Silva A, Freitas DA, Mendonça K. Association between quality of life, severity of asthma, sleep disorders and exercise capacity in children with asthma: a cross-sectional study. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(1):12-8.
 32. Muñoz-Cano R, Ribó P, Araujo G, Giralte E, Sanchez-Lopez J, Valero A. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:23.
 33. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):158-62.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Bolu ;Abant İzzet Baysal University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2024/48, Date: 05.03.2024).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: BÖÖ.Design: BÖÖ. Data Collection or Processing: BÖÖ and MK. Analysis or Interpretation: BÖÖ and MK. Literature Search: BÖÖ and MK Writing: BÖÖ

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Çocuklarda Periferik Fasiyal Sinir Paralizisi ve Obezite: Tesadüften Fazlası mı? Peripheral Facial Nerve Paralysis and Obesity in Children: More Than Coincidence?

Pınar Özbudak

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet: Periferik fasiyal sinir paralizisi (PFP) çocuk hastalıkları ve çocuk nöroloji polikliniklerinde sıkça karşımıza çıkmaktadır. Fizik muayene esnasında fazla kilolu oldukları gözlemlenen PFP hastalarından yola çıkılarak çocuklarda PFP ve aşırı kiloluluk ve obezite ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 1 Nisan 2021 ve 31 Ekim 2022 tarihleri arasında tek merkezden Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-10 birincil ve ikincil G51.0 (fasiyal sinir paralizisi) tanısı alan 42 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalığın ortaya çıkışından hastaneye başvuruya kadar geçen süre, başvuru sırasındaki House-Brackmann (HB) skoru ve PFP derecesi, 4. Hafta HB skoru, PFP etiyojisi, vücut kitle indeksi (VKİ), aşırı kilo ve obezite dahil ilişkili hastalıkların varlığı retrospektif olarak kaydedildi. 18 yaşı doldurmuş hastalar, santral FP'li hastaları, verilerde eksiklikleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Verileri tam olan 30 PFP'li çocuk hasta çalışmaya dahil edildi ve bunların 22 tanesi idiyopatik olarak sınıflandırıldı. İdiyopatik grupta ve tüm kohortta PFP olan hastaların sırasıyla %73 (n=22) ve %70(n=18) 'inin VKİ'si 90. persentilin üzerindeydi. Her iki grupta kız cinsiyet daha yüksek görülse de cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Yüksek VKİ, aşırı kilolu ve obez hasta grubunda (VKİ >90. persentil; olasılık oranı [OR], 8; %95 güven aralığı [GA], 1,25 ila 51,13; p < 0,05) istatistiksel olarak artmış Bell paralizisi olasılığı ile ilişkilendirildi. Aynı zamanda VKİ>25kg/m2 olan idiyopatik PFP olan grupta ek hastalık oranı %53 (n=5 hipertansiyon, n=3 hipotiroidi), idiyopatik olmayan gruba göre daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar aşırı kilo ve obezitenin çocuklarda artmış Bell paralizisi riski ile ilişkili olabileceğinin altını çizmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bell paralizisi, Çocuk, Aşırı Kilo ve Obezite, Fasiyal Sinir

Abstract: Peripheral facial nerve palsy (PFP) is frequently encountered in pediatrics and pediatric neurology outpatient clinics. The aim of this study was to investigate the relationship between PFP and overweight and obesity in children based on PFP patients who were observed to be overweight during physical examination. Forty two patients diagnosed with International Classification of Diseases (ICD)-10 primary and secondary G51.0 (facial nerve palsy) included the study retrospectively from a single centre between 1 April 2021 and 31 October 2022. Patients' age, gender, time from onset to hospital admission, House-Brackmann (HB) score and PFP grade at admission, HB score at Week 4, PFP aetiology, body mass index (BMI), presence of associated diseases including overweight and obesity were recorded. Patients over 18 years of age, patients with central PFP, and patients with missing data were excluded. Thirty paediatric patients with PFP with complete data were included in the study and 22 of them were classified as idiopathic (Bell's palsy). In the idiopathic group and in the whole cohort, 73% (n=22) and 70% (n=18) of the patients with PFP had BMI above the 90th percentile. Although female gender was more common in both groups, no significant difference was found between genders. High BMI was associated with a statistically increased likelihood of Bell's palsy in the overweight and obese patient group (BMI >90th percentile; odds ratio [OR], 8; 95% confidence interval [CI], 1.25 to 51.13; p <0.05). At the same time, the rate of comorbidity was 53% (n=5 hypertension, n=3 hypothyroidism) higher in the idiopathic PFP group with BMI>25kg/m2 than in the non-idiopathic group, but no statistically significant difference was found. These results underline that overweight and obesity may be associated with an increased risk of Bell's palsy in children.

Keywords: Bell palsy, Children and adolescents, Facial nerve, Overweight and obesity

ORCID ID of the authors: PÖ. [0000-0003-3215-1738](https://orcid.org/0000-0003-3215-1738)

Received 28.12.2023

Accepted 14.05.2024

Online published 15.05.2024

Correspondence: Pınar ÖZBUDAK- Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara,Türkiye

e-mail: drpinaroz@yahoo.com

1. Giriş

Obezite; çocukluk ve ergenlik çağında giderek artış gösteren bir halk sağlığı sorunudur. Hipertansiyon, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır [1-3]. Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, aşırı kilo ve obezitenin çocuklarda inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda da rol oynadığına dair önemli kanıtlar sunmaktadır [4-7].

Periferik fasiyal sinir paralizileri (PFP) çocuk hastalıkları, çocuk acil servisleri ve çocuk nöroloji polikliniklerinde sıkça karşımıza çıkan klinik durumlardan biridir. Çocukluk çağında 6/ 100.000 gibi daha düşük bir insidansla en yaygın kranial sinir paralizisidir [8]. PFP herhangi bir nedene bağlı olmadan (idiyopatik, Bell paralizisi) ya da enfeksiyöz, neoplastik, travmatik veya konjenital hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda nedene ikincil ortaya çıkabilir. İdiyopatik PFP olarak tanımlanan Bell paralizisinin etiyojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Coğrafi bölgeye bağlı olarak, Bell paralizisi çocuklarda görülen tüm PFP'lerin yarısına kadarını oluşturmaktadır [9].

Patofizyolojisi net olarak anlaşılamayan idiyopatik PFP için farklı hipotezler öne sürülmüştür. Daha önceki çalışmalar nöral gangliyonlarda Herpes simpleks virüs 1 (HSV-1) enfeksiyonunun reaktivasyonu ile bir korelasyon olduğunu öne sürerken ancak bu durum son çalışmalarda tartışmalı hale gelmiştir [10-14]. Bir diğer hipotez ise Bell paralizisinin hücre aracılı bir otoimmün reaksiyon nedeniyle ortaya çıktığıdır; bu reaksiyonun önceden bir viral enfeksiyon tarafından tetiklenmiş olabileceği ve Guillain-Barre sendromunun mononöritik bir varyantı olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür [15-17].

Birkaç çalışma, gebelikte iyi bilinen [18] risk dışında Bell paralizisi için olası risk faktörlerini ele almış ve diyabet ve hipertansiyonu ilişkili bulmuştur [19-21]. Yakın zamanda So Young Kim ve arkadaşları, Kore Ulusal Sağlık Sigortası kohortunun 40 yaş ve üzeri popülasyonunu tarayan retrospektif bir çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ile Bell palsisi oluşumu arasında orantılı olarak pozitif bir ilişki bulmuş ve

obezitenin Bell palsisi için bir risk faktörü olduğunu öne sürmüştür [22].

Pediyatrik popülasyon için aşırı kilo ve obezitenin Bell paralizisi ile ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Merkezimiz çocuk nöroloji polikliniğine periferik fasiyal sinir paralizisi nedeniyle başvuran birçok çocuk ve adolesan hastanın aşırı kilolu veya obez olduğunu gözlemleyerek tasarladığımız bu çalışmada, aşırı kilo ve obezitenin çocuklarda artmış Bell paralizisi riski ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntem

Çocuklarda fasiyal sinir paralizisi ile ilgili bu retrospektif çalışma, tek merkezde bir çocuk nöroloji polikliniğinde gerçekleştirildi. Tüm veriler veri tabanından ve tıbbi kayıt incelemesinden elde edildi ve kimlikleri belirlendi. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-10 G51.0'ın birincil ve ikincil tanısı için bir veri tabanı araştırması yapıldı.

1 Nisan 2021 ve 31 Ekim 2022 tarihleri arasında fasiyal paralizisi tanısı alan tüm hastaların tıbbi öyküsü, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların ayrıntılı olarak analiz edildi. 18 yaşı doldurmuş hastalar, santral FP'li hastalar, verilerde eksiklikleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın akış şeması şekil 1'de özetlenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalığın ortaya çıkışından hastaneye başvuruya kadar geçen süre, başvuru sırasındaki House-Brackmann (HB) skoru ve PFP derecesi, 4. hafta HB skoru ve PFP etiyojisi kaydedildi. Enfeksiyöz, neoplastik, iyatrojenik (ameliyat sonrası), travmatik veya inflamatuvar (multipl skleroz, Guillain-Barre sendromu) hastalıklar dahil olmak üzere başka herhangi bir nedenin kanıtlanmış olmadığı durumlarda Bell paralizisi tanısı konuldu.

Ek olarak hastaların boy ve kiloları kaydedildi. VKİ Türk çocuklar için önerilen Olcay Neyzi referansları kullanılarak yaş ve cinsiyete göre spesifik persentil eğrilerinde değerlendirildi [23]. İki yaş üzeri çocuklarda

VKİ, 85. persentilin üzerinde ise aşırı kilolu, 95. persentilin üzerinde ise obez, 99. persentilin üzerinde ise morbid obez olarak değerlendirildi [24]. Ayrıca hastaların ek hastalıkları sorgulandı ve tarandı. Çalışma için etik kurul onayı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan (AEŞH-EK1-2023-593) alınmıştır.

2.2 İstatistiksel analiz

Sürekli ve sıralı veriler için ortalama, standart sapma, medyan ve aralık hesaplandı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS İstatistik 27'yi (IBM Corp. Yayınlandı 2020. IBM SPSS İstatistikleri for Windows, Sürüm 27.0 Armonk, NY: IBM Corp) kullanıldı.

Sıklıklar %95 Clopper-Pearson güven aralıkları aşırı kilolu ve obez hastalar (VKİ >90. persentil) ve yalnızca obez hastalar (VKİ >97. persentil) Bell paralizisi ve tüm PFP tanılı hastalar için rapor edilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Risk değerlendirmesi için %95 güven aralığı ile olasılık oranı (OR) hesaplandı.

3. Bulgular

Birincil ve ikincil ICD-10 tanısı G51.0 için veri tabanı araştırması, 42 vakayı ortaya çıkardı; bunlardan 12 hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). Dahil edilen 30 PFP'nin yarısından fazlasına (%73, $n = 22$) idiyopatik PFP (Bell paralizisi) tanısı konuldu ve 8 hasta ise (%27) idiyopatik olmayan PFP olarak sınıflandırıldı. Tüm PFP kohortu, idiyopatik ve idiyopatik olmayan PFP alt gruplarına ayrılarak tablo 1'de özetlenmiştir.

İdiyopatik olmayan grupta 8 hasta mevcuttu. Hastaların 1 tanesi Kawasaki hastalığı, 1 tanesi Lyme hastalığı, 2 tanesi Herpes simpleks virüs tip 1 (HSV1) enfeksiyonu, 2 tanesi akut otitis media, 2 tanesi de Varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonu idi. HSV olan hastaların ikisinde de aktif herpes labialis enfeksiyonu vardı. Akut otitis media ve varisella zoster tanılı hastalara da muayene ile tanı konuldu. Lyme hastalığının tanısı tekrar eden PFP'li olgunun etiyojisi araştırılırken *Borrelia burgdorferi* Ig M pozitifliğiyle kondu.

Tüm kohorta bakıldığında hastaların yaş ortalaması 167.7 ± 39.84 ay (38-214 ay), idiyopatik grupta 177 ± 23.5 ay (138-213 ay) ve idiyopatik olmayan grupta 142 ± 62.35 ay (38-214ay) saptandı. Genel olarak idiyopatik PFP olan hastalar; idiyopatik olmayan PFP'li hastalarla karşılaştırıldığında idiyopatik grupta tanı yaşının idiyopatik olmayana göre ortalama 35 ay daha büyük olduğu görüldü (sırasıyla 177 ay, 142 ay, $p=0,29$). Grupların cinsiyetleri arasında herhangi bir farklılık yoktu (K/E: %50 vs %37.5; $p=0,12$). Hastaların başvuru süresi incelendiğinde her ne kadar idiyopatik olmayan grupta başvuru süresi daha uzun gözükse de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (6.25 (ort. 2.71)- 5.86 (ort. 2.31) ($p=0,72$)).

Hastaların House- Brackmann Skorları (HBS) başlangıçta ve 4. hafta kontrolünde olmak üzere 2 defa değerlendirildi. İdiyopatik olmayan grupta başlangıç HB skoru, idiyopatik olan gruba göre daha yüksek (4-6 (4.75)- 2-6 (4.13) ($p=0,08$) izlendi. HBS'nin 4. hafta kontrolünde ise anlamlı fark izlenmedi (1,59 vs 1,5; $p=0,71$). Tüm hastalara prednizon 1-2 mg/kg/g olacak şekilde 5 gün verildi, hastaların 5. Günde HBS 'de azalma yoksa aynı dozdan devam edilerek 10 güne tamamlandı ve sonrasında 5 günde azaltılarak kesildi.

HSV1 ve VZV tanılı hastalara kortikosteroid tedavisinin yanına antiviral tedavi (oral valasiklovir, 7 gün, günde üç kez 20 mg/kg/doz, maksimum 1000 mg/doz) verildi. Akut otitis media tedavisi için sülbaktam - ampisilin tedavisi 80-100 mg/kg/g, 10 gün boyunca oral olarak verildi. Kawasaki hastalığı olan hastaya intravenöz immünoglobulin 0,4gr/kg/g 5 gün boyunca verildi. Lyme hastalığı tanısı olan hastaya çocuk enfeksiyon bölümü tarafından sefuroksim aksetil 30mg/kg/g, oral, iki doza bölünerek (maksimum 500mg/doz) 14 gün olarak başlandı. Aynı zamanda tüm hastalara göz bakımı ve göz kapama tedavisi, kortikosteroidlerin gastrointestinal tedavi yan etkilerini azaltmak amacı ile lansoprozol tedavisi verildi. Üç hastanın 4. hafta kontrolünde HBS>3 olarak çıkması üzerine 3 hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümüne yönlendirildi. Üç hastaya da ev egzersiz programı verildi.

Üç hastada rekürren PFP izlendi. Bu hastalar incelendiğinde 2 tanesinin idiyopatik grupta olduğu ve ikisine de Melkerson Rosenthal Sendromu tanısı konduğu görüldü. Diğer hasta ise rekürren PFP olarak başvurmuş hastaydı. Hastanın iki PFP atağı arası 4 haftaydı. Tedavi verilip etiyolojik araştırma yapıldığında Lyme Hastalığı tanısı aldı.

İdiyopatik ve tüm PFP hastalarına bakıldığında, idiyopatik grubun %72'sinin (n=16), ve tüm kohortun %60'ının (n=18) vücut kitle indekslerinin 25'ten yani %85 persentilden yüksek olduğu görüldü (p=0,35). Ancak idiyopatik ve idiyopatik olmayan grup VKİ'leri kendi aralarında karşılaştırıldığında 26.25 ± 3.29 (%86,1 p) vs 22.92 ± 2.81 (%73,3 p) değeri ile istatistiksel olarak idiyopatik grupta anlamlı olarak VKİ'nin yüksek olduğu saptandı (p=0,015). Her iki grupta kız cinsiyet daha yüksek görülse de cinsiyetler arasında

anlamlı bir fark saptanmadı. Tablo 2 ve 3'te hastaların VKİ'ye göre dağılımı yer almaktadır. Ayrıca idiyopatik grupta daha hipertansiyon (5) ve hipotiroidi (3) gibi ek hastalık daha sık gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Dikkat çeken bulgulardan biri de vücut ağırlığı %90 persentilden büyük idiyopatik grupta, %90 persentilden küçük olan gruba göre PFP olasılık oranı 8 kat daha yüksek saptanmıştır.

VKİ normal (18.5-24.9) olan 11 hastanın 6 tanesi etiyolojisi belirli olan grupta idi ve hiçbirinin ek hastalığı yoktu. VKİ normal olan hastaların kortikosteroid tedavi süresi, başlangıç HBS skoru ve 4. Hafta HBS daha yüksek olarak saptandı. Ancak bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1 Tüm kohortun, idiyopatik ve idiyopatik olmayan grubun karakteristik özellikler

Değişken	Tüm PFP	İdiyopatik PFP	İdiyopatik Olmayan PFP	p
n	30	22	8	
Kız cinsiyet	14 (%46.66)	11 (%50)	3 (%37.5)	0,12
Yaş(ay), ortalama (S.D)	167.7 (39.84)	177 (23.5)	142 (62.35)	0,29
Medyan (aralık)	38-214	138-213	38-214	
Başvuru süresi (gün)	5.96 (2.38)	5.86 (2.31)	6.25 (2.71)	0,72
Medyan (aralık)	2-10	2-10	3-10	
HBS başlangıç, ortalama	2-6 (4.3)	2-6 (4.13)	4-6 (4.75)	0,08
HBS 1. Ay, ortalama	1-2 (1.56)	1-3 (1.59)	1-2 (1.5)	0,71
Kortikosteroid Tedavisi	30 (%100)	22 (%100)	8 (%100)	
Kortikosteroid Tedavi Süresi (gün, ortalama)	5-14	5-14	5-14	
Kortikosteroid Dışı tedavi	7.33	7.45	7	
	8 (%26.6)	-	8 (%26.6)	
	1 IVIG		1 IVIG	
	4 asiklovir		4 asiklovir	
	3 antibiyotik		3 antibiyotik	
Fizik Tedavi İhtiyacı (HBS 1. Ayda >3 olan)	3 (%10)	3 (%13.6)	-	
Rekürrens (n, %)	3 (%10)	2 (%9)	1 (%12.5)	
VKİ, ortalama (S.D)	25.35 (3.46)	26.25 (3.29)	22.92 (2.81)	0,015
Persentil (%)	42-95 (82)	42-95 (86)	48-92 (73)	0,018
Eşlik eden hastalık (n, %)	10 (%33.3)	9 (%40.9)	1 (%12.5)	
Hipotiroidi (n, %)	3 (%10)	3 (%13.6)	-	
Hipertansiyon (n, %)	7 (23.3)	6 (%27.2)	1 (%12.5)	

Kısaltmalar: HBS: House- Brackmann Score, IVIG: İntravenöz İmmünoglobulin, VKİ: Vücut kitle indeksi, PFP: Periferik Fasiyal Paralizi

Tablo 2. VKİ değerlerine göre ve persentillere göre hasta dağılımı

Değişken	Tüm PFP n=30	İdiyopatik PFP n=22	İdiyopatik Olmayan PFP n=8	p
VKİ<18.5kg/m ²	1 (%3,3)	1 (%4.5)	-	
VKİ 18.5-24.9kg/m ²	11 (%36,6)	5 (%22.7)	6 (%75)	0,25
VKİ 25-29.9 kg/m ²	17 (%66,6)	15 (%68.1)	2 (%25)	0,16
VKİ 30-34.9 kg/m ²	1 (%3,3)	1 (%4.5)	-	
VKİ 35-39.9 kg/m ²	-	-	-	
VA <3 p	-	-	-	
VA 3-85 p	11(%36,6)	6 (%27,2)	5(% 62.5)	0,28
VA >85 p	19(%63,3)	16(%72.7)	3 (%37.5)	0,06

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, PFP: Periferik Fasiyal Paralizi

Tablo 3. Bu tabloda tüm hasta grubunun cinsiyete ve etiyojiye göre vücut kitle indeksi (VKİ) değişimleri izlenmektedir. Etiyojiye göre VKİ dağılımında hastaların ek hastalık verileri (hipertansiyon, hipotiroidi) de gösterilmektedir. VKİ 25-29.9 olan 17 hastanın 6 tanesinde hipertansiyon, 3 tanesinde ise hipotiroidi saptanmıştır. Bu grupta yer alan bir kız hastada hem hipertansiyon hem hipotiroidi belirlendi.

Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)											
Değişken	<18.5 (n=1)	18.5-24.9 (n=11)	25-29.9 (n=17)						30-34.9 (n=1)	p	
Kız (n=14)	1	3	9						1		
Erkek (n=16)	-	8	8						-		
İdiyopatik (n=22)	1	5	n	Hastalığı yok		Hipertansiyon		Hipotiroidi		-	
				Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek		
			1	5	5	3	2	3	1		
İdiyopatik olmayan (n=8)	-	6	2	1	-	1	-	-	-		
Başvuru Süresi (gün, Min-max, ort)	10 (10)	3-10 (6,72)	2-9 (5,23)						6 (6)	*	
Etiyoji	İdiyopatik	2AOM 2HSV 1 Lyme Hastalığı 1 Kawasaki Hastalığı 5 İdiyopatik	2 VZV 15 idiyopatik						İdiyopatik		
Kortikosteroid Tedavi süresi (gün, Min-max, ort)	7 (7)	5-14 (7,81)	5-14 (7,17)						5 (5)	*	
HBS skoru Başlangıç (Min-max, ort)	4(4)	3-6 (4,54)	2-6 (4,23)						3 (3)	*	
HBS skoru 4. hafta (gün, Min-max, ort)	1(1)	1-3 (1,81)	1-3 (1,47)						1(1)		

Kısaltmalar: AOM: akut otitis media, HSV: Herpes Simpleks Virüs, VZV: Varisella Zoster Virus

4. Tartışma

2021-2022 yılları arasındaki bu retrospektif tek merkezli veri tabanı araştırması, kapsamlı tıbbi veri analizinin ardından bireysel olarak seçilmiş 42 PFP hastasından oluşan bir kohort ortaya çıkarmıştır. Hastaların yaklaşık %70'ine, diğer nedenler dışlandıktan sonra idiyopatik PFP (Bell paralizisi) tanısı konmuştur. Kohortun kalanı ise idiyopatik olmayan PFP olarak sınıflandırılmış ve vakaların çoğu akut otitis media, varisella zoster ve herpes simpleks virüs, nöroborreliosis olmak üzere enfeksiyöz bir etiyoloji ile ilişkilendirilmiştir. Bu dağılım, Türkiye'de çocuklarda PFP etiyolojisine odaklanan diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir niteliktedir. Cinsiyetin eşit olarak dağılımı ve PFP'li hastaların yaş ortalaması literatürdeki sonuçlarla karşılaştırılabilir niteliktedir ve bu da kohortumuzun temsili niteliğini doğrulamaktadır [25].

Öztoprak yaptığı çalışmasında Bell's paralizili çocuklarda nötrofil lenfosit oranının (NLO) ve nötrofil sayısında artış saptamış, bu durumun hastalığın etyopatogenezinin sorumlu olduğu düşünülen inflamatuvar süreçten kaynaklandığını tespit etmiştir [26]. Ancak Eryılmaz ve ark.'nın Bell's paralizili çocuk hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, NLO yüksekliği ile fasiyal paralizinin klinik şiddeti arasında herhangi bir ilişki belirleyemediklerini bildirmişlerdir [27].

İdiyopatik PFP'nin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir, ancak yetişkinlerde gebelik, hipertansiyon ve diyabet [18-21] ve obezite gibi çeşitli predispozan faktörler araştırılmıştır [22]. Literatürde görebildiğimiz kadarıyla bugüne kadar sadece bir çalışma çocuklarda aşırı kilo ve obezitenin Bell paralizisi ile ilişkisini araştırmıştır [28].

Breitling ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer şekilde; Bell paralizili hastalar arasında aşırı kilolu ve/veya obez olanların oranının olmayanlara kıyasla daha fazla olduğunu ve yüksek VKİ'nin Bell paralizisi ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir [28]. Dolayısıyla, Bell paralizisi gelişme riskinin, yüksek VKİ ile artabileceği sonucuna ulaştık.

Aşırı kilo ve obezite sadece yetişkinlerde değil, çocuklarda da hipertansiyon ve diyabet gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir [29-30] ve Bell paralizisi ile bağlantılandırılmışlardır [19-21]. Obezitenin kompleks genetik ve çevresel etiyolojisinin, çeşitli mekanizmalarla birçok hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. Fasiyal sinir paralizisi etiyolojisinde ise hasarlı sinirin rejenerasyonunda ve iyileşmesinde gecikmeye neden olduğu öne sürülmüştür [31]. Bunu büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu azaltarak, akson sayısı, miyelin kalınlığı, sinir alanı ve bileşik aksiyon potansiyelinin genliği üzerinde olumsuz etkilere neden olarak, dolayısıyla periferik sinirlerin iyileşmesini ve yenilenmesini geciktirerek yaptığı ön görülmüştür. Başka bir çalışmada fallop kanalında bulunan fasiyal sinirin ödemi ve inflamatuvar reaksiyonlarına katkıda bulunarak yaptığının üstünde durulmuştur [32].

Literatüre bakıldığında son yıllarda obezite ve nöroinflamasyon üzerinde durulduğu görülmüştür. Çeşitli kaynaklarda nöroinflamasyonun hem obezitede tanımlanan bilişsel işlev bozukluklarına, özellikle hafıza bozuklukları ve kaygıya hem de metabolik değişikliklerle, yeme bozukluklarına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [33].

Çalışmamızda tüm PFP hastalarımızın %33'ü (n=10) gibi yüksek bir oranında ek hastalığı (arteryel hipertansiyon, hipotiroidi) olduğunu saptadık. Bu 10 hastanın 8 tanesi (5 tanesi arteryel hipertansiyon ve 3 tanesi hipotiroidi) idiyopatik PFP grubundaydı ve VKİ>90 p üzerindediydi. Eşlik eden diyabetes mellituslu hasta yoktu. Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle, yalnızca belgelenmiş ve halihazırda teşhis edilmiş hastalıkları değerlendirebildik ve diyabet veya hipertansiyonun herhangi bir ön aşamasını teşhis etmek veya ortaya çıkarmak için glikolize hemoglobin veya uzun süreli kan basıncını ölçemedik.

Bell paralizili hastaların 2 tanesinde tekrarlayan FP'lerin olması da dikkat çekicidir; bunların ikisinde de VKİ>90. persentil olup, ikisinde de hipertansiyon tespit edilmişti, bu oran Bell paralizili tüm aşırı kilolu veya obez hastaların %12'sini oluşturmaktadır. Bu bulgu, daha fazla

çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, aşırı kilolu veya obez hastaların tekrarlayan Bell paralizisi açısından daha büyük risk altında olduğunu düşündürebilir.

Choi ve arkadaşları, Kore'de yetişkin ve çocuklardan oluşan bir kohortta obezite ve Bell paralizisinden iyileşme ilişkisini araştırmış ve kilo kategorileri ile başlangıçtaki FP derecesi arasında bir fark bulamamıştır, ancak obezite ve düşük kilonun Bell paralizisi olan hastaların nihai iyileşme oranını azalttığını bulmuşlardır [31]. Bizim çalışmamızda, aşırı kilolu veya obez hastalarda başlangıçtaki FP derecesi çalışmamızdaki kohortun geri kalanından farklı değildi.

Çalışmamızın çocuklarda PFP ile obezite arasındaki ilişkiyi araştıran nadir çalışmalardan biri olması çalışmanın güçlü yönü olarak gözükmektedir. Diğer yandan çalışmanın tek merkezde yapılmış olması,

sınırlı vaka sayısı, hastaların yaklaşık ¼'ünde veri kaybı olması veya çalışmadan çıkarılmış olması, metabolik sendrom olgularının ayrıca tartışılmamış olması, multidisipliner olmaması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında görülmektedir.

Çalışmamızda kontrollerden elde edilen çok sınırlı karşılaştırılabilir veriler arasında, aşırı kilolu veya obez hastaların iyileşme oranlarında aşırı kilolu veya obez olmayan hastalara kıyasla önemli bir fark tespit edilememiştir, ancak bu ilişkinin net olarak ortaya konması için çok merkezli, farklı sosyoekonomik düzeydeki PFP'li vakaları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özet olarak bu çalışma, aşırı kilo veya obezitenin sadece yetişkin hastalarda değil, aynı zamanda obez ve aşırı kilolu çocuklarda da Bell paralizisi olasılığını artırdığının altını çizmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9945):766–81.
2. Lee EY, Yoon K-H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med* [Internet]. 2018;12(6):658–66.
3. Wehrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann J-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:147–52.
4. Umano GR, Pistone C, Tondina E, Moiraghi A, Lauretta D, Miraglia Del Giudice E, et al. Pediatric obesity and the immune system. *Front Pediatr* [Internet]. 2019;7:487.
5. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, Payghambarzadeh F, Masjedi M. Association of childhood obesity and the immune system: A systematic review of reviews. *Child Obes* [Internet]. 2017;13(4):332–46.
6. Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, Stark W, Röbl M, Gärtner J, et al. Association of obesity with multiple sclerosis risk and response to first-line disease modifying drugs in children. *JAMA Neurol* [Internet]. 2019;76(10):1157.
7. Rasul T, Frederiksen JL. Link between overweight/obese in children and youngsters

- and occurrence of multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(12):2755–63.
8. Morales DR, Donnan PT, Daly F, Van Staa T, Sullivan FM. Impact of clinical trial findings on Bell's palsy management in general practice in the UK 2001–2012: interrupted time series regression analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2013;3(7):e003121.
9. Papan C, Kremp L, Weiß C, Petzold A, Schroten H, Tenenbaum T. Infectious causes of peripheral facial nerve palsy in children—a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019;38(11):2177–84.
10. Baringer JR. Herpes simplex virus and Bell palsy. *Ann Intern Med* [Internet]. 1996;124(1 Pt 1):63–5.
11. Schirm J, Mulkens PSJZ. Bell's palsy and herpes simplex virus. *APMIS* [Internet]. 1997;105(7–12):815–23.
12. Adour KK, Bell DN, Hilsinger RL Jr. Herpes simplex virus in idiopathic facial paralysis (Bell palsy). *JAMA* [Internet]. 1975;233(6):527–30.
13. Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus: fact or mystery? *Otol Neurotol* [Internet]. 2005;26(1):109–13.
14. Kennedy PG. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy—a current assessment of the controversy. *J Neurovirol* [Internet]. 2010;16(1):1–5.
15. Aviel A, Ostfeld E, Burstein R, Marshak G, Bentwich Z. Peripheral blood T and B lymphocyte subpopulations in Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1983;92(2 Pt 1):187–91.

16. Charous DI, Saxe BI. The LandryeGuillaineBarr_e syndrome. N Engl J Med. 1962;267:1334-e1338.
17. Abramsky O, Webb C, Teitelbaum D, Arnon R. Cellular immune response to peripheral nerve basic protein in idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). J Neurol Sci [Internet]. 1975;26(1):13–20.
18. Hilsinger RL Jr, Adour KK, Doty HE. Idiopathic facial paralysis, pregnancy, and the menstrual cycle. Ann Otol Rhinol Laryngol [Internet]. 1975;84(4 Pt 1):433–42.
19. Riga M, Kefalidis G, Danielides V. The role of diabetes mellitus in the clinical presentation and prognosis of Bell palsy. J Am Board Fam Med [Internet]. 2012;25(6):819–26.
20. Adour K, Wingerd J, Doty HE. Prevalence of concurrent diabetes mellitus and idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). Diabetes [Internet]. 1975;24(5):449–51.
21. Savadi-Oskouei D, Abedi A, Sadeghi-Bazargani H. Independent role of hypertension in Bell's palsy: a case-control study. Eur Neurol. 2008;60:253-e257.
22. Kim SY, Oh DJ, Park B, Choi HG. Bell's palsy and obesity, alcohol consumption and smoking: A nested case-control study using a national health screening cohort. Sci Rep [Internet]. 2020;10(1):4248.
23. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme standartları. İst Tıp Fak Mecm. 1978;41:1–41
24. Barlow SE, and the Expert Committee. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: Summary report. Pediatrics [Internet]. 2007;120(Supplement_4):S164–92.
25. Yılmaz U, Cubukçu D, Yılmaz TS, Akıncı G, Özcan M, Güzel O. Peripheral facial palsy in children. J Child Neurol [Internet]. 2014;29(11):1473–8.
26. Öztoprak Ü. Assessment of Hematological Parameters and The Relationship with Paralysis Degree in Children with Idiopathic Peripheral Facial Paralysis. Van Medical Journal. 2021;28 (3): 393-9.
27. Eryılmaz A, Basal Y, Tosun A, Omurlu IK, Basak S. The neutrophil to lymphocyte ratios of our pediatric patients with Bell's palsy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(12):2374-7.
28. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. Curr Diab Rep [Internet]. 2014;14(8):508
29. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. Acta Paediatr. 2019;108:37e43
30. Bekar E, Altunkaynak BZ, Balci K, Aslan G, Ayyıldız M. Effects of high fat diet induced obesity on peripheral nerve regeneration and levels of GAP 43 and TGF- b in rats. Biotechnic & Histochemistry. 2014, 89(6): 446–456.
31. Choi SA, Shim HS, Jung JY, et al. Association between recovery from Bell's palsy and body mass index. Clin Otolaryngol. 2017;42(3):687-92.
32. Noronha SSR, Lima PM, Campo GSV, Chirico MTT, Abreu AR, Figueiredo AB, et al. Association of high-fat diet with neuroinflammation, anxiety-like defensive behavioral responses, and altered thermoregulatory responses in male rats. Brain. Behav. Immun. 2019;80, 500–11.
33. Duriez P, Nilsson IAK, Le Thuc O, Alexandre D, Chartrel N, Rovere C, et al. Exploring the mechanisms of recovery in anorexia nervosa through a translational approach: from original ecological measurements in human to brain tissue analyses in mice. Nutrients. 2021;13,2786.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ankara Etik Şehir Hastanesi 1 Nolu Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: AEŞH-EK1/ 2023-593, Tarih:4/10/2023)

Onam: Yazar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: PÖ. Konsept: PÖ. Tasarım: PÖ. Veri Toplama veya İşleme: PÖ. Analiz veya Yorum: PÖ.. Literatür Taraması: PÖ. Yazma: PÖ.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Akademik teşviki nedeniyle Doç. Dr. İsmail SOLMAZ'a teşekkür ederim

Research Article / Araştırma Makalesi

İnsülinin Sinaptik Plastisitedeki Rolü: Uzun Dönemli Baskılanma Role of Insulin in Synaptic Plasticity; Long Term Depression

Ercan Babur, Özlem Barutçu, Esra Tufan, Hatice Saray, Cem Süer

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet: İnsülin, pankreatik beta hücrelerinden salgılanan ve glukoz homeostazisinin sürdürülmesinde gerekli bir hormondur. Uzun yıllar boyunca yapılan kapsamlı çalışmalar, insülinin periferik dokulardaki etki mekanizmalarını ayrıntılı olarak aydınlatmış olsa da, insülinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. İnsülin reseptörleri özellikle hipocampus, olfaktor bulbus ve hipotalamusta yaygın bir dağılım göstermektedir. Bu çalışmada insülinin hipokampal plastisite formlarından biri olan uzun dönemli baskılanma üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ağırlıkları 200-300 gr arasında değişen 24 adet Wistar erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar; Serum fizyolojik infüze edilen grup (SF, n=6), insülin infüze edilen grup (İnsülin, n=6), NT157 infüze edilen grup (NT157, n=6) ve insülin ile birlikte NT157 infüze edilen grup (İnsülin+NT157, n=6) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Uzun dönemli baskılanma, perforant yola uygulanan 1 Hz 900 adet düşük frekanslı uyarı (DFU) ile indüklenmiştir. Dentat girus granül hücrelerinden elde edilen alan potansiyellerinden eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimi ve popülasyon spike (PS) genlikleri kaydedilmiştir. Deney bitiminde çıkarılan uyarılmış hipokampuslarda PI3K, AKT, GSK3-b, IRS ve MAPT gen ekspresyonu düzeyleri PCR yöntemi ile ölçülmüştür. Perforan yolun 1 Hz ile uyarımı sonrası PS değerleri insülin infüze edilen grupta SF infüze edilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0,05$). NT157 infüze edilen grupta bu baskılanma ortadan kalkmıştır. İnsülin+NT157 verilen grupta AKT mRNA seviyeleri azalma göstermiş, NT157 infüze edilen grupta IRS mRNA seviyeleri artmıştır ($p<0,001$). Yalnızca insülin infüze edilen grupta GSK3-b mRNA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Sonuç: Hipokampal granül hücrelerinden kaydedilen alan potansiyelleri değerleri, insülinin hipokampüste UDB'yi kolaylaştırdığını göstermiştir. İnsülinin sinaptik plastisite üzerine etkisinin anlaşılması, metabolik ve dejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin, Hipokampus, NT157, Sinaptik plastisite

Abstract: Insulin is a hormone secreted by pancreatic beta cells that is essential for maintaining glucose homeostasis. While extensive studies over many years have elucidated the mechanisms of insulin's effects in peripheral tissues in detail, research investigating the impact of insulin on cognitive functions is limited. Insulin receptors are widely distributed in the hippocampus, olfactory bulb, and hypothalamus. In this study, the effect of insulin on long-term depression, one of the forms of hippocampal plasticity, was investigated. In this study, 24 male Wistar rats weighing between 200-300 g were used. Rats were divided into four groups as saline-infused group (SF, n=6), insulin infused group (Insulin, n=6), the NT157-infused group (NT157, n=6), and insulin+NT157-infused group (Insulin+NT157, n=6). Long-term depression (LTD) was induced by 900 low-frequency stimuli (LFS) at 1 Hz applied to the perforant pathway. Excitatory postsynaptic potential (EPSP) slope and population spike (PS) amplitudes were recorded from field potentials obtained from dentate gyrus granule cells. At the end of the experiment, PI3K, AKT, GSK3-b, IRS, and MAPT gene expression levels were measured by PCR in the stimulated hippocampi. After stimulation of the perforant path with 1 Hz, PS values showed a statistically significant decrease in the insulin-infused group compared to the SF-infused group ($p<0.05$). This depression disappeared in the NT157-infused group. AKT mRNA levels decreased in the insulin+NT157 group, whereas IRS mRNA levels increased in the NT157-infused group ($p<0.001$). GSK3-b mRNA levels were found to be increased in the insulin-infused group. Field potentials recorded from hippocampal granule cells indicated that insulin facilitates LTD in the hippocampus. Understanding the effect of insulin on synaptic plasticity may contribute to the elucidation of the relationship between metabolic and degenerative diseases.

Keywords: Insulin, Hippocampus, NT157, Synaptic plasticity

ORCID ID of the authors: EB. [0000-0003-1445-6423](https://orcid.org/0000-0003-1445-6423) ÖB. [0000-0002-6107-2599](https://orcid.org/0000-0002-6107-2599) ET. [0000-0003-3782-9085](https://orcid.org/0000-0003-3782-9085)
HS. [0000-0002-8361-0618](https://orcid.org/0000-0002-8361-0618), CS. [0000-0002-6455-6644](https://orcid.org/0000-0002-6455-6644)

Received 05.12.2023

Accepted 14.05.2024

Online published 16.05.2024

Correspondence: Ercan BABUR - Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri Türkiye
e-mail: ercanbabur@erciyes.edu.tr

1. Giriş

İnsülin, besin alımını takiben pankreatik beta hücrelerinden salgılanan polipeptit yapıda bir hormondur. 1921 yılında Banting ve Best tarafından insülinin keşfedilmesinin ardından yapılan çalışmalar, glukoz homeostazının düzenlenmesinde aldığı rol ve periferik dokulardaki etkileri üzerine odaklanmıştır [1]. Nöronlarda glukoz kullanımının insülinden bağımsız oluşu, insülin ve merkezi sinir sistemi arasındaki ilişkinin öneminin uzun yıllar geri planda kalmasına sebep olmuştur. 1978 yılında beyinde insülin reseptörlerinin varlığının gösterilmesi ile insülinin beyindeki rolü yeniden ilgi odağı haline gelmiştir [2]. Özellikle hipotalamusta beslenmenin düzenlenmesi ve enerji tüketiminde insülinin rolünün ortaya çıkarılması [3, 4], insülin reseptörlerinin geniş dağılım gösterdiği olfaktör bulbus, serebral korteks ve hipokampüsteki rolüne dikkat çekmiştir [5].

İnsülin reseptörü (IR), tek bir gen tarafından kodlanan, iki protein alt birimi içeren bir glikoprotein olup tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Tirozin kinaz aktivasyonu fosforile olan insülin reseptör substrat (IRS) proteinleri aşağı yönlü bir hücrel sinyal yanıtını başlatır. İnsülin reseptörlerinin hipokampal sinaptik terminalde yoğunluğu göz önüne alındığında [6, 7] insülinin epizodik ve uzamsal hafızada rol alan hipokampus üzerine etkisi dikkat çekicidir. Beyindeki insülin sinyal yolağının öğrenme ve bellek ile ilişkisini araştıran araştırmacılar eksojen insülin uygulamasının kognitif performansta doz bağımlı değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir [8]. Uzamsal hafıza ile ilgili davranış testlerinde, düşük dozlarda uygulanan insülinin öğrenme performansını azalttığı, yüksek doz insülinin ise öğrenme performansını arttırdığı gösterilmiştir. Diğer taraftan meta-analiz çalışmaları Tip I diyabetli hastalarda bilişsel işlevlerde bozulma ve kognitif performansta azalma ilişkisini ortaya koymuş, [9] insülin direncinin Alzheimer hastalığında kognitif ve affektif disfonksiyonda artışa neden olduğu bildirilmiştir [10].

Uzun dönemli baskılanma (UDB), sinaptik plastisitenin sık çalışılan formlarından

biridir. N-metil-D-aspartat (NMDAR) ve metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGLUR) sinaptik veya farmakolojik olarak aktivasyonu UDB'yi indükleyebilir. Aynı zamanda UDB, hipokampal perforan yola uygulanan düşük frekanslı uyarı protokolü ile elektriksel olarak oluşturulabilir. UDB'nin altında yatan mekanizmalar, hücre içine kalsiyum akımının protein fosfatazları aktive ettiği yönündedir. Fosfataz aktivasyonu α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit reseptörlerinin (AMPA) hücre membranında internalizasyonuna ve duyarsızlaşmaya neden olarak sinaptik baskılanma oluşturmaktadır [11]. Ek olarak nöro-anatomik çalışmalar, UDB indüksiyonunun presinaptik dentritik dikenlerde silinme ve diken hacminde azalma ile sonuçlandığını göstermektedir [12].

Bu çalışmada, insülin ve selektif IRS1/2 inhibitörü olan NT157, hipokampal perforan yola tek başına veya birlikte infüze edilmiş ve tekrarlayan düşük frekanslı uyarı protokolü ile uzun dönemli baskılanma indüklenmiştir. Çalışmanın amacı; insülinin hipokampal dentat girus granül hücrelerinde uzun dönemli baskılanma ve hücre içi sinyal kaskatında yer alan proteinlerin gen ifadesi üzerine etkisini araştırmaktır.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Deneysel hayvanları ve gruplandırma

Wistar albino cinsi, ağırlıkları 200-300 gram olan 24 sıçan, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edildi. İnsancıl hayvan bakımı ve kullanımına yönelik Ulusal Sağlık Enstitüleri kılavuzuna uygun bir şekilde su ve yem kısıtlaması yapılmaksızın 14 saat aydınlık 10 saat karanlık döngüsüne tabi tutularak barındırıldı. Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 07.04.2021 tarih ve 21/87 sayılı kararı ile Etik kurul onayı alındı. Sıçanlar; Serum fizyolojik infüze edilen grup (SF, n=6), insülin infüze edilen grup (İnsülin, n=6), NT157 infüze edilen grup (NT157, n=6) ve insülin ile birlikte NT157 infüze edilen grup

(İnsülin+NT157, n=6) olmak üzere dört gruba ayrıldı.

1.2. Kullanılan kimyasallar

NT157: Çalışmada kullanılan insülin reseptör antagonisti olan NT157 (CAS: 1384426-12-39, Selleckhem marka) maddesi ticari olarak satın alınmıştır. 10 mMlık NT157, 1 ml DMSO da çözülerek ara stok hazırlanmıştır. Daha sonra infüzyon dozu 6 µM hazırlanmış ve infüzyon sırasında kullanılmak üzere ependorf tüplerin içerisinde -20 °C' de muhafaza edilmiştir.

İnsülin: İnsülin ticari olarak satın alınmıştır (CAS: 11061-68-0, Sigma Aldrich marka). 5.8 mg insülin 2 mililitre SF' de çözülüdür. Hazırlanan 500 nmol insülin, infüzyon sırasında kullanılmak üzere ependorf tüplerin içerisinde -20 °C' de muhafaza edilmiştir.

1.3. Elektrofizyolojik kayıt alınması

Sıçanlar periton içine 1,2 g/kg dozunda üretan ile anestezi edilmiştir. Anestezi sonrası stereotaksik çatiya (David Kopf Instruments, Tujunga, CA) ağız ve kulak çubukları ile sabitlenmiştir. Bregma ve lambda noktalarının aynı düzlemde olup olmadığı düzlem ayarlaması çubuğu ile kontrol edilmiştir. Sonrasında saçlı deri tıraş edilmiş, orta hat kesisi ile kafatasına ulaşılmıştır. Kraniumda bregma noktası keçeli kalemle işaretlenmiş ve sağ hemisfere uyan kranium bölgesi drill kullanılarak (FM3545) oval bir pencere şeklinde kemik parçası çıkarılmıştır. Dura zarı ince bir pens yardımı ile uzaklaştırılmış, sıçan beyin atlasında perforan yol ve dentat girus için belirlenen koordinatlara elektrotlar yerleştirilmiştir (Bregma referans noktası alınarak uyarıcı elektrot ön-arka: 6,5 mm; medio-lateral: 3,8 mm (SS-NE-100); kayıt elektrodu ön-arka: 3,0 mm, medio-lateral: 2,13 mm). Her iki elektrot hemisfer yüzeyinden 2.0 mm derine indirilmiştir. Bu işlem stereotaksik çatının her üç ekseninde harekete izin veren 0.01mm hassasiyete sahip manipülatörler aracılığı ile sağlanmıştır (Kopf Instruments, 9082B). Kayıt elektrodu mikropipet çekiciyle (Sutter

Ins. Coop. P-30) iki kanallı borosilikat kapiller camdan üretilmiştir. Bir kanal 3M NaCl, diğer kanal ise infüzyon maddesi (insülin veya NT157) ile doldurulmuştur. Infüzyon maddesi doldurulan kanal bir P50 tüp ile Hamilton pompasındaki 25µL hacimli Hamilton şiringasına bağlanmıştır. NaCl ile doldurulan kanala ise klorlanmış gümüş tel yerleştirilerek kayıt elektrodu oluşturulmuştur. Kayıt işlemi voltaj-akım kısaç yükselteci (Physiologic Ins. VCC60C) ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Ag/AgCl disk elektrot boyun derisi altına yerleştirilmiş ve referans elektrot olarak kullanılmıştır. Uyarıcı elektrodun yerleştirilmesini takiben elektrik puls uyarım için bir uyarı-izolasyon ünitesi (World Precision Ins. A385) kullanılmış ve üretilen puls akımlar, düşük dirençli kablolar ile uyarıcı elektrota iletilmiştir. Uyarımın tetiklenmesi ve biyolojik yanıt bir A/D çevirici içeren bilgisayar sistemi ile sayısal verilere dönüştürülerek 1024 ms süre ve 40 Hz' de örneklenmiştir. Bütün sistem bir faraday kafesi kullanılarak topraklanmıştır.

1.4. Tipik bir elektriksel yanıtın elde edilmesi

Uyarı ve kayıt elektrodu eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) olarak tanımlanan pozitif sapmayı takip eden popülasyon spike (PS) olarak tanımlanan maksimum negatif yönlü sapma elde edilene kadar derin yapılar inilmiştir. Dentat girus granül hücre tabakasından kayıtlanan alan potansiyeli görüldükten sonra, maksimum cevap elde edilene kadar kayıt elektrotu 0,1 mm aralıklarla inilmiştir.

1.5. Uzun Dönemli Baskılanmanın İndüklenmesi

Giderek arta şiddette uyarı verilmesi ile girdi ve çıktı eğrileri elde edilmiştir. En yüksek değere sahip PS genliğinin yarısı test uyarın şiddeti olarak belirlenmiştir. 15 dakika boyunca her 30 saniyede bir belirlenen şiddette uyarı verilmiştir. Bu dönem bazal kayıt dönemi olarak adlandırılmıştır. Bazal kayıt sonrası 15 dakika boyunca 1 Hz frekanslı 900 düşük frekanslı uyarı (DFU) verilerek UDB indüklenmiştir. Bu dönem

indüksiyon dönemi olarak adlandırılmıştır. İndüksiyon dönemi sonrası tekrar başlangıçtaki test uyarı şiddetine dönülmüş 60 dakika boyunca 30 saniye aralıklarla uyarıya devam edilmiştir (İdame dönemi). İnfüze edilen maddeler bazal kaydın hemen ardından DFU protokolü ile birlikte başlamış, 60 dakika boyunca infüzyona devam edilmiştir.

1.6. Gerçek zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Elektrofizyolojik kayıtların alınmasının ardından anestezi altındaki sıçanlara ait uyarılmış hemisfere ait hipokampus dokusu çıkarılmış, RT-qPCR analizi için purezol solüsyonuna konularak -80 °C' de muhafaza edilmiştir. Çalışmada SsO Advanced Universal IT SYBR Green Supermix (BioRad) kit kullanılmıştır. Kit içerisindeki SYBR Green Supermix (10 µl), Nuclease Free Water (8 µl) ve primer/probe (1 µl)' den bir reaksiyon karışımı hazırlanmış, 96'lık well plate üzerindeki kuyucuklara bölünmüş, bir kuyucuğa cDNA (1 µl) eklenmiştir. Hazırlanan plaka CFX Connect Real-Time PCR detection System PCR cihazına yerleştirilmiş, PCR pre-inkübasyon, çoğaltma ve soğutma koşulları için sırasıyla 95 °C' da 3 dk, 95 °C 5 sn ve 60 °C' de 15 sn (45 döngü) ve 40 °C' da 30 sn tutulmuştur. Manipülasyondan doğabilecek hataları önleyebilmek için her örnek çift çalışılmıştır. House-keeping gen olarak β -Actin geni kullanılmıştır.

1.7. İstatistiksel analiz

Elektrofizyolojik kayıta elde edilen veriler (her bir alan potansiyeli için EPSP eğimi ve PS genliği) SCOPE yazılımı ile analiz edilmiştir. EPSP eğimi için EPSP dalgasının başlangıcının %20 yukarısı, bitişinin %20 altı seçilmiştir. PS genliği için minimum ve maksimum değerler arasındaki fark alınmıştır. Protokolün son beş dakikasında elde edilen EPSP ve PS değerleri, bazal kayıt sırasında alınan yanıtların ortalama değerlerine bölünerek kendi ortalama değerinin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma ikili kıyaslamalar için bağımsız örneklem t-testi ile analiz

edilmiş, İnsülin+NT157 etkisini göstermek için 2x2 ANOVA testi uygulanmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testiyle, varyans homojenliği ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu ile elde edilen veriler $2^{-\Delta Ct}$ metodu kullanılarak normalize edildikten sonra, gruplar arası kıyaslama Kruskal Wallis testi sonrası Mann Whitney U testi yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

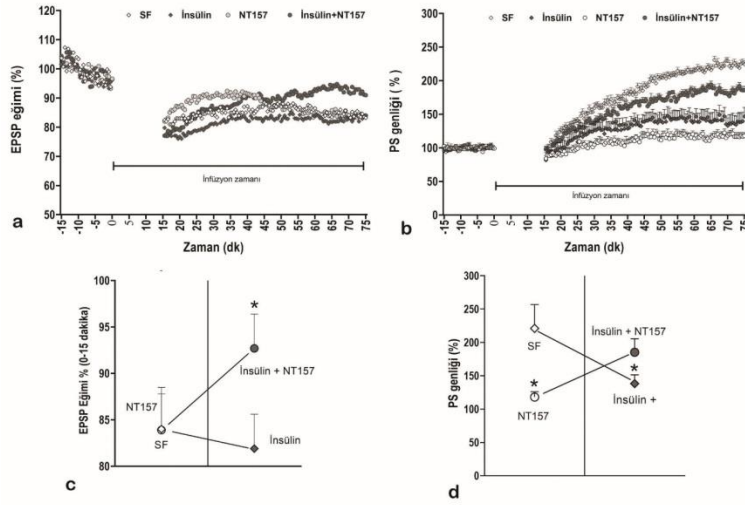
2. Bulgular

Perforan yolun 1 Hz ile uyarımının sonrası, protokolün 70-75. dakikaları arasındaki EPSP eğiminde SF infüze edilen grupta protokolün bazal kayıttaki değerlerin % $84,0 \pm 4,5$ ' üne ulaşan bir oranda azalma görülmüştür (Şekil 1a, 1c)). Bağımsız örneklem t-testi bu ortalama değerlerin %100' den farklı olduğunu göstermiştir ($t_{18} = 3,533$, $p = 0,006$). Bu bulgu uzun dönemli baskılanma protokolünün, dentat girus granül hücrelerinde sinaptik bir baskılanmaya neden olduğunu göstermektedir. Aynı uyarım protokolü, insülin ($81,9 \pm 3,7\%$; $t_{18} = 4,958$; $p = 0,001$) ve NT157 ($83,9 \pm 3,9$; $t_{18} = 4,115$, $p = 0,003$) varlığında sinaptik güçte benzer bir baskılanma oluştururken; bu iki maddenin birlikte verildiği deneylerde istatistiksel olarak anlamlı bir baskılanma gözlenmemiştir ($92,7 \pm 3,7\%$; $t_{18} = 2,010$; $p = 0,075$, Şekil 1a, 1c). Gruplar arası farklılık tek yönlü ANOVA testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçları EPSP eğimindeki değişikliklerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığını göstermiştir.

Nöronal çıktının göstergesi olan PS genliği analiz sonuçları Şekil 1b' de görüldüğü üzere 1 Hz frekanslı uyarımların, protokolün 70-75. dakikasındaki değerlerin bazal kayıttaki değerlere oranla dentat girus granül hücre çıktılarında artışa neden olduğunu göstermiştir (SF infüze edilen grup

%221,8±35,8, İnsülin infüze edilen grup %138,3±13,1, NT157 infüze edilen grup %118,1±5,1, İnsülin+NT157 infüze edilen grup %185,2±20,4). Uygulanan t-testi bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (sırasıyla $t_{18}=-4,425$, $p=0,001$, $t_{18}=-3,440$, $p=0,003$, $t_{18}=-3,056$, $p=0,007$, $t_{18}=-3,597$, $p=0,002$). Gruplar arası kıyaslama, insülinin etkisini kıyaslamak amacıyla bağımsız örneklem t-testi ile yapılmıştır. İnsülinin etkisi SF ile

karşılaştırıldığında, insülinin SF' nin neden olduğu artıştan daha az artışa neden olduğu görülmüştür (Şekil 1d). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t_{18}=2,191$, $p=0,042$). Ancak insülin ve NR157 birlikte verildiğinde bu farklılık ortadan kalkmıştır ($t_{18}=0,888$, $p=0,386$). Bu sonuçlar, insülinin uzun dönemli baskılanmayı indüklediğini, insülin reseptör blokörü infüzyonunun bu etkiyi geri çevirdiğini göstermektedir.



Şekil 1. Kontrol ve deney gruplarının elektrofizyolojik bulguları, (a) Eksitator post-sinaptik potansiyel eğiminin tüm deney protokolü boyunca değişimi, (b) Populasyon spike genişliğinin tüm deney protokolü boyunca değişimi, (c) Protokolün son beş dakikasında grupların EPSP eğimi ortalama değerleri, (d) Protokolün son beş dakikasında grupların PS genişliği ortalama değerleri, * SF infüze edilen gruba göre $p < 0,05$, değerler ortalama + standart hata olarak verilmiştir (n=6)

İnsülin reseptör sinyal yolağını içeren proteinlerin gen ekspresyonu seviyesindeki değişiklikler şekil 2' de sunulmuştur. İnsülin infüzyonu, PI3K (Şekil 2a, $t_{10}=-0,135$, $p=0,89$, AKT (Şekil 2b, $t_{10}=0,337$, $p=0,74$, IRS1 (Şekil 2d, $t_{10}=-0,324$, $p=0,75$) ve MAPT (şekil 2e, $t_{10}=0,234$, $p=0,82$) ekspresyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları insülinin GSK3-b gen ekspresyonu seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermiştir (Şekil 2c, $t_{10}=-2,567$, $p=0,02$). Selektif IRS1/2 inhibitörü olan

NT157' nin tek başına olan etkisine bakıldığında PI3K, AKT, GSK3-b ve MAPT gen ekspresyonu üzerine bir etki göstermediği ($p>0,05$) ancak IRS1 ($t_{10}=-3,129$, $p=0,01$) gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu görülmüştür. Aynı zamanda GSK3-b' da insülinin neden olduğu artış, NT157 sonrası SF infüze edilen grupla aynı düzeye dönmüştür ($t_{10}=0,094$, $p=0,92$). İnsülin ve NT157' nin birlikte verildiği grupta yalnızca AKT gen ekspresyonu seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir ($t_{10}=4,748$, $p=0,001$).

AKT' dir. Bu çalışmada insülin infüzyonu AKT mRNA seviyesinde bir değişikliğe neden olmamıştır. Ancak insülin ve NT157' nin birlikte verilmesi AKT mRNA seviyelerinde dikkat çekici bir düşüşe sebep olmuştur. Hücre kültürü çalışmaları NT157' in PI3K/AKT/mTOR yolağını baskılayıcı etki göstererek otofajiyi indüklediğini ve anti-onkojenik etki gösterdiğini bildirmektedir [20]. Çalışmamızda NT157' in tek başına verildiği durumda AKT mRNA seviyelerinde değişiklik gözlenmezken insülin ve NT157' nin birlikte verildiği durumda AKT mRNA seviyelerindeki azalma bu etkinin IRS' den bağımsız diğer moleküller aracılığı ile olabileceğini düşündürmektedir.

GSK3-b, AKT' nin aşağı yönlü hedef proteinlerinden biridir ve aktivitesi AKT tarafından inhibe edilir. Çalışmamız GSK3-b mRNA seviyesinin insülin infüzyonu ile arttığını göstermiştir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken husus UDB protokolünün indüklenmesi durumunun hipokampal granül hücre içerisindeki protein seviyelerinde değişikliğe yol açabildiğidir. Bradley ve arkadaşları UDB' nin indüklediği durumlarda GSK3-b aktivasyonunun arttığını göstermişlerdir [21]. Çalışmamızda insülinin etkisi ile görülmesi beklenen

GSK3-b mRNA düzeylerinde azalma, UDB' nin indüklenmesi nedeniyle artmış ve sonuç olarak mRNA seviyeleri değişmemiş veya hafif artmış olarak bulunmuş olabilir. Çalışmamızdaki en belirgin bulgu, IRS1 mRNA seviyesinin NT157 verilen grupta gösterdiği üç katlık artıştır. Bu bulgu IRS1 inhibisyonunun negatif geri bildirim yoluyla gen ekspresyonu seviyesinde artışa neden olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda son olarak mikrotübül ilişkili protein tau (MAPT) mRNA seviyeleri ölçülmüştür. MAPT, nöronal aksonal transportta yer alan mikrotübül stabilizasyonundan sorumlu tau proteinlerini kodlar. Çalışma sonuçları MAPT mRNA seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak; insülin hipokampal granül hücrelerinde uzun dönemli baskılanma indüksiyonunu kolaylaştırmıştır. IRS1/2 inhibitörü ile bu etkinin ortadan kalkması insülinin dolaylı etkilerinden bağımsız doğrudan bir etkisi olduğunu göstermektedir. İnsülinin öğrenme ve hafızada rol alan hipokampus üzerine etkisinin anlaşılması, glikoz metabolizması ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkinin açığa çıkarılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Banting, F.G., et al., Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Canadian Medical Association Journal, 1922. 12(3): p. 141.
2. Havrankova, J., J. Roth, and M. BROWNSTEIN, Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. Nature, 1978. 272(5656): p. 827-829.
3. Porte Jr, D., D.G. Baskin, and M.W. Schwartz, Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans. Diabetes, 2005. 54(5): p. 1264-1276.
4. Lin, X., et al., Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in β cells and brain causes obesity and diabetes. The Journal of clinical investigation, 2004. 114(7): p. 908-916.
5. Marks, J.L., M.G. King, and D.G. Baskin, Localization of insulin and type I IGF receptors in rat brain by in vitro autoradiography and in situ hybridization. Molecular biology and physiology of insulin and insulin-like growth factors, 1991: p. 459-470.
6. Abbott, M.-A., D.G. Wells, and J.R. Fallon, The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. Journal of Neuroscience, 1999. 19(17): p. 7300-7308.
7. Zhao, W., et al., Brain insulin receptors and spatial memory: correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. Journal of Biological Chemistry, 1999. 274(49): p. 34893-34902.
8. Moosavi, M., et al., The effect of intrahippocampal insulin microinjection on spatial learning and memory. Hormones and behavior, 2006. 50(5): p. 748-752.
9. Brands, A.M., et al., The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. Diabetes care, 2005. 28(3): p. 726-735.
10. Hishikawa, N., et al., Cognitive and affective functions in Alzheimer's disease patients with metabolic syndrome. European journal of neurology, 2016. 23(2): p. 339-345.
11. Malenka, R.C. and M.F. Bear, LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron, 2004. 44(1): p. 5-21.
12. Bastrikova, N., et al., Synapse elimination accompanies functional plasticity in hippocampal

- neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. 105(8): p. 3123-3127.
13. Ilabouëbe, G., et al., Insulin induces long-term depression of ventral tegmental area dopamine neurons via endocannabinoids. Nature neuroscience, 2013. 16(3): p. 300-308.
 14. Lissin, D.V., et al., Rapid, activation-induced redistribution of ionotropic glutamate receptors in cultured hippocampal neurons. Journal of Neuroscience, 1999. 19(4): p. 1263-1272.
 15. Man, H.-Y., et al., Regulation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission by clathrin-dependent receptor internalization. Neuron, 2000. 25(3): p. 649-662.
 16. Beattie, E.C., et al., Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD. Nature neuroscience, 2000. 3(12): p. 1291-1300.
 17. Wang, Y.T. and D.J. Linden, Expression of cerebellar long-term depression requires postsynaptic clathrin-mediated endocytosis. Neuron, 2000. 25(3): p. 635-647.
 18. Holgado-Madruga, M., et al., A Grb2-associated docking protein in EGF-and insulin-receptor signalling. Nature, 1996. 379(6565): p. 560-564.
 19. Copps, K. and M. White, Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. Diabetologia, 2012. 55: p. 2565-2582.
 20. Li, C.X., et al., Repressing IRS1/2 by NT157 inhibits the malignant behaviors of ovarian cancer through inactivating PI3K/AKT/mTOR pathway and inducing autophagy. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2023. 39(4): p. 377-389.
 21. Bradley, C.A., et al., A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. Frontiers in molecular neuroscience, 2012. 5: p. 13.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 21/87, Tarih:07.04.2021)

Onam: Yazar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: ÖB. Konsept: CS. Tasarım: ÖB, CS. Veri Toplama veya İşleme: ÖB, ET, HS. Analiz veya Yorum: CS, EB. Literatür Taraması: EB. Yazma: EB

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2021-11215 kodlu proje ile desteklenmiştir

Research Article / Araştırma Makalesi

The Health-Related Physical Fitness of University Female Students with and without Generalized Joint Hypermobility: A Case-Control Study

Jeneralize Eklem Hiper mobilitesi Olan ve Olmayan Üniversite Kız Öğrencilerinin Sağlıkla İlişkili Fiziksel Uygunluğu: Bir Vaka Kontrol Çalışması

Hande Özdemir, Filiz Tuna, Derya Demribağ Kabayel

Trakya University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Edirne, Türkiye

Abstract: To evaluate the effect of generalized joint hypermobility (GJH) on health-related physical fitness. Female university students between the ages of 18-23. Cardiorespiratory fitness (maximal cycling ergometer tests, six-minute walking (6MW) tests), respiratory function tests, respiratory muscle strength (maximal inspiratory and expiratory pressure) (MIP and MEP), body composition (bioelectrical impedance analyses), flexibility (sit and reach tests (SRT), muscle strength and endurance (isometric and isokinetic tests) were evaluated for health-related physical fitness. The mean value of maximal oxygen uptake (VO₂max) (23.6 vs. 21.8, p=0.049), metabolic equivalent for task (MET) (6.7 vs. 6.3, p=0.049), W/kg (1.6 vs. 1.5, p=0.035), and SRT scores (23.3 vs. 18.7, p=0.016) were higher in 39 students with asymptomatic GJH compared to 42 non-GJH students. No significant differences found between groups for 6MW distance, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), MIP, MEP, body composition, muscle strength, and endurance (p>.05). Females with generalized joint hypermobility have the same or even higher levels of physical fitness capacity as those without the hypermobility.

Keywords: Joint Hypermobility; Physical Fitness; Health

Özet: Jeneralize eklem hiper mobilitesinin (JEH) sağlıkla ilişkili fiziksel uygunluk üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Katılımcılar: 18-23 yaş arası kadın üniversite öğrencileri. Sağlıkla ilgili fiziksel uygunluk açısından kardiyorespiratuar fitness (maksimum bisiklet ergometre testleri, altı dakika yürüme (6DY) testi), solunum fonksiyon testleri ve solunum kas gücü (maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınç) (MİP ve MEP), vücut kompozisyonu (biyoelektrik empedans analizleri), esneklik (otur ve eriş testi (OET), kas gücü ve dayanıklılık (izometrik ve izokinetik testler) değerlendirildi. Ortalama maksimum oksijen tüketimi (VO₂max) (23,6'ya karşı 21,8, p=0,049), metabolik eşdeğer (MET) (6,7 'ya karşı 6,3, p=0,049), W/kg (1,6 'ya karşı 1,5, p=0,035) ve OET skorları (23,3 'ya karşı 18,7, p=0,016) asemptomatik JEH'li 39 öğrencide JEH olmayan 42 öğrenciye göre daha yüksekti. 6DY mesafesi, zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1), MİP, MEP, vücut kompozisyonu, kas gücü ve dayanıklılık açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Jeneralize eklem hiper mobilitesi olan kadınlar, hiper mobilitesi olmayanlarla aynı veya hatta daha yüksek düzeyde fiziksel uygunluk kapasitesine sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Eklem Hiper mobilitesi; Fiziksel Uygunluk; Sağlık

ORCID ID of the authors: HÖ. [0000-0002-1717-9604](https://orcid.org/0000-0002-1717-9604) FT. [0000-0002-9563-8028](https://orcid.org/0000-0002-9563-8028), DDK. [0000-0003-1974-8054](https://orcid.org/0000-0003-1974-8054)

Received 02.04.2024

Accepted 15.05.2024

Online published 20.05.2024

Correspondence: Filiz TUNA– Trakya University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Edirne, Türkiye e-mail drftuna@hotmail.com

1. Introduction

Generalized joint hypermobility (GJH) is the presence of an excessive range of motion in specific joints beyond normal limits(1,2). It is based on differences in connective tissue and genetic factors(3). GJH occurs in 41.6% of asymptomatic female students when evaluated using the Beighton evaluation items with a cut-off of 4 out of 9(4). This common physical feature in this population may predispose to musculoskeletal problems and is associated with eating behaviors(5). However, a significant portion of hypermobile individuals are asymptomatic, and this feature may even predispose them to certain activities and sports such as gymnastics, combat sports, and dance(6-8). The fact that flexibility is one of the health-related physical fitness parameters brings to mind the question of whether GJH, which is characterized by ligamentous or capsular looseness in the joints, has an effect on the fitness level(6).

In this study, we aimed to compare the health-related physical fitness components of females with GJH to those without. This includes cardiorespiratory fitness (CRF), body composition, flexibility, muscle strength, and muscle endurance. The null hypothesis stated that there were no differences between female students with GJH and those without it, in terms of their cardiorespiratory fitness (measured through maximal cycling ergometer tests, six-minute walking tests, respiratory function tests, maximal inspiratory and expiratory pressure measurements), body composition (measured through skin fold thickness and bioelectrical impedance analyses), flexibility (measured through sit and reach tests), muscle strength, and endurance (assessed through isometric and isokinetic tests). On the other hand, the opposite hypothesis stated that female students with GJH differed from those without it, in terms of their cardiorespiratory fitness, body composition, flexibility, muscle strength, and endurance.

Determining the effectiveness of GJH on the health-related fitness of hypermobile individuals can guide safe daily, sports, and exercise activities.

2. Materials and Methods

Participants

A cross-sectional case-controlled, and observational study was conducted at Trakya University Faculty of Medicine, Physical Therapy and Rehabilitation Polyclinic between July 1, 2017 and November 1, 2017. The study included 39 asymptomatic physical therapy and rehabilitation female students between the ages of 18-23 who were previously diagnosed with GJH, and 42 female volunteers who were determined not to have GJH. Controls were matched by age with females with GJH. A group of students with Beighton scores $\leq 3/9$ was selected as controls (non-GJH). Controls were matched by age with females with GJH. Participants with Beighton scores $\geq 4/9$ were included in the GJH group (9). All volunteers were selected from the same sources (Trakya University Faculty of Health Sciences (Edirne/Turkey)). The exclusion criteria were continuous medication use, neurological disease (stroke, spinal cord injury, cerebral palsy), mental retardation, serious emotional disorder, adjustment disorder, physical disability that would prevent safe and appropriate testing, anti-flu medication in the last week, and the presence of a hypertension, cardiac arrhythmia-conduction disorder, coronary artery disease, heart failure, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cardiovascular diseases, unstable angina, pulmonary embolism, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary infection, active infection and malignancy in both groups. Males, and females below 18 or over 23, without consent or pregnant, were also excluded(1). The Ethics Committee of Trakya University Medical Faculty approved the study (TÜTF-BAEK-2017/21), and all participants provided written informed consent.

Clinical Evaluation

After meeting the study criteria and agreeing to participate, individuals were evaluated three times, one week apart, following their written consent. During the first evaluation, the patients' age, height, body weight, and body mass index (BMI) were recorded.

Additionally, bioelectrical impedance analysis, skinfold thickness measurement, and a maximal bicycle ergometry test were performed. The second evaluation included a sit-and-reach test, elbow flexor and extensor muscle strength measurement using a hand-held dynamometer, a 6-minute walk test, and a respiratory function test. Finally, the third evaluation consisted of knee muscle strength and endurance evaluation, maximal inspiratory and expiratory pressure measurement, hand grip strength measurement, and an isokinetic test.

Evaluation of Generalized Joint Hypermobility

The Beighton score of all individuals was determined to confirm whether GJH was present. Brighton criteria with cut-off Beighton scoring $\geq 4/9$, are used to define GJH(3,10).

Beighton scoring was performed by evaluating nine joints and the following items (Figure 1):

I- Passive dorsiflexion of the fifth metacarpophalangeal joint to $\geq 90^\circ$ (Figure 1A)

II- Opposition of the thumb to the volar aspect of the ipsilateral forearm (Figure 1B)

III- Hyperextension of the elbow to $\geq 10^\circ$ (Figure 1C)

IV- Hyperextension of the knee to $\geq 10^\circ$ (Figure 1D)

V- Placement of hands flat on the floor without bending the knees (Figure 1E) (11).

All participants were evaluated by the same investigator (the first author).



Figure 1. Beighton scoring items; (A) Passive dorsiflexion of the fifth metacarpophalangeal joint to $\geq 90^\circ$, (B) Opposition of the thumb to the volar aspect of the ipsilateral forearm. (C) Hyperextension of the elbow to $\geq 10^\circ$. (D) Hyperextension of the knee to $\geq 10^\circ$. (E) Placement of hands flat on the floor without bending the knees

Determining Cardiorespiratory Fitness Level

All participants underwent a bicycle ergometry test, a 6-minute walk test, a respiratory function test, and respiratory muscle strength measurements.

The bicycle ergometry (Ergoline Ergoselect 200) test was applied in the WHO protocol, characterized by a workload starting with 25 W and increasing by 25 W every 2 minutes until reaching the maximum heart rate determined using the "220-age" formula. After

the cooling period, the heart rate continued to be recorded for 1 minute, and the difference between the heart rate at the end of the 1st minute and the maximum heart rate reached during the test was recorded as the heart rate recovery index (HRRI). HRRI below 12 beats/min is considered abnormal(7). Maximal oxygen uptake ($VO_2\max$), metabolic equivalent of task (MET), and maximum watt/kg (W/kg) values at the time he

completed or had to quit the bicycle ergometry test were recorded on a computer.

During the 6-minute walk test, which is another test applied to determine cardiac capacity, patients were asked to walk as briskly as possible for 6 minutes in a 30-meter corridor marked at 5-meter intervals. their 6-minute walking distance (6MWD) was recorded in meters.

To measure lung volumes, forced vital capacity (FVC) in liters and forced expiratory volume in the first second (FEV1) values were determined by applying a respiratory function test (PFT) with the MIR Spirobank II Model computerized respiratory function test device.

To measure the strength of respiratory muscles, we used a portable manometer from CareFusion MicroRPM brand to determine maximum inspiratory pressure (MIP) and maximum expiratory pressure (MEP) values in cmH_2O (8) . The measurements were repeated twice for both pulmonary function tests and respiratory muscle strength and the highest values were recorded.

Determining Body Composition

TANITA MC 780 multi-frequency segmental body composition analyzer was used to determine body composition. Body weight (kg), body mass index (kg/m^2), body fat percentage (%), total muscle mass (kg), trunk fat mass (kg), trunk muscle mass (kg), dominant leg fat mass (kg), and dominant leg muscle mass (kg) values were recorded(12). In addition to determining body composition with bioimpedance analysis, skinfold thickness measurements were made taken on the triceps, suprailiac, and thigh regions of participants using a caliper device (Baseline 12-1110)(13).

During flexibility assessment, a modified Baseline 12-1086 meter was used for a sit-and-reach test. During the test, each participant was asked to sit on the bench without wearing shoes and with their feet shoulder-width apart. They were then instructed to fully extend their knees and

place the soles of their feet on the bench. After that, they were asked to stretch their arms with their palms facing down and place their head between their arms. Finally, they were asked to lean their body forward and hold the maximum reaching position for one to two seconds. The furthest distance his fingers can reach has been determined. The test was repeated twice and the highest value was recorded (14,15).

Determining Muscle Strength

While the participants' hand grip, elbow flexion, and extension muscle strength were evaluated using the isometric method, isokinetic evaluations were used for knee flexion and extension muscle strength and lower extremity muscle endurance measurements. Measurements were made from the dominant upper and lower extremities.

To measure hand grip strength, participants were asked to adduct and neutrally rotate their shoulders, flex their elbows to 90° , bring their forearms and wrists to a neutral position, then grasp the Jamar dynamometer (Sammons Preston) with their hands and squeeze it as hard as possible. The best result was recorded after three repetitions(16).

To evaluate elbow flexion and extension muscle strength, participants were asked to flex their elbows to 90° in the supine position, with their shoulders in neutral, and a Lafayette brand hand-held dynamometer was placed just proximal to the styloid process. They were asked to bring their wrists to a neutral position for elbow flexion muscle strength measurement, wrist supination, and elbow extension muscle strength measurement. In the measurements, the "break test" technique, which is a method based on the practitioner gradually overcoming the strength of the person being tested, was applied. The higher value of two measurements made 1 minute apart was recorded(17-19).

Lower extremity muscle torque production was evaluated with an isokinetic testing device (CSMI Cybex HUMAC/NORM). Before each test, the isokinetic test device was

calibrated in accordance with the manufacturer's recommendations. Knee flexion and extension peak torque were measured at low (60°/sec) and high (240°/sec) angular speed. After warming up with a 10-minute bicycle ergometry exercise, knee flexion and extension repetitions were performed for these two angular velocities, first for practice purposes and then for measurement purposes. Measurements were performed in all participants at knee joint range of motion between 0-90 degrees. Additionally, knee flexor and extensor torque ratios were recorded as the hamstring/quadriceps (H/Q) ratio (20,21).

Analytic strategy

Statistical analyses were conducted using the SPSS 20.0 (License No: 10240642) package program. The results are presented as mean \pm standard deviation and number (%). The One-Sample Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the suitability of quantitative data to normal distribution. The Student's t-test and Mann-Whitney U test were used to compare differences between groups. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Demographic Characteristics

Complete data were obtained from 81 female students, 39 of whom had GJH and 42 did not. The median value of the Beighton score is 5 in the GJH group and 2 in the control group without GJH. No significant differences were found between the two groups in terms of age, height, body weight, or BMI. The characteristics of the participants are detailed in Table 1.

Cardiorespiratory Fitness

When the two groups were compared based on their cardiorespiratory fitness markers, we found that the group with GJH had significantly higher values for VO_2 max (23.6 vs. 21.8, $p=0.049$), MET (6.7 vs. 6.3, $p=0.049$), and W/kg (1.6 vs. 1.5, $p=0.035$) as

compared to the control group. However, when we compared the two groups in terms of 6MWD, HRRI, lung volumes (FVC and FEV1), and respiratory muscle forces (MIP and MEP), we found no significant difference between them as shown in Table 2.

In the group with GJH, the maximum heart rate value was not reached in any students in the bicycle ergometry test. The test could not be completed in 38 students due to muscle fatigue, and in 1 student due to both breathing difficulty and muscle fatigue. In the control group, 37 students could not complete the test due to muscle fatigue, 1 student could not complete the test due to respiratory difficulty and 3 students could not complete the test due to both respiratory difficulty and muscle fatigue. One student in this group reached the maximum targeted heart rate at the end of the test and completed the test.

Body Composition

No statistically significant difference was detected between the groups in terms of body fat percentage, total muscle mass, trunk fat and muscle mass, dominant leg fat and muscle mass, and triceps, suprailiac, and thigh skinfold thicknesses (Table 3).

Flexibility

Sit-and-reach test results were found to be significantly higher in the group with GJH than in the control group (23.3 vs. 18.7, $p=0.016$) (Table 3).

Muscle Strength

No statistically significant difference was detected between the two groups in terms of hand grip strength measured from the dominant extremities, elbow flexor and extensor isometric muscle strength, knee flexor, and extensor peak torque values at 60°/sec and 240°/sec angular speed, and H/Q ratios (Table 3).

Table 1. Comparison of demographic characteristics of females with GJH and controls

	GJH group (n=39) Mean (SD) (min-max)	Control group (n=42) Mean (SD) (min-max)	p
Age, year	20.5 (1.1) (19-23)	20.6 (1.2) (18-23)	0.817
Height, m	163.9 (6.6) (148-178)	163.5 (4.6) (156-175)	0.756
Weight, kg	55.6 (10.4) (36.2-81.6)	57.4 (9.5) (42.7-88.9)	0.416
BMI, kg/m²	20.6 (3) (15.3-27.9)	21.5 (3.1) (16.5-29.7)	0.182

GJH; generalized joint hypermobility, BMI; body mass index, SD; standart deviation

Table 2. Comparison of cardiorespiratory fitness, respiratory function, and respiratory muscle strength parameters of groups

	GJH group (n=39) Mean (SD) (min-max)	Control group (n=42) Mean (SD) (min-max)	p*
VO₂max (mL/kg/min)	23.6 (3.5) (17.1-33.7)	21.8 (4) (9.7-34.4)	0.049
MET	6.7 (1) (4.9-9.6)	6.3 (1.2) (2.8-9.8)	0.049
W/kg	1.6 (0.3) (1.1-2.4)	1.5 (0.3) (0.5-2.5)	0.035
6MW (m)	583.4 (53.1) (464-725)	567.2 (57.8) (420-690)	0.172
HRRI (beat/min)	26.4 (9.8) (9-50)	26.1 (7.9) (11-50)	0.973
FVC (L)	3.4 (0.6) (1.9-5.0)	3.2 (0.5) (1.7-4.0)	0.195
FEV1(L)	2.9 (0.5) (1.6-4.0)	2.8 (0.4) (1.6-3.6)	0.326
MIP (cmH₂O)	61.2 (19.2) (35-119)	61.2 (21.8) (33-129)	0.210
MEP (cmH₂O)	74.1 (19.4) (52-165)	83.4 (30.4) (51-179)	0.751

GJH; generalized joint hypermobility, SD; standard deviation, MET; the metabolic equivalent of task, 6MW; six-minute walking test, HRRI; heart rate recovery indexes, FVC; forced vital capacity, FEV1; forced expiratory volume in one second, MIP; Maximum inspiratory pressure, MEP; Maximum expiratory pressure

Table 3. Comparison of body composition, flexibility, and muscle strength parameters of groups

	GJH group (n=39) Mean (SD)	Control group (n=42) Mean (SD)	p*
Body fat percentage (%)	22.3 (6.9)	23.4 (6.3)	0.427
Total muscle mass (kg)	40.5 (4.8)	41.3 (4.1)	0.405
Trunk fat mass (kg)	5.5 (3.6)	6 (3.3)	0.365
Trunk muscle mass (kg)	22.9 (4)	23.8 (2.4)	0.365
Dominant leg fat mass (kg)	3.1 (1)	3.3 (1)	0.432
Dominant leg muscle mass (kg)	6.9 (0.8)	7 (0.7)	0.580
Skin fold thicknesses (mm)			
Triceps	21.8 (8.7)	23.7 (7)	0.080
Suprailiac	18 (5.9)	19.6 (5.5)	0.155
Thigh	32.9 (7.8)	35.1 (7.7)	0.150
Sit and reach test (cm)	23.3 (7.7)	18.7 (7.8)	0.016
Hand grip strength (kg)	25.8 (4.9)	27.3 (4.4)	0.194
Elbow flexion muscle strength (kg)	14.4 (2.6)	14.6 (3.2)	0.647
Elbow extension muscle strength (kg)	9.8 (2.0)	10.5 (1.8)	0.075
Low (60°/sec) angular speed			
Knee flexion peak torque (Nm)	116.9 (25.1)	114.4 (29.5)	0.435
Knee extension peak torque (Nm)	73.5 (14.5)	75.4 (15.6)	0.072
H/Q ratio	63.8 (10.5)	67.8 (13.6)	0.212
High (240°/sec) angular speed			
Knee flexion peak torque (Nm)	49.2 (18.9)	48.8 (12.3)	0.487
Knee extension peak torque (Nm)	43.7 (13.9)	44.6 (11.1)	0.267
H/Q ratio	100 (14.7)	92.8 (16.2)	0.710

H/Q: hamstring/quadriceps, Nm; Newton-metre

4. Discussion

In this cross-sectional study, we compared cardiorespiratory fitness, respiratory function tests, body composition, flexibility, muscle strength, and endurance scores between female students with asymptomatic GJH and non-GJH controls. To the best of our knowledge, the current study is the first to report that females with asymptomatic GJH have similar or even higher levels of physical fitness capacity as those without GJH. However, there were no significant differences in respiratory function tests, body composition, muscle strength, and endurance scores between the two groups.

Although joint hypermobility is a very common condition in society, it is often overlooked. This physical feature, the underlying mechanism of which has not yet been explained, holds various mysteries in terms of its effect on people. While it may

predispose individuals to important musculoskeletal system problems such as pain and fatigue, the fact that flexibility is one of the health-related physical fitness parameters raises the question of whether hypermobility is an advantage or a disadvantage for individuals.

Cardiorespiratory Fitness

In terms of cardiorespiratory fitness markers, females with GJH had higher VO₂max, MET, and W/kg values compared to those without GJH. This may be related to arterial compliance, which refers to the ability of arteries to expand and contract in response to cardiac activity (contraction and relaxation), stabilizing blood pressure and flow(22). Structurally, the smooth muscles in the arteries and the elastic properties of the connective tissue, which is also the basis of

joint hypermobility, also determine arterial compliance(23). The literature has shown that there is a positive correlation between GJH and arterial compliance(24,25). Additionally, studies have suggested that tenascin X deficiency, which is believed to play a role in the development of GJH, could have beneficial effects on cardiovascular health. It has also been proposed that individuals with low levels of Tenascin-X may not develop abnormal arterial stiffness(26). Binder et al.(27), stated that there was an inverse relationship between arterial stiffness and cardiorespiratory fitness in male individuals without known cardiovascular disease. Boreham et al.(28), conducted a study to investigate the relationship between arterial stiffness and cardiorespiratory fitness. They similarly found an inverse and significant relationship between VO₂max level and arterial stiffness, suggesting that a higher VO₂max level is associated with lower arterial stiffness. This relationship was found to be independent of lifestyle changes, body fatness, and physical activity level. In the present study, although the values obtained for VO₂max, MET, and W/kg differed between the two groups, the 6MWD value - another indicator of cardiorespiratory fitness - was noted to be similar. This finding suggests that GJH does not have a negative impact on cardiorespiratory capacity. However, we believe that studies with larger populations are needed to determine whether it is associated with higher cardiorespiratory capacity.

As a result of the evaluation in terms of respiratory functions in our study, lung volumes, and respiratory muscle strength values were found to be similar between the groups. However, in a previous study on this subject, it was stated that GJH was associated with lower 6MWD, lung volume (FEV1 and FVC) and MEP. It is thought that the fact that a significant portion of the individuals included in this study, conducted during the Coronavirus-19 (COVID-19) pandemic, were infected with COVID-19 before the study may have an impact on the results(29). In the current study, HRRI, an indicator of cardiac autonomic activity, was found to be similar between the groups. When the literature is examined, it can be seen that there are many

studies and even large-scale reviews published on this subject showing that Ehlers-Danlos Syndrome and hypermobility spectrum diseases are associated with dysautonomia(30,31). However, it should not be overlooked that the participants in these studies were symptomatic individuals with GJH.

Body Composition

The current study found similar body composition and skinfold thickness across all regions. There have been a few studies in the literature that examined the impact of joint hypermobility on body composition(32,33). Among these studies, a positive correlation was found between GJH and BMI in children and teenagers with GJH. However, Ewertowska et al.(34) evaluated the body composition of young adult individuals with GJH and found no significant difference between those with and without GJH in terms of BMI, fat percentage, and fat-free mass, which is similar to the results of our study. In addition to the previously mentioned research, the current study evaluated regional body compositions, trunk, dominant lower extremity muscle, and fat mass, which were found to be similar between the groups.

Flexibility

In the present study, the sit-and-reach test was used to assess hamstring and lumbar flexibility, key components of health-related physical fitness parameters, and it was found that females with GJH had higher levels of flexibility compared to controls. This is an expected result since joint hypermobility is a condition characterized by excessive flexibility in the joint capsule and ligaments. On the other hand, Ewertowska et al.(34) stated that there was no difference between college-aged young women and men with and without GJH in terms of pelvic-hip complex flexibility. The differences in evaluation methods used for measuring flexibility in studies may have caused variations in results.

Muscle strength

Based on the idea that hypermobile individuals are at a higher risk of upper or lower extremity injuries probably related to strength during sporting activities, there have been many studies evaluating their muscle strength(34-37). The results of these studies differ from one another. According to the authors, factors such as the age, gender, and symptoms of the participants, the method of force measurement used, and whether the measurements were taken on the dominant extremity can influence the variability in results(34,38).

In the current study, no significant difference was found between the two groups in terms of the hand grip, elbow flexion and extension isometric muscle forces, and knee flexion and extension isokinetic peak torque values evaluated at both low (60°/sec) and high (240°/sec) angular speed. Massy-Westropp et al.(35,39) conducted two studies that yielded results parallel to ours, indicating no relationship between hand grip and pinch grip strength and GJH. Similarly, as a result of studies comparing young individuals with and without GJH in terms of elbow and knee isometric strength(29,37,40), knee flexion and extension isometric and isokinetic strength in dominant and non-dominant extremities(34), GJH in female individuals was reported to be unrelated to muscle strength. On the other hand, males with GJH were found to have significantly lower elbow and knee isometric extension muscle strength in their dominant extremities(37), as well as lower isokinetic knee flexion and extension muscle strength in their non-dominant extremities at high angular speed (180°/sec), compared to non-GJH males (34). In a study by Juul-Kristensen et al.(36), it was found that individuals with GJH had lower knee flexion and extension isokinetic muscle strength values compared to those without GJH. The study evaluated male and female participants together, with an average age of 40.3 years, which was higher than the age range of our study. Additionally, half of the participants in the mentioned study had complained of knee pain in the last week, which may have influenced the results. Muscle strength in individuals with joint hypermobility syndrome, generally known as

the pain-characterized form of EHM, was stated lower than in the control group, expressing that pain-related inactivity had an impact on this result(21).

The current study evaluated the balance between knee flexors and extensors, which is critical for knee stability, in asymptomatic female individuals with and without GJH. The H/Q ratio parameter was utilized in the isokinetic test to assess the balance, and there was no significant difference observed between the two groups. Previous research has shown that the agonist/antagonist ratio in hypermobility is influenced by limb dominance and pain presence. In a study conducted by Ewertowska et al.(34), it was found that females with GJH showed a similar H/Q ratio to non-GJH females at both low and high angular velocities under isokinetic conditions in the dominant extremity, as was observed in the current study. However, in the non-dominant extremity, females with GJH were found to have a higher H/Q ratio at high angular speed. In another study conducted by Şahin et al.(21), it was found that individuals with joint hypermobility syndrome had a statistically different H/Q ratio in their dominant and non-dominant extremities when performing isokinetic exercises. The study also revealed that the H/Q ratio in the dominant extremity was higher than the control group's at high angular velocities. Jensen et al.(40) evaluated the H/Q ratio under isometric conditions and stated that there was no difference between individuals with and without GJH. They also examined agonist and antagonist activation values and coactivation rates during knee extension and flexion of the participants using superficial electromyography in their study. As a result of the measurements, it was stated that the agonist activation of the hamstring muscle during isometric knee flexion was decreased and the coactivation rate was higher in individuals with GJH. This situation has been explained by the need to stabilize the hypermobile knee in the anteroposterior direction, and it has been suggested that the high coactivation rate is due to decreased activation of the agonist's muscle, not increased activation of the antagonist's

muscle. However, no difference has been reported in the rate of coactivation during knee extension.

Limitation

Nevertheless, this study has some limitations. First, the current research focused on individuals with asymptomatic GJH in order to minimize the potential impact of pain and reduced activity level on key physical fitness parameters such as muscle strength and cardiorespiratory function. Second, while some studies have assessed individual components of physical fitness in GJH, ours is the first to evaluate them in combination. We also assessed muscle strength in multiple muscle groups in both the upper and lower extremities. Third, this study, which used convenience sampling of young females from a local university, may not be representative of the entire young female population. Conducting larger-scale studies across different age groups and including male

hypermobile individuals will help to expand our understanding of this subject.

5. Conclusion

Females with GJH exhibit similar or even higher levels of health-related fitness parameters such as VO₂max, MET and W/kg, and flexibility, compared to females without GJH. This implies that they are not at a disadvantage in terms of fitness levels. However, it is important to note that their loose capsules and ligaments make them more vulnerable to trauma and degeneration, which can lead to musculoskeletal problems. Therefore, in clinical practice, individuals diagnosed with GJH should be informed about its advantages and disadvantages, and evaluated for any related conditions. Despite their superior performance in tests, females with GJH should take necessary precautions to avoid injuries and maintain their physical wellbeing

REFERENCES

1. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 ;175(1):148-157.
2. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, MacGregor AJ. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2640-4.
3. Tuna F, Doğanlar ZB, Özdemir H, Demirbag Kabayel D, Doğanlar O. Ehlers-Danlos syndrome-related genes and serum strontium, zinc, and lithium levels in generalized joint hypermobility: a case-control study. *Connect Tissue Res.* 2021 ;62(2):215-225.
4. TUNA F. Prevalence of joint hypermobility, hypermobility spectrum disorder and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in a university population: an observational study. *Eur Res J.* March 2020;6(2):120-129.
5. Can S, Tuna F. The impact of generalized joint hypermobility on eating behavior of students: A case-control study. *J Am Coll Health.* 2022 14:1-6.
6. Toriola, O. M., & Monyeki, M. A. Health-related fitness, body composition and physical activity status among adolescent learners: the PAHL study: health and fitness. *African Journal for Physical Health Education, Recreation and Dance,* 2012;18, 795-811.
7. Oren, H., & Aytémir, K. . Heart rate recovery: clinical application and methods (Kalp Hızı Toparlanma İndeksi: Klinik Kullanım ve Yöntemler). *Turk J Arrhythm Pacing Electrophysiol,* 2008;6, 141-150.
8. Dimitriadis Z, Kapreli E, Konstantinidou I, Oldham J, Strimpakos N. Test/retest reliability of maximum mouth pressure measurements with the MicroRPM in healthy volunteers. *Respir Care.* 2011 Jun;56(6):776-82.
9. Juul-Kristensen B, Røgind H, Jensen DV, Remvig L. Inter-examiner reproducibility of tests and criteria for generalized joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007 ;46(12):1835-41.
10. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000 ;27(7):1777-9.
11. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African

- population. *Ann Rheum Dis.* 1973 ;32(5):413-8.
12. Dittmar M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol.* 2003 ;122(4):361-70.
 13. Mueller WH, Malina RM. Relative reliability of circumferences and skinfolds as measures of body fat distribution. *Am J Phys Anthropol.* 1987 ;72(4):437-9.
 14. Szulc P, Bartkowiak P, Boch-Kmiecik J, Lewandowski J, Owczarkowska E. The eurofit sit and reach suppleness test competence of ballet school students. *Trends in sport sciences.* 2013; 2(20); 101-106.
 15. Cuberek R, Machová I, Lipenská M. Reliability of V sit-and-reach test used for flexibility self-assessment in females. *Acta Gymnica.* 2013;43(1):35-39.
 16. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *The Journal of hand surgery.* 1984;9(2):222-226.
 17. Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. *PM&R.* 2011;3(5):472-479.
 18. Andrews AW, Thomas MW, Bohannon RW. Normative values for isometric muscle force measurements obtained with hand-held dynamometers. *Physical therapy.* 1996;76(3):248-259.
 19. Bohannon RW. Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1997;78(1):26-32.
 20. Kannus P. Isokinetic evaluation of muscular performance. *International journal of sports medicine.* 1994;15(S 1):S11-S18.
 21. Sahin N, Baskent A, Ugurlu H, Berker E. Isokinetic evaluation of knee extensor/flexor muscle strength in patients with hypermobility syndrome. *Rheumatology international.* 2008;28:643-648.
 22. Hayashi K, Miyachi M, Seno N, et al. Variations in carotid arterial compliance during the menstrual cycle in young women. *Experimental physiology.* 2006;91(2):465-472.
 23. Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, et al. Poor trunk flexibility is associated with arterial stiffening. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2009;
 24. Yazici M, Ataoglu S, Makarc S, et al. The relationship between echocardiographic features of mitral valve and elastic properties of aortic wall and Beighton hypermobility score in patients with mitral valve prolapse. *Japanese Heart Journal.* 2004;45(3):447-460.
 25. Handler CE, Child A, Light N, Dorrance DE. Mitral valve prolapse, aortic compliance, and skin collagen in joint hypermobility syndrome. *Heart.* 1985;54(5):501-508.
 26. Petersen JW, Douglas JY. Tenascin-X, collagen, and Ehlers–Danlos syndrome: Tenascin-X gene defects can protect against adverse cardiovascular events. *Medical hypotheses.* 2013;81(3):443-447.
 27. Binder J, Bailey KR, Seward JB, et al. Aortic augmentation index is inversely associated with cardiorespiratory fitness in men without known coronary heart disease. *American journal of hypertension.* 2006;19(10):1019-1024.
 28. Boreham CA, Ferreira I, Twisk JW, Gallagher AM, Savage MJ, Murray LJ. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Hypertension.* 2004;44(5):721-726.
 29. Varol BK, ŞIRAYDER U, Sandal M, Tuncer D. The effect of generalized joint hypermobility on functional capacity, pulmonary function, respiratory muscle strength, and chest expansion in healthy young adults. *Journal of Health Sciences and Medicine.* 6(2):300-306.
 30. Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, Stiles L, Pocinki A, Rowe P. Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers–Danlos syndrome—hypermobile type. *Wiley Online Library;* 2017:168-174.
 31. Roma M, Marden CL, De Wandele I, Francomano CA, Rowe PC. Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers-Danlos syndrome. *Autonomic Neuroscience.* 2018;215:89-96.
 32. Clinch J, Deere K, John T, Clarke E. Epidemiology of generalised joint laxity in 14 year old children from the UK: a population-based evaluation. *Pediatric Rheumatology.* 2012;10(1):1-1.
 33. Engelbert RH, van Bergen M, Henneken T, Helder PJ, Takken T. Exercise tolerance in children and adolescents with musculoskeletal pain in joint hypermobility and joint hypomobility syndrome. *Pediatrics.* 2006;118(3):e690-e696.
 34. Ewertowska P, Trzaskoma Z, Sitarski D, Gromuł B, Haponiuk I, Czaprowski D.

- Muscle strength, muscle power and body composition in college-aged young women and men with Generalized Joint Hypermobility. *Plos one*. 2020;15(7):e0236266.
35. Massy-Westropp N, Toubia C. Hypermobility as measured by the Beighton hypermobility test is not predictive of hand grip strength in young adults. *Journal of Musculoskeletal Research*. 2013;16(01):1350006.
 36. Juul-Kristensen B, Hansen H, Simonsen EB, et al. Knee function in 10-year-old children and adults with Generalised Joint Hypermobility. *The Knee*. 2012;19(6):773-778.
 37. Jindal P, Narayan A, Ganesan S, MacDermid JC. Muscle strength differences in healthy young adults with and without generalized joint hypermobility: a cross-sectional study. *BMC sports science, medicine and rehabilitation*. 2016;8(1):1-9.
 38. Scheper M, Engelbert R, Rameckers E, Verbunt J, Remvig L, Juul-Kristensen B. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment. *BioMed research international*. 2013;2013
 39. Massy-Westropp C, Massy-Westropp N, Wechalekar H. Normative Values for Pinch Strength—Relationship With Joint Hypermobility as Measured With the Beighton Criteria. *Journal of Hand Surgery Global Online*. 2023;5(3):272-276.
 40. Jensen BR, Olesen AT, Pedersen MT, et al. Effect of generalized joint hypermobility on knee function and muscle activation in children and adults. *Muscle & nerve*. 2013;48(5):762-769.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Trakya University Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 03/27, Date: 15.02.2017)

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: HÖ, FT, DDK .Design: HÖ, FT, DDK . Data Collection or Processing: HÖ, FT, DDK. Analysis or Interpretation: HÖ, FT, DDK. Literature Search: HÖ, FT, DDK. Writing: HÖ, FT, DDK .

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This research was supported by the Scientific Research Committee of the Trakya University Research Project Foundation (Project Number TÜBAP-2017/118), Edirne/Türkiye.

Case Report / Olgu Sunumu

From The Perspective of The Core Competency of Community Orientation in Family
Medicine: Two Cases of Gilbert Syndrome in The Same Family

Aile Hekimliğinde Toplum Odaklılık Temel Yetkinliği Perspektifinden: Aynı Ailede İki Gilbert Sendromu
Vakası

Hacı Ahmet Aydemir

Dr. Filiz Dolunay Family Health Center, Erzurum, Türkiye

Abstract: Jaundice, which reflects increased levels of bilirubin in the blood, is one of the most important symptoms of liver disease and hemolytic disorders. Bilirubin levels can also be elevated in inherited disorders of bilirubin metabolism. Gilbert's syndrome is one of the most common of these inherited disorders. It is inherited as an autosomal dominant trait. It is also known as benign hyperbilirubinemia, in which indirect bilirubin shows a moderate course. These patients do not have associated liver disease. In this case report, two cases of Gilbert's syndrome in two siblings in one family, followed up in a family medicine unit, are presented and discussed from the perspective of community orientation, which is one of the core competencies of family medicine.

Keywords: Community orientation, Gilbert's syndrome, family practice, core competence

Özet: Kandaki bilirubin seviyesinin artışını yansıtan sarılık, karaciğer hastalıkları ve hemolitik bozuklukların en önemli belirtilerinden biridir. Bilirubin seviyeleri, bilirubin metabolizmasının kalıtsal bozukluklarında da yükselebilir. Gilbert sendromu bu kalıtsal bozuklukların en yaygın olanlarından biridir. Otozomal dominant bir kalıtım gösterir. İndirekt bilirubinin ılımlı bir seyir gösterdiği iyi huylu hiperbilirubinemi olarak da bilinir. Bu hastalarda eşlik eden karaciğer hastalığı yoktur. Bu olgu sunumunda, bir aile hekimliği biriminde takip edilen, bir ailede iki kardeşle Gilbert sendromu saptanan iki olgu sunulmuş ve aile hekimliğinin temel yetkinliklerinden biri olan toplum odaklılık perspektifinden tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Toplum odaklılık, Gilbert sendromu, aile hekimliği, temel yetkinlik

ORCID ID of the author: HAA. [0000-0001-9656-5089](https://orcid.org/0000-0001-9656-5089)

Received 14.12.2023

Accepted 06.02.2024

Online published 13.02.2024

Correspondence: Hacı Ahmet AYDEMİR - Dr. Filiz Dolunay Family Health Center, Erzurum, Türkiye

e-mail: ahmetaydemir29@gmail.com

1. Introduction

Bilirubin is the end product of heme metabolism(1). Initially, elevated bilirubin was considered as a sign of liver disease. However, moderate elevation of bilirubin has been shown to be a protective mechanism in diseases caused by oxidative stress, particularly in atherosclerotic conditions(1). This protective function appears to be related to the protective effect of bilirubin on the vascular endothelium. High levels of bilirubin are known to reduce levels of advanced glycation end products, which are responsible for endothelial dysfunction(2).

Gilbert's syndrome is a benign condition of mild indirect bilirubin elevation in the absence of underlying hepatic and hemolytic disease, affecting approximately 10% of the world's population(3). It is caused by a congenital mutation in the enzyme uridine diphosphate (UDP) glucuronyl transferase, which is primarily involved in bilirubin metabolism(3). Due to the known antioxidant and hormone-like effects of bilirubin, people with Gilbert's syndrome have a natural resistance to cardiovascular disease, some cancers, autoimmune and neurodegenerative diseases. Diagnosis is made by excluding the presence of underlying liver disease or hemolysis. Evidence of a UDP-glucuronyl transferase polymorphism is not required for diagnosis, and the moderate elevation of bilirubin in Gilbert's syndrome does not require treatment(3).

Primary care is important because it is the patient's first point of contact(4). The financial burden of health care costs has increased the role of primary care in health care delivery, and primary care is central to the organization of health care services(5). It is known that in countries where primary care is strong, society's health problems are solved more quickly and easily, and inequalities in health care are kept to a lower level(6). With strong primary care, referral rates decrease and patients are more satisfied with the resolution of their health problems(7). In addition, hospitalization rates and all-cause mortality rates decrease because of the central position of the health system(8, 9). In view of this, it is important that physicians responsible for the management of primary care are trained to

have the competence to undertake this important task. The implementation of the discipline of family medicine in a more qualified manner is achieved through the assimilation of the core competencies of this discipline and its implementation in the field under the guidance of these competencies. The discipline of family medicine has a total of six core competencies and twelve basic characteristics based on these competencies(10). Primary care management is one of these core competencies. This core competency places an important obligation on the family doctor to provide effective and appropriate health care.

2. Cases

Case 1

A 10-year-old girl was brought to our Family Health Center outpatient clinic by her mother with the complaint of periodic jaundice of the skin and sclera. She had no history of any disease. She was fully immunized and had no history of atopy. Arterial blood pressure: 90/60 mm/Hg, pulse: 82 beats/min, temperature: 36.2°C and oxygen saturation: 99%. Height: 143 cm (50-75 percentile), and weight: 26 kg (3-10 percentile). There was no hepatosplenomegaly on physical examination. Traube was open. Other systemic examinations were normal. The results of hemogram and biochemical tests are shown in Table 1.

At the examination of the patient approximately 2 weeks later, jaundice was not observed in the sclera and skin and the complaints at the first presentation had improved. No laboratory tests were performed at the next admission.

Case 2

An 18-year-old male patient presented with complaints of increasing weakness and fatigue over the past month and periodic jaundice of the skin and sclera. There was no history of any chronic diseases. There was no history of atopy in the patient whose immunizations were complete. Arterial blood pressure was 110/70 mm/hg, pulse rate was 71 beats/min, temperature was 36.6°C and oxygen

saturation was 98%. Height: 173 cm (25-50 percentile), weight: 54 kg (<3 percentile). There was no hepatosplenomegaly on physical examination. Traube was open. Other system examinations were normal. The blood test results were given in Table 2.

The family history of both patients showed that they belonged to the same family and that

the father had migraine. There was nothing else unusual in the family history.

At the examination of the patient approximately 3 weeks later, jaundice was not seen in the sclera and skin and the complaints at the first presentation had almost completely resolved.. No laboratory tests were performed at the next admission.

Table 1. The results of the blood test analyses of Case 1.

Test Name	Result	Unit	Unit Reference Range	Test Name	Result	Unit	Unit Reference Range
WBC	5.95	10 ³ /μl	4.39 - 11.59	ALT	19	U/L	10 - 49
RBC	4.88	10 ⁶ /μl	4.14 - 5.37	AST	26	U/L	0 - 34
PLT	296	10 ³ /μL	152 - 383	Albumin	45	g/L	32 - 53
HGB	14.1	g/dL	12.2 - 15.9	ALP	279.8	U/L	46 - 116
HCT	40.3	%	36.4 - 47.2	T. BIL	2.05	mg/dL	0.3 - 1.2
MCV	82.6	fL	77.2 - 95.7	D. BIL	0.44	mg/dL	0 - 0.5
NE#	2.47	10 ³ /μL	2.04 - 7.54	I. BIL	1.61	mg/dL	0.3-1.0
LY#	2.95	10 ³ /μL	1.21 - 3.77	GGT	2	U/L	0 - 38
MO#	0.34	10 ³ /μL	0.26 - 0.94	HBs Ag	0.22	S/CO	EG<1.00-GRZ >=1.00
EO#	0.14	10 ³ /μL	0.02 - 0.5	Anti HCV	0.10	S/CO	<1
BA#	0.05	10 ³ /μL	0.01 - 0.07	Anti-HAV IgM	0.10	S/CO	>0.8
				Anti-HBc IgM	0.14		>0.8
				Anti-HBc IgG	0.08		0.79 - 1

WBC: White Blood Cell; NE: Neutrophil; LY: Lymphocyte; MO: Monocyte; EO: Eosinophil; BA: Basophil; RBC: Red Blood Cell; HGB: Hemoglobin; PLT: Platelet; HCT: Hematocrit; MCV: Mean corpuscular volume; MCHC: Mean cell hemoglobine concentration; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; BUN; Blood urea nitrogen; GGT: Gamma-glutamyltransferase; TBIL: Total bilirubin; DBIL: Direct bilirubin; HBs Ag: Hepatitis B surface antigen; Anti HCV: Hepatitis C virus Antibodies; Anti-HAV IgM: Hepatitis A virus immunoglobulin M Antibodies; Anti-HBc IgM: Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen; Anti-HBc IgG: Immunoglobulin G antibody to hepatitis B core antigen; I.BIL: Indirect Bilirubin)

Table 2. The results of the blood test analyses of Case 2.

Test Name	Result	Unit	Unit Reference Range	Test Name	Result	Unit	Unit Reference Range
WBC	7.49	10 ³ /μL	4.39 - 11.59	ALT	15	U/L	10 - 49
RBC	5.43	10 ⁶ /μl	4.14 - 5.37	AST	13	U/L	0 - 34
PLT	263	10 ³ /μL	152 - 383	GGT	7	U/L	0 - 38
NE#	3.32	10 ³ /μL	2.04 - 7.54	ALP	73.7	U/L	46 - 116
MO#	0.49	10 ³ /μL	0.26 - 0.94	T. BIL	1.47	mg/dL	0.3 - 1.2
MCV	89.0	fL	77.2 - 95.7	D. BIL	0.55	mg/dL	0 - 0.5
LY#	3.37	10 ³ /μL	1.21 - 3.77	I. BIL	0.92	mg/dL	0.3-1.0
HGB	16.5	g/dL	12.2 - 15.9	Albumin	45	g/L	32 - 53
HCT	48.3	%	36.4 - 47.2	HBs Ag	0.34	S/CO	EG<1.00-GRZ >=1.00
EO#	0.25	10 ³ /μL	0.02 - 0.5	Anti-HBc IgM	0.11		>0.8
BA#	0.06	10 ³ /μL	0.01 - 0.07	Anti-HBc IgG	0.06		0.79 - 1
				Anti HCV	0.06	S/CO	<1

WBC: White Blood Cell; NE: Neutrophil; LY: Lymphocyte; MO: Monocyte; EO: Eosinophil; BA: Basophil; RBC: Red Blood Cell; HGB: Hemoglobin; PLT: Platelet; HCT: Hematocrit; MCV: Mean corpuscular volume; MCHC: Mean cell hemoglobin concentration; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; BUN: Blood urea nitrogen; GGT: Gamma-glutamyltransferase; TBIL: Total bilirubin; DBIL: Direct bilirubin; HBs Ag: Hepatitis B surface antigen; Anti HCV: Hepatitis C virus Antibodies; Anti-HAV IgM: Hepatitis A virus immunoglobulin M Antibodies; Anti-HBc IgM: Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen; Anti-HBc IgG: Immunoglobulin G antibody to hepatitis B core antigen; I.BIL: Indirect Bilirubin)

3. Discussion

As the first point of contact for the patient, the family physician has to consider the profit and loss of the patient's health and the healthcare system. Therefore, the family physician is the first and most important point of contact both in the provision of health care and in the cost-effective management of healthcare services.

In line with the core competence of being community oriented, the family doctor adopts the basic principle of providing an effective and appropriate health service. The main aim is to prevent the conflict that can arise between the concerns, wishes and needs of the patient who comes to him and the needs and wishes of the whole health system and, therefore, of society. At this point, the family doctor can solve the problem as a first step with the confidence he/she has in the patient. In cases where it is necessary to turn to a secondary or tertiary health institution, he/she can provide a more effective health service by taking on the role of patient advocate. Therefore, family medicine plays a very important role in the referral to health centers after the first point of contact.

Failure to address the patient's concerns, failure to demonstrate correct management in the treatment and/or follow-up process of the disease may result in referral to higher level or outpatient application. This can lead to a cumulative burden on the healthcare system and a general impact on society in terms of healthcare utilization. Taking all this into account, the core competence of primary care management becomes very important. And to put this principle into practice, in addition to

the clinical skills, knowledge and experience of the doctor, managerial skills in process management are also important.

The two cases mentioned in this article were from the same family, and the 18-year-old male patient was identified by history taking. History taking is of great importance in family medicine as in all other specialties. The history revealed that the jaundice occurred during periods of intense stress, insomnia and starvation, and then remitted. In accordance with the principle of primary care management of the discipline of family medicine, Gilbert's syndrome was diagnosed in patients with indirect hyperbilirubinemia without evidence of liver disease or hemolysis. Patients' concerns were allayed, they were told that they did not need to be referred to higher level hospitals, and they were given detailed information about the condition. In this way, the effective management of primary care and the effective use of its facilities solved a problem that is common in society but can cause anxiety for both patients and doctors.

4. Conclusion

In our country, the process of organizing primary health care is not yet complete. The main role in the completion of this process is played by family doctors. More effective use of primary health care can provide more qualified health care with a higher satisfaction rate in solving patients' health problems. In this way, a contribution can be made to the process of organizing primary health care services.

REFERENCES

1. Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The Protective Role of Heme Oxygenase-1 in Atherosclerotic Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(15).
2. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Current diabetes reports*. 2004;4(1):31-6.
3. Vitek L, Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *Journal of hepatology*. 2023.
4. Li X, Zhang L, Li Z, Tang W. Patient Choice and Willingness Toward Gatekeepers as First-Contact Medical Institutions in Chinese Tiered Healthcare Delivery System: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in public health*. 2021;9:665282.
5. Nelligan I, Montacute T, Browne MA, Lin S. Impact of a Family Medicine Minor Procedure Service on Cost of Care for a Health Plan. *Family medicine*. 2020;52(6):417-21.
6. Fiscella K, Sanders MR. Racial and Ethnic Disparities in the Quality of Health Care. *Annual review of public health*. 2016;37:375-94.
7. Forrest CB, Starfield B. Entry into primary care and continuity: the effects of access. *American journal of public health*. 1998;88(9):1330-6.
8. Beasley JW, Starfield B, van Weel C, Rosser WW, Haq CL. Global health and primary care research. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2007;20(6):518-26.
9. Schäfer WL, Boerma WG, Kringos DS, De Maeseneer J, Greß S, Heinemann S, et al. QUALICOPC, a multi-country study evaluating quality, costs and equity in primary care. *BMC family practice*. 2011;12:1-9.
10. Europe W. The European definition of general practice/family medicine. Barcelona: WONCA Europe. 2002.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: HAA Concept: HAA Design: HAA. Data Collection or Processing: HAA Analysis or Interpretation: HAA. Literature Search: HAA. Writing: HAA.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support

Case Report / Olgu Sunumu

Serebral Palsili Yetişkin Hastalara Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Yaklaşım: 4 Olgu ile Birlikte

The Approach to Adult Patients with Cerebral Palsy in The Chest Diseases Clinic: with 4 Cases

¹Nergiz Ayan, ¹Sibel Naycı, ²Şükrü Hakan Kaleağası, ¹Eylem Sercan Özgür

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet: Serebral palsy günümüzde iyileşen bakım olanaklarıyla birlikte yetişkin yaşlarda karşımıza çıkabilmektedir. Bunun sonucu olarak göğüs hastalıkları kliniğinde daha sık olarak serebral palsili yetişkin hasta takibi yapılmaktadır. Solunum sistemi hastalıkları hastane yatışı ve mortaliteyi etkileyen önemli bir unsurdur. Bu duruma hazırlayıcı risk faktörlerinin tanımlanması ve yönetimi, serebral palsili yetişkin bireylerin takip ve tedavilerinin etkin yapılabilmesi bakımından önemlidir. Göğüs hastalıkları pratiğinde serebral palsili yetişkin hastalar özellikle aspirasyon açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Meydana gelen solunum sistemi hastalıklarının tedavisinin yanı sıra önlenmesine yönelik planlamalar da her hasta özelinde yapılmalıdır. Bu olgu serisinde solunum sistemi hastalıklarına yol açan risk faktörleri ve yönetimi 4 olguyla birlikte gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aspirasyon, Disfaji, Gastroözofageal reflü, Serebral palsy, Solunum yetmezliği

Abstract: Nowadays, cerebral palsy can be seen in adults with improved care facilities. As a result, adult patients with cerebral palsy are more frequently followed up in the pulmonology clinic. Respiratory diseases are an important factor affecting hospitalization and mortality. Identification and management of predisposing risk factors is important for effective follow-up and treatment of adults with cerebral palsy. In pulmonology practice, adult patients with cerebral palsy should be carefully evaluated especially in terms of aspiration. In addition to the treatment of respiratory system diseases that occur, plans for prevention should be made specifically for each patient. In this case series, risk factors which leading to respiratory system diseases and their management are reviewed with 4 cases.

Keywords: Aspiration, Cerebral palsy, Dysphagia, Gastroesophageal reflux, Respiratory failure

ORCID ID of the author: NA. [0000-0002-7202-8841](https://orcid.org/0000-0002-7202-8841), SN. [0000-0002-8415-5717](https://orcid.org/0000-0002-8415-5717),
ŞHK. [0000-0003-2709-3051](https://orcid.org/0000-0003-2709-3051), ESÖ. [0000-0003-4459-232X](https://orcid.org/0000-0003-4459-232X)

Received 01.12.2023

Accepted 16.01.2024

Online published 29.01.2024

Correspondence: Nergiz AYAN - Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
e-mail: nergizayan_01@hotmail.com

1. Giriş

Serebral palsi (SP); motor işlevin etkilendiği bir hareket ve duruş bozukluğu olarak tanımlanmakla birlikte ilerleyici olmayan, fetal ya da infant beyninin gelişim döneminde çeşitli nedenlere bağlı olarak hasarlanması sonucunda kendini göstermekle karakterizedir (1,2).

SP prevalansı yapılan bir çalışmada yüksek geliri ülkelerde 1000 canlı doğumda 1,6 olarak bulunurken düşük ve orta geliri ülkelerde ise 1000 canlı doğumda 3,4 olarak değerlendirilmiştir (3). Türkiye'deki yapılan bir çalışmada ise SP prevalansı 1000 canlı doğumda 4,4 olarak bulunmuştur (4). Genellikle 2 yaşından önce tanı konur (5). İyi bir anamnez ve fizik muayene, tanı koyma aşamasındaki en önemli basamaktır. Etiyolojide birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar arasında prematürite, hipoksi, çoğul gebelik, doğum öncesinde meydana gelebilen kanama, plasenta patolojileri, genetik, travma, intrauterin enfeksiyonlar ve gelişme geriliği gibi etkenler sıralanabilir (1,2).

Çocukluktan yetişkin yaşa ulaşabilme ve beklenen yaşam süresi, SP'li hastaların motor fonksiyon kaybının derecesine ve eşlik eden komorbiditelerine göre değişkenlik gösterebilmektedir (6,7,8).

Yetişkin SP'li bireylerin dahil edildiği ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık görülen hastalıklar sıralamasında kas iskelet sistemi hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar, esansiyel hipertansiyon, osteoporoz ve hiperlipidemiden sonra akciğer hastalıklarının geldiği belirtilmektedir (9). Literatüre bakıldığında pnömoni, solunum yetmezliği ve bronşektazi öne çıkan akciğer hastalıklarındandır. SP'li hastalarda solunum yolu hastalıklarının meydana gelmesini kolaylaştıran faktörler arasında aspirasyon,

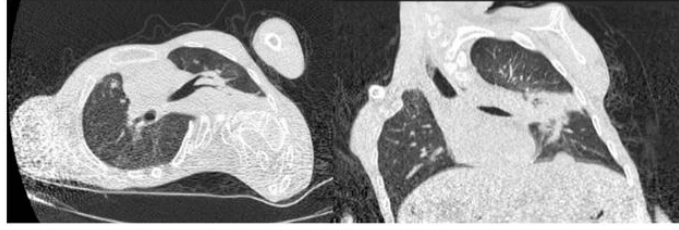
havayollarının yeterli düzeyde temizlenememesi, kifoskolyoz ve hipoventilasyon bulunmaktadır (10,11,12). Gastroözofageal reflü, orofaringeal motor disfonksiyona bağlı gelişen yutma güçlüğü, kontrolsüz nöbetler ve salya akması pulmoner hastalıkların gelişmesindeki temel mekanizmalardır (10,11,12,13).

Bu olgu serisi ile göğüs hastalıkları kliniğimizde takip edilen yetişkin SP'li hastalarda görülen solunum sistemi hastalıkları ve eşlik eden risk faktörlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

2. Olgular

Olgu 1

23 yaş erkek hasta on gündür olan ateş, hırıltılı solunum ve genel durum bozukluğu şikayetleri olması üzerine acil servise getirildi. Özgeçmişinde SP ve epilepsi tanılarının yer aldığı, sürekli kullandığı ilacının levitirasetam olduğu görüldü. Son bir yılda 6 kez acil başvurusu bulunan hastanın yatış öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde bilinci açıktı, koopere değildi; oda havasında oksijen saturasyonu 95, kan basıncı 150/70 mmHg, nabız 129, solunum sayısı 32, ateş 37,3 idi. Kifoskolyozu mevcuttu. Solunum sesleri kaba olarak duyuldu. Akciğer grafisi hastaya uygun çekim pozisyonu verilemediği için net değerlendirilemedi. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde sol akciğer alt lobda konsolidasyon alanı izlendi (Şekil 1). Laboratuvar bulgularında CRP, beyaz küre yüksekliği ve tam idrar tetkikinde piyüri saptandı (CRP: 16, beyaz küre: 31600/mm³, nötrofil: 21550/mm³). Hastanın pnömoni tanısı ile servis yatışı yapıldı. Periferik kan kültürü ve idrar kültürü örnekleri alındı. Seftriakson intravenöz (iv) tedavisi başlandı. Tedavisinin ikinci gününde hasta exitus oldu.



Şekil 1. Toraks BT kesitlerinde sol akciğerde konsolide alan (olgu 1).

Olgu 2

25 yaş SP tanılı erkek hasta bir haftadır devam eden oral alım bozukluğu, kusma, hematüri şikayetleri ile acil servise getirildi. Anamnezinde hastanın SP dışında bilinen başka bir ek hastalığı olmadığı, düzenli bir ilaç tedavisi almadığı ve son bir yıl içerisinde bir kez pnömoni sebebiyle hastane yatışı olduğu bilgileri mevcuttu. Fizik muayenesinde bilinci açıktı, kooperasyonu yoktu; skolyozu olan hasta kaşektik görünümdeydi. Kan basıncı 102/76 mmHg, nabız 102, solunum sayısı 22, oda havasında oksijen saturasyonu 88, ateş 36,7 idi. Laboratuvar bulgularında CRP, beyaz küre yüksekliği, anemi saptandı (CRP: 126, beyaz küre: 15580/mm³, nötrofil: 9610/mm³, hemoglobin: 8,9 g/dl). BT görüntülemesinde sağ akciğer üst ve orta lobda infiltrasyon buzlu cam alanları izlendi. Hastanın pnömoni tanısı ile servis yatışı yapıldı. Kültürleri gönderildi. Seftriakson ve klaritromisin iv tedavileri başlandı. Nazal kanül ile oksijen desteği sağlandı. Anemi açısından hematoloji görüşü alınan hastada demir eksikliği anemisi düşünüldü ve tedavisi başlandı. Yutma fonksiyonu açısından nöroloji bölümüne danışılan hastada yutma refleksi olduğu belirtildi. Kültür örneklerinde üreme saptanmadı. Tedavisi 14 güne tamamlanan ve kontrol akciğer grafisi görüntülemesinde infiltrasyon alanlarında regresyon izlenen hasta poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi.

Olgu 3

27 yaş SP tanılı erkek hasta dispne, uykuya meyil şikayetleri ile acil servise getirildi. Özgeçmişinde SP ile epilepsi tanılarının olduğu ve düzenli ilaç olarak fenobarbital,

klonazepam, diazepam kullandığı görüldü. Fizik muayenesinde kifoskolyozu olan hastanın bilinci açıktı ve hastada perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) mevcut idi. Kan basıncı 80/40 mmHg, nabız 100, solunum sayısı 18, oksijen saturasyonu 7 lt/dk maske ile 92, ateş 36,4 idi. Solunum sesleri kaba olarak duyuldu. Laboratuvar bulgularında CRP, beyaz küre ve karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği saptandı (CRP: 127, beyaz küre: 11870/mm³, nötrofil: 10480/mm³, hemoglobin: 14,3 g/dl, AST: 1009 u/l, ALT: 813 u/l). Hastada tip 2 solunum yetmezliği (arter kan gazı değerleri pH: 7,423 PCO₂: 57,8 mmHg PO₂: 79,2 mmHg HCO₃: 34,6 mmol/L S0₂(c): %95,8) olması nedeniyle noninvaziv mekanik ventilasyon (nımv) desteği başlandı. Akciğer grafisi hastaya uygun çekim pozisyonu verilemediği için net değerlendirilemedi. BT görüntülemesinde bilateral akciğer parankiminde yaygın buzlu cam, tomurcuklanmış ağaç görünümü ve sol akciğer alt lobda konsolidasyon alanı saptandı (Şekil 2). Hipotansif olması sebebiyle inotrop desteği verilen hastanın pnömoni ve tip 2 solunum yetmezliği tanıları ile yoğun bakıma yatışı yapıldı. Meropenem iv tedavisi başlandı. Kültürleri gönderildi. Epilepsi tanısı olması üzerine nöroloji konsültasyonu istendi. 2 periferik kan kültüründe metisilin dirençli staphylococcus aureus (MRSA) ve PEG'den alınan kültürde metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) ve candida albicans üredi. Meropenem tedavisi sonlandırılarak; teikoplanin, sefoperazon-sulbaktam ve flukonazol olarak tedavisine devam edildi. İnotrop desteği ihtiyacı ortadan kalkan ve 2 lt/dk nazal oksijen desteği verilen hasta servise devralındı. Takiplerinde klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak düzelme

izlenen hasta 20 gün sonunda taburcu edildi. pnömoni sebebiyle aynı yıl içerisinde ikinci Poliklinikte takibine devam edilen hastanın kez hastane yatışı oldu.



Şekil 2. Toraks BT kesitinde sol akciğerde belirgin konsolidasyonu alan dağınık yerleşimli buzlu cam ve tomurcuklanmış ağaç görünümü (olgu 3).

Olgu 4

Bilinen SP tanılı 31 yaş erkek hasta 5 gündür olan öksürük, ateş ve hırıltılı solunum şikayetleri ile acil servise getirildi. Şikayetlerine ek olarak yaklaşık 5 aydır reflü semptomlarının olduğu öğrenildi. Düzenli kullandığı ilaçlar içerisinde olanzapin ve ketiapin mevcuttu. Hastanın daha öncesinde pulmoner kaynaklı acil başvurusu ve hastane yatışı yoktu. Fizik muayenesinde bilinci açıktı. Kan basıncı 94/57 mmHg, nabız 94, solunum sayısı 22, oda havasında oksijen saturasyonu 95, ateş 37,8 idi. Solunum sesleri kabaydı. Laboratuvar bulgularında CRP yüksekliği ve anemi saptandı (CRP: 282, beyaz küre: 5660/mm³, nötrofil: 4420/mm³, hemoglobin:11,3 g/dl). Akciğer grafisinde sağ üst zonda hava sıvı seviyesi veren abse

görünümü izlendi (şekil 3). BT görüntülemesinde sağ akciğer üst lobda hava sıvı seviyelenmesi, kaviter lezyon ve çevresinde buzlu cam alanları olduğu görüldü (Şekil 4). Servise yatışı yapılarak ampisilin sulbaktam ve metronidazol iv tedavileri başlandı. İstenen periferik kan kültürlerinde üreme olmazken, hastanın balgam çıkartamaması nedeniyle balgam kültür ve tüberküloz kültürü istenemedi. Mide açlık sıvısı alınması planlandı ancak hasta tolere edemedi. Nörolojiye konsülte edilen hastanın yutma refleksi normal olarak değerlendirildi. 21 gün iv tedavi alan takiplerinde klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak düzelme izlenen hasta oral antibiyoterapi ile taburcu edildi.



Şekil 3. PA akciğer grafisinde sağ akciğerde hava sıvı seviyesi veren kaviter lezyon (olgu 4).



Şekil 4. Toraks BT kesitinde sağ akciğer üst lobda hava sıvı seviyesi veren kaviter lezyon etrafında buzlu cam alanları (olgu 4).

3. Tartışma ve Sonuç

Yetişkin yaşa ulaşan SP'li hastalarda sık görülen sağlık sorunları arasında zihinsel sağlık problemleri, yeme ve beslenme sorunları, solunumla ilişkili hastalıklar, ağrı, kemik ve eklem rahatsızlıklarıyla birlikte osteoporoz ve kırık riski bulunmaktadır (2).

Yetişkin yaş SP'li hastalarda hastaneye yatış ve ölüm nedenlerinin başında solunum sistemiyle ilgili komplikasyonlar yer almaktadır (8,14). SP'li hastaların dahil edildiği ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada hastane yatışının en sık sebebinin pnömoni olduğu saptanmıştır (13). SP'li ve SP'siz bireylerin ölüm nedenleri açısından değerlendirildiği bir ABD'de çalışmasında ise

her iki grup için kalp hastalıkları başı çeken ölüm nedeni olarak belirtilmesine karşın, SP'li yetişkinlerin solunum yolu enfeksiyonlarından ölme ihtimalleri daha yüksek bulunmuştur (15). Bir Fransa çalışmasında da SP'li hastalarda pnömoninin, solunum yolu enfeksiyonları içerisinde en sık ölüme yol açan neden olduğu görülmüştür (16).

Bu nedenle solunum sistemi hastalıklarına zemin hazırlayan risk faktörlerinin farkındalığı ve buna yönelik önleyici tedbirlerin alınması önemlidir. Çeşitli araştırmalar sonucunda belirlenen solunum sistemi hastalıkları için risk faktörleri tablo 1'de verilmiştir (2,10,17,18,19).

Tablo 1: SP'li hastalarda solunum sistemi hastalıkları için risk faktörleri

1. Çoğu pozisyonda baş ve vücut duruşunu kontrol etmede zorluk (Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (GMFCS) seviye V sınıflandırma)
2. Kifoskolyoz
3. Orofaringeal disfaji (yutma güçlüğü)
4. Tükürük kontrolünün zayıf oluşu
5. Gastroözofageal reflü hastalığı
6. Kaşeksi
7. Bozulmuş ağız hijyeni
8. Son bir yılda pulmoner enfeksiyonlar için en az iki kür antibiyotik kullanma
9. Son bir yılda solunum yolu hastalığı nedeniyle en az bir kez hastaneye yatış
10. Epileptik nöbetler
11. Beslenmede solunum semptom varlığı (hırıltı, öksürme, hapsirme, boğulma)
12. Sürekli solunum sistemi semptom varlığı (öksürük, balgam veya göğüste hırıltı)

Öksürük refleksinin zayıf olması, balgam tipik solunum yolu hastalığı kliniği çıkartamama gibi nedenlerle SP'li hastalar göstermeyebilirler. Bu durum daha geç

hastane başvurularına ve tedavinin gecikmesine, dolayısıyla genel durum bozukluğunun beraberinde daha ağır klinik tablolar ile karşılaşmamıza neden olabilmektedir. Olgu 1 hastamızda klinik bulgular hastane yatışından 10 gün öncesinde başlamasına rağmen hastane başvurusunda gecikme olduğu görüldü; hasta yatışının ikinci gününde exitus oldu.

SP'li bireylerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığını arttıran sebeplerden biri de disfajidir (2,10). Katı ve sıvı besinler ile tükürüğün aspire edilmesi disfaji sebebiyle meydana gelmektedir. Aspirasyon öksürük, hırıltı veya öğürme ile kendini belli edebildiği gibi hiçbir semptom olmadan da gerçekleşebilir (10,11). Aspirasyon konusunda ailelerin bilgilendirilmesi, oluşabilecek solunum sistemi enfeksiyonlarının ve solunum yetmezliğinin önlenmesinde önemlidir (10,13). Beslenme pozisyonu her zaman gözden geçirilmelidir. Hastaya verilecek olan katı ve/veya sıvı besin tercihinin yutma fonksiyonlarına göre yapılması önerilmektedir (10,11). Buna rağmen aspirasyon riski devam edenlerde tüp gastrotomi ile beslenmeye geçiş düşünülebilir (12,20,21). Hastalar komplikasyonlar gelişmeden yutma fonksiyonu ve aspirasyon açısından rutin poliklinik muayenelerinde değerlendirilmelidir. Yapılan değerlendirmeler neticesinde PEG açısından uygun görülen SP'li hastaların aileleri ile iletişim kurulmalıdır. PEG yerleştirilen hastalarda bakımı üstlenen kişilere eğitim verilmelidir. İlgili sağlık personelleri tarafından kontrolleri yapılmalıdır. Olgularımızdan ikisi yapılan nöroloji konsültasyonu sonrasında yutma fonksiyonlarının yeterli olduğu yönünde değerlendirildi. Bir olgumuzda ise hastane yatışı sırasında PEG mevcuttu. Ailesine PEG kullanım ilkeleri açısından eğitim verildi.

Gastroözofageal reflüye SP'li hastalarda oldukça sık rastlanmaktadır. Motor işlevlerde görülen bozukluk sebebiyle mide içeriği aspire edilebilmektedir (11,12). Aspirasyona bağlı olarak da pulmoner enfeksiyonlarda artış görülebilmektedir. Gastroözofageal reflünün derecesine göre medikal ya da cerrahi tedavi

yönünden değerlendirilmesi, SP'li hastaların yaşam kalitesini arttırırken pulmoner enfeksiyonlara yakalanma olasılığını azaltmaktadır (10,11). Abse nedeniyle yatışı yapılan olgu 4'te yutma fonksiyonları normal olarak değerlendirilmiş olup uzun süreli reflü semptomları mevcuttu. Yapılan konsültasyon sonrasında gastroenteroloji bölümünün önerileri uygulandı, taburculuk sonrası dönemde de poliklinik kontrolüne yönlendirildi.

Epilepsinin SP'li hastalarda sık görülen bir komorbidite olması neticesinde kontrolsüz nöbetler sırasında disfaji şiddetinin artması, meydana gelebilecek kusma ya da artan salya ile birlikte aspirasyona sebep olabilmektedir (10,19). Bu nedenle epilepsi açısından SP'li bireylerin bir nörolog tarafından yakın takip ve izlem altında olmaları gereklidir (10). Olgu 1 ve olgu 3'teki SP'li hastalarda epilepsi komorbidite olarak bulunmaktaydı. Hastane yatışları süresince epileptik nöbet izlenmedi.

Oromotor fonksiyon bozukluğu sonucunda meydana gelen tükürüğün kontrol edilmesindeki zorluk ve beraberinde salyanın akması SP'li bireylerde aspirasyon riskini arttıran bir diğer nedendir (10,11,22). Tükürük ve beraberinde salya artışının kontrol edilebilmesi amacıyla sunulan tedavi önerileri arasında; tükürük artışına sebep olan ilaçların gözden geçirilmesi, davranış terapisi, tükürük bezi cerrahisi ya da tükürük bezlerine botulinum nörotoksin enjeksiyonu yer almaktadır (10,11,22). Olgularımızla ilgili dosya notlarına bakıldığında salya ve tükürük kontrolüyle ilgili değerlendirme bulunamadı. Günlük pratikte yutma fonksiyonlarını değerlendirme farkındalığı daha fazladır ancak salya ve tükürük kontrolü geri planda kalmaktadır. Hekimlere başvuran SP'li hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi gelişebilecek komplikasyonları önlemek bakımından önemlidir.

Ağız florasında yer alan zararlı mikroorganizmalar solunum sistemi hastalıklarına yol açan sebeplerden bir diğeridir. Bu nedenle SP'li bireylerde düzenli ağız ve diş bakımı kontrolleri ihmal edilmemelidir (10,23).

Omurga deformiteleri SP'li çocuk ve yetişkinlerde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu deformiteler göğüs kafesinin normal gelişimine engel olarak, akciğerlerin kapasitesinin ve solunum kaslarının çalışma gücünün azalmasına ve göğüs kafesi kompliyansının bozulmasına neden olmaktadır (11,12). Dolayısıyla etkin çalışmayan solunum mekanizması artan pnömoni ve solunum yetmezliği tablosuna zemin hazırlamaktadır. Bu hastalar oksijen desteği ve nımv ihtiyacı açısından yakın takip edilmelidir. Kifoskolyozu olan üçüncü olgumuz mevcut arter kan gazı sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmiş, nımv desteğine tedavi süresince ve taburculuk sonrası evde bakım döneminde de devam edilmiştir.

Enfeksiyöz solunum hastalıklarına yol açan bir diğer sebep ise yetersiz beslenme neticesinde ortaya çıkan malnütrisyon ve kaşeksidir. Yetersiz besin ve kalori alımı, SP'li hastalarda solunum kaslarının zayıflaması sonucunda hava yollarının efektif temizlenememesiyle birlikte bakteri birikimine neden olarak hastalık riskini arttırmaktadır (11,12). Bu hastalarda vücut kompozisyon analiziyle birlikte beslenme uzmanlarının da görüşü alınarak uygun diyet programları düzenlenmelidir. Kilo takibi yapılmalıdır. İkinci olgumuzda olduğu gibi yine yetersiz beslenmeye bağlı olarak gelişebilecek anemi açısından da hastaların tetkik edilmesi ve tedavisinin düzenlenmesi hastalar açısından faydalı etkiler oluşturmaktadır. Olgularımızdan 3'ü kaşektik görünümdeydi. Hastalarımıza diyetisyen önerileri alınarak uygun beslenme programı oluşturuldu. Taburculuk sonrası dönemde de beslenme açısından takip edilmeleri önerildi.

SP'li bireyler sahip oldukları komorbiditeler ve motor fonksiyonlarının sınıflandırıldığı seviyeye göre farklı bakım ve desteklere ihtiyaç duyabilmektedirler (2). Bu bireylerin topluma katılmalarının sağlanması ve farkındalığın artması adına yapılması gerekenlerin başında ise ailelere eğitim verilmesi ve SP'nin kronik bir klinik ile seyrettiğinin en uygun şekilde anlatılması gelmektedir (22). SP'li bireylere sağlık açısından olduğu kadar sosyal ve psikolojik yönden de desteğin sağlanması önemlidir.

Göğüs hastalıkları kliniklerinde sıklıkla karşılaştığımız SP'li hastaların takip ve tedavilerini yaparken dikkat etmemiz gereken noktaları gözden geçirdiğimizde;

-Detaylı anamnez alınmalı, semptomlar öğrenilmeli ve eşlik eden komorbiditeler birlikte değerlendirilmelidir.

-Özellikle aspirasyona sebep olan reflü, disfaji, kontrolsüz nöbetler, artmış salya açısından hastalar sorgulanmalı ve tedavileri için multidisipliner yaklaşım içerisinde diğer klinisyenlerle iletişime geçilmelidir.

-Hastalar yeterli beslenme, yutma fonksiyonu ve tükürük kontrolü açısından değerlendirilmeli; sık aspirasyon öyküsü olanlar için PEG ile enteral beslenmenin sağlanması düşünülmelidir.

-Ağız hijyeni değerlendirilmeli, gerekli bakım ve takipler yapılmalıdır.

-Fizyoterapistler tarafından SP'li bireylerin öksürük etkinliğini ve bronşiyal hijyeni arttırmaya yönelik yapılan uygulamalara hastaların yanıtı, hekimler tarafından her kontrolde değerlendirilmeli ve yanıtlara göre yapılacak uygulamalar tekrar düzenlenmelidir (10). Bakım görevini üstlenen kişilere bu konuda eğitim verilmelidir.

-SP'li hastalarda sık omurga deformiteleri görülmesi sonucunda, akciğer hacminde azalma ve beraberinde solunum iş yükünde artma meydana gelmesi nedeniyle nımv desteği ihtiyacı doğabilmektedir. Poliklinik kontrollerinde restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu, tip 2 solunum yetmezliği ve nımv ihtiyacı açısından değerlendirme yapılmalıdır.

-SP'li hastaların takiplerinde dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli husus ise aşılama. Bireyler pnömokok aşısı açısından değerlendirilmelidir. SP'li bireylere influenza aşısı her yıl uygulanmalıdır (10,11). Ailelere aşının önemi anlatılmalıdır.

Serebral Palsili yetişkinlerin hastalık kliniğinde önemli bir yere sahip olan solunum sistemi problemleri görüldüğü gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Pulmoner

hastalıkların önlenmesi, tedavilerinin etkin bir şekilde yapılabilmesi ve yaşam kalitelerinin daha iyi olabilmesi için klinisyenlerle birlikte

ailelerinin de dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Barkoudah E, Aravamuthan B. Cerebral palsy: Epidemiology, etiology, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-epidemiology-etiology-and-prevention?search> Erişim 05.10.2023.
2. Bromham N, Dworzynski K, Eunson P, Fairhurst C; Guideline Committee. Cerebral palsy in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2019;364:l806.
3. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(12):1494–1506.
4. Serdaroğlu A, Cansu A, Özkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(6):413–416.
5. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62(6):851-863.
6. Strauss D, Brooks J, Rosenbloom L, Shavelle R. Life Expectancy in Cerebral Palsy: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(7):487-493.
7. Westbom L, Bergstrand L, Wagner P, Nordmark E. Survival at 19 years of age in a total population of children and young people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):808-814.
8. Himmelmann K, Sundh V. Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(8):762-767.
9. Dogruoz Karatekin B, İcagasioglu A, Sahin SN, Akbulut İH, Pasin O. Multimorbidities and quality of life in adult cerebral palsy over 40 years. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(5):1261-1267.
10. Gibson N, Blackmore AM, Chang AB, et al. Prevention and management of respiratory disease in young people with cerebral palsy: consensus statement. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(2):172-182.
11. Boel L, Pernet K, Toussaint M, et al. Respiratory morbidity in children with cerebral palsy: an overview. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(6):646-653.
12. Seddon PC, Khan Y. Respiratory problems in children with neurological impairment. *Arch Dis Child*. 2003;88(1):75–78.
13. Kürtül Çakar M, Cinel G. The respiratory problems of patients with cerebral palsy requiring hospitalization: Reasons and solutions. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1626-1634.
14. Young NL, McCormick AM, Gilbert T, et al. Reasons for hospital admissions among youth and young adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(1):46-50.
15. Stevens JD, Turk MA, Landes SD. Cause of death trends among adults with and without cerebral palsy in the United States, 2013-2017. *Ann Phys Rehabil Med*. 2022;65(2):101553.
16. Duruflé-Tapin A, Colin A, Nicolas B, Lebreton C, Dauvergne F, Gallien P. Analysis of the medical causes of death in cerebral palsy. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(1):24-37.
17. Blackmore AM, Bear N, Langdon K, Moshovis L, Gibson N, Wilson A. Respiratory hospital admissions and emergency department visits in young people with cerebral palsy: 5-year follow-up. *Arch Dis Child*. 2020;105(11):1126-1127.
18. Blackmore AM, Bear N, Blair E, et al. Factors associated with respiratory illness in children and young adults with cerebral palsy. *J Pediatr*. 2016;168:151–157.e1.
19. Blackmore AM, Bear N, Blair E, et al. Predicting respiratory hospital admissions in young people with cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2018;103(12):1119–1124.
20. Barkoudah E, Aravamuthan B. Cerebral palsy: Clinical features and classification. <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-classification-and-clinical-features?search> Erişim 05.10.2023.
21. Sullivan PB, Morrice JS, Vernon-Roberts A, Grant H, Eltumi M, Thomas AG. Does gastrostomy tube feeding in children with cerebral palsy increase the risk of respiratory morbidity?. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):478-482.
22. Barkoudah E. Cerebral palsy: Overview of management and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-overview-of-management-and-prognosis?search> Erişim 05.10.2023.
23. Lin JL, Van Haren K, Rigdon J, et al. Pneumonia prevention strategies for children with neurologic impairment. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20190543.

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: NA, ESÖ, SN. Tasarım: NA, ESÖ, ŞHK, SN. Veri Toplama veya İşleme: NA, ESÖ, SN. Analiz veya Yorum: NA, ESÖ, ŞHK, SN. Literatür Taraması: NA, ESÖ, ŞHK, SN. Yazma: NA, ESÖ.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Case Report / Olgu Sunumu

A Rare Case of Concurrent Pneumoretroperitoneum, Pneumomediastinum,
Pneumothorax and Subcutaneous Emphysema Seen After Colonoscopy

Kolonoskopi Sonrası Nadir Görülen Pnömoretroperitoneum, Pnömomediastinum, Pnömotoraks ve
Subkutan Amfizem Olgusu

¹Mehmet Ağar, ²İlham Gülçek, ²Muhammed Kalkan

¹Department of Thoracic Surgery, Fethi Sekin City Hospital, Elazığ, Türkiye

²Department of Thoracic Surgery, İnönü University, Turgut Özal Medical Center, Malatya, Türkiye

Abstract: Coexistence of pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema after colonoscopy is a rarely seen condition. We present this rare clinical condition seen after colonoscopy to contribute to the literature. A 62-year-old male patient, who was operated for acute abdomen two years ago, underwent colonoscopy due to colon stenosis. He applied with the complaints of swelling in the neck and subcutaneous swelling in the chest and abdomen after the procedure. Pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema were detected in the patient. In case of subcutaneous emphysema to be seen after colonoscopy, the possibility of pneumomediastinum and pneumothorax should also be considered.

Keywords: Cardiovascular Side Effect, Acute Myeloid Leukemia, Bradycardia, High Dose Cytarabine, Side Effect

Özet: Kolonoskopi sonrası pnömoretroperitoneum, pnömomediastinum, pnömotoraks ve subkutan amfizem birlikteliği nadir görölen bir durumdur. Kolonoskopi sonrası görölen bu nadir klinik durumu literatüre katkı sağlaması amaçlı sunduk. Akut batın nedeniyle iki yıl önce opere olan hasta kolon darlığı nedeniyle kolonoskopi yapılan 62 yaşındaki erkek hasta işlem sonrası boynunda şişlik, göğsünde ve karında cilt altı şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastada pnömoretroperitoneum, pnömomediastinum ve subkutan amfizem tespit edildi. Kolonoskopi sonrası görölecek cilt altı amfizem durumunda akla pnömomediastinum ve pnömotoraks olma ihtimalide gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pnömomediastinum, Pnömotoraks, Deri Altı Amfizemi, Kolonoskopi

ORCID ID of the author: MA. [0000-0002-4129-766X](https://orcid.org/0000-0002-4129-766X), İG. [0000-0001-6204-455X](https://orcid.org/0000-0001-6204-455X), MK [0000-0003-2952-3502](https://orcid.org/0000-0003-2952-3502).

Received 04.10.2023

Accepted 26.03.2024

Online published 26.03.2024

Correspondence: Mehmet AĞAR - Department of Thoracic Surgery, Fethi Sekin City Hospital, Elazığ, Türkiye
e-mail: md.mehmetagar@gmail.com

1. Introduction

Colonoscopy is one of the most common diagnostic and therapeutic procedures. After the colonoscopy procedure, serious complications such as bleeding or perforation and rare complications such as pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum and pneumothorax can be seen. Massive air in the retroperitoneal space can exit the intestine directly through extraperitoneal route or indirectly through intraperitoneal intestinal perforation (1).

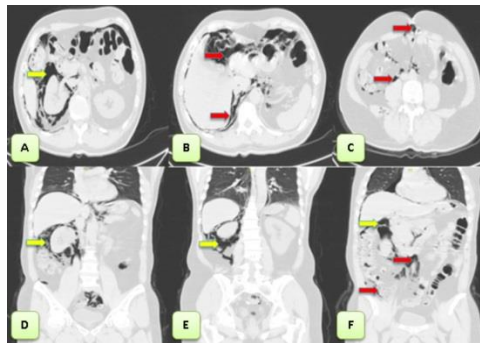
Extraintestinal free air may reach the mediastinum and pleural space upward through the esophageal or aortic hiatus and result in pneumomediastinum and pneumothorax (2). Free air can travel under the skin along the muscle fasciae, causing subcutaneous emphysema in the neck, chest, abdomen, back, and scrotum.

2. Case

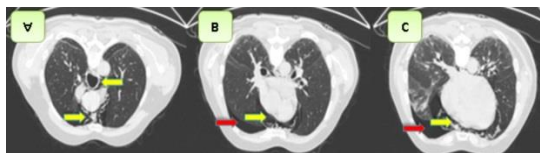
A 62-year-old male patient, who was operated for colonic perforation and had undergone sigmoid colon resection two years ago, underwent colonic dilatations four times due to colon stenosis. An experienced gastroenterologist performed colonoscopy from the anorectal area and observed stenosis and adhesions starting from the anal canal and extending to the anastomosis line. Force was used to pass the narrow areas and the stenosis was passed. The patient underwent dilatation and then the procedure was completed. The patient was discharged and 2 hours later (6 hours after the procedure, no abnormal findings were detected in the first follow-up),

subcutaneous swelling and pain were observed and he was admitted to the emergency department. In the physical examination of the patient, subcutaneous crepitations were observed in the abdomen, thorax and neck region. In the detailed abdominal examination, no signs of rebound, defense or irritation were found. On examination, he had a temperature of 100.4° F, a blood pressure of 110/78 mm Hg, and a heart rate of 105/min. The patient's blood test results were within normal limits. Thoracic and abdominal computed tomography (CT) were performed on the patient. Abdominal CT showed air densities in the retroperitoneal area, especially around the right kidney, in the abdomen, and in the psoas muscle (Figure 1). Focus of perforation could not be detected. Extensive subcutaneous emphysema, pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, and right pneumothorax were detected in thorax CT (Figure 2). On physical examination, palpable crepitations were observed in the neck, chest and abdominal wall.

No surgical intervention was performed for the patient's minimal pneumothorax. Oxygen therapy and medical treatment were arranged, and pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema regressed in the direct radiographs taken during the follow-up of the patient. No increase in acute phase reactants was observed. The patient, whose clinical condition was stable in the follow-ups, was discharged.



Figures 1. Computed tomography of abdomen after colonoscopy (A-F); Retroperitoneal (A,D,E,F, yellow arrow) and abdominal free (B,C,F, red arrow) air.



Figures 2. Computed tomography of the thorax taken after colonoscopy (A-C); Pneumomediastinum (A,B,C, yellow arrow) and pneumothorax (B,C, red arrow).

3. Discussion

Colonoscopy has become a widely used method worldwide since the 1970s and has become the most frequently used interventional method in the diagnosis of benign and malignant events (3) Although colonoscopy is considered an extremely safe procedure, serious complications can occur following colonoscopy(4).

The reported mechanisms for pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, and pneumothorax seen after colonoscopy are barotrauma, thermal injury, and perforation caused by the colonoscope (2). The estimated incidence for iatrogenic intestinal perforation is 0.016-0.8% for diagnostic, and 0.02%-8% for therapeutic colonoscopies, and the most frequently perforated area is the sigmoid colon (5).

In a study, the most frequently injured area was the sigmoid colon (52%), followed by the cecum (17%), ascending colon (14%), transverse colon (7%), descending colon (8%), and rectum (1%) was detected (6).

Lahsirwat et al. reported the perforation rate as 0.016-0.2% after diagnostic, and as 5% after therapeutic colonoscopies (7). In another study, Chen et al. reported the rate of colon perforation in 29 patients as 0.04% after diagnostic and as 0.7% after therapeutic colonoscopies (3).

The patient may present with a wide range of symptoms ranging from abdominal pain, shortness of breath, peritonitis or mediastinitis (7). However, often the first finding is subcutaneous emphysema. Advanced age, female gender, diverticulosis, inflammatory

bowel disease, previous abdominal surgery and colon stenosis are important risk factors (4). Technical risk factors include placement of the colonoscope, dilatation, biopsy and use of electrocautery(8).

Treatment is made on a case-by-case basis. While the conservative approach is appropriate in stable patients without findings of peritonitis, the surgical approach is preferred in cases of peritonitis, deterioration in general condition or leakage of fecal contents. Surgical procedures to be performed include repair of intestinal defect or segmental resection using laparotomic or laparoscopic approaches (9). If pneumomediastinum and pneumothorax are contained, frequently a conservative treatment approach is preferred. However, depending on the extent of pneumothorax, the patient may be followed up after insertion of a chest tube. In their series, Tiwari et al. treated 53% (n:17) of extraperitoneal perforation cases conservatively, while 47% (n:15) required surgical treatment. (9).

4. Conclusion

Although colonoscopy is a reliable method, pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema can be seen very rarely after the procedure. Treatment of these complications may require conservative, symptomatic or major surgery. Therefore, after the procedure, the clinician should evaluate the patient, subcutaneous emphysema to be seen should bring to mind pneumomediastinum and pneumothorax due to the extraintestinal air leakage.

REFERENCES

1. Bouma G, van Bodegraven AA, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Pieters-van den Bos IC. Post-colonoscopy massive air leakage with full body involvement: an impressive complication with uneventful recovery. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1330–1332.
2. Abdalla S, Gill R, Yusuf GT, Scarpinata R. Anatomical and Radiological Considerations When Colonic Perforation Leads to Subcutaneous Emphysema, Pneumothoraces, Pneumomediastinum, and Mediastinal Shift. *Surg J* 2018;4:e7–e13.
3. Chen TC, Hung JS, Lin BR, Huang J, Liang JT. Long-term follow-up for patients with colonic perforation due to colonoscopy: from clinical and medicolegal viewpoints. *Formos. J. Surg.* 2017;50(6):195–99.
4. Khan M, Ijaz M, Bukhari S, Dirweesh A, Christmas D. Post-colonoscopy colonic perforation presenting with subcutaneous emphysema: a case report. *Gastroenterology Res.* 2017;10(2):135–37.
5. de'Angelis N, Di Saverio S, Chiara O et al. 2017 WSES guidelines for the management of iatrogenic colonoscopy perforation. *World J Emerg Surg.* 2018;13:5.
6. Cai SL, Chen T, Yao LQ, Zhong YS. Management of iatrogenic colorectal perforation: from surgery to endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015;7(8):819–23.
7. Lohsiriwat V. Colonoscopic perforation: incidence, risk factors, management and outcome. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(4):425–30.
8. Jaafar S, Hung Fong SS, Waheed A, Misra S, Chavda K. Pneumoretroperitoneum with subcutaneous emphysema after a post colonoscopy colonic perforation. *Int J Surg Case Rep.* 2019;58:117-20.
9. Tiwari A, Sharma H, Qamar K, Sodeman T, Nawras A. Recognition of Extraperitoneal Colonic Perforation following Colonoscopy: A Review of the Literature. *Case Rep. Gastroenterol.* 2017;11:256–64.

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Authorship Contributions: Concept: MA, Design: MA,İG, Data: MA,İG,MK, Collection or Processing: MA,İG,MK, Analysis or Interpretation: MA,İG,MK, Literature: MA,İG, Search: MA,İG, Writing: MA,İG,MK

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Ethics

Derleme / Review

RNA Dünyasından Kliniğe: Madde Kullanım Bozuklukları için RNA Terapötikleri
From the RNA World to the Clinic: RNA Therapeutics for Substance Use Disorders

Süheyla Ayfer Alkaç, Selda Mercan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Özet: RNA terapötikleri, hastalıkları tedavi etmeyi veya önlemeyi amaçlayan ve hızla genişleyen bir ilaç kategorisidir. Madde bağımlılığının mekanizması tam olarak aydınlatılmadığından, önlenmesi ve tedavisinde halen büyük zorluklar yaşanmaktadır. Bağımlılık yapan maddelerin uzun süreli alımının gen ekspresyon profilini modüle ettiği, ödül mekanizması ve hafıza ile ilgili beyin bölgelerinde patolojik nöroadaptasyona yol açtığı bilinmektedir. Kodlamayan RNA'ların, kompulsif madde kullanımını yönlendiren uyumsuz nöroadaptasyonları düzenlediği gösterilmiş olsa da madde kullanım bozukluğu üzerindeki etkisi henüz klinik olarak test edilmemiştir. Bu gözden geçirme çalışması, madde kullanım bozukluğunun tedavisine yönelik potansiyel bir yaklaşım olan, kodlamayan RNA bazlı terapötiklere odaklanmayı amaçlamaktadır. Bu perspektifte, madde kullanım bozukluğunda yer alan kodlamayan RNA süreçleri gözden geçirilmiştir. Kodlamayan RNA'ları hedeflemeye yönelik son terapötik yaklaşımlar tartışılarak, madde kullanım bozukluğu için kodlamayan RNA'yı hedefleyen terapötiklerin potansiyel fırsatları ve zorlukları vurgulanmıştır. Sonuç olarak, RNA modülasyonunun çeşitli hastalıkların tedavisindeki etki mekanizmalarının umut verici bir strateji haline gelmesi, kodlamayan RNA'ların madde kullanım bozukluğunun tedavisinde de uygulanabilir terapötik hedefler olarak keşfedilmesi gerektiği kanaati oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Madde kullanım bozukluğu, RNA, Kodlamayan RNA, RNA terapötikleri

Abstract: RNA therapeutics are a rapidly expanding category of drugs that aim to treat or prevent diseases. Since the mechanism of substance addiction is not fully elucidated, there are still great difficulties in its prevention and treatment. It is known that long-term intake of addictive substances modulates the gene expression profile and causes pathological neuroadaptation in brain regions related to reward mechanisms and memory. Although non-coding RNAs have been shown to regulate maladaptive neuroadaptations that drive compulsive substance use, their effect on substance use disorder has not yet been clinically tested. This study aims to focus on non-coding RNA-based therapeutics as a potential approach to the treatment of substance use disorder. In this perspective, non-coding RNA processes involved in substance use disorder are reviewed. Recent therapeutic approaches for targeting non-coding RNAs are discussed, highlighting the potential opportunities and challenges of noncoding RNA-targeting therapeutics for substance use disorder. In conclusion, the mechanisms of action of RNA modulation in the treatment of various diseases have become a promising strategy, leading to the conclusion that noncoding RNAs should be explored as applicable therapeutic targets in the treatment of substance use disorder.

Keywords: Substance use disorder, RNA, Noncoding RNA, RNA therapeutics

ORCID ID of the authors: SAA. [0000-0002-9093-854X](https://orcid.org/0000-0002-9093-854X), SM. [0000-0002-0431-6972](https://orcid.org/0000-0002-0431-6972)

Received 20.10.2023

Accepted 27.11.2023

Online published 20.12.2023

Correspondence- Selda MERCAN- İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
e-mail: mercans@iuc.edu.tr

1. Giriş

"RNA terapötikleri", bir bileşen olarak RNA'yı kullanan bir hastalık tedavisini veya ilacı ifade eder. Bu bağlamda RNA, küçük molekülü bir ilacın doğrudan hedefi olabilir veya RNA'nın kendisi, bir proteine bağlanmak, başka bir RNA'yı taklit etmek veya hedeflemek üzere tasarlanmış bir ilaç olabilir. Son klinik başarılar ve çığır açan teknolojiler, molekülün ilaca benzer niteliklerinde veya ilaç hedefi olarak kullanışlılığında devrim yarattığından, RNA, ilaç geliştirme dünyasında dikkat çekmiştir (1).

Şu anda piyasada bulunan ilaçların çoğu ya küçük moleküller ya da proteinlerdir. Küçük molekül bazlı ilaçlar genellikle hedef proteinlerinin rekabetçi inhibitörleridir; protein bazlı ilaçlar ise genellikle hedef proteinlere bağlanmak, işlevsel olmayan hedef proteinleri değiştirmek veya yetersiz miktarda hedef proteini desteklemek için kullanılmaktadır. RNA tedavileri, bu bozuklukların patofizyolojik mekanizmalarını hedef alan daha iyi tedavi seçenekleri sunabilir ve bu da hastalar için daha iyi sonuçlara yol açabilir (2).

Geleneksel protein hedefli ve DNA bazlı ilaçlarla karşılaştırıldığında, RNA bazlı terapötikler, farklı fizyokimyasal ve fizyolojik özelliklerinden dolayı umut vaat etmektedir. RNA'lar; DNA'lar, RNA'lar ve proteinler olmak üzere üç doğrudan değiştirebilir. RNA aptamerleri ayrıca küçük molekül inhibitörlerine ve antikorlara benzer şekilde protein aktivitesini de bloke edebilir. Bu nedenle, RNA bazlı tedaviler, ilaçlanabilir hedeflerin aralığını genişletebilir ve en çekici terapötik hedef olarak kabul edilirler. Sonuç olarak, araştırmacılar daha önce ilaçlanamayan mekanizmaları hedeflemek için nükleik asit bazlı tedavilere yönelmektedir (3).

Nükleik asit kimyası, biyoinformatik yaklaşımlar ve ilaç taşıma sistemlerindeki son gelişmeler, RNA-hedefli ilaçların stabilitesi, özgüllüğü ve tolere edilebilirliği ile ilgili birçok sorunu

temel biyolojik makromolekülde işlev görür. Antisens oligonükleotitler, küçük müdahaleci RNA'lar (Small interfering RNA, siRNA) ve mikroRNA'lar (MicroRNA, miRNA) gibi RNA molekülleri, Watson-Crick baz eşleşmesi yoluyla mRNA'ları ve kodlamayan RNA (non-coding RNA, ncRNA)'ları doğrudan hedefleyebilir. Bu nedenle RNA, hedef RNA üzerinde doğru nükleotit dizisini seçerek teorik olarak ilgili herhangi bir geni hedefleyebilir. Buna karşılık, insan genomunun çoğu DNA dizisinin kodlamayan transkriptlere kopyalanması nedeniyle, insan genomunun yalnızca %0,05'i şu anda onaylanmış protein hedefli terapötikler (küçük molekülü kimyasallar ve antikorlar) tarafından ilaçlanmıştır. Bununla birlikte, proteinlerin yaklaşık %85'inde küçük moleküllerin bağlanması için cep ve yarık gibi özel yapılar yoktur. Ayrıca in vitro transkribe edilen mRNA, sitoplazmaya girdikten sonra protein replasman tedavisi veya immünizasyon için uygulanabilir. Bu süreç, geri dönüşü olmayan genom değişikliklerine neden olmayacak ve DNA bazlı tedaviler gibi genetik risklere neden olmayacaktır. Dahası, kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR), belirli bozuklukları tedavi etmek için hedef RNA dizilerini

önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu gelişmeler, başarılı klinik çalışmalar ve çeşitli bozukluklar için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından nükleik asit bazlı terapötiklerin onaylanmasıyla sonuçlanmıştır (4).

Nükleik asit ilaçlarının, hedef molekülün lokalizasyonuna veya yapısına bakılmaksızın tasarlanabilmesi ve küçük moleküller veya antikorlarla ulaşılması mümkün olmayan hedef moleküllere yönelik yaklaşımları mümkün kılması; bununla birlikte hedef genin nükleotid dizisini değiştirerek kolayca ilaç

oluşturmanın mümkün olması, nükleik asit bazlı terapötiklere yönelik ilginin giderek artmasına ve gelişmesine katkıda bulunmaktadır (5). İlk tedavilerin birçoğu protein kodlayan transkriptleri modüle etmeyi amaçlasa da, son zamanlarda hem sağlıkta hem de hastalıkta hücre tipine özgü biyolojik süreçlerdeki önemli rolleri göz önüne alındığında, ncRNA'ları hedef alan nükleik asit bazlı ilaçların geliştirilmesine ilgi artmaktadır (4).

Madde kötüye kullanımı ve madde kullanım bozuklukları her yıl milyonlarca insanı doğrudan etkilemekte; yaşam kalitesinin düşmesine, sağlığın bozulmasına ve ölüme neden olmaktadır. Bununla birlikte, madde kötüye kullanımı topluma büyük ekonomik ve kamu güvenliği sorunları getirmektedir (6). Kompulsif madde kullanımını yönlendiren altta yatan mekanizmaların çoğu açıklanmış olmasına rağmen, madde kullanım bozukluğunu tedavi etmek için onaylanan farmakolojik ajanların sayısı sınırlıdır. Madde kullanım bozukluğu için mevcut farmakoterapiler büyük ölçüde nörotransmitter-reseptör aktivitesinin küçük molekül modülasyonundan oluşmaktadır. Bu tedaviler bazı klinik başarılar göstermiş olsa da, umut verici pek çok terapötik fırsatı kaçırmamak adına, konuyu daha geniş bir perspektiften ele almak gerekir. Bu nedenle, alanı ileriye taşımak ve tedaviyi iyileştirmek için madde kullanım bozukluğuna yönelik yeni farmakolojik müdahalelere büyük ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır (4). Madde kullanım bozukluğunun hayvan modellerinde, birkaç ncRNA'nın madde arama davranışlarında işlevsel rol oynadığı gösterilmiştir (7,8). İnsanlarda madde kullanım bozukluğu ile bağlantılı birçok genetik varyant, genomun kodlamayan bölgelerinde bulunur. Bu nedenle, madde kullanım bozukluğundaki varsayılan ncRNA hedeflerinin sayısı artmaya devam ettikçe, bu yeni mekanizmaları modüle etmek için nükleik asit bazlı terapötiklere ihtiyaç duyulacağı düşünülmektedir (4). Bu perspektifte, madde kullanım bozukluğu için

ncRNA'ları yeni terapötik yaklaşımlar olarak geliştirmek üzere; bu araçların madde kullanım bozukluğu üzerindeki potansiyel etkilerinin irdelendiği ve tedavisinin geleceğine ilişkin değerlendirmelerin yapıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştı. Söz konusu ihtiyaçtan yola çıkılarak, bu çalışma, madde kullanım bozukluğunun tedavisi için ncRNA'yı hedefleyen umut verici son terapötik stratejilere bir bakış sunmayı amaçlamıştır. Yapılan literatür değerlendirmesi kapsamında, madde kullanım bozukluğunda yer alması olası farklı ncRNA sınıfları tanımlanmış, ncRNA'ları değerlendirmek için kullanılan yöntemlere genel bir bakış sağlanmış ve madde kullanım bozukluğu için ncRNA bazlı tedavi stratejileri ortaya koyulmuştur. Son olarak, ncRNA hedeflemenin devam eden zorlukları tartışılarak, madde kullanım bozukluğunda ncRNA bazlı terapötikler için geleceğe dönük perspektifler sunulmuştur.

2. Madde Kullanım Bozukluğunda Kodlamayan RNA'lar

Madde kullanım bozukluğu dünya çapında bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (4). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) Dünya Uyuşturucu Raporu'nda (2023), son 10 yılda madde kullanımının yüzde 23 arttığı; 2021 yılında dünya genelinde 15-64 yaş aralığındaki her 17 kişiden birinin madde kullandığı ifade edilmiştir (9).

Madde bağımlılığının mekanizması tam olarak aydınlatılmadığından, önlenmesi ve tedavisinde büyük zorluklar yaşanmaktadır (5). Bağımlılık, zararlı sonuçlarına rağmen kompulsif madde arama ve kullanma ile karakterize edilen kronik, tekrarlayan bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (10). Madde kullanımında ilk karar çoğu insan için isteğe bağlıdır, ancak tekrarlanan madde kullanımı beyinde, bağımlı kişinin öz kontrolünü zorlayan ve yoğun madde

alma dürtüsüne direnmesini engelleyen değişikliklere yol açabilmektedir. Bu değişiklikler kalıcı olabileceğinden madde bağımlılığı "nükseden" bir hastalık olarak kabul edilmektedir (11). Kronik madde kullanımı, uzun süreli yoksunluk dönemlerinden sonra bile maddenin nüksmesine zemin hazırlayan çeşitli uyumsuz nöroadaptasyonlarla sonuçlanmaktadır (12).

Bağımlılık yapan maddelerin uzun süreli alımının gen ekspresyon profilini modüle ettiği, beyin ödül mekanizması ve hafıza ile ilgili bölgelerinde patolojik nöroadaptasyona yol açtığı bilinmektedir. ncRNA'ların, uyuşturucu bağımlılığında yer alan genlerin anormal ifadesinde önemli roller oynadığı gösterilmiştir (13). ncRNA'lar, insanlarda birçoğunun hücre tipine özgü bir şekilde transkribe edildiği merkezi sinir sisteminde bol miktarda eksprese edilir (4). ncRNA'ların, hücre döngüsünün düzenlenmesi, farklılaşma, sinyal iletimi, apoptoz, sinaptik plastisite ve DNA hasarına yanıt verme de dahil olmak üzere tüm süreçlerde gen ekspresyonunun inhibisyonunu veya aktivasyonunu modüle ederek birçok hücresel sürecin belirlenmesinde farklı roller oynadığı giderek daha belirgin hale gelmektedir (14,15).

Madde kullanım bozukluğu dahil nöropsikiyatrik bozukluklarda, beyindeki ncRNA ekspresyonundaki değişiklikler hastalık patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir ve birçok ncRNA, merkezi sinir sistemi hastalık modellerinde fonksiyonel olarak incelenmiştir (4). Madde kullanım bozukluğu üzerine yapılan araştırmaların çoğu miRNA'lar, uzun kodlamayan RNA'lar (long non-coding RNA, lncRNA) ve daha yakın zamanda da sirküler RNA (circular RNA, circRNA)'lar olmak üzere 3 sınıf ncRNA'ya odaklanmıştır. Bu bölümde miRNA'ların, lncRNA'ların ve circRNA'ların mekanik rolleri kısaca gözden geçirilmektedir ve madde kullanım bozukluğundaki potansiyel terapötik ncRNA hedefleri vurgulanmaktadır.

2.1. MikroRNA

Yakın geçmişe kadar işlevsel olmadığı düşünülen genom bileşenlerinin, yaklaşık 30 yıl önce gen düzenleme kapasitesine sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (16). miRNA'lar, ilk kez 1993 yılında keşfedilmiştir (17) ve keşfedilmelerinden bu yana miRNA'ların kodlamayan genomun önemli bir parçası olduğu gösterilmiştir. miRNA'lar, neredeyse tüm biyolojik süreçlerde transkripsiyon sonrası modülasyonun anahtar negatif düzenleyicileri olarak işlev gören, 15-22 nükleotitlik kısa, tek sarmallı, ncRNA molekülleridir. Günümüzde miRNA'ların ekspresyonundaki düzensizliklerin sıklıkla insan hastalıklarının patogeneziyle ilişkili olduğu gösterilmekte ve bu da onları çekici terapötik hedefler haline getirmektedir (16). Protein kodlayan genlerin %20-50'sini modüle etme yeteneğine sahip olan miRNA'lar, birçok hücresel aktivitenin ana düzenleyicileri olarak kabul edilir. Özellikle miRNA'lar beyin gelişiminde ve nöroplastisitede önemli role sahiptir ve miRNA'ların ekspresyon düzensizliği çoğu nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (4).

Madde kullanım bozukluğunun klinik öncesi ve klinik çalışmalarında, kokain, amfetamin, metamfetamin, nikotin, opioid ve alkol kullanımının ardından beyin ödül sistemi ile ilişkili bölgelerinde birçok miRNA disregüledir (18-23). Madde kullanım bozukluğu ile ilişkili miRNA'ları araştıran çalışmalarda yasadışı madde kullanımıyla ilişkili miRNA'lardan bazılarının, uyumsuz nöroplastisite ve madde arama davranışlarında önemli rol oynadığı bilinen madde kullanım bozukluğu hedeflerinin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (24). Örneğin, sıçanlara iki hafta boyunca düzenli olarak kokain enjekte edilmesinin ardından dorsal striatumda miR-124 ve let-7'nin ekspresyon düzeyinde azalış; nükleus akübens (Nucleus accumbens, NAc), prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinde ise miR-181a'nın

ekspresyon düzeyinde artış meydana geldiği gösterilmiştir. Kokain kullanımı sonrası ifade düzeyleri değişen bu miRNA'ların hedef aldığı genlerin BDNF, CREB, AMPA-2 ve mGluR5 olduğu gösterilmiştir (25). Özellikle miR-212, miR-132, miR-181, miR-9 ve let-7 miRNA'lar, insan ve hayvan örneklerinde kötüye kullanılan birçok madde için gözlemlenmiş değişen ekspresyonları nedeniyle, klinik hedefleme açısından ilgi çekici bulunmuştur (24). Madde kullanım bozukluğunun beyindeki miRNA ekspresyon değişiklikleri üzerine yapılan araştırmalara ek olarak, hastaların kan örneklerindeki miRNA ekspresyon düzeyleri, madde geçmişi ve nüksetme ile de ilişkilendirilmiştir (26,27). Bu nedenle hem beyindeki hem dolaşımdaki miRNA'ların bağımlılık durumları için tanı ve tedavide biyolojik belirteçler olarak görev alabileceği öngörülmektedir (28).

Madde kullanım bozukluğu olan hastalarda miRNA terapötik hedeflerini kullanan herhangi bir klinik çalışma bulunmamakla birlikte, klinik öncesi madde kullanım bozukluğu modellerinde birkaç miRNA işlevsel olarak araştırılmıştır (4). Örneğin, sıçanlarda dorso lateral striatumda miR-124a'nın ve onun doğrudan hedefi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörünün (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) alkolün neden olduğu koşullu yer tercihinin (conditioned place preference, CPP) ve alkol alımındaki rolünü lentiviral vektör kullanarak araştıran bir çalışmada, miR-124a'nın viral aracılı artan ekspresyonu, alkolün neden olduğu CPP'yi ve alkol alımını artırırken; miR-124a'nın lentiviral vektör aracılı ekspresyon susturucunun, CPP'yi ve alkol tüketimini azalttığı ortaya konmuştur (29).

Kokain CPP deneylerinde, NAc'de miR-124 ve let-7d'nin lentiviral vektör aracılı ekspresyonu, kokain CPP'sini azaltırken; miR-181a'nın lentiviral vektör aracılı ekspresyonu CPP'yi arttırmıştır (30). Tersine NAc'de miR-124 ve let-7'nin susturulmasının kokainin neden olduğu

CPP'yi artırırken; miR-181a'nın susturulması kokainin neden olduğu CPP'yi azaltır (31). Opioid kendi kendine uygulama (self-administration) deneylerinde, dentat girusta miR-132'nin aşırı ekspresyonu morfin arama davranışlarını arttırırken, farklı bir çalışmada miR-9'un NAc'de aşırı ekspresyonu oksikodon alımını arttırmıştır ve infüzyonlar arası aralığı azaltmıştır (32,33). Genel olarak, bu sonuçlar miRNA'ların madde kullanım bozukluğunda önemli terapötik hedefler olduğunu göstermektedir (4).

2.2. Uzun Kodlamayan RNA

LncRNA'lar, genel olarak 200 nükleotid uzunluğundan daha uzun olan ve genellikle genomik konumlarına veya işlevlerine (intronik, intergenik, antisens, arttırıcı vb.) göre sınıflandırılan çeşitli RNA molekülleri sınıfıdır (34). LncRNA'ların proteinlere, mRNA'lara, miRNA'lara ve/veya DNA'lara bağlanarak hemen hemen her hücrel süreci düzenleyebildikleri gösterilmiş ve böylece gen ekspresyonunun regülasyonunda, gelişim ve farklılaşma gibi hücrel süreçlerde kritik işlevlerinin olduğu bildirilmiştir. LncRNA'ların gen ekspresyonunu, epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviye dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla regüle edebildikleri gösterilmiştir (35). LncRNA'lar, genomik DNA ile etkileşime girerek promotör bölgeleri gibi spesifik genomik bölgelere proteinleri yönlendirebilir veya proteinlerin spesifik DNA bölgelerine bağlanmasını engelleyerek transkripsiyonel seviyede gen ekspresyonunu düzenleyebilmektedir. Ayrıca, lncRNA'lar, mRNA'ları küçük ncRNA'lara keserek, çift sarmallı RNA'lar oluşturmak üzere mRNA'larla etkileşime girerek, pre-mRNA'ların alternatif uçbirleştirmesini (splincig) değiştirerek veya diğer ncRNA türleri ile etkileşime girerek post-transkripsiyonel seviyede hedef genleri düzenlemektedir. lncRNA'lar ayrıca; DNA metilasyonu,

histon modifikasyonu, genomik damgalama ve kromatin yeniden modellemesi veya diğer ncRNA'lar ile (özellikle miRNA'lar ile) etkileşime girerek epigenomu şekillendirerek hedef genleri epigenetik seviyede düzenlemektedir (36).

Memeli sinir sisteminde birçok lncRNA oldukça zengindir. Bu nedenle, lncRNA'lar beyin gelişimi ve nöroplastisite sırasında karmaşık uzay-zamansal gen ekspresyon mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak değişen lncRNA ekspresyonu madde kullanım bozukluğu da dahil olmak üzere çeşitli beyin hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (4).

Madde kullanım bozukluğunda lncRNA'ların rolünü inceleyen ilk çalışmalardan biri, eroin ve kokain kullanıcısı bireyin postmortem NAc'sindeki lncRNA ekspresyonunun analiz edilmesi olmuştur. Madde kullanmayan sağlıklı kontrollere kıyasla, eroin kullanıcılarının NAc'sinde *MIAT*, *NEAT1*, *MALAT1* ve *MEG3* lncRNA'larının ekspresyon düzeylerinin arttığı; kokain kullanıcılarının NAc'sinde *MIAT*, *MALAT1*, *MEG3* ve *EMX2OS* lncRNA'larının ekspresyon düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Bu iyi çalışılmış lncRNA'lar, GABA nöron nörojenezini, sinaps oluşumu ve cAMP sinyalleme dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlemlere katkıda bulunmaktadır. Kemirgen çalışmalarında, metamfetaminle tedavi edilen farelerin NAc'sindeki lncRNA'ların transkripsiyonel profili, çoğunlukla metamfetamin tarafından aşağı yönde regüle edilen, ekspresyonu değişen binlerce lncRNA'yı ortaya koymuştur (37). Daha ileri biyoinformatik analizler, bu lncRNA'ların birçoğunun, ödül ve bağımlılık yollarında yer alan protein kodlayan genlerin potansiyel cis- veya trans-regülatörleri olarak hareket ettiğini ortaya çıkarmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda *H19*, *Mirg*, *BC1*, *Lrap* ve *Gas5* lncRNA'ları da madde kullanım bozukluklarına dahil edilmiştir (4). Her ne kadar madde kullanım bozukluğu ile

ilişkili lncRNA deneylerinin çoğu korelasyonel verilerle sınırlı olsa da, Xu ve ark. yakın zamanda madde kullanım bozukluğu modellerinde lncRNA *Gas5*'in işlevsel bir rolünü ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalarda, kokaine maruz kalınması (intraperitoneal enjeksiyonlar ve kendi kendine uygulama), NAc'de *Gas5* ekspresyonunu azaltmıştır ve davranış deneylerinde, NAc nöronlarında *Gas5*'in viral aracılı aşırı ekspresyonu kokainin neden olduğu CPP'yi azaltarak kokain alımının azalmasına yol açmıştır (38). Transkriptomik seviyede, *Gas5* tarafından düzenlenen gen ekspresyon modelleri, kokaine maruz kalma nedeniyle değiştirilen genlerle önemli ölçüde örtüşmüştür; bu, *Gas5*'in kokainin neden olduğu transkripsiyonel tepkileri düzenlediğinin bir göstergesidir (4).

Doğal antisens transkriptleri (Natural antisense transcript, NAT), madde kullanım bozukluğunda da yer alan bir lncRNA sınıfıdır (7), kodlayan genin zıt (antisens) zincirinden kopyalanmakta ve kodlayan genin gövdesi, promotör veya güçlendirici bölgesi ile kısmen veya tamamen örtüşmektedir. Maddeye bağlı nöroplastisitede yer alan birçok gen, NAT'ler içerir ve *Bdnf-AS*, *Homer1-AS*, *Traf3ip2-AS1* ve *Prkcq-AS1* gibi çoklu NAT'lerin ekspresyonu, kötüye kullanılan maddeler tarafından değiştirilir. Bu nedenle NAT inhibisyonu, madde kullanım bozukluğu ile ilişkili protein kodlayan genlerin ekspresyonunu arttırmak için özellikle yararlı bir yaklaşım olabilmektedir. Araştırmacılar, antisens oligonükleotidler aracılığıyla infralimbik kortekste *Bdnf-AS*'nin susturulmasının, nikotinin kendi kendine uygulamasını azalttığını ve diğer deneylerde, *Bdnf-AS*'nin siRNA aracılı susturmanın ketamin kaynaklı nörotoksisiteyi azalttığını bulmuşlardır. Bu nedenle, özgüllükleri ve madde arama davranışlarında ortaya çıkan rolleri sayesinde lncRNA'lar, madde kullanım bozukluğu için umut verici terapötik hedeflerdir (4).

2.3. Sirküler RNA

LncRNA'lar arasında yer alan bir RNA sınıfı olan circRNA'lar, bir başka genetik düzenleyici olarak işlev gören ve ncRNA türüdür. (39). CircRNA'lar, 3'- ve 5'- uçları kovalent olarak birleşerek dairesel yapı oluşturan 200 nükleotitten büyük ncRNA'lardır. CircRNA'lar, RNazR aktivitesine dirençli olan kovalent bağlarla kapalı sürekli bir döngü oluşturduğundan, doğrusal RNA'lara göre daha stabildir ve bu nedenle çeşitli hastalık durumlarında uzun vadeli etkilere de aracılık edebilmektedir (40). Birçok circRNA, hücre tipine, dokuya ve gelişim aşamasına özgü olup (41), transkripsiyonel aktivasyona, transkripsiyon sonrası düzenlemelere, translasyona ve protein etkileşimlerine katkıda bulunmaktadır (42). CircRNA dizisinde çok sayıda miRNA bağlanma bölgesinin tanımlanması, circRNA'ların, miRNA süngeri adı verilen miRNA bağlayıcı moleküller olarak işlev gördüğünü göstermektedir (43). Bu şekilde circRNA'ların, mRNA'ya bağlanmak için miRNA'larla rekabet içine girerek miRNA'ları ayırdığı ve endojen aktivitelerini baskıladığı bilinmektedir (44). CircRNA ekspresyonu, özellikle memeli beyinde diğer dokulara göre daha yoğun şekilde gerçekleşerek circRNA'ları nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisi için çekici bir hedef haline getirmektedir (45). Son yıllarda, circRNA'ların madde kullanım bozukluğundaki rolünü araştıran araştırmacılar, post-mortem alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin NAc dokusunda bağımlılıkla ilişkili birkaç circRNA-miRNA etkileşimleri tanımlamışlardır (46). Kemirgen çalışmalarında doğum öncesi alkol maruziyetinin fetal beyindeki circRNA'ların ekspresyonunu cinsiyete özgü bir şekilde değiştirdiği gösterilmiştir (47). CircRNA'ların ekspresyonu aynı zamanda opioidler tarafından da düzensizleştirilmekte, özellikle miR-541-5p ve miR-6934-3p'nin bir süngeri olan CircTmeff-1'in fare Nac'de morfinin

neden olduğu CPP için işlevsel olarak önemli olduğu gözlemlenmiştir (48). Bununla birlikte, yakın zamanda kokainin neden olduğu CPP kullanılarak, NAc'de circTmeff-1 ifadesinin, kokainle ilişkili hafızanın yeniden konsolidasyonunu düzenlediği ortaya çıkarılmıştır (49). Diğer psikostimulan çalışmalarında, kokain kendi kendine uygulaması ile farelerin striatal bölgesinde 90 circRNA'nın farklı şekilde eksprese edildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, kokain kullanım bozukluğu olan bireylerin post-mortem dorsolateral prefrontal korteksinde 41 farklı şekilde eksprese edilen circRNA'lar ortaya çıkarılmıştır (50,51). Metamfetaminin neden olduğu nörotoksisite modellerinde, metamfetamin tedavisinden sonra kortikal nöronlardaki circRNA profili araştırılmış ve çok sayıda circRNA tanımlanmıştır. Metamfetamin maruziyetinden kaynaklanan nöronal hasarı modüle eden circHomer1 adlı yeni bir circRNA ortaya çıkarılmış ve circHomer1'in susturulmasının metamfetamin maruziyetinin neden olduğu toksisiteyi hafiflettiği tespit edilmiştir (52,53). Gerçekleştirilen tüm bu çalışmalar, maddeye bağlı nöroadaptasyonlarda circRNA'ların önemli bir rolünün olduğunu göstermektedir (4).

3. Kodlama Yapmayan RNA'yı Hedefleyen İlaçların Kategorileri

RNA'lar, hastalığın oluşumu ve ilerlemesindeki önemli süreçlerde yer almaktadır ve güçlü terapötik hedefler ve tanısal biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır. RNA tedavisinin, hastalığa neden olan genleri diziyeye özgü bir şekilde hedef aldığı ve yaşamı tehdit eden çeşitli hastalıklar için daha kesin ve kişiselleştirilmiş tedaviler sağladığı için en iyi tedavi stratejilerinden biri olduğu düşünülmektedir. Hedef dokuya özgü bir nükleik asit sekansının eklenmesiyle gen ekspresyonu aşağı yönde (down-regulation) düzenlenebilmekte,

artırılabilen veya düzeltilen hastalıklardır. Çeşitli hastalıkların siRNA veya ASO'larla gen modifikasyonları yoluyla tedavisini amaçlayan, özellikle de 2015'ten bugüne 14 RNA bazlı ilaç FDA veya EMA onayı almıştır (54). Literatürde, mevcut FDA onaylı bu RNA terapötiklerinin kapsamlı bir incelemesi sunulmaktadır (2).

Araştırmacılar, RNA'ları hedeflemek için nükleik asitleri kullanmanın yanı sıra, RNA ile etkileşime giren küçük moleküller (small molecules interacting with RNA, SMIRNA'lar) olarak adlandırılan, RNA transkriptlerini hedef alan küçük moleküller geliştirmişlerdir. RNA'ları hedeflemeye yönelik ilk stratejiler genleri kodlamaya odaklanırken, birçok klinik öncesi ve klinik çalışma artık ncRNA'ları hedeflemek için benzer yaklaşımlar kullanmaktadır (4). Bu bölümde, ncRNA'yı hedefleyen ilaçların önemli kategorileri kısaca gözden geçirilmektedir ve madde kullanım bozukluğu kapsamında her kategori için potansiyel tedavi edici potansiyelleri vurgulanmaktadır.

3.1. Antisens Oligonükleotidler

DNA'daki patojenik mutasyonlar, uçbirleştirme sürecini etkileyen hatalar oluşturabilmekte, bu da üretilen mRNA'yı etkilemektedir. Bu, gen ekspresyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceği gibi proteinin çok fazla veya çok az üretilmesine ve/veya hastalığa neden olabilecek işlevsiz proteinlere neden olabilmektedir. Hastalığa etki eden genlerin ekspresyonunu kontrol etmek için sentetik oligonükleotidlerin kullanılması üzerine düşünceler 40 yıldır devam etmektedir (55). Antisens oligonükleotidler (Antisense Oligonucleotide, ASO), sentetik olarak yapılmış oligonükleotid bazlı tedavilerin en yaygın türüdür ve genellikle 15-20 nükleotit uzunluğunda, tek zincirli ve spesifik hedef mRNA molekülüne komplementer olma özelliğine sahip RNA iplikleridir (56). ASO'lar, Watson-

Crick baz eşleşmesi (AT, CG etkileşimi) yoluyla bir hedef RNA'ya bağlanarak protein sentezi için genetik bilginin transferini spesifik olarak engellemek üzere tasarlanmıştır (57). ASO'ların mRNA'ya spesifik olarak bağlanmaları sonucu oluşan RNA-ASO heterodubleksi mRNA'nın uçbirleştirmesini, translasyonunu veya degradasyonunu değiştirerek, karşılık gelen proteine translasyonu önlemektedir. Oligonükleotid kimyasına bağlı olarak antisens aracılı gen inaktivasyonunun çeşitli mekanizmaları mevcuttur. En yaygın olanı, bağlanma sonucu oluşan dubleksin RNaz-H'i aktive ederek, mRNA'nın enzimatik olarak bölünmesine ve dolayısıyla translasyonun blokajına neden olması iken, bir diğeri ise ribozomal okuma sırasında sterik engellemeyle translasyonu durdurmasıdır (58). ASO'ların daha küçük boyutlu olmaları ve sıkı bağlanma özelliği, diğer nükleik asit ilaçlarına kıyasla merkezi sinir sistemi ile ilişkili hastalıklarda terapötik bir avantaj sağlamaktadır (4).

Büyük terapötik potansiyellerine rağmen tek sarmallı RNA oligonükleotidleri, ilaç gelişimini zorlaştıran bazı özelliklere sahiptir. Özellikle fosfat omurgası ve bazları olan riboz şekerden oluşan doğal oligonükleotidler, nükleazlar tarafından parçalanarak dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılmaktadırlar.

Oligonükleotidlerin enzimatik bozunmaya karşı kararsızlığının yanı sıra, güvenli ve etkili dağıtımı, oligonükleotid terapötiklerinin klinik gelişimindeki en büyük zorluk olmaya devam etmektedir. Oligonükleotidler ağır ve negatif yüklü makromoleküller olduğundan, modifiye edilmemiş/çıplak formda uygulandıklarında emilim, dağılım ve terapötik aktivitelerini engelleyen birçok engel ortaya çıkmaktadır (59). Bu özellikleri geliştirmek için oligonükleotidlerin fosfodiester bağlarını, riboz omurgasını veya nükleobazları değiştirerek kimyasal olarak modifiye edilmesi gerekmektedir (56). Her ne kadar kimyasal olarak modifiye edilmiş ASO'ların her tipinin avantajları ve

dezavantajları olsa da genel olarak bu modifikasyonlar dağıtım sistemlerine olan ihtiyacı azaltırken; nükleazların sindirimine yönelik stabiliteyi, biyolojik yarı ömrü ve bağlanma afinitesini arttırmaktadır (4). Bununla birlikte, çoğu antisens oligonükleotidin ve diğer nükleik asitlerin kan-beyin bariyeri yoluyla hedef dokulara spesifik ve etkili bir şekilde iletilmesi zor olduğundan, merkezi sinir sistemini hedeflemek için tipik olarak intratekal veya intranazal uygulama gerekmektedir (59). Şu anda, başarılı in vitro ve in vivo araştırmaların ardından Angelman sendromu (NCT05127226) için klinik testlerden geçen en az bir ncRNA-hedefli ASO bulunmaktadır (60). Birkaç madde kullanım bozukluğu ile ilişkili lncRNA (*MALAT1*, *MIAT* ve *BDNF-AS*), diğer klinik öncesi hastalık modellerinde ASO'lar kullanılarak başarılı bir şekilde hedeflenmişse de (61,62) bunların veya diğer ncRNA hedefli ASO formülasyonlarının madde kullanım bozukluğu modellerinde etkili olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (4).

3.2. siRNA

siRNA'lar, 21- 25 nükleotid uzunluğunda ve gen ifadesini susturma işlevi gören çift sarmallı RNA'lar olup, hedef mRNA'larını aşağı yönde düzenlemede ASO'lar gibi tek sarmallı muadillerine göre daha etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu, çoğu insan hastalığının tedavisinde siRNA teknolojisinin ASO'lara kıyasla avantajını vurgulamaktadır (2). ASO'larda olduğu gibi, siRNA'larda da yapılan kimyasal modifikasyonlar siRNA'ların güvenliğini ve etkinliğini arttırmıştır ve şu anda 5 siRNA bazlı ilaç (Patisiran, Givosiran, Lumasiran, Inclisiran, Vutrisiran) FDA veya EMA onayı almıştır. Bununla birlikte, siRNA'lar, ASO'lara kıyasla nükleer RNA'ları hedeflemede etkili değildir; daha büyük boyutları ve negatif yükleri nedeniyle modifiye edilmemiş siRNA'lar, hücreye girmek için bir dağıtım ajanının kullanılmasını

gerektirmektedir. Araştırmacılar, bu sınırlama ile mücadele etmek için fosfodiesterleri, nötr yüklü fosfotriesterlerle değiştirerek siRNA'ların negatif yükünü gizleyen siRNA prodruğ'ları (siRibonükleik nötr'ler, siRNN'ler) geliştirmişlerdir. Bu siRNA prodruğ'ları lipid çift katmanını geçebilmekte ve hücreye girdikten sonra fosfotriester grubu, tiyoesterazlar tarafından bölünerek susturulmasına izin vermektedir (4).

FDA onaylı siRNA ilaçlarının çoğu karaciğeri hedef alırken, merkezi sinir sistemi ile ilişkili bozuklukları tedavi etmek için yeni siRNA formülasyonlarının kullanılmasına yönelik artan bir ilgi söz konusudur. Merkezi sinir sistemi kullanımları için siRNA bazlı ilaçların kullanılabilirliğini daha da destekleyen son klinik öncesi deneyler, intratekal uygulamayı takiben kemirgenlerin ve insan olmayan primatların beyinde güvenli, güçlü ve uzun süreli gen susturma sergileyen yeni, kimyasal olarak modifiye edilmiş siRNA'ları tanımlamıştır. Sistemik veya doğrudan beyin enjeksiyonları kullanılarak, madde kullanım bozukluğu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, inme ve epilepsi'nin hayvan modellerinde ncRNA'ların siRNA hedeflemesi sağlanmıştır. Bu nedenle, son FDA onayları, çok sayıda devam eden son aşama klinik testler ve umut verici klinik öncesi verilerle, siRNA bazlı terapötiklerin geleceği umut verici görünmektedir, ancak merkezi sinir sistemi endikasyonları için siRNA formülasyonlarının daha fazla test edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (4).

3.3. MikroRNA Değiştirme/Bastırılması

miRNA hedeflemesi, RNA girişim yaklaşımları kullanılarak elde edilmiştir. Örneğin, miRNA mimikleri, endojen miRNA aktivitesini taklit eden ve hedef mRNA'ların 3'UTR bölgesine bağlanan modifiye edilmiş çift sarmallı RNA molekülleridir. Bu yaklaşım, translasyonel inhibisyon yoluyla hedef

mRNA'ların aşağı yönde regülasyonuna yol açmaktadır. Öte yandan miRNA aktivitesini azaltmak için antimiR'ler, miRNA süngerleri ve miRNA maskeleyen teknikleri kullanılmaktadır. Yapısal olarak ASO'lara benzeyen miRNA inhibitörleri veya antimiR'ler, hedef genlerle endojen miRNA etkileşimini önlemektedir. Bu tek sarmallı moleküller genellikle stabiliteyi, hücresel alımı ve in vivo iletimi geliştirmek için kilitli nükleik asit (locked nucleic acids, LNA), peptid nükleik asitleri veya kolesterol (antagomiR gibi) kullanılarak modifiye edilmektedir. Bir miRNA ailesini inhibe etmek için miRNA süngerleri, birden fazla miRNA'nın çekirdek dizilerini tanıyan çeşitli tamamlayıcı diziler içeren sentetik transkriptler de klinik öncesi çalışmalarda kullanılmıştır. Son olarak, miRNA maskeleyen adı verilen bir teknikte, ASO belirli bir mRNA üzerindeki 3'UTR bölgelerine bağlanmakta ve bunun komplementer bir miRNA ile etkileşimini önlemektedir (4). Klinik öncesi çalışmalarda araştırmacılar, intratekal veya doğrudan beyin enjeksiyonları yoluyla alkol, kokain ve opioid kullanım bozukluklarına sahip hayvan modellerinde antimiR'lerin etkinliğini göstermiştir. Diğer hastalık modellerinde, madde kullanım bozukluğu ile ilgili miRNA'lar (miR-34, miR-145, miR-212), miRNA mimikleri aracılığı ile hedeflenmiştir. miRNA bazlı terapötikler henüz madde kullanım bozukluğu hastalarında klinik olarak test edilmemiş olsa da, çeşitli miRNA mimik ve antimiR formülasyonları hayvanlarda veya diğer hastalıklar için klinik deneylerde test edilmektedir. miRNA hedefli madde kullanım bozukluğu terapötikleri alanını ileriye taşımak için araştırmacıların, nüksetmeyi ve madde arama davranışlarının edinilmesinden ziyade madde özlemini tetikleyen miRNA'ları tanımlamaları ve karmaşık madde kullanım bozukluğu modellerinde klinik olarak ilgili miRNA-hedefli formülasyonları test etmeleri teşvik edilmektedir (4).

3.4. RNA'larla Etkileşime Giren Küçük Moleküller

Alanda sürdürülen araştırmalar, iyi tanımlanmış tanıma bölgeleri ve motifleri oluşturan RNA'nın üç boyutlu yapısının, küçük moleküller tarafından seçici olarak hedef alınabileceğini göstermektedir (63). Spesifik RNA'lara (ncRNA'lar dahil) doğrudan bağlanmanın yanı sıra, SMIRNA'lar ayrıca RNA biyogenezine veya RNA-protein etkileşimlerine müdahale ederek RNA fonksiyonlarını dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Nükleik asit bazlı tedavilerin aksine, birçok SMIRNA'nın molekül ağırlığı düşüktür (genellikle <1 KDa) ve oral yolla uygulanabilmektedir, bu da translasyonel uygulamalar için önemli faktörlerdendir. Bununla birlikte, RNA, spesifik olmayan bağlanma ve yan etkilerden kaçınmak için onu diğer RNA'lardan ayıran, önemli yapısal karmaşıklığa sahip benzersiz bir tanıma bölgesi içermelidir. Ayrıca, RNA'nın bolluğu SMIRNA'ların etkinliğini etkileyerek çok düşük düzeyde eksprese edilen lncRNA'ları hedeflerken potansiyel bir sorun oluşturabilmektedir. Burada belirtilen zorluklara rağmen, klinik öncesi çalışmalarda birçok SMIRNA tanımlanarak doğrulanmıştır ve 2020 yılında Risdiplam adlı ilaç (oral yoldan alınabilen, antibiyotik olmayan bir SMIRNA), spinal müsküler atrofi tedavisi için FDA onayı almıştır. ncRNA'lar ayrıca SMIRNA'larla başarıyla hedeflenmiştir. Yapılan iki çalışma, eroin ve kokain kullanıcılarının beyinde ve morfinle tedavi edilen ratlarda değiştirilmiş bir lncRNA olan MALAT1 için SMIRNA'ları tanımlamıştır. Diğer çalışmalarda, sınıfında ilk klinik aşamadaki kinolon bileşiği olan ABX464'ün, madde kullanım bozukluğu modellerinde iyi çalışılmış bir hedef olan miR-124'ün ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur. Bu molekül, faz I doz güvenlik denemesinden ve faz IIa klinik çalışmalarından geçmiş olup; ABX464 esas olarak HIV ve ülseratif kolit hastalığında çalışılmış olmasına rağmen,

maddeye bağlı nörodavranışsal adaptasyonları azaltmak için beyindeki miR-124 ekspresyonunu yukarı yönde regüle etmek için de kullanılabilir. NP-C86, kokain arama davranışlarıyla ilişkilendirilen bir lncRNA olan lncRNA *Gas5*'i stabilize eden başka bir SMIRNA'dır. Son olarak, madde kullanım bozukluğu ile bilinen bir bağlantısı olan miRNA'lar olan *let-7* ailesi, LIN28 adı verilen RNA bağlayıcı proteinler tarafından bastırılmaktadır. Son zamanlarda Wang ve ark. LIN28'in altı küçük molekül engelleyicisini ve ardından *let-7* baskılanmasını başarıyla tanımlamış olmakla birlikte bu çalışmalar, ncRNA'ları SMIRNA'larla hedeflemenin uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu ve madde kullanım bozukluğunda potansiyel bir faydaya sahip olabileceğini göstermektedir (4).

4. Kodlama Yapmayan RNA Terapötikleri için Dağıtım Sistemleri

Birçok ilerlemeye rağmen, merkezi sinir sistemi hastalıklarının nükleik asit bazlı ilaçlarla tedavisi, kan-beyin bariyeri nedeniyle büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Beynin kılcal endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşan kan-beyin bariyeri, büyük moleküllü terapötiklerin beyin parankimine girmesini engellediğinden, araştırmacılar, bu sorunu çözmek için intravenöz, intratekal veya intranazal uygulama yollarıyla beyne girebilen çeşitli RNA dağıtım sistemleri geliştirmiştir. Viral vektörler ve nanopartikül taşıyıcı sistemler, ncRNA terapötiklerinin beyne iletilmesi için en umut verici stratejilerden bazılarıdır (4).

4.1. Viral Vektörler

Klinik öncesi çalışmalarda, nükleik asitlerin beyin hücrelerine yüksek verimlilikle aktarılmasında viral vektörler yaygın olarak kullanılmaktadır (64). Nükleik asitleri taşımak için en yaygın olarak kullanılan viral vektörler,

adenovirüs, adeno-ilişkili virüs (adeno-associated virus, AAV) ve lentivirüs vektörleridir (65). Sinirbilim araştırmalarında, farklı serotipler farklı beyin hücrelerinin ve projeksiyona özgü yolların transdüksiyonuna izin verdiği için AAV'ler özellikle popülerdir. Viral vektörlerin bir diğer avantajı, hücre tipine özgü destekleyicileri kullanarak hastalıkla ilişkili beyin hücrelerini hedefleme yeteneğidir. Bununla birlikte, ncRNA'ları manipüle etmek için viral vektörleri kullanan madde kullanım bozukluğu ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu, bunu doğrudan beyin enjeksiyonları yoluyla yapmıştır; ancak bu klinik kullanımı sınırlı olabilecek bir yaklaşımdır (4). Son zamanlarda araştırmacılar, beyni daha uygun uygulama yollarıyla hedef alabilen viral vektörler geliştirmiştir. Örneğin, yapay bir miRNA'yı eksprese eden bir AAV'nin intratekal enjeksiyonu, insan olmayan primatlarda hiçbir yan etki gözlemlenmeyen güçlü gen susturması ile sonuçlanmıştır (66). Birçok çalışma, intratekal veya intravenöz uygulama yolları yoluyla ncRNA'ların viral aracılı merkezi sinir sistemi dağıtımını araştırmıştır (67,68). Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Batten hastalığı ve Canavan hastalığı hastalarında AAV'nin kullanıldığı çok sayıda klinik çalışma yürütülmüştür veya devam etmektedir (69). Sonuç olarak, patojenik olmayan viral vektörler, ncRNA hedefli beyin iletimi için güçlü bir seçenek sunmaktadır ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda daha fazla takip edilmesi gerekmektedir (4).

4.2. Nanopartiküller

ncRNA terapötiklerinin nanopartikül aracılı dağıtımı, madde kullanım bozukluğu tedavisi için umut verici bir yaklaşımdır (4). Nanopartiküller, ayarlanabilir salım hızı, biyoyumluluk, sınırlı toksisite, beyne nüfuz etme yetenekleri ve hücre tipine özel dağıtım için ayarlanabilir yüzey modifikasyonları dahil olmak üzere birçok özelliğe sahiptir (70). Polimerik, inorganik, eksozom ve lipid bazlı nanopartiküller dahil olmak

üzere birçok farklı nanotaşıyıcı sınıfı, merkezi sinir sistemi hastalık modellerinde başarılı sonuçlar ortaya konmuştur (71-73). Birden fazla hastalık durumundaki güvenlik ve etkinliğinin bir göstergesi olarak, Pfizer-BioNTech ve Moderna COVID-19 aşılarının (her ikisi de mRNA iletimi için lipid nanopartiküllerini kullanır) ve siRNA ilacı Patisiran'ın son onayları da dahil olmak üzere çeşitli nanopartikül formülasyonları FDA onayı almıştır (4). Sistemik uygulama yoluyla nanopartikül aracılı beyin iletimi devam eden bir zorluk olsa da, miRNA mimik ve antimiR kapsüllü nanopartiküller, sistemik uygulamayı takiben birçok merkezi sinir sistemi hastalığı modelinde beyni başarıyla hedeflemiştir (74). Örneğin, miR-124 yüklü hücre dışı keseciklerin kokainle tedavi edilen farelere burun içinden verilmesi, beyine alımın başarılı olarak gerçekleştirilmesiyle ve inflamatuvar belirteçlerin ortadan kaldırılmasıyla sonuçlanmıştır (75). Nükleik asitlerin beyne iletilmesine yönelik daha yeni bir strateji, kan-beyin bariyeri boyunca taşınmayı kolaylaştıran nanopartiküllere yüzey modifikasyonları eklemektir (76). Araştırmacılar, beyindeki GLUT-1 adı verilen önemli bir glikoz taşıyıcısına bağlanan şeker kaplı polimerik nanopartiküller kullanarak, intravenöz uygulamayı takiben beyindeki kodlayan ve kodlamayan transkriptleri başarıyla hedeflemiştir (77). Diğer çalışmalarda, yüzeye transferrin bağlayıcı ligand eklenmiş eksozomlar, intravenöz enjeksiyondan sonra antimiR'leri sıçan beynine etkili bir şekilde iletmıştır. Nükleik asit yüklerinin beyne sistemik olarak iletilmesi, kuduz virüsü glikoprotein (Rabies virus glycoprotein, RVG) eksozomları ve lipozomları, transferrin hedefli siklodekstrinler, anjiyopep-2 hedefli lipid ve polimer bazlı nanopartiküller ve kalsiyum fosfat lipid nanopartikülleri kullanılarak da gerçekleştirilmiştir (78,79). Bu nedenle, beyne nükleik asitleri iletebilen nanoformülasyonların sayısının artmaya devam etmesiyle, ncRNA nanotaşıyıcı sistemlerin, madde kullanım bozukluğu modellerinde yapılacak daha fazla

araştırmayı ortaya çıkaracağı düşünülmektedir (4).

5. Tartışma ve Sonuç

Ortadan kaldırılmasına yönelik yoğun çabalara rağmen, hem yasal hem de yasa dışı uyuşturucu ve uyarıcı madde bağımlılığı dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kullanılan psikoaktif maddeler kan-beyin bariyerini geçerek beynin kimyasal dengesini geçici ve/veya kalıcı olarak değiştirebilmektedir. Kan-beyin bariyeri, kanı beyin dokusundan ayıran bir bariyerdir ve ksenobiyotiklerin beyne dağıtımını büyük bir zorluk haline getiren özelliklere sahiptir. Bu sorunun çözümü için kan-beyin bariyerini aşabilecek ve ilaçların etkinliğini artırabilecek stratejilerin geliştirilmesi önemli rol oynamaktadır. Biyolojik ilaçlardaki son gelişmeler sayesinde genetik bozukluklardan HIV enfeksiyonuna ve çeşitli kanserlere kadar bir dizi hastalık için günümüzde çok sayıda RNA bazlı terapötik, klinik olarak araştırılmaktadır. Madde kullanım bozukluğu için ncRNA terapötik gelişiminin bugüne kadar katettiği yol dikkate alındığında, alanı ileriye taşımak için çeşitli konuların ele alınması gerektiği ortaya çıkmaktadır. İlk olarak, gelecekte klinik öncesi ve klinik deneylere ilave olarak karmaşık veya çoklu madde kullanım bozukluğu modelleri geliştirilerek ncRNA'ları hedefleyen fonksiyonel çalışmaların yapılması, en yüksek translasyon potansiyeline sahip ncRNA hedeflerini belirlemek için gerekli olacaktır. Çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler bazı ncRNA'ların yetersiz yorumlanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, madde kullanım bozukluğu ile ilişkili ncRNA'ların terapötik olarak takip edilmeden önce kapsamlı bir şekilde tanımlanması ve gerçek ncRNA'lar olarak doğrulanması gerekmektedir. Bu bağlamda, terapötik gelişimi kolaylaştırmak amacıyla, ncRNA hedeflerini tahmin etmek, karakterizasyona ve güvenliğe yardımcı olmak için çok sayıda biyoinformatik araç oluşturulmuştur. Farklı hücre türleri,

madde kullanım bozukluğu bağlamında zıt etkiler gösterebilmektedir. Dolayısıyla en umut verici ncRNA hedeflerini belirlemek üzere hücre tipine özgü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alandaki en büyük boşluklardan biri de RNA terapötiklerinin yalnızca ilgili organ ve hücreye değil, aynı zamanda hücre içi fonksiyonlarını gerçekleştirmek üzere hücre zarı boyunca iletilmesine dair araştırmalardır. Klinik öncesi deneysel modellerde RNA bazlı terapötiklerin doğrudan beyne enjekte edilmesi yerine, araştırmacıların ncRNA tedavileri için klinik olarak ilgili uygulama yollarını test etmeleri teşvik edilmektedir. Ortaya koyulan çok sayıda çalışmada, kan-beyin bariyerinden kolayca geçişi sağlayan intranasal uygulamanın gelecekte önem arz edeceği vurgulanmaktadır. Gerçekleştirilen klinik öncesi ve klinik çalışmalarda, modifiye edilmiş ASO'ların, siRNA'ların ve nanopartikül içeren nükleik asitlerin intratekal enjeksiyon uygulamalarının yüksek verimle beyin taşınımı sağladığı dikkat çekmektedir. Bu durumda, elde edilen bu sonuçların madde kullanım bozukluğu deneylerinde de kullanılması yerinde bir yaklaşım olacaktır.

Madde kullanım bozukluğu ile ilgisi olabilecek klinik aşamadaki nükleik asit bazlı terapötiklerin yeniden kullanılması veya test edilmesi, bu alanı ileriye taşımak için gelecekte yapılabilecek bir başka stratejidir. Örneğin, birçok şirket madde kullanım bozukluğuna bağlı miRNA'ları hedef alan miRNA mimikleri veya anti-miR'yi geliştirmiştir. Bununla birlikte, "RNA-targeted Bioactive ligand Database (R-BIND) ve infoRNA" adlı SMIRNA veritabanlarının, madde kullanım bozukluğu ile ilgili ncRNA'ları hedef alan bileşikleri tanımlamak için

kullanılabileceği önerilmektedir. Dolayısıyla, küçük moleküllerin tipik olarak nükleik asitlere kıyasla daha iyi bir fizikokimyasal profile sahip olması, önerilen bu görüşün ilgi çekici bir transkripsiyon yaklaşımı olduğunu göstermektedir. Bu veritabanlarının aynı zamanda klinik olarak test edilmiş küçük moleküllerden oluştuğu ve hızlı transkripsiyon uygulamaları için ilacın yeniden kullanılmasına olanak sağladığı bilinmektedir.

ncRNA'yı hedefleyen terapötiklerde ele alınması gereken bir diğer önemli konu dozajdır, çünkü birçok ncRNA çalışması öngörülemez yan etkilere yol açabilecek suprafizyolojik konsantrasyonlar kullanmıştır. Örneğin, yüksek dozda miRNA mimikleri, RNA kaynaklı susturum kompleksini (RNA induced silencing complex, RISC) doyurarak hedef dışı etkilere neden olabilmekte, potansiyel olarak ilgisiz miRNA'ların aktivitesini bloke ederek bir dizi yan etkiyi tetikleyebilmektedir. Klinik çalışmalarda bir ön koşul olarak, gelecekte gerçekleştirilecek deneylerin farklı koşullarda, ncRNA terapötiklerinin doza bağlı hedef içi ve hedef dışı etkilerini ortaya koyması gerekmektedir. Kuşkusuz benzer stratejiler, madde kullanım bozukluğu çalışmalarında etkinlik ve güvenlik açısından da araştırılması gereken hususlardır. Son olarak, RNA bazlı terapötiklerin yüksek fiyatı, özellikle bu pahalı ilaçları satın almak için yeterli maddi imkana sahip olmayan madde kullanım bozukluğu olan hastalar için ele alınması gereken bir diğer konudur. Bu endişeleri gidermeye yönelik devam eden çabalar, madde kullanım bozukluğunda ncRNA tedavilerinin kapsamını aralayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hastings ML, Krainer AR. RNA therapeutics. *RNA*. 2023;29:393-5.
2. Zogg H, Singh R, Ro S. Current advances in RNA therapeutics for human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:2736.
3. Zhu Y, Zhu L, Wang X, Jin H. RNA-based therapeutics: an overview and prospectus. *Cell death & disease*, 2022;13:644.
4. Seyednejad SA, Sartor GC. Noncoding RNA therapeutics for substance use disorder. *Advances in drug and alcohol research*, 2022;2:10807.

5. Yamada Y. Nucleic acid drugs—current status, issues, and expectations for exosomes. *Cancers*, 2021;13(19):5002.
6. Zhao Y, Qin F, Han S, Li S, Zhao Y, Wang H, Tian J, Cen X. MicroRNAs in drug addiction: Current status and future perspectives. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022;236:108215.
7. Sartor GC, St. Laurent III G, Wahlestedt C. The emerging role of non-coding RNAs in drug addiction. *Frontiers in genetics*, 2012;3:106.
8. Quinn RK, James MH, Hawkins GE, Brown AL, Heathcote A, Smith DW, ... & Dayas, CV. Temporally specific miRNA expression patterns in the dorsal and ventral striatum of addiction-prone rats. *Addiction biology*, 2018;23(2):631-642.
9. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2023. ISBN: 9789210028233, Available from: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_SP.pdf. [cited 2023 Sep 19].
10. Hu Y, Salmeron BJ, Krasnova IN, Gu H, Lu H, Bonci A, Cadet JL, Stein EA, Yang Y. Compulsive drug use is associated with imbalance of orbitofrontal-and prefrontal-striatal circuits in punishment-resistant individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019;116(18): 9066-9071.
11. Understanding Drug Use and Addiction DrugFacts. Available from: <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction> [cited 2023 Sep 19].
12. Sampedro-Piquero P, Santín L, Castilla-Ortega E. Aberrant brain neuroplasticity and function in drug addiction: a focus on learning-related brain regions. *Behavioral Neuroscience*, 2019;1-24.
13. Gowen AM, Odegaard KE, Hernandez J, Chand S, Koul S, Pendyala G, Yelamanchili SV. Role of microRNAs in the pathophysiology of addiction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2021;12(3):e1637.
14. Sharma V, Misteli T. Non-coding RNAs in DNA damage and repair. *FEBS letters*, 2013;587(13):1832-1839.
15. Xuan C, Yang E, Zhao S, Xu J, Li P, Zhang Y, Jiang Z, Ding X. Regulation of LncRNAs and microRNAs in neuronal development and disease. *PeerJ*, 2023;11:e15197.
16. Sridharan K, Gogtay NJ. Therapeutic nucleic acids: current clinical status. *British journal of clinical pharmacology*, 2016;82(3):659-672.
17. Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Veterinary pathology*, 2014;51(4):759-774.
18. Sessa F, Maglietta F, Bertozzi G, Salerno M, Di Mizio G, Messina G, Montana A, Ricci P, Pomara C. Human brain injury and miRNAs: an experimental study. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019;20(7): 1546.
19. Cuesta S, Restrepo-Lozano JM, Popescu C, He S, Reynolds LM, Israel S, Hernandez G, Rais R, Slucher BS, Flores, C. DCC-related developmental effects of abused-versus therapeutic-like amphetamine doses in adolescence. *Addiction biology*, 2020;25(4):e12791.
20. Chand S, Gowen A, Savine M, Moore D, Clark A, Huynh W, Wu N, Odegaard K, Weyrich L, Bevins RA, Fox HS, Pendyala G, Yelamanchili, SV. A comprehensive study to delineate the role of an extracellular vesicle-associated microRNA-29a in chronic methamphetamine use disorder. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2021;10(14):e12177.
21. Lee S, Woo J, Kim YS, Im HI. Integrated miRNA-mRNA analysis in the habenula nuclei of mice intravenously self-administering nicotine. *Scientific reports*, 2015;5(1):12909.
22. Shi X, Li Y, Yan P, Shi Y, Lai J. Weighted gene co-expression network analysis to explore the mechanism of heroin addiction in human nucleus accumbens. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020;121(2):1870-1879.
23. Asimes A, Kim CK, Rao YS, Bartelt K, Pak TR. microRNA expression profiles in the ventral hippocampus during pubertal development and the impact of peri-pubertal binge alcohol exposure. *Non-coding RNA*, 2019;5(1):21.
24. Gowen AM, Odegaard KE, Hernandez J, Chand S, Koul S, Pendyala G, Yelamanchili SV. Role of microRNAs in the pathophysiology of addiction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2021;12(3):e1637.
25. Chandrasekar V, Dreyer JL. microRNAs miR-124, let-7d and miR-181a regulate cocaine-induced plasticity. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2009;42(4):350-362.
26. Xu W, Zhao M, Lin Z, Liu H, Ma H, Hong Q, Gui D, Feng J, Zhou W. Increased expression of plasma hsa-miR-181a in male patients with heroin addiction use disorder. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2020;34(11):e23486.
27. Viola TW, Heberle BA, Zaparte A, Sanvicente-Vieira B, Wainer LM, Fries GR, Grassi-Oliveira R. Peripheral blood microRNA levels in females with cocaine use disorder. *Journal of psychiatric research*, 2019;114:48-54.
28. Gu WJ, Zhang C, Zhong Y, Luo J, Zhang CY, Zhang C, Wang C. Altered serum microRNA expression profile in subjects with heroin and methamphetamine use disorder. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 2020;125:109918.
29. Bahi A, Dreyer JL. Striatal modulation of BDNF expression using micro RNA 124a-

- expressing lentiviral vectors impairs ethanol-induced conditioned-place preference and voluntary alcohol consumption. *European Journal of Neuroscience*, 2013;38:2328-2337.
30. Chandrasekar V, Dreyer JL. Regulation of MiR-124, Let-7d, and MiR-181a in the accumbens affects the expression, extinction, and reinstatement of cocaine-induced conditioned place preference. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1149-64.
 31. Hollander JA, Im HI, Amelio AL, Kocerha J, Bali P, Lu Q, Willoughby D, Wahlestedt C, Conkright MD, Kenny PJ. Striatal microRNA controls cocaine intake through CREB signalling. *Nature*. 2010;466:197-202.
 32. Jia M, Wang X, Zhang H, Ye C, Ma H, Yang M, Li Y, Cui C. MicroRNA-132 in the adult dentate gyrus is involved in opioid addiction via modifying the differentiation of neural stem cells. *Neuroscience bulletin*. 2019;35:486-96.
 33. Mavrikaki M, Anastasiadou E, Ozdemir RA, Potter D, Helmholtz C, Slack FJ, Chartoff EH. Overexpression of miR-9 in the nucleus accumbens increases oxycodone self-administration. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22:383-93.
 34. Jung Y. "Coding" Is Not Enough: The Role of Long "Noncoding" RNA for Cocaine Addiction. *Biological Psychiatry*, 2020;88:e45-e47.
 35. Li Z, Zhao W, Wang M, & Zhou X. The role of long noncoding RNAs in gene expression regulation. *Gene Expression Profiling in Cancer*, 2019;1-17.
 36. Zhou Z, Lin Z, Pang X, Tariq MA, Ao X, Li P, & Wang J. Epigenetic regulation of long non-coding RNAs in gastric cancer. *Oncotarget*, 2018;9:19443.
 37. Zhu L, Zhu J, Liu Y, Chen Y, Li Y, Huang L, Chen S, Li T, Dang Y, Chen, T. Methamphetamine induces alterations in the long non-coding RNAs expression profile in the nucleus accumbens of the mouse. *BMC neuroscience*, 2015;16:1-13.
 38. Xu H, Brown AN, Waddell NJ, Liu X, Kaplan GJ, Chitaman JM., Stockman V, Hedinger RL, Adams R, Abreu K, Shen L, Neve R, Wang Z, Nestler EJ, Feng J. Role of long noncoding RNA Gas5 in cocaine action. *Biological psychiatry*, 2020;88:758-766.
 39. Xu S, Zhou L, Ponnusamy M, Zhang L, Dong Y, Zhang Y, Wang Q, Liu J & Wang K. A comprehensive review of circRNA: from purification and identification to disease marker potential. *PeerJ*, 2018;6:e5503.
 40. Pinson MR, & Miranda RC. Noncoding RNAs in development and teratology, with focus on effects of cannabis, cocaine, nicotine, and ethanol. *Birth defects research*, 2019;111:1308-1319.
 41. Huang S, Yang B, Chen BJ, Bliim N, Ueberham U, Arendt T, & Janitz M. The emerging role of circular RNAs in transcriptome regulation. *Genomics*, 2017;109: 401-407.
 42. Lin YC, Lee YC, Chang KL & Hsiao KY. Analysis of common targets for circular RNAs. *BMC bioinformatics*, 2019;20:1-6.
 43. Bak RO & Mikkelsen JG. miRNA sponges: soaking up miRNAs for regulation of gene expression. *Wiley interdisciplinary reviews: RNA*, 2014;5:317-333.
 44. Yu CY & Kuo HC. The emerging roles and functions of circular RNAs and their generation. *Journal of biomedical science*, 2019;26:1-12.
 45. Bu Q, Long H, Shao X, Gu H, Kong J, Luo L, Liu B, Guo W, Wang H, Tian J, Zhao Y, Cen X. Cocaine induces differential circular RNA expression in striatum. *Translational Psychiatry*, 2019;9:199.
 46. Vornholt E, Drake J, Mamdani M, McMichael G, Taylor ZN, Bacanu SA, Miles MF, Vladimirov VI. Identifying a novel biological mechanism for alcohol addiction associated with circRNA networks acting as potential miRNA sponges. *Addiction biology*, 2021;26:e13071.
 47. Paudel P, Pierotti C, Lozano E, Amoah SK, Gardiner AS, Caldwell KK, Allan AM, Mellios N. Prenatal alcohol exposure results in sex-specific alterations in circular RNA expression in the developing mouse brain. *Frontiers in Neuroscience*, 2020;14:581895.
 48. Yu H, Xie B, Zhang J, Luo Y, Galaj E, Zhang X, Shen Q, Liu Y, Cong B, Wen D, Ma C. The role of circTmeff-1 in incubation of context-induced morphine craving. *Pharmacological Research*, 2021;170:105722.
 49. Shen Q, Xie B, Galaj E, Yu H, Li X, Lu Y, Zhang M, Wen D, Ma C. CircTmeff-1 in the nucleus accumbens regulates the reconsolidation of cocaine-associated memory. *Brain Research Bulletin*, 2022;185:64-73.
 50. Bu Q, Long H, Shao X, Gu H, Kong J, Luo L, Liu B, Guo W, Wang H, Tian J, Zhao Y, Cen, X. Cocaine induces differential circular RNA expression in striatum. *Translational Psychiatry*, 2019;9:199.
 51. Chen Y, Li X, Meng S, Huang S, Chang S, Shi J. Identification of Functional CircRNA-miRNA-mRNA Regulatory Network in Dorsolateral Prefrontal Cortex Neurons of Patients With Cocaine Use Disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2022;15:839233.
 52. Li J, Shi Q, Wang Q, Tan X, Pang K, Liu X, Zhu S, Xi K, Zhang J, Gao Q, Hu Y, Sun J. Profiling circular RNA in methamphetamine-treated primary cortical neurons identified novel circRNAs related to methamphetamine addiction. *Neuroscience Letters*, 2019;701:146-153.
 53. Li J, Sun Q, Zhu S, Xi K, Shi Q, Pang K, Liu X, Li M, Zhang Y, Sun J. Knockdown of

- circHomer1 ameliorates METH-induced neuronal injury through inhibiting Bbc3 expression. *Neuroscience Letters*, 2020;732:135050.
54. Zhao M, Wang R, Yang K, Jiang Y, Peng Y, Li Y, Zhang Z, Ding J, Shi S. Nucleic acid nanoassembly-enhanced RNA therapeutics and diagnosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023;13:916-941.
55. Shen X, & Corey DR. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs. *Nucleic acids research*, 2018;46:1584-1600.
56. Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, Pham H, Gupta, A, Vikram A, & Bahal R. Antisense oligonucleotides: an emerging area in drug discovery and development. *Journal of clinical medicine*, 2020;9:2004.
57. Batista-Duharte A, Sendra L, Jos M, Damiana T, Carlos IZ, & Aliño SF. Progress in the use of antisense oligonucleotides for vaccine improvement. *Biomolecules* 2020;10:316.
58. Lee LK, & Roth CM. Antisense technology in molecular and cellular bioengineering. *Current opinion in biotechnology*, 2003;14:505-511.
59. Thakur S, Sinhari A, Jain P, & Jadhav HR. A perspective on oligonucleotide therapy: Approaches to patient customization. *Frontiers in Pharmacology*, 2022;13:1006304.
60. Meng L, Ward AJ, Chun S, Bennett CF, Beaudet AL, & Rigo, F. Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA. *Nature*, 2015;518: 409-412.
61. Michalik KM, You X, Manavski Y, Doddaballapur A, Zörnig M, Braun T, John D, Ponomareva Y, Chen W, Uchida S, Boon RA, & Dimmeler S. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circulation research*, 2014;114:1389-1397.
62. Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, Fatemi RP, Magistri M, Brothers SP, Brug M, & Wahlestedt C. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation. *Nature biotechnology*, 2012;30:453-459.
63. Falese JP, Donlic A, Hargrove AE. Targeting RNA with small molecules: from fundamental principles towards the clinic. *Chemical Society Reviews*. 2021;50:2224-43.
64. Nectow AR, Nestler EJ. Viral tools for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020;21:669-81.
65. Lundstrom K. Viral vectors applied for RNAi-based antiviral therapy. *Viruses*. 2020;12:924.
66. Borel F, Gernoux G, Sun H, Stock R, Blackwood M, Brown Jr RH, Mueller C. Safe and effective superoxide dismutase 1 silencing using artificial microRNA in macaques. *Science Translational Medicine*. 2018;10:eaau6414.
67. Yang B, Li S, Wang H, Guo Y, Gessler DJ, Cao C, Su Q, Kramer J, Zhong L, Ahmed SS, Zhang H. Global CNS transduction of adult mice by intravenously delivered rAAVrh. 8 and rAAVrh. 10 and nonhuman primates by rAAVrh. 10. *Molecular Therapy*. 2014;22:1299-309.
68. Martier R, Sogorb-Gonzalez M, Stricker-Shaver J, Hübener-Schmid J, Keskin S, Klima J, Toonen LJ, Juhas S, Juhasova J, Ellederova Z, Motlik J. Development of an AAV-based microRNA gene therapy to treat Machado-Joseph disease. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2019;15:343-58.
69. Hudry E, Vandenberghe LH. Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: a clinical reality. *Neuron*. 2019;101:839-62.
70. Ross KA, Brenza TM, Binnebose AM, Phanse Y, Kanthasamy AG, Gendelman HE, Salem AK, Bartholomay LC, Bellaire BH, Narasimhan B. Nano-enabled delivery of diverse payloads across complex biological barriers. *Journal of controlled release*. 2015;219:548-59.
71. Yang J, Luo S, Zhang J, Yu T, Fu Z, Zheng Y, Xu X, Liu C, Fan M, Zhang Z. Exosome-mediated delivery of antisense oligonucleotides targeting α -synuclein ameliorates the pathology in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2021;148:105218.
72. Salarpour S, Barani M, Pardakhty A, Khatami M, Chauhan NP. The application of exosomes and exosome-nanoparticle in treating brain disorders. *Journal of Molecular Liquids*. 2022;350:118549.
73. Tosi G, Duskey JT, Kreuter J. Nanoparticles as carriers for drug delivery of macromolecules across the blood-brain barrier. *Expert opinion on drug delivery*. 2020;17:23-32.
74. Dhuri K, Vyas RN, Blumenfeld L, Verma R, Bahal R. Nanoparticle delivered anti-miR-141-3p for stroke therapy. *Cells*. 2021;10:1011.
75. Chivero ET, Liao K, Niu F, Tripathi A, Tian C, Buch S, Hu G. Engineered extracellular vesicles loaded with miR-124 attenuate cocaine-mediated activation of microglia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:573.
76. Shilo M, Motiei M, Hana P, Popovtzer R. Transport of nanoparticles through the blood-brain barrier for imaging and therapeutic applications. *Nanoscale*. 2014;6(4):2146-52.
77. Zhou Y, Zhu F, Liu Y, Zheng M, Wang Y, Zhang D, Anraku Y, Zou Y, Li J, Wu H, Pang X. Blood-brain barrier-penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy. *Science advances*. 2020;6:eabc7031.
78. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, Betts C, Lakhali S, Wood MJ. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nature biotechnology*. 2011;29:341-5.
79. Chen L, Watson C, Morsch M, Cole NJ, Chung RS, Saunders DN, Yerbury JJ, Vine

KL. Improving the delivery of SOD1 antisense oligonucleotides to motor neurons using calcium phosphate-lipid nanoparticles. Frontiers in neuroscience. 2017;11:476.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları: Konsept: SAA, SM. Tasarım: SAA, SM. Veri Toplama veya İşleme: SAA, SM. Analiz veya Yorum: SAA, SM. Literatür Taraması: SAA, SM. Yazma: SAA, SM.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün TDK-2020-35144 numaralı projesi ile desteklenen doktora tezi kapsamında üretilmiştir.