



**KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Cilt / Volume: 19
Sayı / Number: 2
e-ISSN: 2547-9598

2024

KSU MEDICAL JOURNAL



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ksutfd/board>

Dergi Sahibi
Prof. Dr. Alptekin YASIM

Yayın Kurulu
Baş Editör
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler
Prof. Dr. Dilek TÜZÜN
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Selçuk NAZİK
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Mahmut ARSLAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Aslı YAYLALI
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Selma URFALIOĞLU
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Celal KUŞ
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Erhan KAYA
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Dr. Öğretim Üyesi Burcu AKKÖK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Yabancı Dil Editörü
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

İstatistik Editörü
Doç. Dr. Adem DOĞANER
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Sekreter
Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi
KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

e-posta: tkoca@ksu.edu.tr
Tel: 0344 300 34 08
Faks: 0344 300 34 09

DERGİ DANIŞMA

Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(İstanbul)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKEREÇİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months (March, July, December), 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimeden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Case Reports: A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özetle ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

FIGURES, PICTURES, TABLES AND GRAPHICS

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

BAŞLIK SAYFASI

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/>” adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. Ultrasound Q. 2019;35(2):169-172.

TITLE PAGE

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. Ultrasound Q. 2019;35(2):169-172.

Kitap için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(-lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

Format for books;

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2024
Cilt / Volume: 19
Sayı / Number: 2

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 1.**
Sayfa
- Çocuklarda A Grubu B-Hemolitik Streptokok Tespitinde Hızlı Antijen Testi**
Rapid Antigen Test for the Detection of Group A B-Hemolytic Streptococcus in Children
Feray Ferda ŞENOL, Hasan ÇETİNER, İlkyay BAHÇECİ, Yüksel AKKAYA, Özlem AYTAÇ, Pınar ÖNER, Zülal AŞCI TORAMAN
- 5.**
Sayfa
- Cardiopulmonary Bypass and Perioperative Mechanical Ventilation Strategy: National Turkey Study**
Kardiyopulmoner Baypas ve Perioperatif Mekanik Ventilasyon Stratejisi: Ulusal Türkiye Çalışması
Yavuz ORAK, Feyza CALISIR, Hafize OKSUZ, S. Turkan KUDSIOGLU, Omer Faruk BORAN, Ilker SOLMAZ, Adem DOGANER
- 15.**
Sayfa
- Bölgemizdeki FMF Gen Mutasyonlarının Dünya'daki Dağılım ile Karşılaştırılması**
Comparison of FMF Gene Mutations in Our Region with World Distribution
Doğu KARAHAN
- 21.**
Sayfa
- Koroner Bypass Cerrahisi Sonrası Alt Ekstremitelerde Venöz Tromboemboli Gelişme Riskinin Önlenmesinde Video Eğitiminin Etkisi: Yarı-Deneysel Çalışma**
The Effect of Video Education on the Risk of Development of Venous Thrombo Embolia in the Lower Extremity After Coronary Bypass Surgery: A Quasi-Experimental Study
Mehmet OK, Arzu TUNA, Dilek SOYLU
- 29.**
Sayfa
- Soluble Receptor Level of Advanced Glycation (sRAGE) Products in Serum in Patients with Systemic Lupus Erythematosus**
Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Serumda Gelişmiş Glikasyon Ürünlerinin Çözünür Reseptörü (SRAGE) Seviyesi
Serdar GOK, Burak OKYAR, Defne Ay TUNCEL, Fatma Inanc TOLUN, Filiz Alkan BAYLAN, Can ACIPAYAM, Adem DOGANER, Gözde Yildirim CETIN
- 35.**
Sayfa
- Evaluation of Endometrial Histopathology of Patients Presenting with Abnormal Uterine Bleeding**
Anormal Uterin Kanama ile Başvuran Hastaların Endometrial Histopatolojilerinin Değerlendirilmesi
Mehmet KAGITCI, Bulent YILMAZ, Sibel Doğan POLAT, Ilknur Merve AYAZOGLU, Deniz Dereci DELIBAS, Recep BEDİR

40.

Sayfa

Gestasyonel Diyabeti Olan ve Olmayan Gebelerin Sosyal Jetlag ve Beslenme Durumunun İncelenmesi

Investigation of Social Jetlag and Nutritional Status of Gestational Diabetes Mellitus

Deniz ÇATAR, Sinem BAYRAM

49.

Sayfa

Kahramanmaraş'ta Hastane ve Serbest Eczanelerde Görev Yapan Eczacıların Farmakovijilans Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Araştırılması

Investigation of Knowledge and Attitudes on Pharmacovigilance of Pharmacists Working in Hospitals and Community Pharmacies in Kahramanmaraş

Algül Dilara DOKUMACI,
Yusuf KARATAŞ

59.

Sayfa

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2010-2020 Yılları Arasında Başvuran Kronik Hepatit B Tanısı ile Tedavi Alan Hastaların Tedavi Etkinliği ve Yan Etkileri Bakımından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Who Applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Hospital Between 2010-2020 and Received Treatment with a Diagnosis of Chronic Hepatitis B, in Terms of Treatment Efficacy and Side Effects

Kübra KOÇAK, Murat Taner GÜLŞEN,
Mustafa NAMIDURU

65.

Sayfa

Albicans Dışı *Candida* Türlerinin DNA Dizi Analizi ile Tanımlanması ve Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Identification of Non-Albicans Candida Species by DNA Sequence Analysis and Determination of Antifungal Susceptibilities

Hulusi GÜVEN, Filiz ORAK,
Adem DOĞANER,
Kezban Tülay YALÇINKAYA,
İbrahim Seyfettin ÇELİK

Derleme (Review)

75.

Sayfa

Epilepsinin Psikiyatrik Bozukluklar ile İlişkisi

Association Between Epilepsy and Psychiatric Disorders

Yalçın KAHYA, Çiçek HOCAOĞLU

85.

Sayfa

Approach to Hyponatremia in The Elderly Population

Yaşlı Popülasyonda Hiponatremiye Yaklaşım

Dilek TUZUN

Olgu Sunumu (Case Report)

91.

Sayfa

Penetran Yaralanma Sonucu İntratorasik Dev Yabancı Cisim ve Tedavi Yaklaşımımız

Intrathoracic Giant Foreign Body After Penetrating Injury and Our Treatment Approach

Arif ATEŞ, Hıdır ESME

Çocuklarda A Grubu B-Hemolitik Streptokok Tespitinde Hızlı Antijen Testi

Rapid Antigen Test for the Detection of Group A B-Hemolytic Streptococcus in Children

Feray Ferda ŞENOL¹, Hasan ÇETİNER², İlçay BAHCÉCI³, Yüksel AKKAYA⁴, Özlem AYTAÇ¹, Pınar ÖNER¹, Zülal AŞCI TORAMAN⁵

- ¹ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Elazığ, Türkiye
² Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Elazığ, Türkiye
³ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
⁵ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS), çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarının önemli etkenlerindedir. AGBHS'lara bağlı üst solunum yolu enfeksiyon semptomları diğer enfeksiyon etkenlerine bağlı gelişen semptomlara benzesinden dolayı ayırılarda laboratuvar testleri çok önemlidir. Çalışmamızda, çocuklarda AGBHS tanısında kullanılan Hızlı antijen testi (HAT)'nin yaş ve mevsimlere göre pozitifliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız 01.01.2020-01.01.2022 tarihleri arasında hastanemiz poliklinik, acil servis ve yataklı servislerinden laboratuvarımıza AGBHS tayini için HAT istemi yapılan 1490 çocuk hastadan boğaz sürüntüsü örneği, yaş ve mevsimlere göre retrospektif olarak değerlendirildi. Boğaz sürüntü örnekleri microcult strep A rapid testi (Biotech, China) ile AGBHS pozitif veya AGBHS negatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1490 boğaz sürüntü örneğinin 145'inde (%9.73) HAT ile AGBHS pozitif olarak saptandı. HAT ile 3 yaş ve altı 538 hastanın 31'i (%5.76), 4-6 yaş aralığında 473 hastanın 53'ü (%11.20), 7-9 yaş aralığında 268 hastanın 39'u (%14.55), 10-12 yaş aralığında 113 hastanın 13'ü (%11.50) ve 12 yaş üstü 98 hastanın 9'unda (%9.18) AGBHS pozitifliği saptandı. Mevsimlere göre HAT pozitifliğine bakıldığında, kış mevsiminde hem HAT çalışılan hasta sayısı (%58.79) hem de HAT pozitifliği (%13.58) en yüksek olarak saptandı. Kış mevsimini takiben ikinci en yüksek pozitiflik ilkbahar mevsimi (%6.16) olarak saptandı. Kış mevsiminde yaş aralığına göre HAT pozitifliği 7-9 yaş aralığında en yüksek saptanırken, diğer tüm mevsimlerde 12 yaş üstü çocuklar olarak saptandı.

Sonuç: AGBHS akut üst solunum yolu enfeksiyon etkenleri içinde önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda, kış mevsiminde AGBHS diğer mevsimlere göre daha sık ve kış mevsiminde 7-9 yaş aralığındaki çocuklarda AGBHS daha fazla saptandı. AGBHS tanısında hızlı antijen testinin kullanımının hem gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı antibiyotik direnci gelişmesi hem de artan maliyetin önlenmesine katkı sağlayacağı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: A grubu streptokok, Akut üst solunum yolu enfeksiyonu, Hızlı antijen test

Abstract

Objective: Group A beta-hemolytic streptococci (GGBHS) are an important cause of upper respiratory tract infections in children. Since the symptoms of upper respiratory tract infection due to GGBHS are similar to the symptoms due to other infectious agents, laboratory tests are very important in their differentiation. In our study, the positivity of the Rapid antigen test (RAT) used in the diagnosis of GGBHS in children according to age and season was investigated.

Material and Methods: In our study, throat swab samples from 1490 pediatric patients who were requested to have RAT for the determination of GGBHS between 01.01.2020-01.01.2022 from our hospital's outpatient clinic, emergency service, and inpatient services to our laboratory were evaluated retrospectively according to age and season. Throat swab samples were evaluated as GGBHS positive or GGBHS negative by microcult strep A rapid test (Biotech, China).

Results: 145 (9.73%) of 1490 throat swab samples included in the study were found to be positive for GGBHS with HAT. 31 (5.76%) of 538 patients aged 3 years and younger, 53 (11.20%) of 473 patients aged 4-6 years, 39 (14.55%) of 268 patients aged 7-9 years, 10-12 years old GGBHS positivity was detected in 13 (11.50%) of 113 patients and 9 (9.18%) of 98 patients over 12 years of age. When RAT positivity was analyzed according to the seasons, both the number of patients in whom RAT was studied (58.79%) and RAT positivity (13.58%) were found to be the highest in winter. The second highest positivity following the winter season was determined as spring (6.16%). According to age range, RAT positivity was found to be highest in the 7-9 age range in winter, while it was found in children over 12 years of age in all other seasons.

Conclusion: GGBHS has an important place among the agents of acute upper respiratory tract infections. In our study, GGBHS was found more frequently in winter than in other seasons, and it was found to be more common in children aged 7-9 years in winter.

It was concluded that the use of rapid antigen tests in the diagnosis of GGBHS will contribute to both the prevention of antibiotic resistance due to unnecessary antibiotic use and the prevention of increasing costs.

Keywords: Group A streptococcus, Rapid antigen test, Acute upper respiratory tract infection.

Yazışma Adresi: Feray Ferda ŞENOL, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Telefon: +905057768476 **e-mail:** drferdasenol@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-4705-5757, 0000-0002-7218-6217, 0000-0003-3662-1629, 0000-0002-3167-8055, 0000-0002-3305-6284, 0000-0001-9592-5986, 0000-0001-5202-8564

Geliş tarihi: 16.01.2023

Kabul tarihi: 13.04.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.839958

GİRİŞ

Solunum yollarının larinksin başlangıcına kadar olan bölümünün enfeksiyonuna üst solunum yolları enfeksiyonu denir. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu akut viral rinit, sonrasında en sık farenjit ve tonsillit olarak görülmektedir (1,2). Farenjit sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarından biridir (3). Farenjit çoğunlukla viral enfeksiyon etkenlerinden daha az sıklıkla da bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden kaynaklanır (4). Farenjit enfeksiyonuna neden olan birçok etken olmasına rağmen tedavi önerilen tek etken AGBHS'a bağlı olan enfeksiyonlardır (5). A grubu beta-hemolitik Streptokok, Streptococcus pyogenes (S.pyogenes) olarak da anılır. Çeşitli hastalıklara ve bu hastalıklara bağlı komplikasyonlara neden olan Gram pozitif bir bakteridir (6-8). AGBHS enfeksiyonları farenjit ve cilt enfeksiyonlarının yanı sıra glomerulonefrit, sepsis, romatizmal kalp hastalığı, toksik şok sendromu ve nekrotizan fasiit gibi daha ciddi durumlara da yol açabilir (9,10). AGBHS farenjitinde doğru tanı gereklidir, çünkü AGBHS farenjiti tedavi edildiğinde peritonsiller apse, mastoidit, servikal lenfadenit gibi süperatif komplikasyonlara ek olarak akut romatizmal ateş veya glomerulonefrit gibi ciddi komplikasyonlarda önlenilmektedir. Ek olarak, tedaviyle hastalık semptomları ve süresi azalırken, kişiden kişiye bulaşmayı da önler (5). Bu nedenle, AGBHS farenjiti için erken teşhis kritik öneme sahiptir. AGBHS, çocuklarda farenjit vakalarının %20 ile %40'ından, yetişkinlerde ise %5 ile %15'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (4). AGBHS enfeksiyonunun semptomları, farenjitin diğer enfeksiyöz nedenlerinin semptomlarıyla örtüştüğünden ne yazık ki fizik muayene bulguları ve klinik şüphe AGBHS farenjitinin doğru teşhisi için yetersiz kalmaktadır. 1950'lerin başlarında, yalnızca klinik tanı için %70'lik bir duyarlılık nedeniyle, şüpheli AGBHS enfeksiyonlarında rutin faringeal kültür yapılması önerilmiştir (11). Boğaz kültürüne dayalı tanı testleri genellikle AGBHS tanısı için altın standart olarak kabul edilir (8,12). Bununla birlikte, kültüre dayalı testler, numunenin alınması ile kültürün değerlendirilmesi arasında 48 saate kadar uzaması dezavantajdır. Test sonuçlarına göre hastanın kliniğe dönmesi ve uygun tedaviyi alması her zaman mümkün olmayabilir veya test sonuçlarını beklerken hastanın semptomlarının kötüleşme olasılığı da vardır. AGBHS'u teşhis etmek için kültüre dayalı olmayan birkaç hızlı test geliştirilmiştir. Bu hızlı testler, immünolojik testlere ve daha yakın zamanda moleküler analizlere dayanmaktadır. Lateks aglütinasyon, enzim immünolojik testi, immünokromatografik testler ve optik immünolojik testler gibi çeşitli immünolojik testler mevcuttur (3,4,13).

Çalışmamızda, akut üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle hastanemize başvuran çocuk hastalarda yaş gruplarına ve mevsimlere göre AGBHS pozitifliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, 01.01.2020-01.01.2022 tarih aralığında boğaz ağrısı, tonsillerde hiperemi, yumuşak damakta peteşiyal döküntü, baş ağrısı, ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi üst solunum yolu şikayetleriyle hastanemiz poliklinik, acil servis ve yataklı servislerden HAT yöntemiyle AGBHS pozitifliği araştırılan 0-18 yaş arası 1490 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvara gönderilen boğaz sürüntü örnekleri microcult strep A rapid testi (Biotech, China) kullanılarak, immünokromatografik yöntemle kalitatif olarak çalışılıp firma önerileri doğrultusunda sonuçlar AGBHS pozitif veya AGBHS negatif olarak değerlendirildi. Hastalara ait demografik bilgilere hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. İstatistiksel analizde kategorik veriler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak tanımlandı. Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2022/15- 32 oturum no ile 15.12.2022 tarihinde onaylandı. Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun olarak planlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirmeye alınan 1490 çocuk hastanın 703'ü (%47.18) kız, 787'si (%52.81) ise erkektir. Yaş ortalaması 5.8 olarak belirlendi. Hastaların 1464'ü (%98.25) ayaktan, 26'sı (%1.77) yatan hasta olduğu saptandı. Hastaların 145'inde (%9.45) HAT ile AGBHS pozitiflik tespit edildi. HAT ile 3 yaş ve altı 538 hastanın 31'i (%5.76), 4-6 yaş aralığında 473 hastanın 53'ü (%11.20), 7-9 yaş aralığında 268 hastanın 39'u (%14.55), 10-12 yaş aralığında 113 hastanın 13'ü (%11.50) ve 12 yaş üstü 98 hastanın 9'u (%9.18) AGBHS yönünden pozitif olarak saptandı.

Kış mevsiminde AGBHS tespiti için HAT testi istemi diğer mevsimlere göre daha fazla olduğu (%58.79) ve AGBHS pozitifliğinin en yüksek (%13.58) olduğu tespit edildi. Kış mevsiminde yaş aralığına göre AGBHS pozitifliği en sık 7-9 yaş aralığında (%20) olduğu tespit edildi (Tablo 1).

İkinci en fazla AGBHS pozitifliğinin tespit edildiği ilkbahar mevsiminde en sık 12 yaş üstü çocuklarda (%12.5) tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Kış mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

Hasta Yaşı	Hasta Sayısı (N)	Pozitif Hasta Sayısı
0-3	294	26 (% 8.84)
4-6	305	47 (% 15.40)
7-9	165	33 (% 20)
10-12	65	10 (%15.38)
12 yaş üstü	47	3 (% 6.38)
Toplam	876	119 (%13.58)

Tablo 2. İlkbahar mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

Hasta Yaşı	Hasta Sayısı (N)	Pozitif Hasta Sayısı
0-3	74	3 (% 4.05)
4-6	62	4 (% 6.45)
7-9	37	2 (% 5.40)
10-12	14	1 (% 7.14)
12 yaş üstü	24	3 (% 12.5)
Toplam	211	13 (%6.16)

Yaz mevsiminde AGBHS pozitifliği en sık 12 yaş üstü çocuklarda (%12.5) tespit edildi (Tablo 3).

Sonbahar mevsiminde AGBHS pozitifliği en sık 12 yaş üstü çocuklarda (%7.14) tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 3. Yaz mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

Hasta Yaşı	Hasta Sayısı (N)	Pozitif Hasta Sayısı
0-3	102	1 (% 0.98)
4-6	51	1 (% 1.96)
7-9	31	3 (% 9.67)
10-12	22	2 (% 9.09)
12 yaş üstü	13	2 (% 12.5)
Toplam	219	9 (%4.10)

Tablo 4. Sonbahar mevsiminde AGBHS pozitifliği saptanan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

Hasta Yaşı	Hasta Sayısı (N)	Pozitif Hasta Sayısı
0-3	68	1 (% 1.47)
4-6	55	1 (% 1.81)
7-9	35	1 (% 2.85)
10-12	12	0 (% 0)
12 yaş üstü	14	1 (% 7.14)
Toplam	184	4 (%2.17)

TARTIŞMA

Viral tonsillit ve farenjitlerde burun akıntısı, konjunktivit, öksürük benzeri ayırt edici semptomlar olsa da AGBHS farenjitlerinin semptomlarıyla çoğunlukla benzerlik gösterirler. Bu nedenle yalnız klinik muayene göz önünde bulundurularak konulan tanının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (12). Viral ve bakteriyel enfeksiyon etkenlerinin ayırıcı tanısında laboratuvar testlerinin yeri büyüktür. Hızlı antijen testleri 1980'lerde geliştirilip günümüzde klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (14). Boğaz

sürüntü örneklerinde doğrudan AGBHS antijeni saptayan hızlı antijen testleri sayesinde antibiyotik tedavisinin gerekliliğine karar verilebilmektedir (15). Milletli-Sezgin F. ve Ünlü E. 297 çocuk hastada boğaz kültürü ve hızlı antijen testi ile yapılan çalışılmalarında; hastaların 51'inde (%17.1) hızlı antijen testi pozitif, 55'inde (%18.5) kültür pozitif olarak saptamışlardır (16). Barış A ve ark. 833 örneğin 94'ünde (%11.28) hızlı antijen testi pozitif, 125'inde (%15) kültür pozitif olarak saptamışlardır (17). Bizim çalışmamızda 1490 çocuk hastanın boğaz sürüntü örneğinin 145'inde (%9.73) HAT ile AGBHS pozitif olarak saptanmıştır. AGBHS enfeksiyonu en sık olarak 5 ila 15 yaş arasındaki çocuklarda ve esas olarak kışın daha serin aylarında ve ilkbaharın başlarında ortaya çıkar (5). İki yaşın altındaki çocuklarda anneden transplasental olarak geçen tipe spesifik antikor ve farenkste streptokok bağlayan reseptörlerin bulunmamasından dolayı, streptokokal tonsillofarenjitin daha az görüldüğü bildirilmektedir (18,19). Akar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, boğaz kültürlerinde AGBHS üreme sıklığı %2.2 olarak saptanmış ve yaş gruplarına göre bakıldığında 12 ay altındaki hastaların boğaz kültürlerinde üreme görülmediği, 13-24 ay arası çocukların 6'sında (%2.6), 25-36 ay arası çocukların ise 5'inde (%2.6) üreme saptamışlardır (20). Arıkan K. ve Biten G. boğaz kültürlerinde AGBHS üremesi olan hastaların 139'unun (%3.8) 3 yaş altında, 575'inin (%15.5) 3-5 yaş aralığında, 2969'unun (%80.2) 5-15 yaş aralığında ve 20'sinin (%0.5) 15 yaş ve üstü olarak saptamışlardır (21). Bizim çalışmamızda HAT ile 3 yaş ve altı 538 hastanın 31'i (%5.76), 4-6 yaş aralığında 473 hastanın 53'ü (%11.20), 7-9 yaş aralığında 268 hastanın 39'u (%14.55), 10-12 yaş aralığında 113 hastanın 13'ü (%11.50) ve 12 yaş üstü 98 hastanın 9'u (%9.18) AGBHS pozitif olarak saptanmıştır.

Çocuklarda AGBHS ile ilişkili faringotonsillit insidansının, sıcaklıklar düşük olduğunda ve okul tatillerinin azaldığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Danimarka da bir hastanede yapılan çalışmada peritonsiller apse gelişen hastaların kış ve ilkbahar mevsimlerinde AGBHS prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23). İsveç'te akut tonsillit veya akut farenjit'te AGBHS'un mevsimlere göre rolünün araştırıldığı bir çalışmada ağustos ve eylül aylarında yılın geri kalanına göre daha az belirgin olduğu gösterilmiştir (24). Arıkan K. ve B. Güven'in yaptıkları çalışmada boğaz kültürlerinde AGBHS üremesinin en sık ilkbahar mevsiminde (%37,5) sonra sırasıyla kış mevsiminde (%31), sonbahar mevsiminde (%17.9) ve en az yaz mevsiminde (%13.7) olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da en sık %13.58'lik oranla kış mevsiminde daha sonra %6.16'lık oranla ilkbahar mevsiminde, %4.10'lik oranla yaz mevsiminde ve en az %2.17'lik oranla sonbahar mevsiminde AGBHS pozitif tespit edilmiştir.

Çalışmamız planlanırken AGBHS tespiti için hem kültür hem de hızlı antijen test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Fakat kültür istemi yapılan hasta verilerinin az olması nedeniyle çalışılan iki yöntemi kıyaslanmasının yanıltıcı olacağı düşünüldüğü için hızlı antijen testi istemi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda, çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi kış mevsimi

AGBHS enfeksiyonunun en sık görüldüğü ay olarak saptandı. Kış mevsiminde yaş aralığına göre HAT pozitifliği 7-9 yaş aralığında en yüksek saptanırken, diğer tüm mevsimlerde 12 yaş üstü çocuklar olarak saptandı. Sonuç olarak, AGBHS tanısı için kültür altın standart test olmakla birlikte yüksek duyarlılığa sahip olan hızlı antijen testleri tanı ve tedaviye yön verebilir. Klinisyenler gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı gelişen direnc, artan maliyet, kültür testinin önemi ve özellikle hızlı antijen test sonucu negatif çıkan hastalarda boğaz kültürü ile AGBHS negatifliği doğrulanması konusunda bilgilendirilmelidirler.

Yazar Katkı Beyanı: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

Finansman: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yazarlar tarafından bildirilmemiştir.

Etik Kurul Onayı: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onayı (Oturma sayısı: 2022/ 15- 32 Tarih: 15.12.2022) alınmıştır. Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun olarak planlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Apr;18 Suppl 1:1-28. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x. PMID: 22432746.
2. Pallon J, Sundqvist M, Hedin KA. 2-year follow-up study of patients with pharyngotonsillitis. *BMC Infect Dis* 2018;18:3.
3. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;134(4):771-781.
4. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD010502. Published 2016 Jul 4.
5. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. 2012. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 55:1279-1282.
6. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD, LLC. Group A Streptococcal (GAS) infections; 2017 Aug 8 [cited 2018 Apr 20].
7. Diseases caused by Group A strep [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. 2016 Sep 16 [cited 2018 Apr 20].
8. Point of care testing for streptococcal sore throat: A review of diagnostic accuracy, cost-effectiveness, and guidelines [Internet]. Ottawa: CADTH; 2009 Apr 24. [cited 2018 Apr 20]. (CADTH Health Technology Inquiry Service).
9. Abraham T, Sistla S. Identification of *Streptococcus pyogenes* - Phenotypic tests vs molecular assay (spy1258PCR): A comparative study. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2016 Jul [cited 2018 Apr 20];10(7):DC01-DC03.
10. Sims Sanyahumbi A, Colquhoun S, Wyber R, Carapetis JR. Global Disease Burden of Group A *Streptococcus*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center;2016; February 10.
11. Breese BB, Disney FA. 1954. The accuracy of diagnosis of beta streptococcal infections on clinical grounds. *J Pediatr* 44:670-673.
12. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr.* 2014 Oct;173(10):1275-83.
13. Kucuk O, Bicer S, Giray T, Col D, Erdag GC, Gurol Y, et al. Validity of rapid antigen detection testing in group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Indian J Pediatr.* 2014 Feb;81(2):138-42.
14. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;126(3):e557-e564.
15. Stürenburg E, Junker R. The Advantages and Disadvantages of Immunochromatographic Test Strips. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(4): 48-54.
16. Milletli-Sezgin F, Ünlü E. Evaluation of rapid antigen test in child patients with group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Turk Hij Den Biyol Derg,* 2019; 76(3): 329-334
17. Barış A, Anlıaçık N, Bulut ME, Deniz R, Yücel E, Elif Aktaş E. A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok Farenjitisi Tanısında Mascia Brunelli Hızlı Antijen Testinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51(1): 73-78.
18. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, Low DE. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):547-54. doi: 10.1056/NEJM199608223350803. PMID: 8684408.
19. Wheeler MC, Roe MH, Kaplan EL, Schlievert PM, Todd JK. Outbreak of group A streptococcus septicemia in children. Clinical, epidemiologic, and microbiological correlates. *JAMA.* 1991 Jul 24-31;266(4):533-7. PMID: 2061980.
20. Akar A, Kuyucu N. Üç yaşından küçük çocuklarda A Grubu B-Hemolitik Streptokok tonsillofarenjitisi sıklığı. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2018;11(3).
21. Arıkan K, Biten Güven G. Çocuklarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları; yıllara ve yaş gruplarına göre değişimi. *J Pediatr Inf* 2021;15(3):135- 140.
22. Hervás D, Hervás-Masip J, Ferrés L, Ramírez A, Pérez JL, Hervás JA. Effects of meteorologic factors and schooling on the seasonality of group A streptococcal pharyngitis. *Int J Biometeorol.* 2016;60(5):763-9.
23. Klug TE. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1163-7.
24. Andersson M, Pallon J, Olof Cronberg O, Sundqvist M, Hedin K. Seasonal variations in use and outcome of rapid antigen detection tests and cultures in pharyngotonsillitis: a register study in primary care. *BMC Infect Dis* 2021; 21:1104.

Cardiopulmonary Bypass and Perioperative Mechanical Ventilation Strategy: National Turkey Study

Kardiyopulmoner Baypas ve Perioperatif Mekanik Ventilasyon Stratejisi: Ulusal Türkiye Çalışması

Yavuz ORAK¹, Feyza CALISIR¹, Hafize OKSUZ¹, S. Turkan KUDSIOGLU², Omer Faruk BORAN¹, Ilker SOLMAZ³, Adem DOGANER⁴

¹ Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey.

² Department of Anesthesiology and Reanimation, Dr. Siyami Ersek Chest and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

³ Department of Anesthesiology and Reanimation, Health Sciences University Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴ Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey.

Özet

Amaç: Bu çalışma, kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulanan durumlarda Türkiye'deki anestezi uzmanlarının perioperatif mekanik ventilasyon stratejilerini tanımlamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlarından oluşan iki derneğin üyelerine e-posta yoluyla iki kez anket soruları gönderildi. Sorular, KPB cerrahisinde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde anestezi uygulamaları ve mekanik ventilasyon stratejilerini belirlemek için üç bölüme ayrılmıştır.

Bulgular: Ankete 269 anestezi uzmanı katıldı. Katılımcıların 105'i (%40.2) hastanelerindeki yoğun bakım ünitesi yatak sayısının 20'nin üzerinde olduğunu belirtti. KPB süreci dışında tidal volüm hesaplanmasında 6 ml/kg (%42.5) katsayısının kullanımı tercih edilmektedir. Ameliyat boyunca düşük (0-5 cmH₂O) pozitif ekspiriyum sonu basıncı (PEEP) tercih eden katılımcı sayısı %41.1 idi. Katılımcıların %40.8'i "hemodinamik olarak stabil ve obez hastalarda" 5-10 cmH₂O PEEP tercih etmektedir. KPB sürecinde katılımcıların %38.3'ü mekanik ventilatörü kapatmaktadır, %24.4'ü hastayı mekanik ventilatörden ayırmayı tercih etmektedir. Anestezi uzmanlarının %35.8'i rekrutman manevralarını tercih ederken, %38.9'u tercih etmemiştir. Katılımcıların %51'inin hipoksemi/hiperkapni olan hastalarda non-invaziv ventilasyonu tercih ettiği ve %55.1'inin tüm hastalara ekstübasyon sonrası pulmoner rehabilitasyon uyguladığı sonucuna varıldı.

Sonuç: Çalışmamız, Türkiye'de KPB cerrahisinde çoğu anestezi uzmanının izlediği mekanik ventilasyon stratejilerinin benzer olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi uzmanları, Kardiyopulmoner Baypas, Kardiyak Cerrahi, Kılavuzlar, Mekanik Ventilasyon.

Abstract

Objective: This study aims to describe anesthesiologists' perioperative mechanical ventilation strategies in cases where cardiopulmonary bypass (CPB) is performed in Turkey.

Material and Methods: Survey questions were sent twice via e-mail to members of the two associations consisting of specialists in Anesthesiology and Reanimation. The questions were divided into three parts to determine anesthesia applications and mechanical ventilation strategies in the preoperative, intraoperative, and postoperative periods of CPB.

Results: The questionnaire was provided with the participation of 269 anesthesiologists. 105 (40.2%) participants stated that the number of intensive care unit beds in their hospital was over 20. A 6 ml/kg (42.5%) coefficient is preferred in calculating tidal volume outside the CPB process. The number of participants who preferred low (0-5 cmH₂O) positive end-expiratory pressure (PEEP) throughout the surgery was 41.1%. 40.8% of the participants prefer 5-10 cmH₂O PEEP in "hemodynamically stable and obese patients". During the CPB process, 38.3% of the participants turned off the mechanical ventilator, and 24.4 % preferred to wean the patient from the mechanical ventilator. While 35.8 % of anesthesia specialists preferred recruitment maneuvers, 38.9% did not. It was concluded that 51% of the participants preferred non-invasive ventilation in patients with hypoxemia/hypercapnia, and 55.1% applied pulmonary rehabilitation after extubation to all patients.

Conclusion: Our study showed that the mechanical ventilation strategies followed by most anesthesiologists in CPB in Turkey are similar.

Keywords: Anesthesiologists, Cardiopulmonary Bypass, Cardiac Surgery, Guidelines, Mechanical Ventilation.

Correspondence: Feyza Calisir, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine. Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey.

Phone: +90505 649 2875 **e-mail:** fbolcal@hotmail.com

ORCID No (respectively): 0000-0002-8356-6223, 0000-0002-8882-4666, 0000-0001-5963-6861, 0000-0003-4109-3170, 0000-0002-0262-9385, 0000-0002-1959-8159, 0000-0002-0270-9350

Submission date: 05.04.2023

Acceptance date: 29.09.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1277664

INTRODUCTION

The incidence of postoperative pulmonary complications (PPC) in cardiac surgeries is relatively high, with a rate of 55%. In addition to increased morbidity and mortality, PPC increases costs with it. PPCs such as atelectasis, pneumonia, pneumothorax, bronchospasm, and aspiration pneumonia may occur in the perioperative period due to the systemic inflammatory response caused by the use of cardiopulmonary bypass (CPB) and impaired mechanical ventilation (1).

There is no definitive ventilation strategy in on-pump cardiac surgery. To improve pulmonary outcomes, protective mechanical ventilation strategies are being developed by using different techniques such as positive end-expiratory pressure (PEEP), tidal volume levels, and recruitment maneuvers (2). It is thought that complications such as pneumonia and atelectasis are reduced with preoperative and postoperative pulmonary rehabilitation (3).

The study's primary aim is to investigate the mechanical ventilation strategies applied by anesthesiologists in Turkey in on-pump cardiac surgeries in the perioperative period of CPB-applied cases. The secondary goal is to analyze preoperative patient evaluation and postoperative extubation strategies.

MATERIALS AND METHODS

The study is planned as cross-sectional and descriptive. Surveys were sent to the members of the Turkish Anesthesiology and Reanimation Association (TARD) and Thoracic and Cardiovascular Anesthesia and Intensive Care Association (GKDAYBD), which includes Anesthesiology and Reanimation specialists, via e-mail twice, on 02.07.2019 and 10.07.2019, to ensure maximum participation. While TARD covers all anesthesiologists, GKDAYBD is an association of anesthesiologists primarily interested in thoracic and cardiovascular surgery. Anesthesiologists can be members of both associations. In the e-mail sent, the researcher's name, contact information, and the study's aims were specified. Informed written consent was not required. There were no exclusion criteria. However, anesthesiologists performing on-pump cardiac surgery in their hospitals were asked to complete the surveys. The study was prepared following the survey reporting list. The questions in the survey were divided into three parts preoperative, intraoperative (also evaluated during CPB and non-CPB), and postoperative period of cardiopulmonary bypass. A total of 35 multiple-choice questions were asked in the study. Before the questions were sent to the anesthesiologists via e-mail, three separate anesthesiology and reanimation specialists were asked, and

it was tested that the survey would take 3-4 minutes on average. Participants were asked to answer questions directly and anonymously. The online survey was submitted using Google Forms Survey.

Survey link: <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScucfb12-adsXBsqSDbm-AJA1YPHtjC4Yn-jKBZ1aQhZo507dw/viewform>

Statistical Analysis

Ratio (%) and frequency (n) parameters were used to express categorical variables statistically. Data were evaluated with IBM SPSS version 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States). Sampling methods were used to determine the sample size of the study. It was determined that n:278 individuals should be included in the study, considering the 95% confidence interval for a population of approximately 1000 individuals and a population distribution ratio of 0.50 for a sampling error of 0.05.

RESULTS

Anesthesiologists were contacted via e-mail, and 269 answered the survey. 130 (48.3%) participants were in the 40-49 age range, and 145 (53.9%) were women. It was observed that 118 (43.8%) worked in a training and research hospital, and 182 (68.2%) received specialty training in a university hospital. 105 (40.2%) of the participants stated that the number of beds in the intensive care unit in their hospitals is over 20. While 123 (46.3%) participants stated that the physician in charge of the postoperative intensive care unit was a cardiovascular surgeon, the number of participants who stated that the responsible physician was an anesthesiology and reanimation specialist was 120 (45.2%). Among the hospitals where the participants worked, there were 184 (68.4%) anesthesiologists involved in continuous cardiac surgery anesthesia. Additionally, 68 (35.5%) physicians had 5-10 years of experience. Furthermore, 86 (32.5%) participants reported receiving less than 200 cases of CPB surgery annually, whereas 14 participants mentioned receiving more than 2000 cases of CPB surgery annually (**Table 1**).

Except for the CPB period in cardiac surgery;

While the number of participants who recorded the actual weight and estimated weight inputs of the patients to the mechanical ventilator during the surgery was 138 (52.6%) and 77 (29.3%), respectively, 26 (9.8%) participants preferred the body mass index value. 113 (42.5%) participants prefer 6 ml/kg at most for tidal

Table 1. Sociodemographic characteristics and cardiac anesthesia-intensive care capacities of hospitals (n=269)

		n	%
Age	20-29	14	5.2
	30-39	95	35.3
	40-49	130	48.3
	50-60	30	11.2
Sex	Male	124	46.1
	Female	145	53.9
Employed institution	State Hospital	26	9.7
	Training and Research Hospital	118	43.8
	Private Hospital	28	10.4
	University Hospital	97	36.1
Specialization hospital	Training and Research Hospital	85	31.8
	University Hospital	182	68.2
Number of postoperative intensive care unit beds	> 20	105	40.2
	0-6	54	20.7
	6-10	38	14.6
	10-20	64	24.5
Physician in charge of the postoperative intensive care unit	Anesthesiology and Reanimation Specialist	120	45.2
	Cardiovascular Surgery Specialist	123	46.3
	Intensive Care Specialist	15	5.7
	Other	7	2.8
Is the anesthesiologist continually interested in cardiac surgery anesthesia?	Yes	184	68.4
	No	85	31.6
If Yes to the previous question, how many years has the anesthesiologist been interested in cardiac surgery anesthesia?	0-5 Years	55	28.6
	10-20 Years	45	23.4
	Above 20 Years	24	12.5
	5-10 Years	68	35.5
Number of cardiopulmonary bypass cases received annually	<200	86	32.5
	201-400	78	29.4
	401-1000	49	18.5
	1001-1500	29	10.9
	1501-2000	9	3.4
	>2000	14	5.3

n: patient number of patients, %: percentage value.

volume in the mechanical ventilator. 109 (41.1%) participants preferred 0-5 cmH₂O pressure for the PEEP value applied throughout the surgery in hemodynamically stable patients. In hemodynamically stable and obese (BMI>30) patients, the PEEP value applied during surgery was recorded as the response of 108 (40.8%) participants, in the range of 5-10 cmH₂O at most. In hemodynamically unstable patients, PEEP applied during surgery was mainly in the range of 0-5 cmH₂O and was preferred by 146 (55.1%) participants (**Table 2**).

During the CPB period in cardiac surgery;

To the question of applied tidal volume, 102 (38.3%) participants stated that they turned off the mechanical ventilator, 65 (24.4%) weaned the patient from the mechanical ventilator, and 47 (17.7%) ventilated the patient with <3 ml/kg. For the applied PEEP pressure, 167 (64%) participants responded as 0 cmH₂O. For the applied lung recruitment maneuvers, 100 (38.9%) participants stated that they "did not apply". Ninety-two of the participants (35.8%) stated that

Table 2. Preoperative anesthesia preparation features (n=269)

		n	%
In which situation is blood gas analysis requested?	Patients with abnormal clinical findings	73	27,4
	Always	143	53.8
	In COPD patients	24	9.0
	In patients with low SPO2	18	6.8
	Other	8	3.0
In which situation are lung function tests requested?	Patients with abnormal clinical findings	60	22.7
	Always	135	50.9
	In COPD patients	55	20.8
	In patients with low SPO2	7	2.6
	Other	8	3.0
In which situation is a chest X-ray requested?	Patients with abnormal clinical findings	5	1.9
	Always	255	95.8
	In COPD patients	4	1.5
	Other	2	0.8
In which situation is echocardiography requested?	Patients with abnormal clinical findings	29	10.9
	Always	230	86.1
	In patients with low SPO2	2	0.7
	Other	6	2.3
Is preoperative pulmonary rehabilitation applied?	Patients with abnormal clinical findings	68	25.4
	Always	53	19.8
	Other	60	22.5
	In COPD patients	68	25.4
	In patients with low SPO2	18	6.7
Additional consultations requested from the anesthesia clinic	Other	15	4
(Multiple options can be ticked)	Endocrinology	75	19.8
	Infectious diseases	65	17.1
	Chest Diseases	14	3.6
	Cardiology	210	55.5

n: patient number of patients, %: percentage value, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SPO2: Oxygen Saturation

they applied the recruitment maneuver to all patients, 26 (10.1%) to high-risk patients, 17 (6.6%) to patients with low saturation, and 6 (2.4%) to obese patients (Table 3).

Table 3. Anesthesia-mechanical ventilation methods applied during the CBP period and throughout the surgery, except the CBP period.

		n	%
Mechanical ventilator body weight input during surgery (Excluding the pumping period)	BMI	26	9.8
	Actual weight	138	52.6
	Other	21	8.3
	Estimated weight	77	29.3
Mechanical ventilator applied during surgery tidal volume input (Excluding cardiopulmonary bypass)	< 5 ml/kg	11	4.1
	> 9 ml/kg	4	1.5
	5 ml/kg	18	6.8
	6 ml/kg	113	42.5
	7 ml/kg	70	26.3
	8 ml/kg	50	18.8
PEEP applied during surgery in hemodynamically stable patients (Excluding cardiopulmonary bypass)	0	17	6.4
	0- 5 cmH ₂ O	109	41.1
	5 cmH ₂ O	103	38.9
	5-10 cmH ₂ O	36	13.6
PEEP applied during surgery in hemodynamically stable obese patients (BMI>30) (Excluding cardiopulmonary bypass)	> 10 cmH ₂ O	3	1.1
	0	9	3.4
	0- 5 cmH ₂ O	65	24.5
	5 cmH ₂ O	80	30.2
PEEP applied during surgery in hemodynamically unstable patients (Excluding cardiopulmonary bypass)	5-10 cmH ₂ O	108	40.8
	0	50	18.9
	0- 5 cmH ₂ O	146	55.1
	5 cmH ₂ O	51	19.2
Tidal volume applied during pumping period	5-10 cmH ₂ O	18	6.8
	<3 ml/kg	47	17.7
	> 5 ml/kg	25	9.4
	3-5 ml/kg	27	10.2
	Weaning the patient	65	24.4
PEEP applied during cardiopulmonary bypass (cmH ₂ O)	Mechanical ventilator off	102	38.3
	0	167	64.0
	0- 5 cmH ₂ O	56	21.5
	5 cmH ₂ O	30	11.5
	5-10 cmH ₂ O	8	3.1
Lung recruitment maneuvers applied during cardiopulmonary bypass	All patients	92	35.8
	Other	16	6.2
	Obese patients (BMI>30)	6	2.4
	Patients with low SPO ₂	17	6.6
	Not applying	100	38.9
	High-risk patients	26	10.1

Table 3. *Continue*

		n	%
Anesthesia method used during the operation	Opioid	6	2.3
	Propofol	2	0.8
	Sevoflurane	26	9.9
	Sevoflurane+Opioid	183	69.8
	TIVA (Opioid+Propofol+Aritmal)	45	17.2
Amount of manually applied lung recruitment pressure during the operation	Manually, the pressure was held at 20-30 cmH ₂ O	106	40.6
	Manually, the pressure was held at 30 cmH ₂ O	53	20.3
	Manually, the pressure was held at 30-40 cmH ₂ O	69	26.4
	Manually, the pressure was held at <20 cmH ₂ O	26	10.0
	Manually, the pressure was held at > 40 cmH ₂ O	7	2.7
Tele-inspiratory pressure during the operation	Tele-inspiratory pressure 20- 30 cmH ₂ O	126	49.8
	Tele-inspiratory pressure 30 cmH ₂ O	36	14.2
	Tele-inspiratory pressure 30-40 cmH ₂ O	16	6.3
	Tele-inspiratory pressure <20 cmH ₂ O	75	29.6
Lung recruitment maneuvers	All patients	127	47.7
during the operation	Patients with low SPO ₂	10	3.8
	When exiting the pump	30	11.3
	Only obese patients (>30 BMI)	24	9.0
	Not applying	44	16.5
	High-risk patients	31	11.7
Duration of lung recruitment pressure	< 10 sec	73	28.6
	10-30 sec	139	54.5
	31-60 sec	37	14.6
	60 sec	6	2.4
Frequency of lung recruitment maneuvers	After CPB	14	8.4
	Once every 10 min	10	6.0
	Once every 20 min	18	10.8
	Once every 30 min	30	18.1
	Every hour	46	27.7
	End of the case	12	7.2
	Other	36	21.8

n: patient number of patients, %: percentage value. BMI: Body mass index, TIVA: Total intravenous anesthesia, CPB: Cardiopulmonary bypass, PEEP: positive end-expiratory pressure, SPO₂: Oxygen Saturation

During the operation in cardiac surgery;

When the anesthesia methods preferred by the participants were questioned, the preferences mainly were observed as Sevoflurane+opioid (69.8%). The pulmonary recruitment pressure applied manually during the operation was chosen by 106 (40.6%) of the participants, and the peak inspiratory pressure chosen by 126 (49.8%) was 20-30 cmH₂O. 127 (47.7%) participants stated that they "applied recruitment maneuvers to all patients" during the operation. While this pressure was applied between 10-30 seconds at most by 139 participants, 46 (27.7%) participants chose the maximum application interval as every hour (**Table 3**).

170 (63.9%) of the participants reported that they

received a request from the cardiovascular surgeon regarding the application of a mechanical ventilator, and it was observed that 118 (69.4%) of these requests were "to wean the patient from the mechanical ventilator". 116 (43.6%) of the anesthetists reported that the surgical team had "poor knowledge" about perioperative mechanical ventilator applications. 155 (61.5%) of the participants performed endotracheal aspiration before extubation, 210 (79.5%) stated that patients were not extubated in the operating room, 123 (51%) preferred non-invasive ventilation to patients with hypoxemia/hypercapnia, and 141 (55.1%) reported that all patients always received pulmonary rehabilitation after extubation (**Table 4**).

Table 4. Knowledge of intraoperative mechanical ventilation of the surgical team and postoperative approaches

		n	%
Does the cardiovascular surgery team have a request regarding mechanical ventilator application during CPB?	Yes	170	63.9
	No	96	36.1
If yes to previous question, type of request?	Wean the patient	118	69.4
	Turn off the Mechanical Ventilator	39	22.9
	Apply only PEEP	1	0.6
	Apply only Tidal Volume	2	1.2
	Apply Tidal Volume and PEEP (TV≤3-5 ML/kg, PEEP≤5)	10	5.9
How is the knowledge level of the surgical team about mechanical ventilator applications during CPB according to you?	Ignorant and needs training	29	10.9
	Very good	10	3.8
	Good	27	10.2
	Intermediate	84	31.6
	Poor	116	43.6
Is endotracheal aspiration performed before extubation?	Yes	155	61.5
	Yes, following lung recruitment maneuvers	43	17.1
	Not done by us	5	2.0
	Not done	49	19.4
Is extubation performed in the operation room?	Rarely	43	16.3
	Often	11	4.2
	Not done	210	79.5
Is non-invasive ventilation performed after extubation?	Always for all patients	28	11.6
	When needed	2	0.8
	Patients with Hypoxemia/Hypercapnia	123	51.0
	Patients with a history of COPD	31	12.9
	Not followed by us	1	0.4
	Patients in the high-risk group	56	23.2
Is pulmonary rehabilitation performed after extubation?	Always for all patients	141	55.1
	Patients with a history of COPD	30	11.7
	Not followed by us	1	0.4
	not done	21	8.2
	Patients in the high-risk group	63	24.6

n: patient number of patients, %: percentage value, CPB: Cardiopulmonary bypass, TV:Tidal Volume
PEEP: positive end-expiratory pressure, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

DISCUSSION

According to our nationwide survey study: Anesthesiologists prefer low tidal volumes and PEEP preference in the range of 0-5 cmH₂O in hemodynamically stable or unstable patients, high PEEP preference in the range of 6-10 cmH₂O in obese patient groups, and protective ventilation strategies in which recruitment maneuvers are applied are at the forefront. In the study, in which anesthesiologists from different hospitals and with different experiences participated, it was seen that the basic criteria for mechanical ventilation followed by most of the anesthesiologists were similar. It has also been determined that there is no fixed protocol for mechanical ventilation strategies in cardiac surgery in Turkey.

The high "always" response rate for chest X-ray, blood gas analysis, pulmonary function tests, and echocardiography follows the pre-anesthesia evaluation criteria in cardiac surgery in the preoperative evaluation. The FEV1 value, which shows the volume of gas expelled from the lungs in the first second of forced expiration in the pulmonary function test, helps estimate the risk of postoperative pulmonary complications. Again, by interpreting arterial blood gas, an idea about the gas exchange, which shows the oxygen-carbon dioxide balance in the body, is provided (4). Preoperative echocardiography detects left ventricular thrombus or left-right ventricular function in patients with suspected severe left ventricular dysfunction or recent myocardial infarction. Especially when right ventricular dysfunction is detected, it can be decided to delay coronary artery bypass graft (CABG) for up to 4 weeks and wait for a recovery in the right ventricle (5). It was observed that the most requested consultation by the anesthesia outpatient clinic before cardiac surgery in Turkey was from the cardiology clinic. It has been reported that requesting cardiology consultation legally protects anesthesiologists in case of complications that may develop and provides benefits in the official determination of the risk of surgery (6).

In a meta-analysis comparing ventilation and CPAP, independent of the PEEP value applied during CPB, it was reported that both methods did not differ in PPC, and CPAP application only improved postoperative oxygenation (7). In the MECANO study, it was reported that no difference was observed between the groups in terms of reintubation, respiratory failure, and hospital mortality when the group not ventilated during pump was compared with the ventilation group administered

under 3 ml/kg tidal volume and 5 cmH₂O PEEP (8). In the PROVECS study, both groups compared were ventilated with low tidal volumes before and after CPB (6-8 ml/kg, based on estimated body weight); While the open lung protective strategy was applied by applying recruitment maneuver and perioperative high PEEP (8 cmH₂O) in the experimental group during the CPB process, the recruitment maneuver was not applied in the control group during the CPB. It was ventilated with low PEEP pressure (2 cmH₂O) and low-pressure CPAP (2 cmH₂O). There was no difference between the groups in terms of PPC incidence. The study reported that working with open lungs with an open thorax may cause difficulties for surgeons, and hemodynamic instability that may occur may cause difficulties for anesthesiologists (9). In support of both studies, it was observed that most anesthesiologists in Turkey followed the patient with the mechanical ventilator turned off, without applying PEEP, and without recruitment maneuvers during CPB; that is, they did not prefer the open lung method. Except for the CPB period, it was noted that the low tidal volume (6-8 ml/kg) range was more frequently preferred. It was also noted that while 0-5 cmH₂O PEEP pressure was preferred in the hemodynamically stable or unstable patient group, higher PEEP (5-10 cmH₂O) was preferred in the obese patient group. Although the modern intraoperative lung-protective ventilation strategy (low PEEP and low tidal volume) is based on data obtained from abdominal surgeries, it has been reported that it may reduce PPC for cardiac procedures (10). It is recommended to consider a coefficient of 6-8 ml/kg for tidal volumes. Except for the CPB period, it has been reported that recruitment maneuvers are beneficial to reducing inflammatory cytokines in the period following intubation and to open closed alveoli that occur due to surgery during the operation and even in the intensive care unit and can be applied as long as the patient's hemodynamics remains stable (11). According to the survey, the highest rates for this maneuver are that anesthesiologists in Turkey apply recruitment to each patient for 10-30 seconds every hour.

In cardiac surgery, it is aimed to extubate the patient as early as possible in the postoperative period. According to the quality criteria supporting early extubation, the patient should be extubated within 6-24 hours postoperatively (12). However, thanks to the renewed CPB techniques and low-dose anesthesia applications, this interval was reduced to 1-24 hours, and even extubation was tried in the operating room under the name of "ultra-fast extubation" and was

found successful. Appropriate patients without severe cardiorespiratory pathologies should be selected for rapid extubation (13). In Turkey, however, the operating room is rarely preferred for extubation timing. Wu *et al.*, in their meta-analysis on the prophylactic use of non-invasive mechanical ventilation (NIMV) in the postoperative period of cardiac surgery, stated that NIMV might contribute to early discharge even if it does not reduce pulmonary complications (14), while Olper *et al.* stated that this approach would reduce reintubation (15). NIMV was administered to all patients only by 28 (11.6%) participants in our study. One hundred twenty-three participants (51%) apply NIMV in the patient group with hypoxemia and hypercapnia after extubation. In cardiac surgeries, postoperative pulmonary physiotherapy applications (such as deep breathing, chest vibration, and cough-triggering maneuvers) prevent complications such as non-extractable secretion, pneumonia, and atelectasis. It has also been reported that physical therapy in the preoperative period reduces respiratory complications, especially in patients in the medium-high-risk group. Pulmonary physiotherapy after cardiac surgery in meta-analyses; although it cannot be as routine and valuable as thoracic surgeries because of the additional costs and its benefit has not been proven, pulmonary rehabilitation is included in our country (3). It is generally applied to patients with COPD or abnormal clinical findings in the preoperative period, when needed, and routinely at a high rate in the post-extubation period.

Most anesthetists dealing with cardiac surgery in Turkey prefer ventilation with tidal volumes as low as 6 ml/kg during cardiac surgery (except during the CPB period). During the CPB period, ventilation is often stopped. Our study found that anesthesiologists' cardiac surgical anesthesia management procedures differed. However, it has also been determined that there is no protocol regarding mechanical ventilation strategies in cardiac surgery in Turkey. New studies are necessary to determine optimal applications and obtain clear guidelines for mechanical ventilation strategies in cardiac surgery.

Ethic: Ethics committee approval (protocol no: 2019/06-08) was obtained from Kahramanmaraş Sutçu Imam University, Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee on 03.04.2019. Helsinki declaration principles were followed and an informed consent form was taken from the participants.

Declarations of interest: None

Financial Disclosures: None

Author Contributions: Concept –Y.O., H.Ö., T.K., O.F.B; Design -Y.O, İ.S., A.D.; Supervision – Y.O., İ.S., F.Ç., H.Ö.; Funding–İ.S.; Materials – Y.O., T.K.; Data collection and/or Processing – Y.O., İ.S., O.F.B, T.K.; Analysis and/or Interpretation –A.D., Y.O., F.Ç.; Literature Review –Y.O., F.Ç., İ.S.; Writing –Y.O., F.Ç., İ.S.; Critical Review – Y.O., F.Ç., İ.S., A.D., T.K.

REFERENCES

1. Fischer MO, Brotons F, Briant AR, Suehiro K, Gozdzik W, Sponholz C, *et al.* Postoperative Pulmonary Complications After Cardiac Surgery: The VENICE International Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Aug;36(8 Pt A):2344-2351.
2. Lagier D, Velly LJ, Guinard B, Bruder N, Guidon C, Vidal Melo MF, *et al.* Perioperative Open-lung Approach, Regional Ventilation, and Lung Injury in Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2020;133(5):1029-1045.
3. Arcêncio L, Souza MDD, Bortolin BS, Fernandes ACM, Rodrigues AJ, Evora PRB. Pre-and postoperative care in cardiothoracic surgery: a physiotherapeutic approach. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery,* 2008;23:400-410.
4. White A, Patvardhan C, Falter F. Anesthesia for minimally invasive cardiac surgery. *J Thorac Dis.* 2021;13(3):1886-1898.
5. Weisberg AD, Weisberg EL, Wilson JM, Collard CD. Preoperative evaluation and preparation of the patient for cardiac surgery. *Medical Clinics of North America,* 2009 Sep;93(5):979-94.
6. Ellis JE, Tung A, Lee H, Lee H, Kasza K. Anesthesiologists' preferences for preoperative cardiac evaluation before vascular surgery: results of a mail survey. *J Clin Anesth.* 2010;22(6):402-409.
7. Wang YC, Huang CH, Tu YK. Effects of Positive Airway Pressure and Mechanical Ventilation of the Lungs During Cardiopulmonary Bypass on Pulmonary Adverse Events After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(2):748-759.
8. Nguyen LS, Estagnasie P, Merzoug M, Brusset A, Law Koune JD, Aubert S, *et al.* Low Tidal Volume Mechanical Ventilation Against No Ventilation During Cardiopulmonary Bypass in Heart Surgery (MECANO): A Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2021;159(5):1843-1853.
9. Lagier D, Fischer F, Fornier W, Fellahi JL, Colson P, Cholley B, *et al.* A perioperative surgeon-controlled open-lung approach versus conventional protective ventilation with low positive end-expiratory pressure in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (PROVECS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):624.
10. Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, Belletti A, Trumello C, Giambuzzi I, *et al.* Mechanical Ventilation During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(6):1668-1675.
11. Lellouche F, Delorme M, Bussi eres J, Ouattara A. Perioperative ventilatory strategies in cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(3):381-95.

12. Krebs ED, Hawkins RB, Mehaffey JH, Fonner CE, Speir AM, Quader MA, et al. Is routine extubation overnight safe in cardiac surgery patients?. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2019;157(4):1533-1542.e2.
13. Martin S, Jackson K, Anton J, Tolpin DA. Pro: Early Extubation (<1 Hour) After Cardiac Surgery Is a Useful, Safe, and Cost-Effective Method in Select Patient Populations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(5):1487-1490.
14. Wu Q, Xiang G, Song J, Xie L, Wu X, Hao S, et al. Effects of non-invasive ventilation in subjects undergoing cardiac surgery on length of hospital stay and cardiac-pulmonary complications: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2020;12:1507–1519.
15. Olper L, Bignami E, Di Prima AL, Albini S, Nascimbene S, Cabrini L, et al. Continuous positive airway pressure versus oxygen therapy in the cardiac surgical ward: A randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:115–121.

Bölgemizdeki FMF Gen Mutasyonlarının Dünya'daki Dağılım ile Karşılaştırılması

Comparison of FMF Gene Mutations in Our Region with World Distribution

Doğu KARAHAN¹

¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), özellikle Doğu Akdeniz havzası toplumlarında endemik olmakla birlikte toplumsal göçlerle birlikte dünyada farklı ülkelerde de son dönemlerde tespit edilmektedir. Bu çalışmada Türkiye'de sık görülen genetik mutasyonlar ile farklı toplumdaki mutasyonların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 192 FMF hastasının genetik mutasyon test sonuçları retrospektif olarak taranarak mutasyonlar tespit edildi ve sıklıkları hesaplandı. Tespit edilen mutasyonlar Türkiye'de ve diğer toplumlarda yapılmış olan önceki çalışmalar ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda en sık mutasyonların M694V (%29.68), G148G (%17.18), M680I (%12.5) ve V726A (%10.93) olduğu görüldü. A202 genetik varyasyonun %58.85 ile görülen en sık değişken olduğu saptandı. Sonuçlar sıklık açısından Türkiye'deki diğer çoğu çalışmanın sonuçları ile benzer iken farklı toplumlarda mutasyon sıklığının değiştiği gözlemlendi.

Sonuç: FMF Doğu Akdeniz havzasında endemik olarak görülmekte, Akdeniz'in diğer bölgelerinde daha az sıklıkla görülmektedir. Ayrıca dünyada uzak bölgelerde de son dönemlerde daha sıklıkla saptanmaktadır. Toplumsal göçler ve genetik transmisyon bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. Farklı toplumlarda görülen mutasyonların sıklığı da değişkenlik göstermekte olup bu durum o bölgelere olan göçün genetik kökeni açısından da fikir vermektedir. Son dönemlerde kitlesel göçlerin arttığı düşünüldüğünde dünyada FMF hastalığı ve mutasyon dağılımının önemi artacak gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akdeniz, FMF, Genetik, Mutasyon, Transmisyon

Abstract

Objective: Although Familial Mediterranean Fever (FMF) is endemic, especially in the Eastern Mediterranean basin societies, it has recently been detected in different countries in the world with social migrations. This study, it is aimed to compare the genetic mutations that are seen frequently in Turkey with the mutations in different populations.

Material and Methods: The genetic mutation test results of 192 FMF patients were screened retrospectively, mutations were detected and their frequencies were calculated. The detected mutations were evaluated by comparing them with previous studies conducted in Turkey and other populations.

Results: In our study, the most common mutations were M694V (29.68%), G148G (17.18%), M680I (12.5%), and V726A (10.93%). It was determined that A202 genetic variation was the most common variable with 58.85%. While the results were similar to the results of most other studies in Turkey, it was observed that the frequency of mutations changed in different populations.

Conclusion: FMF is endemic in the Eastern Mediterranean basin, less frequently in other parts of the Mediterranean. In addition, it has been detected more frequently in distant regions of the world in recent years. Social migrations and genetic transmission are held responsible for this increase. The frequency of mutations seen in different societies also varies, and this gives an idea about the genetic origin of the migration to those regions. Considering that mass migration has increased recently, the importance of FMF disease and mutation distribution in the world seems to increase in the future.

Key words: FMF, Genetic, Mediterranean, Mutation, Transmission

Yazışma Adresi: Doğu KARAHAN, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Özalper. Turgut Özal Cad. No:4 44330 Malatya, Türkiye

Telefon: +90 506 531 1125 **e-mail:** dogu.karahan@ozal.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5387-2000

Geliş tarihi: 10.04.2023

Kabul tarihi: 16.05.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1279728

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) aralıklı ateş, karın ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, cilt döküntüleri, serozit ve artrit atakları ile kendini gösteren genetik oto-inflamatuar bir hastalıktır (1-3). Özellikle Akdeniz Bölgesi çevresinde yaşayan Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeni toplumlarında sık görülmektedir (1-3). Bu toplumlarda prevalansının 1-5/10.000 olduğu saptanmıştır (4). Hastalık (FMF) MEFV geninde oluşan mutasyonlar sonucunda çoğunlukla otozomal resesif kalıtım ile geçiş göstermektedir (1,2,4). Otozomal dominant ve çift heterozigot mutasyonlar daha baskın klinik ile seyretmektedir (1).

MEFV geni özellikle immünite ilişkili hücrelerde (nötrofil, eozinofil, monosit, dendritik hücre ve sinovyal fibroblast) bulunan 86 kDa pyrin (marenostrin, TRIM20) proteinini kodlamaktadır. MEFV genindeki mutasyonlar sonucu üretilen farklı formdaki pyrin proteinleri, bağışıklık sisteminin nötrofil aktivasyonunun uygunsuz şekilde tetiklenmesine ve kontrolsüz interlökin-1 (IL-1), interferon ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) salınımına neden olarak, periton, plevra ve eklemlerde inflamasyon epizodlarına yol açmaktadır (2,4). Klinik görünümdeki varyasyon ve amiloidoz gelişimi, farklı MEFV mutasyonlarına bağlı olarak değişebilmektedir (5).

FMF, amiloidoz oluşumuna sebep olarak başta böbrek yetmezliği olmak üzere, vaskülit, kardiyak yetmezlik ve göz tutulumu gibi önemli komplikasyonlara sebep olmaktadır (5). İlerleyici hastalık ve organ hasarı oluşumunu engellemek için FMF de kullanılan temel ilaç kolşisin olup ömür boyu kullanım önerilmektedir (3-5). Anti-IL-1 gibi hedefe yönelik ilaçlar yeni tedavi seçenekleri olarak gündeme gelmektedir ve kolşisin refrakter ya da intoleran FMF olgularında etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

MEFV geni 16p13.3 lokasyonunda yer alır ve 10 ekzon ile 781 kodondan oluşmaktadır. MEFV geninde yaklaşık olarak 400 adet tanımlanmış mutasyon bulunmaktadır. Bu, mutasyonların çoğu, 680 ve 761 amino asitleri arasında yer alan ekzon 10'da bulunmaktadır (1-3). Farklı toplumsal çalışmalarda tespit edilen gen mutasyonlarının sıklığının değiştiği gözlenmiştir. En sık gözlenen mutasyonların Ekzon 10'da görülen M694V, V726A, M694I ve M680I mutasyonları ve ekzon 2'de gözlenen E148Q olduğu belirtilmektedir (1). MEFV genlerindeki mutasyonların bir kısmının FMF kliniğindeki hastalık yapıcı rolü kanıtlanmış iken bir kısım mutasyonların benign ya da patojen rolü hala tam olarak aydınlatılamamıştır (4).

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen 192 olgunun genetik sonuçlarını değerlendirmeyi ve bölgemizde görülen en sık genetik mutasyonları tespit etmeyi amaçladık. Ayrıca bu mutasyonların American College of Medical Genetics and Genomics sınıflamasına göre dağılımını tespit etmek ve Akdeniz çevresinde ve Dünyada FMF'in görüldüğü diğer ülkelerdeki mutasyon sıklıkları arasında karşılaştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma tanımlayıcı olarak planlandı ve Malatya Turgut Özal Üniversitesi Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2019-2022 yılları arasında karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateş vb. şikâyetlerle başvuran ve FMF ön tanısı ile MEFV gen mutasyon testleri çalışılmış olan 192 vaka dahil edildi. Bu çalışma için Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan 2022/150 Sayılı etik kurul onayı alındı. Hastalar ile görüşülerek onam formları imzalatıldı. Çalışma retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak dizayn edildi. Vakaların retrospektif olarak sistemden çalışılmış olan MEFV gen mutasyonları ve varyasyonları kaydedilerek American College of Medical Genetics and Genomics sınıflamasına göre dağılımı ve sıklıkları değerlendirildi.

Genetik testler periferik kan örneğinden DNA izolasyonu ile yapıldı. MEFV geni kodlanan 2, 3, 5 ve 10. ekzon bölgesi ve ekzon-intron sınır bölgeleri PCR-DNA dizi analizi yöntemi ile incelendi. BigDye Terminator version 3.1 Cycle sequencing kiti kullanılarak elde edilen sekans reaksiyon ürünleri ABI Prism 3130xl DNA Sequencer cihazı ve sequencing analysis software, versiyon 5.4 ile analiz edildi. Seqscape v2.7 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) programı ile varyant analizi yapıldı.

Genetik testin limitasyonları olarak; yapılan analiz promotör ve diğer regülatör bölgelerdeki mutasyonlar ile ekzon/gen delesyon ve duplikasyon mutasyonlarını kapsamamaktadır. DNA dizi analizi yönteminin sensitivitesi %98-99 olarak kabul edilmektedir. Nadir olgularda bir alleldeki büyük delesyon veya SNP sebebi ile ikinci alleldeki mutasyon varlığı yalancı pozitif veya yalancı negatif olarak değerlendirilebilir şeklinde sıralanmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS-25 (Statistical Program in Social Sciences) ile gerçekleştirildi. Sonuçlar rakamsal ve yüzdesel olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların 84 tanesinin erkek, 108 tanesinin kadın olduğu tespit edildi. Vakaların ortalama yaşı 36.7 ± 13.4 (18-79 yaş arası) olarak hesaplandı. Toplam 192 vakanın 5 tanesinde (%2.7) üç mutasyon aynı anda mevcuttu. 40 vakada (%20.8) iki mutasyon aynı anda mevcuttu. Diğer 147 (%76.5) olguda tek mutasyon mevcuttu. Bununla birlikte genetik mutasyonların yanında 192 olgunun 113 tanesinde (%58.85) A202G (R202Q) genetik varyasyon tespit edildi. A202G varyasyonların 93 tanesi heterozigot 20 tanesi ise homozigot şeklinde dağılım göstermekteydi.

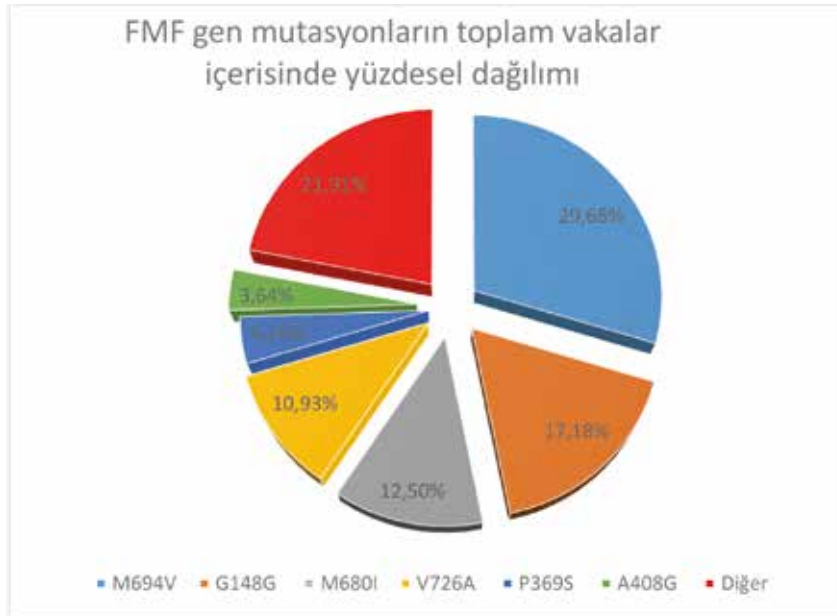
En sık görülen mutasyonlar 192 olgunun 57'sinde M694V (%29.68), 33'ünde G148G (%17.18), 24'ünde M680I (%12.5), 21'inde V726A (%10.93) mutasyonları olacak şekilde sıralanıyordu (**Grafik 1**). M694V mutasyonunu taşıyan 57 olgudan 47 tanesi heterozigot iken, 10 tanesi homozigottu. Otuz üç G148G mutasyonun 32 tanesi heterozigot, bir tanesi homozigot mutasyon şeklindeydi. 24 tane M680I mutasyonun 20'si heterozigot, 4'ü homozigot; 21 tane V726A mutasyonun ise 20'si heterozigot, 1'i homozigot mutasyon şeklindeydi.

Sıklık açısından P369S mutasyonu 8 heterozigot vaka (%4.16) ve A408G mutasyonu 7 heterozigot vaka (%3.64) şeklinde sıralanmaktaydı. Bu mutasyonların yanında E148Q 4 vakada, A744S 4 vakada, G148V 3 olguda, A289V ve I591T mutasyonları 2 vakada, G167A, P479L, R202Q, C2080A, C2177T, THR267IIE, G304A, A761H, T267I, L695A, A151S, M694I mutas-

yonları ise 1'er vakada heterozigot mutasyon şeklinde tespit edildi. Ayrıca 1 olguda R761H homozigot mutasyon mevcuttu. Mutasyon dağılımları **Tablo 1**'de görülmektedir.

TARTIŞMA

FMF gen mutasyonu ekzon 10 ve 2 bölgesinde mutasyonlar ile seyretmektedir ve toplumlar arasında en sık görülen mutasyonların değiştiği belirtilmektedir (1). Türk popülasyonunda yapılmış olan multisenter ülke çapında 1090 vakalık araştırmada en sık mutasyonlar M694V (%51.4), M680I (%14.4) ve V726A (%8.6) olarak tespit edilmiştir (7). Ben-Chetrit E ve ark. nın (8) Dünya çapında yapılan analizinde Türkiye'de görülen en sık mutasyonları M694V, M680I, V726A ve E148Q olarak belirtilmiştir. Yine Orta Anadolu'da yapılan geniş çaplı araştırmada mutasyon sıklığı M694V, E148Q, M680I ve V726A şeklinde sıralanmıştır (2). Çalışmamızda en sık M694V, G148G, M680I ve V726A mutasyonları saptandı. Bu sonuçlar sıklık açısından Türkiye'de yapılmış olan diğer çalışmalar ile benzerdir. Fakat E148Q özelinde sıklık sıralaması açısından farklılık dikkat çekmektedir. Diğer analizlerde E148Q sıklığı daha yüksek çıkmış iken bizim analizimizde sadece %2.1 oranında tespit edilmiştir. Bunun yanında diğer analizlerde daha az görülen G148G mutasyonu çalışmamızda oldukça sık olarak tespit edilmiştir. Bu bölgeler arasında görülebilen mutasyon farklılıklarına örnek gösterilebilir.



Grafik 1. FMF gen mutasyonlarının toplam vakalar içerisinde yüzdesel dağılımı

Tablo 1. FMF Gen Analizinin Mutasyonlara göre Dağılımı

FMF Gen mutasyonu	Heterozigot	Homozigot
M694V	47	10
G148G	32	1
M680I	20	4
V726A	20	1
P369S	8	
A408G	7	
E148Q	4	
A744S	4	
G148V	3	
A289V	2	
I591T	2	
M694I	1	
G167A	1	
P479L	1	
R202Q	1	
C2080A	1	
C2177T	1	
THR267IIE	1	
G304A	1	
A761H	1	
T267I	1	
L695A	1	
A151S	1	
R761H		1

Kıbrıs'ın güney kısmında Deltas CC ve ark. (9) yapmış olduğu analizde V726A (%25), F479L (%20.6), M694V (%17.6) olacak şekilde sıklık sıralaması tespit etmişler ve F479L mutasyonunun diğer bölgelere göre daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Pagava K ve ark. (10) Gürcistan'da 202 seçilmemiş yeni doğan taramasında %15.3 MEFV gen mutasyonu saptamışlar ve en sık E148Q, M680I ve M694V mutasyonları ile karşılaşmışlardır. Mısır'da yapılan araştırmalarda en sık mutasyonlar E148Q, V726A, M680I, M694V ve M694I olarak belirtilmiştir (11,12). Ortadoğu'da diğer Arap toplumlarında en sık mutasyonların V726A, M680I, M694V, M694I ve E148Q olduğu bildirilmektedir (8). Greek toplum üzerindeki değerlendirmelerde ise en sık mutasyonlar M694V (%38.1), M680I (%19.7),

V726A (%12.2), E148Q (%10.9) ve E230K (%6.1) olarak saptanmıştır. Giaglis S ve ark. (13) bu analizlerinde Greek toplumunun FMF genetik değişikliklerinin Batı Akdeniz'den ziyade Doğu Akdeniz havzasına daha yakın olduğunu belirtmişlerdir.

Batı Akdeniz havzasını değerlendirdiğimizde İtalya'da yapılmış çalışmalarda vaka sayısının az olduğu ve FMF açısından endemik olmadığı belirtilmektedir (14). La Regina M ve ark. nın (14) yaptığı değerlendirmede İtalya'da önceleri daha çok, vaka serileri varken son dönemde yapılan taramalarda sanılandan daha fazla FMF gen mutasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada en çok görülen mutasyonların sırasıyla M694V, E148Q, M680I ve M694I olarak saptamışlar ve Kuzey Afrikalılarda daha sık saptanan M694I mutasyonunun İtalya'da da nispeten fazla olduğunu belirtmişlerdir. Yine analizlerinde Güney İtalya'da yoğunluğun daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (14). Bonfrate L ve ark. (15) ise Güney İtalya bölgesinin FMF açısından yeni endemik bölge olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir. Aldea A ve ark. (16) FMF mutasyonlarının Ortadoğu ve Doğu Akdeniz'de daha sık görüldüğünü belirtmekle birlikte, Batı Akdeniz'de de görülebildiğini ve dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir. İspanya'da yaptıkları analizde Fransa ve İtalya'dakine benzer şekilde mutasyon spektrumunun çeşitli olduğunu belirtmiştir. Buna zıt olarak Chueta ırkı spektrumunun Kuzey Afrika'lı Yahudilerinkine daha yakın olduğunu saptamışlardır (16). Bu değerlendirmeler ışığında FMF'in Doğu Akdeniz bölgesi ve Ortadoğu'da özellikle endemik olduğu, Batı Akdeniz ve dünyanın diğer bölgelerinde de tespit edilmesine rağmen sıklığın daha az olduğu görülmektedir.

Japonya'da yapılan çalışmalarda, sanılanın aksine Doğu Asya bölgesi ve Japonya'da belirgin sayıda FMF vakasının saptandığı belirtilmiştir (17,18). Migita K ve ark. nın (17,18) 2 farklı prevalans değerlendirmesinde en sık saptanan mutasyonlar E148Q, M694I, L110P, P369S ve R408Q olarak belirtilmiştir ve Japon FMF hastaları klinik ve genetik olarak Akdeniz havzası hastalarından farklı olsalar da tanıda gecikmenin, çözülmesi gereken bir sorun olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda çıkan genetik mutasyon sıklık sonuçları Japonya'da çıkan sonuçlardan oldukça farklılık göstermektedir.

FMF genetik mutasyonları son yıllarda Akdeniz bölgesi dışında Orta Avrupa ve Amerika'da da bildirilmektedir. Bu bölgelerde görünümün daha çok yüzyıllar içerisinde Ortadoğu, Mezopotamya ve Kuzey Afrika'dan

Avrupa'ya ve Amerika'ya Türk, Arap, Ermeni, Kuzey Afrikalı ve Yahudilerin göç geçmişi ve genetik taşınım ile gerçekleştiği düşünülmektedir (8, 19-20). Yine İpek yolu aracılığıyla da Uzakdoğu, Hindistan ve Japonya'ya genetik geçişin olduğu belirtilmektedir (8,19).

A202G (R202Q) genetik varyasyon yaygın bir polimorfizm olarak değerlendirilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda A202G varyantı taşıyanlarda özellikle homozigot durumda FMF kliniği birlikteliğinin daha sık olduğu ve bu varyasyonu taşıyanların da kolşisin tedavisine yanıt verdiği belirtilmektedir (21). Arpacı A ve ark. (21) çalışmalarında en sık görülen genetik değişkenin R202Q (%19.55) olduğunu tespit etmişler ve R202Q'nun polimorfizmden ziyade mutasyon olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da aslında en sık tespit edilen genetik değişken % 58.85 ile R202Q polimorfizmidir ve bu hastaların FMF klinikleri ile başvurdukları tespit edilmiştir. R202Q polimorfizminin en sık birlikte olduğu mutasyon M694V olarak görülmektedir. R202Q genetik değişkeninin FMF kliniğindeki önemi ve M694V ve diğer mutasyonlarla birlikteliğinin önemi daha ayrıntılı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak FMF özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan toplumlarda sık görülmekle birlikte globalleşen Dünyada bildirilen vaka sayısında artış görülmektedir. Toplumsal göç trafiğinin son yıllarda arttığı düşünüldüğünde önümüzdeki dekadlarda Dünyada daha yaygın görüleceği ve öneminin artacağı beklenebilir. Türkiye'de daha önce yapılmış olan genetik çalışmalarda bölgesel farklılıklar görülmekle birlikte çalışmamız sonuçları mutasyon sıklığı açısından büyük çalışmaların sonuçlarına benzer sonuçlar vermiştir. Ülkeler arasında da genetik mutasyon sıklık sıralamasında değişkenlikler görülmektedir ve bu toplumların genetik kökeni açısından da fikir vermektedir. FMF genetik mutasyonların üzerine toplumsal bazda yapılacak geniş çalışmalar kronik kalıcı hasar ile seyreden komplikasyonları olan bu hastalığın erken tanınip tedavisi için yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 20.09.2022 tarih ve 15 nolu oturumunda 2022/150 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır. Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma yapılırken uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine bağlı kalınmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Tokgün O, Türel S, Tokgün PE, Durak T, Karagenç N, Demiray A, et al. Comparative analysis of MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever by real-time polymerase chain reaction and next generation sequencing-single center experience. *Pamukkale Medical Journal* 2021;14:638-644.
2. Yildirim ME, Kurtulgan HK, Ozdemir O, Kilicgun H, Aydemir DS, Baser B, et al. Prevalence of MEFV gene mutations in a large cohort of patients with suspected familial Mediterranean fever in Central Anatolia. *Ann Saudi Med* 2019; 39:382-387.
3. Erden G, Bal C, Torun OG, Uğuz N, Yıldırımkaaya MM. Evaluating the Frequency of MEFV Gene in a Group of Patients with a Pre-diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008;65:1-5.
4. Accetturo M, D'Uggetto AM, Portincasa P, Stella A. Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2020;59:754-761.
5. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med* 2011; 13: 487-498.
6. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2017;27:350-355.
7. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11.
8. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1447-1453.
9. Deltas CC, Mean R, Rossou E, Costi C, Koupepidou P, Hadjiyanni I, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) mutations occur frequently in the Greek-Cypriot population of Cyprus. *Genet Test* 2002;6:15-21.
10. Pagava K, Rauscher B, Korinteli IA, Shonvadze D, Kriegshauser G, Oberkanins Ch.. Familial Mediterranean fever in Georgia. *Georgian Med News* 2014;79-82.
11. Talaat HS, Sheba MF, Mohammed RH, Gomaa MA, Rifaei NE, Ibrahim MFM. Genotype Mutations in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever: Clinical Profile, and Response to Colchicine. *Mediterr J Rheumatol* 2020 15;31:206-213.
12. Mansour AR, El-Shayeb A, El Habachi N, Khodair MA, Elwazzan D, Abdeen N, et al. Molecular Patterns of MEFV Gene Mutations in Egyptian Patients with Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Cohort Study. *Int J Inflamm* 2019; 2578760.
13. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2007;71:458-467.
14. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2003;11:50-56.

15. Bonfrate L, Scaccianoce G, Palasciano G, Ben-Chetrit E, Portincasa P. A novel cluster of patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) in southern Italy. *Eur J Clin Invest* 2017;47:622-629.
16. Aldea A, Calafell F, Aróstegui JI, Lao O, Rius J, Plaza S, et al. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination "hot-spot" at the MEFV locus. *Hum Mutat* 2004;23:399.
17. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine* 2012;91:337-343.
18. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* 2016;18:175.
19. Wekell P, Karlsson A, Fasth A, Berg S. Familjär medelhavsfeber - viktig sjukdom i en globaliserad värld - Särskilt vanlig hos personer från östra Medelhavsområdet [Familial Mediterranean fever – an important disease in a globalised world]. *Lakartidningen* 2016;113.
20. Dallos T, Gálová LL, Macejková E, Sedlačko J, Toplak N, Debeljak M, et al. Familiárna stredomorská horúčka - prvé skúsenosti na Slovensku [Familial Mediterranean fever - first experiences in Slovakia]. *Vnitr Lek* 2014;60:80-85.
21. Arpacı A, Doğan S, Erdoğan HF, El Ç, Cura SE. Presentation of a new mutation in FMF and evaluating the frequency of distribution of the MEFV gene mutation in our region with clinical findings. *Mol Biol Rep* 2021;48:2025-2033.

Koroner Bypass Cerrahisi Sonrası Alt Ekstremitelerde Venöz Tromboemboli Gelişme Riskinin Önlenmesinde Video Eğitiminin Etkisi: Yarı-Deneysel Çalışma

The Effect of Video Education on the Risk of Development of Venous Thrombo Embolia in the Lower Extremity After Coronary Bypass Surgery: A Quasi-Experimental Study

Mehmet OK¹, Arzu TUNA², Dilek SOYLU³

¹ SANKO Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Gaziantep, Türkiye

² İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İzmir, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Afşin Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu araştırma, koroner bypass cerrahisi sonrası alt ekstremitelerde venöz trombo- emboli gelişme riskinin önlenmesinde video eğitiminin etkisini değerlendirmek amacıyla yarı deneysel olarak yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Evreni belli gruplarda örneklem seçimine göre deney grubuna 42, kontrol grubuna 42 hasta dahil edildi. Veriler Hasta Tanıtıcı Bilgi formu, Venöz Dolaşımı Değerlendirme Formu, Basınçlı Elastik Çorabı Giyme Değerlendirme Formu ile toplandı. Deney grubuna video destekli eğitim verildi, kontrol grubuna ise klinik rutinde var olan eğitim verildi.

Bulgular: Deney grubundaki hastaların ekstremitelerinde kızarıklık, ağrı, yanma olmadığı saptandı ($p<0,001$). Deney grubundaki hastaların elastik çorabını nasıl giyileceğini, giyerken kırışıklık olmaması gerektiğini, çıkardıktan sonra ayak nabzını nasıl ölçeceğini, bacak çevresini nasıl ölçeceğini bildiği saptandı ($p<0,001$). Tüm hastaların çorabı çıkardığında ekstremitede morarma olmadığı tespit edildi ($p<0,05$). Deney grubundaki hastaların basınçlı elastik çorabını çıkardığında ayaklarında karıncalanma, yanma, kaşıntı olmadığı belirlendi ($p<0,05$). Deney grubundaki hastaların Basınçlı Elastik Çorabını Kullanma soru formu puan ortalamalarının yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Koroner bypass cerrahisi sonrası venöz tromboemboli gelişme riskinin önlenmesinde video eğitiminin etkisine bakıldığında deney grubundaki hastalarda derin ven trombozu bulgusunun daha az olduğu ve giydikleri elastik çoraba yönelik bilgi ve davranışlarının doğru olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Koroner bypass greft cerrahisi, Venöz tromboemboli, Video eğitimi, Hemşirelik.

Abstract

Objective: This study was conducted as a quasi-experimental study to evaluate the effect of video training on the prevention of the risk of developing venous thromboembolism in the lower extremities after coronary bypass surgery.

Materials and Methods: 42 patients were included in the experimental group and 42 patients in the control group according to the sample selection in groups with a certain population. Data were collected with the Patient Information Form, Venous Circulation Evaluation Form, and Wearing Compression Elastic Stocking Evaluation Form. Video-assisted training was given to the experimental group, and the training that existed in the clinical routine was delivered to the control group.

Results: There was no redness, pain, or burning in the extremities of the patients in the experimental group ($p<0.001$). It was found that the patients in the experimental group knew how to wear elastic socks, that there should be no wrinkles while wearing them, knew how to measure their foot pulse after taking them off, and knew how to measure leg circumference ($p<0.001$). It was determined that all patients did not have bruising in the extremities when they took off the socks ($p<0.05$). It was found that the patients in the experimental group did not have tingling, burning, or itching in their feet when they took off their pressure elastic socks ($p<0.05$). It was determined that the patients in the experimental group had high scores on the Questionnaire Using Compressed Elastic Stockings ($p<0.001$).

Conclusion: It was found that patients who required experiments based on the effect of video training on the risk of developing venous thromboembolism in the lower extremities after coronary bypass surgery had less deep vein thrombosis, and the information about the flexible socks they wore and the users were correct.

Keywords: Coronary bypass surgery, Venous thromboembolia, Video training, Nursing.

Yazışma Adresi: Dilek SOYLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Afşin Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 0344 3003105 **e-mail:** soyludilek2009@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0009-0006-3418-5834, 0000-0001-9024-3513, 0000-0002-9580-3804

Geliş tarihi: 11.04.2023

Kabul tarihi: 29.11.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1280990

GİRİŞ

Kardiyovasküler sistem hastalıkları tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle, hastaların yaşam süresi artmasına rağmen yaşamı tehdit eden evrensel bir sorun olmaya devam etmektedir (1). Türkiye’de her yıl iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm oranı 100 bin kişide içinde erkeklerde 74,88, kadınlarda 24,35, toplamda ise 49,29 iken akut miyokard enfarktüsüne bağlı ölümlerde ise bu oran erkeklerde 52,24, kadınlarda 17,12, toplamda ise 34,46’dır (1). Bu hastalarda kardiyak cerrahi, yaşam süresini uzatmak için kaçınılmaz olmaktadır. Kalp cerrahisi geçiren bu hastalarda ameliyat majör bir endikasyon iken ameliyat sonrası ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden venöz tromboembolizm (VTE) ise önemli bir komplikasyondur (2,3). Kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzlarında, VTE’nin önlenmesi için düşük moleküler ağırlıklı heparin ile profilaksi ve basınçlı varis çorabı önerilmektedir (4). Ancak VTE, pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT) insidansının yetersiz ölçümü ile bunun kalp cerrahisi sonrası mortalite üzerindeki etkisi, güçlü koruyucu kılavuzlardan kısmen yoksundur (5). Ayrıca kalp cerrahisinde profilaksi olarak antikoagülanların etkinlik ve risk profilini inceleyen çalışmalar genellikle sınırlıdır (6,7). DVT ve PE’nin ameliyat sonrası hayatı tehdit eden ve profilaksi gerektiren komplikasyonlardan olduğu unutulmamalıdır. Kalp cerrahisi hastalarında DVT’yi önlemek ve stratejileri iyileştirmek için PE profilaksinin optimize edilmesi gerekebilir. İlaç profilaksisi kadar hastalara verilecek eğitim danışmanlık ve hemşirelik bakım kalitesini artırmak da sağlık bakım maliyetlerini azaltmak için profilaksi kadar endike olacaktır (8).

Hemşireler DVT’ye yönelik en güncel kılavuzları izlemeli, DVT’li hastaları doğru tanılamalı, DVT’yi hastalara anlatacak bilgiye sahip olmalı ve önlemenin önemini vurgulamalıdır. Hemşireler bilgilerini hastalara aktarmak için sözlü, yazılı ve video eğitimleri kullanarak farklı öğrenme stilleri ile hastalara eğitim ve danışmanlık hizmeti sunabilirler (5,9,10). Hemşirelerin hazırladığı hasta eğitimlerinde video modelleme kullanımının çeşitli faydaları bulunmaktadır. Tedavi seçenekleriyle ilgili video kasetleri izleyen hastalar, bu seçeneklerin risklerini ve faydalarını daha iyi anlarlar, böylece karar vermede aktif katılımcılar olmaya daha yatkın olurlar. Hastalar bu videoları izleyerek stresle daha iyi baş edebilirler. Hastaların kendi kendine bakım uygulamalarında olumlu yönde davranış göstermeleri beklenir. Hemşirelerin görsel mesaj içeren video modelleme yöntemleri ile hazırladığı eğitim ve danışmanlık videoları bilgi edinmeyi kolaylaştırır, hastaların öz bakımını iyileştirir, klinik uygulama için potansiyel faydaları artırır (10). Tüm bilgiler birleştirildiğinde;

bu araştırma koroner bypass cerrahisi sonrası alt ekstremite-lerde venöz tromboemboli gelişme riskinin önlenmesinde video eğitiminin etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

HİPOTEZLER

H1: Koroner bypass cerrahisi sonrası alt ekstremite-lerde venöz tromboemboli gelişme riskinin önlenmesinde video eğitiminin etkisi vardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Türü ve Yapıldığı Yer

Bu araştırma deney ve kontrol gruplu yarı deneysel olarak yapıldı. Araştırmanın verileri 1050 yataklı Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Servisinde Mayıs 2021-Aralık 2021 tarihinde yapılmıştır.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, hastane arşivinden alınan verilere göre kalp ve damar cerrahi servisinde altı ay içinde yaklaşık 105 açık kalp cerrahi yöntemiyle bypass ameliyatı olan hastalar araştırmanın evrenini oluşturdu. Bilinen evrenin örneklemine hesaplama formülüne göre hesaplanan örneklemi de 84 hasta oluşturmuştur (<http://www.cozumaraştırma.com.tr/orneklem-hesaplama>, erişim tarihi: 14 mart 2020). Araştırmanın örneklem hesabı $n=(Nt^2 pq)/(d^2 (N-1)+t^2 pq)$ formülünde güven düzeyi %95, güven aralığı 0.05, ana kitle 105; hata payı 2.16 olarak planlanmıştır. Hastalar evrenden olasılıksız örnekleme yöntemi ile örneklem grubuna seçildi. Araştırma örneklemine öncelikle deney grubu (42 hasta) sonrasında kontrol grubu (42 hasta) hastaları alındı.

40 yaş üzeri ve 80 yaş altı, Türkçe konuşabilen ve anlayabilen, araştırmaya katılmaya gönüllü olan, psikiyatrik ilaç kullanmayan, operasyondan 24 saat önce ve operasyon sonrası en az iki gün hastanede kalan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. İştme sorunu olan, bilinci kapalı, koroner bypass greft sonrası komplikasyon gelişen hastalar, psikiyatrik hastalığı olan ve bypass sonrası komplikasyon geçiren hastalar dışlanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri hasta tanıtıcı bilgi formu, venöz dolaşımını değerlendirme soru formu, basınçlı elastik çorabını kullanma durumunu değerlendirme soru formu ile toplamıştır.

Veri Toplama Yöntemi

Ameliyattan 24 saat önce deney ve kontrol grubu hastalarına araştırmacı tarafından araştırma hakkında bilgiler verildi ve araştırmaya katılmayı kabul eden hastalara ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ onaylandı. Bütün formlar yüzü yüze görüşme tekniğiyle uygulandı ve veriler araştırmacı tarafından 20-25 dakikada toplandı. Çalışmada TREND kontrol listesine bağlı klandı.

Deney grubunda bulunan hastalara ameliyattan 24 saat önce DVT’yi önleme video eğitimi verildi. Eğitim yaklaşık bir saat sürdü. Kontrol grubundaki hastalara ise, rutin klinik uygulama yapıldı. Deney ve kontrol grubundaki hastalara taburculuk öncesi ve ameliyattan 3 gün sonra venöz dolaşımı değerlendirme soru formu uygulandı. Daha sonra taburcu olduktan bir hafta sonra her iki gruptaki hastaların venöz dolaşımları değerlendirildi. Ayrıca her iki gruptaki hastaların basınçlı elastik çorabını kullanma durumları ve klinik laboratuvar değerleri değerlendirildi.

Eğitim Materyalinin Hazırlanışı ve İçeriği

Araştırmacının yaptığı literatür taraması sonrası eğitim içeriği hazırlanmıştır. Araştırma DVT’yi önleme video eğitimi şeklinde, koroner arter bypass greft cerrahisi geçiren hastalara akıllı telefonları aracılığı ile gönderilmesine dayanmaktadır.

Video eğitim içeriğinde; koroner arter bypass ameliyeti, koroner arter hastalığının belirtileri, komplikasyonları tedavisi hakkında bilgi verildi. Derin ven trombozu, risk faktörleri, belirti ve bulguları, tedavisi ve derin ven trombozunu önleme yöntemleri hakkında eğitim verildi. Eğitim içeriğinde görsel öğelerle desteklenen power point sunusu hazırlanarak araştırmacının kendi anlatımından oluşan video oluşturuldu.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum-maksimum olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare ve Fischer Exact Kesinlik testlerine başvurulmuştur. Deney ve kontrol grupları arasındaki farklılıkların incelenmesinde bağımsız student t-testi kullanılmıştır. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği

Verilerin toplandığı kurumda ve çalışmaya alınan olguların yanıtları ile sınırlıydı. Hastaların verdikleri yanıtlarda samimi oldukları düşünölmekteydi.

Araştırmada Etik Kurallar

Araştırmaya başalamadan önce; SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (09.11.2020 tarihli 2020/14 sayılı), hastaneden, Anabilim Dalı başkanlığından ve araştırmayı kabul eden hastalardan izin alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uyularak yapılmıştır. Ayrıca araştırma sona erdikten sonra kontrol grubundaki hastalara da eğitim videoları gönderildi.

BULGULAR

Tablo 1’de hastaların tanı bulguları ile grupların karşılaştırılması yapıldı. Anjio sonucuna göre bypass planı hastalardan 7 (% 8,3)’sinde tek bypass, 26 (% 31)’sında çift bypass, 37 (% 44)’sinde üçlü bypass, 14 (%16,7)’ünde ise dörtlü bypass şeklinde olduğu saptanmıştır. Deney grubunda yer alan hastalarda üçlü ve dörtlü bypass yapılma sıklığının, kontrol grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,015$; $p<0,05$). Deney grubundaki hastaların menapoz sonrası kemik erimesi için hormon alma sıklıklarının yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p=0,048$; $p<0,05$). Yapılan incelemeye göre deney grubunda olan hastaların, kontrol grubunda yer alan hastaların BEÇKDD puanlarına göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p<0,001$) (**Tablo 1**).

Hastaların venöz dolaşım bulguları ile Tablo 3’te gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır. Deney grubunda kızarıklık görölme sıklığının, kontrol grubunda yer alanlara göre düşük olduğu bulunmuştur ($p=0,013$; $p<0,05$). Ağrı bulgusu değerlendirildiğinde; deney grubunda yer alan hastalarda ağrı bulgusunun daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Yanma şikayetinin deney grubunda kontrol grubundaki hastalara göre daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$) (**Tablo 2**).

Hastaların basınçlı elastik çorabını kullanma durumuna yanlış ve doğru yanıtlama oranları ile gruplar arasındaki farklılıklar **Tablo 3**’te incelendi. Yapılan incelemeye göre deney grubunda yer alan hastaların doğru yanıtlama oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,010$; $p<0,05$). ‘‘Hasta basınçlı elastik çorabını giydiğinde kırışıklık olmaması gerektiğini biliyor mu?’’ yönergesini deney grubunda yer alan hastaların doğru yanıtlama oranlarının yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). ‘‘Hasta basınçlı elastik çorabını çıkardıktan

Tablo 1. Hastaların Tanı Bulguları İle Grupların Karşılaştırılması.

	Deney	Kontrol	Toplam	χ^2	P
	(n=42) n(%)	(n=42) n(%)	(n=84) n(%)		
Ameliyat öyküsü					
Hayır	21 (50)	29 (69)	50 (59,5)	3,162	0,075
Evet	21 (50)	13 (31)	34 (40,5)		
Ek hastalık varlığı					
Yok	9 (21,4)	12 (28,6)	21 (25)	0,571	0,450
Var	33 (78,6)	30 (71,4)	63 (75)		
DM	25 (75,8)	19 (63,3)	44 (69,8)	1,152	0,283
Hiperlipidemi	2 (6,1)	5 (16,7)	7 (11,1)	1,790	0,181
Hipertansiyon	26 (78,8)	18 (60,0)	44 (69,8)	2,633	0,105
Diğer	7 (21,2)	10 (33,3)	17 (27,0)	1,172	0,279
Kalp Pili					
Hayır	36 (85,7)	37 (88,1)	73 (86,9)	0,105	0,746
Evet	6 (14,3)	5 (11,9)	11 (13,1)		
Antikoagülan/Antiagregan ilaç kullanımı					
Hayır	7 (16,7)	11 (26,2)	18 (21,4)	1,131	0,287
Evet	35 (83,3)	31 (73,8)	66 (78,6)		
Anjio sonucuna göre bypass planı					
Tek bypass	6 (14,3)	1 (2,4)	7 (8,3)	10,496	0,015*
Çift bypass	7 (16,7)	19 (45,2)	26 (31)		
Üçlü bypass	20 (47,6)	17 (40,5)	37 (44)		
Dörtlü bypass	9 (21,4)	5 (11,9)	14 (16,7)		
Toplardamarlarda varis, hemoroid gelişimi					
Evet	6 (14,3)	9 (21,4)	15 (17,9)	0,730	0,393
Hayır	36 (85,7)	33 (78,6)	69 (82,1)		
Atardamarda sıkıntı yaşama					
Evet	24 (57,1)	29 (69)	53 (63,1)	1,278	0,258
Hayır	18 (42,9)	13 (31)	31 (36,9)		
Doğum kontrol hapı kullanımı					
Hayır	41 (97,6)	40 (95,2)	81 (96,4)	0,346	0,557
Evet	1 (2,4)	2 (4,8)	3 (3,6)		
Menapoz sonrası kemik erimesi hormon alma					
Hayır	36 (85,7)	41 (97,6)	77 (91,7)	3,896	0,048*
Evet	6 (14,3)	1 (2,4)	7 (8,3)		
Ejeksiyon/fransiyon değeri	49,2±11,4	51,7±9,2	50,5±10,3	-1,096	0,276
Doğum kontrol hapı kullanımı (yılda)	6,0±0,0	5,0±0	5,3±0,6	-	-
Menapoz sonrası kemik erimesi (yılda)	12,3±6,5	10,0±0,0	12,0±5,9	0,334	0,752
Bacak çapı ölçümü (cm)	30,6±1,9	30,2±1,8	30,4±1,9	1,000	0,320

* p<0,05, **p<0,001, χ^2 : Ki-kare ve Fisherexact test, t: bağımsız student t-testi

Tablo 2. Hastaların Venöz Dolaşımı Bulguları ve Basıncılı Elastik Çorabını Kullanma Soru Formu Puan ortalamaları İle Grupların Karşılaştırılması

Venöz Dolaşımı Bulguları		Deney (n=42)	Kontrol (n=42)	Toplam (n=84)	χ^2 / t	P
		n(%)	n(%)	n(%)		
Isı artışı	Var	1 (2,4)	5 (11,9)	6 (7,1)	2,872	0,090
	Yok	41 (97,6)	37 (88,1)	78 (92,9)		
Kızarıklık	Var	2 (4,8)	10 (23,8)	12 (14,3)	6,222	0,013*
	Yok	40 (95,2)	32 (76,2)	72 (85,7)		
Ağrı	Var	10 (23,8)	28 (66,7)	38 (45,2)	15,570	0,001**
	Yok	32 (76,2)	14 (33,3)	46 (54,8)		
Yanma	Var	14 (33,3)	37 (88,1)	51 (60,7)	26,403	0,001**
	Yok	28 (66,7)	5 (11,9)	33 (39,3)		
Şişlik	Var	1 (2,4)	5 (11,9)	6 (7,1)	2,872	0,090
	Yok	41 (97,6)	37 (88,1)	78 (92,9)		
Genişleme	Var	1 (2,4)	2 (4,8)	3 (3,6)	0,346	0,557
	Yok	41 (97,6)	40 (95,2)	81 (96,4)		
Bacak çapında genişleme	Var	1 (2,4)	3 (7,1)	4 (4,8)	1,050	0,306
	Yok	41 (97,6)	39 (92,9)	80 (95,2)		
BEÇKDD puanı		8,52±2,1	5,54±1,9	7,03±2,5	6,982	<0,001***

* p<0,05, **p<0,001, χ^2 : Ki-kare ve Fisherexact test, *** t: bağımsız student t-testi

sonra ayak nabzını nasıl ölçeceğini biliyor mu?” yönergesini deney grubunda yer alan hastaların doğru yanıt verme oranının yüksek olduğu anlaşılmıştır (p<0,001). “Hasta basıncılı elastik çorabını çıkardıktan sonra bacak çevresini nasıl ölçeceğini biliyor mu?” yönergesini doğru yanıtlama oranının deney grubunda yer alanlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). “Basıncılı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda karıncalanma var mı?” yönergesini deney grubunda yer alan hastaların, kontrol grubunda yer alan hastalara göre daha yüksek doğru yanıt verdikleri saptanmıştır (p=0,001; p<0,05). “Basıncılı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda yanma var mı?” yönergesini deney grubunda yer alanların doğru yanıtlama oranları daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). “Basıncılı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda kaşıntı var mı?” yönergesini doğru yanıt verme oranının deney grubunda yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,004; p<0,05) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Derin ven trombozunun (DVT) önlenmesine yönelik hemşirelik bakımı ile ilgili yayın sayısının az olması nedeniyle bu araştırma önemlidir. VTE'nin pulmoner emboli ve diğer periferik iskemik olaylara sebep olması ve ölüm riski son derece endişe vericidir (12-14).

Bu çalışmada yüz yüze iki kez (ameliyat öncesi ve ameliyattan 3 gün sonra) video destekli eğitim verilen deney grubundaki hastaların derin ven trombozu bilgileri ve davranışları, kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak daha iyi ve anlamlıydı. Ayrıca deney grubundaki hastaların basıncılı elastik çorap kullanma durumu puanları arasında da istatistiksel anlamlı bir fark vardı ve deney grubunun elastik basıncılı çorap kullanımını daha doğruydı. Bu çalışmada koroner arter bypass greft ameliyatından sonra hem deney hem de kontrol grubunun antikoagülan kullanımı devam etmektedir. Taburculuk sonrası izlemde, kontrol grubu

Tablo 3. Hastaların Basınçlı Elastik Çorabını Kullanma Durumunu Değerlendirme Soru Formuna Verilen Yanıtlar İle Grupların Karşılaştırılması

Hastaların Basınçlı Elastik Çorabını Kullanma Durumunu Değerlendirme Soru Formuna Verilen Yanıtlar n(%)		Deney (n=42)	Kontrol (n=42)	Toplam (n=84)	χ^2	P
		n(%)	n(%)			
Hasta basınçlı elastik çorabını nasıl giyileceğini biliyor mu?	Hayır	3 (7,1)	12 (28,6)	15 (17,9)	6,574	0,010*
	Evet	39 (92,9)	30 (71,4)	69 (82,1)		
Hasta basınçlı elastik çorabını giydiğinde kırısklık olmaması gerektiğini biliyor mu?	Hayır	5 (11,9)	28 (66,7)	33 (39,3)	26,403	<0,001**
	Evet	37 (88,1)	14 (33,3)	51 (60,7)		
Hasta basınçlı elastik çorabını çıkardıktan sonra ayak nabzını nasıl ölçeceğini biliyor mu?	Hayır	15 (35,7)	35 (83,3)	50 (59,5)	19,765	<0,001**
	Evet	27 (64,3)	7 (16,7)	34 (40,5)		
Hasta basınçlı elastik çorabını çıkardıktan sonra bacak çevresini nasıl ölçeceğini biliyor mu?	Hayır	24 (57,1)	41 (97,6)	65 (77,4)	19,657	<0,001**
	Evet	18 (42,9)	1 (2,4)	19 (22,6)		
Basınçlı elastik çorabınızı çıkardığınızda cildinizde morarma var mı?	Var	-	-	-	-	-
	Yok	42 (100)	42 (100)	42 (100)		
Basınçlı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda soğukluk var mı?	Var	-	2 (4,8)	2 (2,4)	2,049	0,152
	Yok	42 (100)	40 (95,2)	82 (97,6)		
Basınçlı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda karıncalanma var mı?	Var	21 (50)	35 (83,3)	56 (66,7)	10,500	0,001**
	Yok	21 (50)	7 (16,7)	28 (33,3)		
Basınçlı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda şişlik var mı?	Var	2 (4,8)	6 (14,3)	8 (9,5)	2,211	0,137
	Yok	40 (95,2)	36 (85,7)	76 (90,5)		
Basınçlı elastik çorabınızı çıkardığınızda cilt üzerinde yara oluşumu var mı?	Var	1 (2,4)	-	1 (1,2)	1,012	0,314
	Yok	41 (97,6)	42 (100)	83 (98,8)		
Basınçlı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda yanma var mı?	Var	6 (14,3)	32 (76,2)	38 (45,2)	32,485	<0,001**
	Yok	36 (85,7)	10 (23,8)	46 (54,8)		
Basınçlı elastik çorabınızı çıkardığınızda ayağınızda kaşıntı var mı?	Var	27 (64,3)	38 (90,5)	65 (77,4)	8,230	0,004**
	Yok	15 (35,7)	4 (9,5)	19 (22,6)		

* p<0,05, **p<0,001, χ^2 : Ki-kare ve Fisherexact test

hastalarında ağrı, kızarıklık ve ödem daha fazla bulunmasına rağmen DVT tanısı alan hasta yoktur. Her iki grupta DVT çorabını kullanmıştır. Ayhan ve ark.'larının 2015'te yaptıkları çalışmada da üç tip elastik çorabın kullanım şekilleri araştırılmış ve hastalardaki antikoagülan kullanımının bu çalışmadaki gibi olduğu görülmüştür (15). Elastik çorapların çeşitli basınçlarda olmasının hasta konforunda ve tercihinde önemli olduğuna bakılan bu çalışmada hastalarda derin ven trombozu tanısı yoktur. Hastalara uygulanan profilaktik antikoagülan DVT oluşumunu her iki çalışmada da engellemiş olabilir. Bu çalışmada video destekli eğitim hastalara elastik basınçlı çorabını kullanmaya yönlendirmiş ve kontrol grubuna göre bu çorabı daha uygun kullandıkları ortaya çıkmıştır. Hastaların elastik basınçlı çorapları kullanırken konforlarına bakmışlardır. Bu çalışmada ise eğitimin hastaların konfor düzeyine etkisi belirlenmemiştir. Ancak deney grubundaki hastalarda video destekli eğitim sonrası çorabı düzgün ve doğru kullanmaya kontrol grubuna göre daha eğilimli oldukları saptanmıştır (15).

Lee Sage ve arkadaşları 2018'de yaptıkları çalışmada hastanede yatan hastaların çoğunlukla DVT'ye yönelik bilgiden habersiz olduğu bulunmuştur (16). DVT belirti ve semptomları, tromboembolik komplikasyonların şiddeti ve korunma yolları hakkında bilgi eksikliği profilaktik antikoagülan kullanımına rağmen hastalarda pıhtı oluşumunu tetikleyebilir (16,17). Hastalara verilen eğitimler taburculuk öncesi olmalıdır (16,18). Bu çalışmada da sağlık eğitiminin tekrarlı, görsel, işitsel olarak hastalara sunulmuş olması ameliyattan bir hafta sonra deney grubu hastalarının DVT çorabını kullanmasında kontrol grubu hastalarına göre daha olumlu etki yaratmış olabilir.

DVT riski altındaki hastaları aktif olarak eğitmeyi başaran hemşireler, daha tatmin edici sonuçlar elde ediyor gibi görünmektedir. DVT riski hakkında hastaları eğitmek için açıklayıcı materyaller ve videolar kullanılmaktadır (16,19). Race ve arkadaşları da benzer bilgiyi literatürde vermektedir (20). Bu çalışmada da video destekli eğitim ile deney grubu hastalarına verilen eğitimin kontrol grubu hastalarına göre daha tatmin edici sonuçlar ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Bu nedenle, deney grubundaki hastalar erken mobilizasyonu sağlayarak, elastik basınçlı çorap kullanımının faydalarını kontrol grubuna göre daha iyi öğrenmiş olduğu görülmektedir. DVT'yi ve önlemlerini öğrenen deney grubu hastaları erken müdahaleleri başlatmayı da teşvik edebilir. Race ve arkadaşları da benzer bilgiyi literatürde vermektedir (20).

Sonuç olarak; Hemşireler tarafından hazırlanan video destekli eğitim koroner bypass cerrahisi sonrası

DVT'nin erken tanılanması, risk gruplarının belirlenmesi, ameliyata bağlı DVT oluşabilecek hastaların belirlenmesinde etkili olabilir.

Yazar Katkı Beyanı: Yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

Finansman: Bu çalışma için herhangi bir kaynaktan mali destek alınmamıştır.

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

Etik Onayı: SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09.11.2020 tarihli 2020/14 sayılı onay alınmış, çalışmada Helsinki deklarasyon prensiplerine uyulmuştur.

Teşekkür: Yazarlar tüm çalışma katılımcılarına teşekkür eder.

KAYNAKLAR

1. Başara BB, Çağlar İS, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB, et al. (2019). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. Sağlık Bakanlığı.
2. Ambrosetti M, Salerno M, Zambelli M, Filippo M, Tramarin R, Pedretti RFE. Deep Vein Thrombosis Among Patients Entering Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Surgery. *Clin Investig Cardiol.* 2004;125:191-196.
3. Jannati M, Ardecani AA. Prevention of pulmonary and venous thromboembolism post coronary artery bypass graft surgery – literature review. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35:368-374.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e419S-e496S.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism, NICE Guidance. 2 (2018) 44. www.nice.org.uk/guidance/ng89.
6. Kulik A, Rassen JA, Myers J, Schneeweiss S, Gagne J, Polinski JM, et al. Comparative effectiveness of preventative therapy for venous thromboembolism after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:590-596.
7. Kolluri R, Plessa AL, Sanders MC, Singh NK, Lucore C. A randomized study of the safety and efficacy of fondaparinux versus placebo in the prevention of venous thromboembolism after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2016;171:1-6.
8. Khoury H, Lyons R, Sanaiha Y, Rudasill S, Shemin RJ, Benharash P. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Cardiac Surgical Patients. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:1804-1810.
9. Den Exter PL, Van Es J, Erkens PMG, Van Roosmalen MJG, Van Den Hoven P, Hovens MMC, et al. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1369-1373.

10. Krouse HJ. Video modelling to educate patients. *J Adv Nurs*. 2001;33:748–757.
11. Kempenich JW, Willis RE, Fayyadh MA, Campi HD, Cardenas T, Hopper WA, et al. Video-Based Patient Education Improves Patient Attitudes Toward Resident Participation in Outpatient Surgical Care. *J Surg Educ*. 2018 Nov;75(6):e61-e67. doi: 10.1016/j.jsurg.2018.07.024. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217778.
12. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: Analytic modelling of observational studies. *BMJ Qual Saf*. 2013;22:809–815.
13. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1365–1371.
14. Barp M, Carneiro VSM, Amaral KVA, Pagotto V, Malaquias SG. Nursing care in the prevention of venous thromboembolism: an integrative review. *Rev Eletr Enf*. 2018;20:1–13.
15. Ayhan H, Iyigun E, Ince S, Can MF, Hatipoglu S, Saglam M. A randomised clinical trial comparing the patient comfort and efficacy of three different graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *J Clin Nurs*. 2015;24:2247–2257.
16. Le Sage S, McGee M, Emed JD. Knowledge of Venous Thromboembolism (VTE) prevention among hospitalized patients. *J Vasc Nurs*. 2008;26:109–117.
17. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital, 2010. pmid: 23346611.
18. Ferreira PBP, Porto IS, do E Santo FH, de Figueiredo NMA, Enders BC, Cameron LE, et al. Health education for hospitalized patient in nursing care: a conceptual analysis. *Rev Bras Enferm*. 2021;75:e20200459.
19. Marini BL, Funk K, Kraft MD, Fong JM, Naanos R, Stout SM, et al. The effects of an informational video on patient knowledge, satisfaction and compliance with venous thromboembolism prophylaxis: A pilot study. *Patient Educ Couns*. 2014;96:264–267.
20. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6. PMID: 12814980.

Soluble Receptor Level of Advanced Glycation (sRAGE) Products in Serum in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Serumda Gelişmiş Glikasyon Ürünlerinin Çözünür Reseptörü (SRAGE) Seviyesi

Serdar GOK¹, Burak OKYAR², Defne Ay TUNCEL³, Fatma İnanc TOLUN⁴, Filiz Alkan BAYLAN⁴, Can ACIPAYAM⁵, Adem DOĞANER⁶, Gözde Yıldırım CETİN²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

² Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kahramanmaraş, Turkey

³ Adana City and Training Research Hospital, Department of Pediatric Hematology – Oncology, Adana, Turkey

⁴ Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey

⁵ Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology-Oncology, Kahramanmaraş, Turkey

⁶ Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) nükleer otoantijenlere karşı antikor oluşumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İleri Glikasyon Reseptörü (RAGE) nötrofiller, makrofajlar ve T hücreleri gibi birçok bağışıklık sistemi hücresi tarafından üretilir ve birçok ligand sınıfı ile etkileşime girer. Bu sonuçlar ışığında, RAGE'nin çözünebilir formu olan sRAGE seviyesi hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilir. Bu bilgiler ışığında, plazma sRAGE düzeyleri ile SLE arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: SLE tanısı konmuş on sekiz hasta (E/K: 1/17) ve herhangi bir hastalık tanısı olmayan yirmi bir hasta (E/K: 2/19) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda plazma sRAGE düzeyi ELIZA (enzyme-linked immunosorbent assay) kiti (BioVendor Research and Diagnostic Products) kullanılarak ELIZA yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama plazma sRAGE düzeyi SLE hastalarında sağlıklı kontrol hastalarına göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.966$). Çalışmamızda SLE'li hastalarda SLEDAI ve sRAGE düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.628$, $p=0.005$). SLE'li hastalar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamasına rağmen, aktif SLE olarak sınıflandırılan on dört hasta ile kontrol grubu arasında sRAGE düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir.

Sonuç: Çalışmamızda, SLE'li hastalarda plazma sRAGE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu, ancak aktif SLE'li hastalarda plazma sRAGE düzeylerinin inaktif SLE'li hastalardaki plazma sRAGE düzeylerinden daha yüksek olduğunu bulduk. SLE'li hastalarda sRAGE düzeylerindeki azalmanın bu çözünebilir reseptörün tükenmesi ile açıklanabileceğini varsaydık. Çalışmamız, SLE'li hastalarda kan sRAGE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu gösteren benzer bir başka çalışmadan farklıydı. Kan sRAGE düzeyleri, aktif hastalık sırasında, sakin SLE hastalarına kıyasla önemli ölçüde artmıştır.

Anahtar kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus, sRAGE, Hastalık Aktivitesi

Abstract

Objective: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by antibody formation against nuclear autoantigens. A receptor for Advanced Glycation (RAGE) is produced by many immune system cells, such as neutrophils, macrophages, and T cells, and interacts with many classes of ligands. In light of these results, the level of sRAGE, the soluble form of RAGE, may be associated with disease activity. In light of this information, we aimed to evaluate whether there is a relationship between plasma sRAGE levels and SLE.

Materials and Methods: Eighteen patients diagnosed with SLE (M/F: 1/17) and twenty-one patients without any disease diagnosis (M/F: 2/19) were included as the control group. In these patients, plasma sRAGE level was measured by ELIZA method using an ELIZA (enzyme-linked immunosorbent assay) kit (BioVendor Research and Diagnostic Products). The data obtained were compared between the groups.

Results: The mean plasma sRAGE level was lower in patients with SLE than in healthy control patients but not statistically significant ($p=0.966$). Our study found a positive correlation between SLEDAI and sRAGE levels in patients with SLE ($r=0.628$, $p=0.005$). Although no significant correlation was found between patients with SLE, sRAGE levels were positively correlated between fourteen patients classified as active SLE and the control group.

Conclusions: In our study, we found that plasma sRAGE levels in patients with SLE were lower than in healthy controls, but plasma sRAGE levels in patients with active SLE were higher than plasma sRAGE levels in patients with inactive SLE. We hypothesized that reduced sRAGE levels in patients with SLE could be explained by the depletion of this soluble receptor. Our study differed from another similar study showing that blood sRAGE levels were higher in patients with SLE than in healthy controls. Blood sRAGE levels were significantly increased during active disease compared with patients with quiescent SLE.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, sRAGE, Disease Activity

Correspondence: Burak OKYAR, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp ABD, Romatoloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Phone: +90 553 643 38 23 **e-mail:** okyarmd@gmail.com

ORCID No (respectively): 0000-0002-5150-4917, 0000-0002-9028-9930, 0000-0002-1262-8271, 0000-0002-1157-2958, 0000-0003-3117-7768, 0000-0002-6379-224X, 0000-0002-0270-9350, 0000-0001-9680-7535

Submission date: 25.04.2023

Acceptance date: 07.07.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1287352

INTRODUCTION

Many organs are affected by the chronic autoimmune illness known as systemic lupus erythematosus (SLE). Although the source of the disease is unknown, genetic and environmental factors have been implicated as well as several antibodies directed against self-components (1). RAGE, a member of the immunoglobulin superfamily, is a multi-ligand receptor for advanced glycation end products. Many immune cells, such as macrophages, neutrophils, and T cells, generate RAGE, which interacts with various kinds of ligands (2). At the moment, S100/calgranulin family members, advanced glycation end products (AGEs), and high mobility group box-1 (HMGB1) interact with known RAGE ligands.

Studies have identified HMG-1 as a damage-associated molecule (DAMP) (3). This nuclear protein promotes the inflammatory response while contributing to chromatin shape and transcriptional control (4). Extracellular HMGB1 interacts with toll-like receptors 2 and 4 and RAGE on cell surfaces (TLR-2 and TLR-4). Type 1 interferon (IFN), which is crucial in the pathophysiology of SLE, is created as a result of this interaction. This is vital to the development of SLE's pathogenesis (5,6). After RAGE interacts with macrophages and activates them with HMGB1, the resulting production of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) occurs. It has been asserted that HMGB1 is required for RAGE's involvement in all of these pathophysiologic processes (7,8). High blood HMGB1 levels have been linked in certain studies to an increase in lupus activity (9).

A process in which non-enzymatic glycosylation attaches to circulating substances including lipids, proteins, or nucleic acids results in the formation of the class of ligands known as AGEs. During this time, oxidative damage and hyperglycemia are factors. Renal failure and diabetic mellitus (DM) have both been linked to AGE buildup (10). Increased AGE levels were observed to positively correlate with endothelial RAGE levels in studies, and RAGE immunoreactivities are brought on by increasing AGE levels (11,12). Studies have found that a rise in AGE is accompanied by an increase in MMP (particularly MMP-9) in macrophages (13). When MMP levels rise, sRAGE and esRAGE plasma levels rise as well. Patients with SLE have also been observed to have higher AGE levels (14). The RAGE-AGE pathway is thought to be involved in the development of many disorders because AGEs regulate RAGE induction (15).

Only vertebrates express the approximately twenty calcium-binding protein family receptors that make up the S100 protein family, which function as receptors for advanced glycation end products (16). This protein

family functions as DAMP-like HMGB1 and aids intracellular signaling. S100s are produced by many bodily cells during inflammation, making them a useful indicator of disease activity (17). Several investigations have discovered a correlation between the S100 subclass proteins S100A8 (calgranulin A) and S100A9 (calgranulin B), and the activity of the SLE illness (18,19).

The enzyme matrix metalloproteinase (MMP) transforms the RAGE receptor into the cytosolic and transmembrane fragmented forms of the receptor, respectively (20). RAGE interacts with HMGB1, AGE, and S100 as its plasma-soluble form, or sRAGE. Some ligands that promote inflammation are caught by sRAGE. Combining sRAGE-HMG1, sRAGE-AGE, and sRAGE-S100 stops these ligands from interacting with RAGE, which inhibits the pro-inflammatory pathway (21). Furthermore, sRAGE binds to RAGE and prevents it from dimerizing. As a result, decreasing serum sRAGE levels cause RAGE signaling and inflammation-stimulating RAGE. Several chronic inflammatory disorders, including rheumatoid arthritis (RA), primary Sjögren's syndrome, and multiple sclerosis (MS), have been linked to low serum sRAGE levels (22).

According to all these pathophysiologic pathways, the pathophysiology of systemic lupus erythematosus may be significantly influenced by sRAGE. Serum sRAGE levels in SLE patients have been the subject of several investigations up to this point, with mixed findings being reported (23,24). On the other hand, research using animal models has produced promising findings about the therapeutic potential of sRAGE (25,26). These investigations imply that it could be a potential therapeutic target for inflammatory illnesses with a chronic course. Hence, to ascertain if disease activity, and clinical, and laboratory factors are linked with sRAGE, we examined plasma sRAGE levels in this investigation.

MATERIALS AND METHODS

The study's participants were twenty-one healthy controls and eighteen SLE patients. Age, sex, and the length of time since the sickness first manifested itself were among the patients' socio-demographic variables that were noted.

sRAGE measurement of plasma An automated ELISA reader (Thermo Scientific, Finland), a computer application, and a commercial ELISA kit (BioVendor Research and Diagnostic Products) were used to measure the levels of human sRAGE serum (Skant for Multiscan FC 2.5.1). The range of analysis was 1-3200 pg/mL, and the sensitivity was 19.2 pg/mL. 5.3% within the study and 8.8% between studies for CV. The outcomes were expressed in ng/mL.

Clinical measures, illness duration, therapeutic regimens, standard laboratory test outcomes, antibody findings, and SLE Disease Activity (SLEDAI) ratings were noted. Individuals under the age of 18, those with rheumatologic conditions other than SLE, and those with long-term conditions including diabetes mellitus and hypertension that may have an impact on sRAGE levels were also disqualified. Patients having a history of drinking alcohol or smoking cigarettes were excluded.

Statistical Analysis

The data analysis tool utilized was IBM SPSS version 22. The Shapiro-Wilk test was used to assess the data's appropriateness for a normal distribution of the variables. Using independent samples t-tests, two-group comparisons of the variables with a normal distribution were carried out. The Mann-Whitney U test was applied for variables that could not be distributed normally. The Pearson test was used to examine the association between the variables. The distributional link between categorical variables was analyzed using the Chi-square test. We utilized frequency (n), ratio (%), mean, standard deviation, and median min-max as statistical metrics. The threshold for statistical significance was set at 0.05.

RESULTS

The study included 18 SLE patients (M/F: 1/17) and 21 patients (M/F: 2/19) as the control group. Four patients were considered inactive in the SLE group, and 14 were considered active SLE according to SLEDAI criteria. The mean age (years, mean \pm SD) of the pa-

tients diagnosed with SLE was "39.7 \pm 11.0," and the mean age of the healthy control group was "40.9 \pm 7.8". The patients with SLE mean disease duration (months, mean \pm SD) was "49.9 \pm 40.6". Height (mean \pm SD cm), weight (mean \pm SD kg), and BMI (mean \pm SD kg/m²) were "163.2 \pm 10", "68.5 \pm 12", "26.9 \pm 2.3" and "165.2 \pm 8", "67.5 \pm 9", "27 \pm 3" in patients with SLE and control group, respectively. Five patients with SLE were diagnosed with malar rash, three with neurologic problems, eight with arthritis, four with lupus nephritis, three with vasculitis, and three with serositis.

The mean plasma sRAGE level in patients with SLE (949.8 \pm 397.0 pg/mL) was lower than in healthy control patients (954.9 \pm 341.9 pg/mL) but not statistically significant (p=0.966). Plasma sRAGE levels in patients with active SLE (1527.5 \pm 327.2 pg/mL) were higher than sRAGE levels in patients with inactive SLE (784.8 \pm 223.4 pg/mL) and statistically significant (p<0.01). There was a positive correlation between SLEDAI and sRAGE levels in patients with SLE (r=0.628, p=0.005).

To investigate the possible effects of different treatment modalities on plasma sRAGE levels in patients with SLE, we compared plasma sRAGE levels in treated and untreated patients. The treatment received by the patients is summarized in **Table 1**. The mean plasma sRAGE level of 1 patient who received no treatment was "1172 pg/mL", the mean plasma sRAGE level of patients receiving monotherapy was "936.81 \pm 405.3 pg/mL," and the mean plasma sRAGE level of the healthy control group was "954.9 \pm 341.9 pg/mL". The mean plasma sRAGE level of SLE patients treated with polytherapy was "915.3 \pm 442.4 pg/mL". There was no statistically significant difference between the three groups (p=0.581, p=0.617, p=0.451).

Table 1. Treatment in patients with SLE

Treatment	Patients With SLE
Without treatment Monotherapy [n(%)]	1 (5.6%)
Monotherapy [n(%)]	5 (27.8%)
Polypharmacy [n(%)]	12 (66.7%)
Steroid [n(%)]	15 (83.4%)
Cyclophosphamide [n(%)]	5 (27.8%)
Hydroxychloroquine [n(%)]	3 (16.7%)
Mycophenolate mofetil [n(%)]	5 (27.8%)
Azathioprine [n(%)]	7 (38.9%)
Methotrexate [n(%)]	4 (22.3%)
Rituximab [n(%)]	2 (11.1%)
Intravenous immunoglobulin (IVIG) [n(%)]	2 (11.1%)

In our study, photosensitivity, oral ulcer, malar rash, discoid rash, acute skin lupus, chronic skin lupus, avascular necrosis, arthritis, nephritis, vasculitis, serositis, myositis, Raynaud's findings were considered as clinical features of SLE. A positive correlation was found between plasma sRAGE level and malar rash, one of the clinical findings of patients with SLE ($r=0.49$, $p=0.39$).

DISCUSSION

In this research, we discovered that plasma sRAGE levels in SLE patients were lower than in healthy controls, but that plasma sRAGE levels in SLE patients who were actively ill were greater than those who were inactive ill. Previous research has demonstrated that a variety of immune systems, including neutrophils, T cells, and macrophages, release RAGE (2). According to our study, patients with active SLE had higher levels of sRAGE than those with inactive SLE. With an increase in immune cells, sRAGE synthesis rises during active illness. The consumption of HMGB1, AGE, and S100 ligands, which occur with the enhanced pro-inflammatory response by interacting with sRAGE, may be the cause of the decreased sRAGE level in active SLE patients compared to the healthy control group. This finding from our investigation could offer a little hint as to how sRAGE functions in the pathophysiology of SLE. Moreover, this finding implies that sRAGE has a role in the pathogenesis of SLE. According to certain research, SLE patients have higher levels of HMGB1, an essential ligand, which causes sRAGE to bind and become depleted throughout the inflammatory process (27,28). The pathophysiologic process we described in our study and the findings are supported by this research. Further research should clarify if alternative splicing and proteinases are also involved in controlling sRAGE levels in SLE patients.

Our findings were different from those of another investigation that revealed blood sRAGE levels to be greater in SLE patients compared to healthy controls. Comparing individuals with quiescent SLE to those with active illness, blood sRAGE levels were considerably higher (29). The results may be influenced by pharmaceutical usage, which is one explanation for this disparity. The limited sample size of this study might potentially bring on the disparity.

In contrast to the study by C.Y.Ma *et al.*, we did not find a relationship between sRAGE levels and age or duration of the disease (28). This finding implies that the relationship between sRAGE and disease activity is complete and irrespective of illness duration. The

pathophysiologic mechanism previously indicated is supported by this finding. Once more, we discovered a connection between sRAGE and malar rash. We did not discover a connection between sRAGE and the involvement of other organs. This finding demonstrates that there is an association between sRAGE and disease severity irrespective of organ involvement as all patients with malar rash belonged to the group of individuals with active SLE. According to Tan *et al.*, serum sRAGE levels are correlated with how severe nephropathy is in type 2 diabetic individuals (30). No correlation between organ involvement and severity was found in our investigation. Research has revealed that patients with poor renal function may have a rise in serum sRAGE (31,32). This outcome may be different in people with type 2 diabetic nephropathy due to lower glomerular filtration rate rather than organ involvement. Patients with lupus nephritis in our study did not have lower GFR; instead, they had proteinuria. As a result, we were unable to find a connection between nephritis and sRAGE. This research indicates that sRAGE may reflect disease activity irrespective of organ involvement.

The generation of autoantibodies is a crucial aspect of SLE. Nevertheless, our investigation did not see an association between autoantibodies and sRAGE levels in SLE. In one investigation, sRAGE levels were equivalent between ANA-negative and ANA-positive SLE patients. Moreover, in a second investigation, plasma sRAGE levels in individuals with anti-dsDNA anti-Sm positivity were not significantly different from those with negative results (28,33). Our findings demonstrated that sRAGE level was not related to the generation of autoantibodies. No correlation between any antibody and sRAGE was found in our investigation. According to this finding, sRAGE may be linked to disease activity without regard to organ involvement or autoantibody positivity. The pathophysiologic mechanism will be further clarified by more research.

In conclusion, the RAGE pathway may play a role in the pathogenesis of SLE, as indicated by low plasma sRAGE levels in SLE. This study suggests that there may be an inverse relationship between sRAGE levels and disease severity in SLE. This suggests that sRAGE has a role in the pathophysiology of SLE. Age, gender, organ involvement, and autoantibody positivity did not seem to have any effect on the association with sRAGE. It is currently unclear how sRAGE levels change as the disease and its treatment progresses. With more patients, it will be easier to understand the relationships between sRAGE and clinical features of SLE.

Conflict of Interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest concerning this article's research, authorship, and/or publication. Written informed consent was obtained from all patients for publication.

Ethical Approval: Our study was approved by Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Ethics Committee with the decision dated 21.3.2018 and numbered 2018/06. The study is done in accordance with Helsinki principles.

Funding: The author(s) received no financial support for this article's research, authorship, and/or publication.

REFERENCES

- Abdulahad DA, Westra J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. HMGB1 in systemic lupus erythematosus: Its role in cutaneous lesions development. *Autoimmun Rev* 2010;9:661-5.
- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001;108:949-55.
- Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5.
- Hreggvidsdottir HS, Ostberg T, Wahamaa H, Schierbeck H, Aveberger AC, Klevenvall L, et al. The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation. *J Leukoc Biol* 2009;86:655-62.
- Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2007;8:492-502.
- Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by NA containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol* 2007;8:487-96.
- Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:339-43.
- Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2007;220:35-46.
- Ma CY, Jiao YL, Zhang J, Yang QR, Zhang ZF, Shen YJ, et al. Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN- α and TNF- α in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32:395-402.
- Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420-32.
- Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y, Greten J, Abel M, Sido B, et al. Expression of receptors for advanced glycation end products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol*. 1995 Mar;146(3):688-94.
- Soulis T, Thallas V, Youssef S, Gilbert RE, McWilliam BG, Murray-McIntosh RP, Cooper ME. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia*. 1997 Jun;40(6):619-28.
- Zhang F, Kent KC, Yamanouchi D, et al. Anti-receptor for advanced glycation end products therapies as novel treatment for abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg* 2009;250(3):416-23.
- Nowak A, Przywara-Chowaniec B, Damasiewicz-Bodzek A, Blachut D, Nowalany-Kozielska E, Tyrpień Golder K. Advanced Glycation End-Products (AGEs) and Their Soluble Receptor (sRAGE) in Women Suffering from Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Cells*. 2021 Dec 13;10(12):3523.
- Srikanth V, Maczurek A, Phan T, Steele M, Westcott B, Juskiw D, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011;32: 763-77.
- Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EFhand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33: 637-68.
- Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:628-37.
- Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:3762-71.
- Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2190-4.
- Tam XHL, Shiu SWM, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ, Tan KCB. Enhanced expression of receptor for advanced glycation endproducts is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(2):81-89.
- Hammady MMR, Khashali SEL, Halim HA, Rashed L, Hussein M. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in non-diabetic hemodialysis patients and chronic kidney disease. *Med J Cairo Univ* 2012;80:69-75.
- Stewart C, Cha S, Caudle RM, Berg K, Katz J. Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2008;28:771-6.
- Islam S, Mir AR, Abidi M, Talha M, Zafar A, Habib S, et al. Methylglyoxal modified IgG generates autoimmune response in rheumatoid arthritis. *Int J Biol Macromol*. 2018 Oct 15;118(Pt A):15-23.
- Sirois CM, Jin T, Miller AL, Bertheloot D, Nakamura H, Horvath GL, et al. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA. *J Exp Med*. 2013 Oct 21;210(11):2447-63.
- Hofmann MA, Drury S, Hudson BI, Gleason MR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun* 2002;3:123-35.
- Abdulahad DA, Westra J, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R71.
- Li J, Xie H, Wen T, Liu H, Zhu W, Chen X. Expression of high mobility group box chromosomal protein 1 and its modulating effects on downstream cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:766-75.
- Ma CY, Jiao YL, Zhang J, et al. Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN- α and TNF- α in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32:395-402.
- Nienhuis HL, de Leeuw K, Bijzet J, et al. Skin autofluorescence is increased in systemic lupus erythematosus but is not reflected by elevated plasma levels of advanced glycation endproducts. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1554-8.

30. Tan KC, Shiu SW, Chow WS, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2756–62.
31. Kalousová M, Hodková M, Kazderová M, Fialová J, Tesar V, Dusilová-Sulková S, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis.* 2006 Mar;47(3):406-11.
32. Forbes JM, Thorpe SR, Thallas Bonke V, et al. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2363–72.
33. Chavakis T, Bierhaus A, Al Fakhri N, et al. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. *J Exp Med* 2003;198:1507–15.

Evaluation of Endometrial Histopathology of Patients Presenting with Abnormal Uterine Bleeding

Anormal Uterin Kanama ile Başvuran Hastaların Endometrial Histopatolojilerinin Değerlendirilmesi

Mehmet KAGITCI¹, Bulent YILMAZ¹, Sibel Doğan POLAT¹, Ilknur Merve AYAZOGLU¹, Deniz Dereci DELIBAS¹, Recep BEDİR²

¹ Recep Tayyip Erdoğan University, Department of Obstetrics and Gynecology, Rize, Turkey

² Recep Tayyip Erdoğan University, Department of Clinical Pathology, Rize, Turkey

Özet

Amaç: Anormal uterin kanama jinekoloji polikliniğinde sık karşılaşılan önemli bir semptomdur. Çalışmamızda anormal uterin kanamaya sebep olan endometrial patolojilerin neler olduğunun tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Anormal uterin kanama şikayetiyle kliniğimize başvuran ve endometrial örnekleme yapılmış hastaların patoloji sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular hastaların postmenopoz ve premenopozal dönemde olmalarına göre sınıflandırılmış ve karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 878 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 47,59±7,91 yıl olarak tespit edildi. En sık gözlenen semptom menometroraji %58,1 idi. En sık saptanan patolojik bulgu hem premenopozal ve hem de menopozal hastalarda (%29,69 ve %24,31) endometrial polipti. Premalign ve malign lezyonların görülme sıklığı premenopozal hastalarda %2,7 ve postmenopozal hastalarda %8,25 olarak bulundu.

Sonuç: Anormal uterin kanama hem postmenopozal hem de premenopozal hastalarda malignensilerle ilişkili olabilir. Bu semptomla başvuran hastalarda endometrial örnekleme yapılması malign ve premalign lezyonların erken tanı ve tedavisinin sağlanmasında büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Anormal uterin kanama, biyopsi, patoloji

Abstract

Objective: Abnormal uterine bleeding is an important symptom frequently encountered in the gynecology outpatient clinic. In our study, it was aimed to determine the endometrial pathologies that cause abnormal uterine bleeding.

Material and Methods: The pathology results of patients who applied to our clinic with the complaint of abnormal uterine bleeding and underwent endometrial sampling were retrospectively analyzed. Findings were classified and compared according to whether the patients were in the postmenopausal or premenopausal period.

Results: A total of 878 patients were included in the study. The mean age of the patients was 47.59±7.91/year. The most common symptom was menometrorrhagia 58.1%. The most common pathological finding was endometrial polyp in both premenopausal and postmenopausal patients (29.69% and 24.31%). The incidence of premalignant and malignant lesions was 2.7% in premenopausal patients and 8.25% in postmenopausal patients.

Conclusion: Abnormal uterine bleeding may be associated with malignancies in both postmenopausal and premenopausal patients. Performing endometrial sampling in patients presenting with this symptom is of great importance in providing early diagnosis and treatment of malignant and premalignant lesions.

Keywords: Abnormal uterine bleeding, biopsy, pathology

Correspondence: Mehmet KAGITCI, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Zihni Derin Yerleşkesi - Fener Mahallesi 53100 Merkez/Rize, Türkiye

Phone: +90 505 316 28 90 **e-mail:** mehmetkagitci1@hotmail.com

ORCID No (respectively): 0000-0002-9141-1301, 0000-0002-9458-2253, 0000-0001-5747-7588, 0000-0003-0874-7080, , 0000-0002-4585-4785, 0000-0001-8247-3781

Submission date: 05.06.2023

Acceptance date: 19.01.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1309717

INTRODUCTION

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a complaint that many women face at some point in their lives. AUB constitutes almost one-third of the reasons women apply to the gynecology outpatient clinic (1). AUB is defined as disturbances in the amount, frequency, duration, or rhythm of menstrual bleeding (2). Its incidence has been determined as 10-30% in women of reproductive age (3). This symptom may appear as spotting, breakthrough bleeding, postmenopausal bleeding, or menometrorrhagia. This symptom, which presents in so many different ways, can also be associated with a wide range of diseases.

When the etiological factors are examined, it is seen that many different clinical conditions are encountered with AUB. AUB can be seen in almost all age groups as a sign of malignant lesions in the postmenopausal period from bleeding that occurs in female babies due to maternal hormones in the neonatal period. Traumas, hormonal disorders, coagulation systemic diseases, endometrial lesions, emotional effects, systemic diseases, and some malignancies may also present as AUB (4).

In this study, the histopathological results of patients who applied to the gynecology outpatient clinic with the complaint of AUB and underwent endometrial biopsy were reviewed retrospectively. Knowing the diseases that may be associated with these symptoms, which are frequently encountered in the gynecology outpatient clinic, plays a key role in determining the management of these patients. We think our study will improve the management of these cases by increasing the awareness of endometrial pathologies that occur with AUB.

MATERIALS AND METHODS

Patients who applied to the gynecology outpatient clinic with the complaint of irregular vaginal bleeding between January 2020 and July 2022 and who underwent endometrial biopsy were included in the study. The files of these patients were reviewed retrospectively. Patients were divided into two groups premenopausal and menopausal. The age of the patients and the distribution and frequency of their symptoms were determined. The histopathologic results and incidence of the patients in both groups were determined. Results reported as proliferative, glandular, or secretory endometrium were considered physiological findings. Results reported as simple endometrial hyperplasia with/without atypia, endometrial hyperplasia with/without complex atypia, endometrial intraepithelial neoplasia, and high-grade squamous intraepithelial lesion were considered premalignant. Age, additional disease sta-

tus, background, and ultrasound findings of malignant cases were also stated.

Statistical Analysis

Statistical analysis and ratios were performed using the SPSS 20.0 program. Kolmogorov Smirnov test was used to evaluate the distribution of the data. Parameters conforming to the normal distribution were compared with the Student t-test, and the parameters not conforming to the normal distribution were compared with the Mann-Whitney U test. Proportional comparisons were made with the chi-square test (Fisher's exact test). In the statistical evaluation, $p < 0.05$ was considered significant at the 95% confidence interval.

Our study was reviewed according to the "Helsinki Declaration" and "Good Clinical Practice Guideline" and was prepared "duly" according to the guideline. Ethics committee approval was granted by Recep Tayyip Erdogan University Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 2023/07 date: 01/05/2023).

RESULTS

A total of 878 patients were included in the study. It was determined that 660 (75.2%) of the patients were in the premenopausal period and 218 (24.8%) were in the postmenopausal period. The mean ages of the patients in the premenopausal and postmenopausal periods were 45.05 ± 5.37 and 55.27 ± 9.3 , respectively (Mann-Whitney U test $p < 0.001$). When the symptoms of the patients included in the study were examined, 530 (58.1%) patients had menometrorrhagia, 227 (25.9%) patients had postmenopausal bleeding, 75 (8.5%) had spots, 48 (5.5%) had menstrual irregularity, and 18 (2.1%) patient applied with the complaint of breakthrough bleeding. Demographic data of the data included in the study are shown in **Table 1**.

Premalignant or malignant lesions were detected in 15 (2.27%) premenopausal and 18 (8.25%) postmenopausal patients. The difference in the incidence of premalignant and malignant lesions between the two groups was statistically significant (chi-square test $p < 0.001$). When the distribution of histopathologic results of endometrial biopsies is examined, physiological findings 458 (52.16%), endometrial polyp 249 (28.35%), irregular proliferative endometrium 62 (7.06%), endometritis, cervicitis 59 (6.71%), atrophic endometrium 13 (1.48%), endometrial hyperplasia without simple atypia 12 (1.36%), endometrial cancer 9 (1.02%), endometrial hyperplasia with complex atypia 3 (0.34%), leiomyoma 3 (0.34%), squamous carcinoma 2 (0.22%),

Table 1. Demographic data of the data included in the study

Age/year mean±SD	47.59±7.91
Gravida mean±SD	2.87±1.36
Parite mean±SD	2.7±1.2
	n (%)
Menopause	218 (24,8)
Premenopausal	660 (75,2)
Symptom	
Menometrorrhagia	530 (58,1)
Postmenopausal bleeding	227 (25,9)
Spotting	75 (8,5)
Menstrual irregularity	48 (5,5)
Intermediate bleeding	18 (2,1)

SD: Standard deviation

endometrial intraepithelial neoplazi 2 (0.22%), high-grade squamous intraepithelial lesion 2 (0.22%), large cell neuroendocrine carcinoma 1 (0.11%), malignant mixed müllerian tumor (carcinosarcoma) 1 (0.11%), serous carcinoma 1 (0.11%), insufficient material 1 (0.11%) were detected. The distribution of endometrial biopsy results according to the menopausal status of the patients included in the study is shown in **Table 2**.

Ultrasound findings, symptoms, and additional diseases of malignant cases were examined. The patient, whose pathology was determined as serous carcinoma, was 60 years old, G5P3Y3A2, and had a postmenopausal bleeding complaint for two months. It was determined that she had diabetes, hypertension, and a history of endometrial cancer in her mother in her medical history. On ultrasound, the endometrium was 4 mm and irregular. One of the patients

Table 2. Distribution of Endometrial Biopsy Results in Menopausal and Premenopausal Patients

	Premenopausal n (%)	Menopause n (%)	Total n (%)
Physiological findings	345 (52.27)	113 (51.83)	458 (52.16)
Endometrial polyp	196 (29.69)	53 (24.31)	249 (28.35)
Irregular proliferative endometrium	53 (8.03)	9 (4.12)	62 (7.06)
Endometritis cervicitis	45 (6.81)	14 (6.42)	59 (6.71)
Atrophic endometrium	3 (0.45)	10 (4.58)	13 (1.48)
Simple endometrial hyperplasia without atypia	8 (1.21)	4 (1.83)	12 (1.36)
Endometrial cancer	1 (0.15)	8 (3.66)	9 (1.02)
Endometrial hyperplasia with complex atypia	2 (0.3)	1 (0.45)	3 (0.34)
Leiomyoma	3 (0.45)	0 (0)	3 (0.34)
Squamous carcinoma	0 (0)	2	2 (0.22)
Endometrial intraepithelial neoplasia	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.22)
High Grade Squamous intraepithelial lesion	1 (0.15)	1 (0.45)	2 (0.22)
Large cell neuroendocrine carcinoma	1 (0.15)	0 (0)	1 (0.11)
Malignant mixed müllerian tumor (Carcinosarcoma)	0 (0)	1 (0.45)	1 (0.11)
Serous carcinoma	0 (0)	1 (0.45)	1 (0.11)
Insufficient material	0 (0)	1 (0.45)	1 (0.11)
Total	660 (100)	218 (100)	878 (100)

with squamous carcinoma, a 49-year-old G3P3Y3, had a postmenopausal bleeding complaint for twenty days. The ultrasound was unremarkable. As a result of the smear, she was HPV type 16 positive and had a goiter operation cluster. The other patient was 72 years old and presented with complaints of g4p4y4 weight loss and postmenopausal bleeding. Ultrasound revealed 8 mm irregular and fundal 5 cm fibroids in the endometrium. In her history, it was learned that she had hypertension her mother had breast cancer, her daughter had cervical cancer and her sister had bowel cancer. A 60-year-old nulliparous patient with a malignant mixed müllerian tumor (Carcinosarcoma) was admitted with the complaint of falling pieces. On ultrasound, a 9 cm mass image that could not be distinguished from the uterine border was observed in the endometrial cavity. There were no features on his resume. A 57-year-old G3P3Y3 patient with large cell neuroendocrine carcinoma was admitted with the complaint of postmenopausal bleeding. On ultrasound, the endometrium was detected as 10 mm irregular. He had a history of heart failure, kidney failure, and diabetes mellitus.

When the endometrial cancer cases were examined, 1 case consisted of premenopausal and 8 cases consisted of postmenopausal patients. Four of the postmenopausal cases had a history of hypertension and diabetes mellitus. The premenopausal patient was 43 years old, nulliparous, and had one kidney.

DISCUSSION

Abnormal uterine bleeding is a very common symptom in women. It has been suggested to use the PALM-COEIN classification for the classification of etiological factors (4). PALM-COEIN; It is an acronymic word formed from the initials of the words polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial pathologies, iatrogenic, and unclassifiable. As stated in this classification, this symptom may also be associated with malignancies. For this reason, it needs to be carefully evaluated. Pregnancy should be ruled out first in a patient presenting with this complaint. Then, it should be started to investigate the etiological factors with further examinations and examinations.

In our study, the most common histopathologic diagnosis in patients presenting with AUB was the glandular, proliferative, and secretory endometrium, which are accepted as benign physiological findings. In a study conducted in our country on this subject, it was determined that physiological findings were the most

common diagnosis (1). In these patients, other than endometrial cavity pathologies, diseases that may cause AUB should be investigated. The findings in our study are compatible with the literature.

Endometrial polyps are tissue masses that grow into the endometrial cavity as a result of hyperplasia of the endometrial gland and stroma. In studies conducted in our country, the frequency of endometrial polyps was found to be 23.7% (5). In another study, the frequency of endometrial polyps was reported as 45, 9% (6). It is a benign lesion, and in our study, it appeared as the most common endometrial pathology causing AUB. Our findings are compatible with the literature.

Vaginal and endometrial infections can also be encountered with AUB. In various studies, the frequency of endometritis was reported as 4.6% in patients presenting with the complaint of AUB (7). In our study, the frequency of endometrial/cervicitis was found to be 6.71%, which is consistent with the literature.

In the normal cycle of the menstrual cycle, the endometrium under the influence of estrogen thickens. Afterward, this layer matures with the effect of progesterone. If the endometrium under the influence of estrogen does not meet with enough progesterone, endometrial hyperplasia occurs. It is called unopposed estrogen. All of these endometrial lesions, classified as simple with/without atypia or complex with/without atypia, are considered precancerous. In a study, the frequency of endometrial hyperplasia was reported as 9.2% (8). In another study, the frequency of endometrial hyperplasia was reported to be 10% (10%) in premenopausal patients who underwent endometrial biopsy with the complaint of AUB, and 6% in menopausal patients (9). In another study conducted in our country, the frequency of endometrial hyperplasia was reported as (3.6%) (6). In our study, the frequency of endometrial hyperplasia was found to be lower.

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer. The most common symptom is postmenopausal bleeding (10). The frequency of endometrial cancer was reported as 1.8% in a study (11). In another study, it was reported as 3.8% (12). In our study, our findings were consistent with the literature, and the frequency of endometrial cancer was found to be 1.02.

When the risk factors of endometrial cancers are examined, the presence of diabetes mellitus and obesity are encountered. In our study, four of 9 patients with endometrial cancer had a history of diabetes mellitus. In other malignant cases, the presence of diabetes and a family history of cancer are noteworthy. In addition, an increase in endometrial thickness or irregular

appearance of the endometrial cavity on ultrasound examination is another remarkable finding. Also, as expected, malignancy is common in postmenopausal patients.

Conclusively, abnormal uterine bleeding is a fairly common symptom. This symptom needs careful investigation. Especially in patients with a history of diabetes mellitus in the postmenopausal period or a family history of cancer, malignancies should be considered. In the management of patients presenting with this symptom, performing endometrial sampling after excluding pregnancy may provide early diagnosis of possible malignancies. In addition, the detection and treatment of non-malignant diseases will be possible with endometrial biopsy.

Ethical Approval: Ethical approval was granted by Recep Tayyip Erdogan University Ethics Committee (Decision no: 2023/07 date: 01/05/2023). Our study was reviewed according to the "Helsinki Declaration" and "Good Clinical Practice Guideline" and was prepared "duly" according to the guideline.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial Support: The authors declare no financial support.

Author Contribution Statement: The authors contributed equally to this study.

REFERENCES

1. Aker SŞ, Yüce T, Acar D, Atabekoğlu CS. Anormal Uterin Kanaması olan Kadınlarda Endometrial Örneklem Sonuçları: 765 Vakanın Retrospektif Analizi. *Cukurova Medical Journal*, 2015;40(2):306-310.
2. Gürsoy ÖÖ, Gürer HG, Eren CY. Anormal uterin kanaması olan olgularda ultrasonografik bulgular ve histopatolojik sonuçları. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2021;18(2):800-804.
3. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):435-443.
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13.
5. Demirtaş Ö, Yeniel Ö, Ergenoğlu M, Demirtaş G, Aşkar N. Klinik olarak endometrial polip tanısı alan olguların retrospektif analizi. *Ege Tıp Dergisi*. 2012;51(4):239-244.
6. Desteli G, Bildacı TB, Gürsu T. Kliniğimizde anormal uterin kanama nedeniyle yapılan endometrial örneklem ile endometrial polip tanısı alan vakalarının incelenmesi ve eşlik eden malignite oranları. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2015;18(2):46-51.
7. Kucur S, Şencan H, Yüksel K, Gözükara İ, Seven A, Keskin N. Endometrial örneklem sonuçlarımız :744 olgunun analizi (Evaluation of endometrial biopsy results in our clinic; analysis of 744 cases). *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. Ağustos 2014;45(3):146-150.
8. Çintesun E, Çintesun FNİ, Aslan BK, Uçar MG, Yarikkaya E. Endometrial Örneklem Sonuçlarımız: 655 Olgunun Analizi *JGON*. 2017;14(2):56-9.
9. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017;16(3):107-111.
10. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician* 2016;93(6):468-474.
11. Abdullah LS., Bondagji NS. Histopathological pattern of endometrial sampling performed for abnormal uterine bleeding. *Bahrain Med Bull*. 2011;33(4):1-6.
12. Turan G, Bahat PY, Aslan Çetin B, Topbaş Selçuki NF. Anormal Uterin Kanamalı Kadınlarda Pipelle ile Alınan Endometrial Biyopsi Sonuçları ile Histerektomi Patoloji Sonuçları Ne Kadar Uyumlu? *Kafkas Journal of Medical Sciences*. Ağustos 2020;10(2):104-109.

Gestasyonel Diyabeti Olan ve Olmayan Gebelerin Sosyal Jetlag ve Beslenme Durumunun İncelenmesi

Investigation of Social Jetlag and Nutritional Status of Gestational Diabetes Mellitus

Deniz ÇATAR¹, Sinem BAYRAM²

¹ Close Friends GYM, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu bilimsel çalışma, gestasyonel diyabetli (GDM) ve GDM'li olmayan besin tüketim sıklıklarının sosyal jetlag (SJL) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi adına beslenme durumunun ve gebeliğe ait antropometrik özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'nde izlenen gönüllü 28 GDM'li olmayan (kontrol) ve 28 GDM'li (vaka) gebe kadın olmak üzere toplam 56 gebe üzerinde yürütülmüştür. Klinikte, jinekologlar tarafından takibi yapılan gebelerin genel özellikleri, besin tüketimleri, beslenme durumları, SJL durumları ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları değerlendirilmiştir. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Ortaokul ve altı olan grupta; GDM olanların olmayanlara göre yüksek olduğu görülmüştür (p=0,001). Üniversite ve üstü olan grupta; GDM olanların olmayanlara göre düşük olduğu görülmüştür (p=0,001). SJL durumu ile pregestasyonel beden kütle indeksi (BKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken GDM varlığı ile pregestasyonel BKİ arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmıştır (p>0,05; p=0,001). GDM'lilerin diyetle günlük ortalama fruktoz, sükröz ve omega-3 yağ asidi alımının, non-GDM'lilere göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,007; 0,001; 0,008). GDM ve non-GDM'liler grup içinde değerlendirildiğinde SJL <1 grubunun diyetle günlük ortalama omega-3 yağ asidi alımının, SJL≥1 olanlara göre yüksektir.

Sonuç: Bu çalışmada, GDM oluşumunda diyet içeriği (enerji ve makro besin öğeleri), gebelik sürecinde kazanılan ağırlık ve pregestasyonel BKİ'nin önemli etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. GDM'nin önlenmesinde ve tedavisinde prenatal dönemde ve gebelik sürecinde obezitenin kontrol edilmesi ile sağlıklı beslenmenin ve diyet tedavisinin önemli rolü bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Beslenme durumu, Gestasyonel diyabet, Sosyal jetlag

Abstract

Objective: This scientific study aimed to determine the nutritional status and anthropometric characteristics of pregnancy to evaluate the effect of the frequency of food consumption with and without GDM on social jetlag (SJL).

Material and Methods: This study was conducted on 56 pregnant women, 28 volunteers without GDM (control), and 28 pregnant women with GDM (cases), who were followed up in Baskent University Ankara Hospital Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic. General characteristics, food consumption, nutritional status, SJL status, and oral glucose tolerance test (OGTT) results of pregnant women followed up by gynecologists in the clinic were evaluated. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results: A statistically significant negative correlation was found between GDM status and education level (p<0.05). While there was no statistically significant relationship between SJL status and pre-gestational BMI, a statistically significant difference was found between GDM status and pre-gestational BMI (p>0.05; p<0.05). It was found statistically significant that the daily average intake of fructose, sucrose, and omega-3 fatty acids in GDM patients was lower than in non-GDM patients (p<0.05). When the GDM and non-GDM patients were evaluated within the group, the daily mean omega-3 fatty acid intake of the SJL <1 group was higher than the SJL≥1 group (p<0.05).

Conclusion: In this study, it was concluded that diet content (energy and macronutrients), weight gained during pregnancy, and pre-gestational BMI have a significant effect on the formation of GDM. Controlling obesity in the prenatal period and during pregnancy, and healthy nutrition and diet therapy have an important role in preventing and treating GDM.

Keywords: Gestational diabetes, Nutritional status, Social jetlag

Yazışma Adresi: Deniz ÇATAR, Close Friends GYM, Etimesgut, Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 546 671 74 97 **e-mail:** ctr.deniz@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3857-7150, 0000-0003-1569-7747

Geliş tarihi: 05.06.2023

Kabul tarihi: 26.09.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1309909

GİRİŞ

Gebelik plasenta tarafından üretilen bazı hormonların insülin direncine yol açması sebebi ile diyabetojenik bir durum olarak değerlendirilmektedir (1). Normal koşullarda büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için gebelik sırasında belirgin hormonal, metabolik ve immünolojik değişiklikler meydana gelmektedir (2). Bu durum görevli mekanizmalar tarafından düzenlenmez ise gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) meydana gelmektedir. GDM, gebelik sırasında ortaya çıkan bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanmakta ve genellikle geçici bir hiperglisemi ile gebelik sürecinde kendini göstermektedir (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2019 verilerine göre şu anda diyabetle yaşayan yaklaşık 223 milyon kadın (20-79 yaş) bulunmaktadır. Bu sayının obezite salgınının artması ile 2045 yılına kadar diyabetli kadın sayısının 343 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca bu verilere göre canlı doğumların %16-20'sinde gebelik hiperglisemisi gözlemlendiği ve bu hipergliseminin tahmini olarak %84'ünün GDM kaynaklı oluştuğu belirtilmiştir. Bunun dışında altı doğumdan birinin GDM'den etkilendiği rapor edilmiştir (3).

GDM'nin Beden kütle indeksi (BKİ) ve daha önceki gebeliklerde GDM görülme hikayesi ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmek ile birlikte GDM patofizyolojisinin altında yatan süreçlerin insülin direncine sebep olan kötü uyku kalitesi, yetersiz uyku süresi ve sirkadiyen yanlış hizalama gibi potansiyel tetikleyicilerin etkili olabileceği belirtilmektedir (4,5). Fetal gelişimi desteklemek ve vücutta artan strese uyum sağlamak için gebelik sürecinde meydana gelen fiziksel ve fizyolojik değişiklikler, uyku-uyanıklık düzenini önemli ölçüde etkileyerek uyku saatlerinin azalması, kötü uyku kalitesi, uykulu olma hali ve uykusuzluk ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca gebelikte, metabolik, endokrin ve sirkadiyen dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik sistemlerin koordinasyonu sağlanmazsa biyolojik ritimde değişiklikler meydana gelmektedir (6-10).

Sosyal jetlag, uyku-uyanıklık düzeninin hafta içi ve hafta sonu arasındaki farklılıklara dayalı olarak bozulduğu ve biyolojik saat ile sosyal saat arasındaki yanlış hizalama sonuçlanan bir durumdur. Modern yaşam tarzı, iş programları, sosyal etkinlikler ve diğer faktörler nedeniyle uyku saatlerinde ve rutinlerinde belirgin değişiklikler meydana gelerek biyolojik saat ritmini ve uyku düzenini bozabilmektedir (11). Son yıllarda yapılan çalışmalar Sosyal Jetlag (SJL) obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, yüksek kortizol seviyesi ve tip 2 diyabetli bireylerde yüksek glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyi gibi sağlık problemleri ile ilişkilendirilmiştir

(12-17). GDM oluşumunun SJL ile ilişkisi, son yıllarda incelenmeye başlanmış ve yapılan birkaç sınırlı çalışma tarafından bu sirkadiyen yanlış hizalamanın gebelerde glukoz metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ortaya konmuştur. Sosyal jetlag görülme durumunun vücuttaki hormonal dengeyi etkilediği ve bu yollarla insülin direncinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir. İnsülin direnci sebebi ile glisemik kontrolün sağlanamaması GDM riskini artırabilmektedir (18,19).

Bu makale, gebelik sürecinde GDM gelişiminde önemli olan faktörlerden beslenme durumu, fiziksel aktivite düzeyi ve SJL'nin rolünü değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması, gebelerin uyku düzenini ve yaşam tarzını değerlendirmek için önemli bir adım olacaktır. Elde edilecek bulgular, gebelik sürecinde GDM'nin önlenmesi ve yönetimi açısından klinik uygulamalara yol gösterebilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aralık 2022 – Mayıs 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran 28 GDM tanısı alan ve Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonucu negatif çıkan 28 toplamda 56 gebeyle yürütülmüştür. Çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmanın örneklem sayısı güç analizi ile belirlenmiştir. Yapılan literatür taramasında üzerinde çalışılacak yöntemlere ilişkin yüzde ölçüm değerleri baz alınarak 0,8 etki büyüklüğü, %80 güç ve 0,05 hata payı ile G-Power kullanılarak toplam örneklem büyüklüğü en az 52 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya, OGTT tarama testi değerleri bilinmeyen, daha önce DM tanısı alan, gebelik haftası 23 ve altı olan, çoğul gebeliğe sahip olan, vardiyalı bir işte çalışan (07.00-19.00 saatleri dışında bir saatte mesaide olmak), yasadışı madde kullanan, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif olan gebeler dahil edilmiştir. Gebeliğin 24. haftasında tek aşamalı OGTT yapılan gebeler çalışmaya dahil edilmiş ve Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) kriterlerine göre GDM varlığı değerlendirilmiştir.

Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay No. 22/194 tarih: 12.12.2022). Araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ve araştırma kriterlerini karşılayan bireyler onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmanın genel planı

Gebelere uygulanan anket formu; bireylerin genel bilgileri, beslenme durumu ve alışkanlıklarına ilişkin

sorular, antropometrik ölçümleri ve gebelik bilgileri, SJL durumunun belirlenmesine ilişkin sorular, besin tüketim sıklığı kayıt formu, OGTT sonuçlarını içermekte olup toplamda 6 bölümden oluşmaktadır. Veriler yüz yüze görüşme yöntemi ile araştırmacı tarafından toplanmıştır. Araştırmaya dahil etme kriterlerine uyan gebelere araştırmanın içeriği ve amacı ile ilgili genel bilgi verilmiş, araştırmaya katılmayı kabul eden her gebeye, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup imzalatılmıştır.

Genel bilgiler

Gebelerle yapılan görüşmede, yaş, eğitim durumu, kronik hastalık varlığı, 1. derece yakın kişilerde diyabet, hipertansiyon, kalp-damar hastalığı varlığı, kız kardeşinde GDM öyküsü, infertilite tedavisi alma durumu, polikistik over sendromu öyküsü, sigara-alkol kullanma durumu katılımcıların kendi beyanlarına göre araştırmacı tarafından sorgulanmıştır.

Antropometrik ölçümler

Araştırmaya katılan gebelerin görüşmede şu anki vücut ağırlığı, boy uzunluğu, doğum öncesi vücut ağırlıkları, ilk gebelik yaşları, gebelik sayısı, ölü doğum, kürtaj sayısı kendi beyanlarına göre alınmıştır. Daha önce doğum yapmışlarsa bebeklerin doğum ağırlıkları, doğum yapılan gebelik haftası ve gebelikte toplam ağırlık kazanımı katılımcıların beyanına göre kaydedilmiştir.

Sosyal jetlag durumunun belirlenmesi

Katılımcıların sosyal jetlag durumunu belirlemek için hafta içi ve hafta sonları normal yatma ve uyanma zamanları (saat: dakika), uykuya dalma süresi ve toplam uyku sürelerine dair sorular yöneltilmiştir. Uykunun orta noktası, uykuya başlama zamanı ve uyanma zamanı dikkate alınarak ve hafta içi ve hafta sonu uyku zamanlarının orta noktasının çıkarılmasının mutlak değeri alınarak hesaplanmıştır (11).

SJL = Hafta içi günlerde uykunun orta noktası- Hafta sonu günlerde uykunun orta noktası

SJL durumuna göre, katılımcılar SJL yok (<1 saat), SJL var (≥1 saat) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Besin tüketim durumunun saptanması

Besin tüketim sıklığı kayıt formu gözlem altında yanıtlama yöntemi kullanılarak katılımcılar tarafından dolduruldu. Katılımcıların tüketim miktarlarını doğru ifade edebilmeleri için Hacettepe Üniversitesi Yayınları Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu kullanılmıştır (20).

Oral glukoz tolerans testi

Gestasyonel diyabetes mellitus tarama ve tanı testi olarak kullanımı önerilen OGTT verileri hastane sisteminden elde edilmiştir. Çalışmaya katılan gebelerin tamamına 75 gr glikozlu OGTT ile IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) kriterlerine göre belirlenmiştir (21). Araştırmaya dahil etme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 10 gebenin OGTT verilerinin eksik olması sebebi ile anket verileri analize dahil edilmemiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Nitel veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Chi-square analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir. Çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay No. 22/194; tarih: 12/12/2022).

BULGULAR

Gestasyonel diyabetes mellitus varlığı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). GDM varlığı ile çalışma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p > 0,05$; $p = 0,006$). Ortaokul ve altı olan grupta; GDM olanların olmayanlara göre yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,001$). Üniversite ve üstü olan grupta; GDM olanların olmayanlara göre düşük olduğu görülmüştür ($p = 0,001$). GDM varlığı ile gebelik öncesi BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0,001$). Normal olan grupta, GDM'li sayısının düşük; obez olan grupta, GDM'li sayısının yüksek olması istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p = 0,001$; $p < 0,01$) (**Tablo 1**). GDM varlığına göre gebelik sürecinde ağırlık kazanım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p = 0,031$). Uygun aralığın altında olanlarda; GDM olanların olmayanlara göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$) (**Tablo 2**). GDM varlığına

göre SJL durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3). GDM varlığına göre diyetle ortalama fruktoz, sükröz, omega-3 yağ asidi alımı istatistiksel olarak anlamlı bulunur-

ken ($p=0,007$, $p=0,001$; $p=0,008$), diyetle ortalama doymuş yağ asidi, çoklu doymamış yağ asidi ve tekli doymamış yağ asidi alımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 1. GDM Varlığına Göre Gebelerin Demografik Özellikleri ve Pregestasyonel BKİ Dağılımı

	GDM (n=28)		GDM olmayan (n=28)		χ^2 P
	n	%	n	%	
Yaş (yıl)					
≤25	3	75	1	25	0,535
26-30	7	43,8	9	56,3	
≥31	18	50	18	50	
Çalışma Durumu					
Çalışıyor	11	39,3	17	60,7	0,181
Çalışmıyor	17	60,7	11	39,3	
Eğitim Durumu					
Ortaokul ve Altı	8	100	-	0	0,006*
Lise	4	57,1	3	42,9	
Lisans ve Lisansüstü	16	39	25	61	
Pregestasyonel BKİ					
Zayıf	1	50	1	50	0,001**
Normal	8	26,7	22	73,3	
Hafif Şişman	10	66,7	5	33,3	
Obez	9	100	-	0	

χ^2 Chi-square test, * $p<0.05$ GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Tablo 2. GDM Varlığına Göre Gebelerin Gebelik Sürecinde Ağırlık Kazanımı Dağılımları

Gebelik Sürecinde Ağırlık Kazanımı	GDM (n=28)		GDM olmayan (n=28)		χ^2 P
	n	%	n	%	
Yetersiz	11	78,6	3	21,4	0,031*
Yeterli	5	31,3	11	68,8	
Aşırı	12	46,2	14	53,8	

χ^2 Chi-square test, * $p<0.05$ GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Tablo 3. GDM Varlığına Göre SJL Durumunun Dağılımı

SJL	GDM (n=28)		GDM olmayan (n=28)		χ^2 P
	n	%	n	%	
<1 saat	13	39,4	20	60,6	0,152
1-2 saat	10	62,5	6	37,5	
> 2 saat	5	71,4	2	28,6	

χ^2 Chi-square test, GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, SJL: Sosyal Jetlag

Tablo 4. GDM Varlığı ve SJL Durumuna Göre Diyetle Günlük Fruktoz, Sükroz, Omega-3 Yağ Asitleri, Doymuş Yağ Asitleri, Tekli Doymamış Yağ Asitleri, Çoklu Doymamış Yağ Asitleri Alımı Ortalamaları

	GDM (n=28)			GDM olmayan (n=28)			p1+	p2+	p3+
	SJL<1 saat (n=13)	SJL1 saat (n=15)	Toplam (n=28)	SJL<1 saat (n=20)	SJL≥1 saat (n=8)	Toplam (n=28)			
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$			
Fruktoz (g)	21,6±18,57	17,0±10,63	19,1±14,74	33,0±14,1	21,5±17,14	29,7±15,63	0,007**	0,800	0,060
Fruktoz (Toplam Enerji %)	2,9±1,89	2,9±1,58	2,9±1,7	4,2±1,62	3,9±2,29	4,1±1,8	0,008**	0,730	0,919
Fruktoz (Karbonhidrat %)	0,1±0,05	0,1±0,04	0,1±0,05	0,1±0,05	0,1±0,06	0,1±0,05	0,066	0,800	0,959
Sükroz (g)	26,2±26,68	25,8±14,14	26,0±20,49	52,2±23,57	36,5±22,54	47,7±23,97	0,001*	0,420	0,115
Sükroz (Toplam Enerji %)	3,5±2,48	4,5±2,31	4,0±2,4	6,3±2,4	6,9±2,87	6,5±2,51	0,001**	0,240	0,416
Sükroz (Karbonhidrat %)	0,1±0,06	0,1±0,05	0,1±0,06	0,2±0,06	0,2±0,07	0,2±0,06	0,003**	0,123	0,170
Omega-3 Yağ Asitleri (g)	3,4±1,29	2,5±1,41	2,9±1,4	5±2,28	2,8±1,03	4,4±2,23	0,008**	0,029*	0,009**
Omega-3 Yağ Asitleri (Toplam Enerji %)	1,4±0,87	1±0,61	1,2±0,76	1,4±0,72	1,2±0,53	1,4±0,67	0,258	0,123	0,476
Omega-3 Yağ Asitleri (Yağ %)	0,03±0,01	0,02±0,01	0,0±0,01	0,03±0,02	0,03±0,01	0,0±0,02	0,174	0,093	0,542
Doymuş Yağ Asitleri (g)	6,5±4,26	5,3±1,54	5,9±3,11	6,4±2,65	5,9±1,27	6,3±2,33	0,342	0,800	0,939
Doymuş Yağ Asitleri (Toplam Enerji %)	2,5±1,49	2,1±0,62	2,3±1,1	1,9±0,73	2,6±0,42	2,1±0,72	0,844	0,872	0,025*
Doymuş Yağ Asitleri (Yağ %)	0,1±0,03	0,04±0,01	0,1±0,02	0,04±0,02	0,1±0,01	0,1±0,02	0,935	0,800	0,053

+Mann Whitney U Testi, *p<0.05 **p<0.01 GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, SJL: Sosyal Jetlag, p1: GDM varlığına göre karşılaştırma, p2: GDM grup içi karşılaştırma, p3: non-GDM grup içi karşılaştırma

TARTIŞMA

İleri yaş gebelikler Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği'nin (ACOG) erken tanı testi uygulanması için yüksek risk faktörü olarak gösterdiği durumlardan biridir. Ancak yapılan bu çalışmada çalışmaya katılan gebelerin yaşlarındaki artış ile gestasyonel diyabet (GDM) riski arasındaki herhangi bir ilişki bulunamamıştır (22).

Düşük sosyo-ekonomik düzeyin GDM gelişme riski artışı ile ilişkili olduğu ve özellikle düşük eğitim düzeyinin GDM varlığı üzerinde önemli bir etkisi olduğu bildirilmektedir. Özellikle düşük eğitim düzeyinin GDM riskinin arttığı bildirilmektedir (23). Yapılan bu çalışmada da GDM varlığı ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş ve ortaokul ve altı olan grupta; GDM'li gebelerin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum eğitim düzeyi düşük olan gebelerin muhtemelen beslenme bilgisi ve farkındalığının yetersiz olması ile açıklanabilir (24,25).

Gebelik sürecinde ağırlık kazanımına dair öneriler Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından gebelik öncesi BKİ'ne göre gebelik sürecinde uygun ağırlık kazanımına yönelik öneriler yayınlanmış ve gestasyonel ağırlık kazanımı ile GDM riski arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ancak son literatüre göre GDM'ye göre spesifik bir ağırlık kazanımı önerisi bulunmamaktadır (26). Uygun gestasyonel ağırlık kazanımının üstünde ağırlık kazanımı ile GDM riski ilişkisi hakkında net bir sonuca varılamamıştır. Aşırı gestasyonel ağırlık kazanımı maternal yağ deposunun artışına yol açması sebebi ile insülin duyarlılığını azaltabileceği düşünülmektedir (26).

Gestasyonel ağırlık kazanımı ve GDM ilişkisini inceleyen çalışmalar göstermektedir ki aşırı ağırlık kazanımı kadar yetersiz ağırlık kazanımının da GDM'lilerde yaygın olarak görüldüğü vurgulanmıştır. 1985-2011 yılları arasındaki verileri değerlendiren retrospektif bir çalışmada ise 2842 gebenin %50,3'ünün yetersiz, %31,6'nın yeterli ve %18,1'inin aşırı gestasyonel ağırlık kazanımına sahip olduğu; GDM ve yetersiz gestasyonel ağırlık kazanımı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (27). Literatüre uyumlu olarak yapılan bu çalışmada da GDM'li gebelerin gebelik sürecinde yetersiz ve aşırı ağırlık kazanma eğiliminde oldukları tespit edilmiştir. Katılan gebeler arasında uygun ağırlığın altında ağırlık kazanan gebeler kendi içinde değerlendirildiğinde ise büyük bir çoğunluğunun (%78,6) GDM'li olduğu saptanmış ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin gebelerde insülin tedavisine başlamayı önlemek veya tedaviyi geciktirmek için daha fazla enerji kısıtlaması ve/veya egzersiz yapması gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu olumsuz sonuçları engellemek

adına kanıta dayalı önerilerde GDM tanısından itibaren klinik takiplerin mümkün olduğunca sık yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (28-30).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda ortaya konulan bir başka risk faktörü ise pre-gestasyonel BKİ'nin yüksek olması ve obezitedir. Sonuçların neredeyse tamamı obezite fenotiplerinin GDM riskini arttırdığını göstermektedir (31). Özellikle visseral yağlanma ve abdominal obezitenin diyabet riskini arttırdığı gibi GDM riskinin artışında da diğer obezite türlerine göre daha etkili olduğu belirtilmektedir (32-39). Bu bilgilere paralel olarak yapılan bu çalışmada da GDM durumu ile pregestasyonel BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Hem normal BKİ'ye sahip olan grupta GDM'li sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olması hem de obez olan grupta GDM'li sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması literatürdeki verileri doğrulamaktadır.

İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından 2015'te yayınlanan Gebelikte Diyabet: Gebelik Öncesi Dönemden Doğum Donrası Döneme Kadar Yönetim kılavuzunda gebelik planlayan Pregestasyonel diyabetli kadınlardan BKİ>27 kg/m² olanların ve sağlıklı kadınlardan BKİ>30 kg/m² olanların NICE kılavuzuna uygun olarak zayıflama konusunda tavsiyelerde bulunulması gerektiği vurgulanmıştır (29).

Literatürde Pregestasyonel BKİ ve SJL durumunu inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Tibiletti Balieiro ve ark. (18) tarafından yayınlanan çalışmada düşük Pregestasyonel BKİ'nin gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde SJL görülme riskinin arttığı gösterilirken Hashemipour ve ark. (19) tarafından yayınlanan çalışmada SJL grupları arasında Pregestasyonel BKİ ile herhangi ilişki bulunamamıştır. Mevcut çalışmada SJL durumu ile Pregestasyonel BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hashemipour ve ark. (19) tarafından yayınlanan çalışmada toplam 557 gebe değerlendirilmeye alınmış ve gebelerin SJL < 1 saat, 1 ≤ SJL < 2 saat ve SJL ≥ 2 saat gruplarına dağılımları sırasıyla %44,7, %37,2 ve %18,1 bulunmuştur. SJL < 1 grubundaki gebelerin sayısı diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunur iken, SJL ≥ 2 saat, farklı ayarlama modellerinde 4,4-5,6 kat daha yüksek GDM riski ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek düzeyde SJL'nin gebelikte GDM görülme riskini artırdığı belirtilmiştir. Tibiletti Balieiro ve ark. (18) tarafından yayınlanan çalışmada ise Pregestasyonel BKİ'nin gebelikte görülen SJL ile ilişkisi incelenmiş ve üçüncü trimesterde SJL ile Pregestasyonel BKİ arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Yüksek BKİ'nin, sırasıyla üçüncü ve ikinci trimesterde SJL görülme riskinin artırdığı belirtilmiştir (18).

Meyve şekeri olarak bilinen fruktozun yüksek miktarda ve uzun süre tüketiminin tip 2 diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir (40). GDM patolojisinde temel olarak rol oynayan yüksek miktarda alınan fruktozun insülin direnci ve inflamasyonu indüklediği bilinmektedir (41). Gebe ratlar üzerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında fruktoz alan grupta gestasyonel ağırlık kazanımının daha fazla olduğu, açlık plazma glukozu ve homeostatic model assessment insulün resistance (HOMA-IR) değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (42). Ayrıca fruktozun, nükleer faktör kappa B (NF-κB) – nükleotit bağlayıcı alan benzeri reseptör protein 3 (NLRP3) yolunun aktive ettiği gösterilmiştir (43). Fruktozun potansiyel etki mekanizmaları sebebi ile fruktoz tüketiminin günlük 50 gramın altında tutulması veya günlük enerji tüketiminin %10'unu geçmemesi önerilmektedir (44). Bu çalışmada gebelerin diyetle günlük ortalama fruktoz alımları GDM'lilerde ve non-GDM'lilerde sırası ile 19,13 gr ve 29,72 gr olarak saptanmıştır. GDM'lilerde diyetle günlük fruktoz ve C vitamini alımının önemli düzeyde düşük olması meyve tüketiminin sınırlandırılması ile açıklanabilir. Özellikle GDM'lilerde hiperglisemi sebebi ile perinatoloji kliniğine yatış yapılması sonucunda bu dönemlerde meyvenin tamamen sınırlandırıldığı gözlemlenmiştir.

Omega-3 yağ asitleri, lipit algılayıcı G-proteini kenetli reseptör (GPCR) ailesinden GPR120 için ligandır ve bu reseptörü uyararak çeşitli makrofaj tipleri ile anti-inflamatuar etkiler gösterebilmektedir. Proinflamatuar yollardaki bir proksimal kinaz olan TAK1 inflamatuvar sinyallere yanıt olarak, TAB1 adaptör proteini ile birleşir ve TAK1 aktif hale geçerek IKK/NFκB'yi ve JNK/AP1 yollarını uyarılmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin bu yollar aracılığı ile makrofaj kaynaklı doku iltihabını baskılayarak güçlü insülin duyarlılaştırıcı ve anti-diyabetik etkilere aracılık ettiği bulunmuştur (45). ACOG, gebelerde fetüsün beyin ve göz gelişimi için önemli olan DHA'nın günde en az 200 mg tüketmesini önermektedir. Omega-3 yağ asitlerinden α-linolenik asit tüketiminin 1,4 gr/gün tüketilmesi önerilmektedir (46). Bu çalışmada gebelerin diyetle günlük ortalama omega-3 yağ asidi alımları GDM'li gebelerde ve GDM'li olmayan gebelerde sırası ile 2,58 gr ve 4,36 gr olarak saptanmıştır. Dokosaheksaenoik asit (DHA) ve alfa-linolenik asit (ALA) için yapılan öneriler dikkate alındığında her iki grupta da önerilen miktarların karşılandığı görülmüştür. GDM'li gebelerin GDM'li olmayan gebelere göre omega-3 yağ asidi alımlarının daha düşük olması sıkı diyet kontrolü altında olmaları ve sağlıklı ve doğru miktarda besin tüketme konusunda beslenme takıntısı geliştirmiş oldukları görüşmeler esnasında gözlemlenmiştir.

Çalışmada gebe sayısının karşılaştırılan çalışmalara göre daha az olması ve sadece üçüncü trimester verilerine göre değerlendirilme yapılması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, GDM'li ve GDM'li olmayan gruplar arasında diyetle günlük ortalama fruktoz, sükröz ve omega-3 yağ asidi alımı arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca, eğitim durumu ve Pregestasyonel BKİ ile gebelikte GDM tanısı almanın anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan GDM'li gebeler arasında gebelik haftasına göre yetersiz ağırlık kazanmanın yaygın olduğu görülmüştür. Gebelerde SJL varlığının besin ögesi alımında yetersizliğe sebep olabilmesi nedeniyle özellikle çalışan gebelerin makro ve mikro besin ögesi alımları yakından izlenmelidir. Türkiye'de doğum izni doğum öncesi 8 hafta doğum sonrası 8 hafta olmak üzere 16 haftadan oluşmaktadır. Gebelik 40 hafta olarak ele alındığında 32. gebelik haftasının tamamlanması itibarıyla gebeler doğum iznine çıkabilmektedir. Bu çalışmada 24-40 gebelik haftasında olan gebelerin değerlendirilmesi sebebi ile gebelerin çalışma günleri ve izinli günlerindeki uyku düzenleri arasındaki farklılık net olarak değerlendirilememiştir. Bu sebeple gebeliğin birinci trimesterinden doğuma kadar GDM oluşumu üzerinde etkili olan mekanizmalar ile SJL durumu arasındaki ilişkiyi belirli aralıklarla değerlendiren uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onayı: Çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay No. 22/194, tarih:12/12/2022).

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Fikir/Konsept: D.Ç., Tasarım: D.Ç./Veri Toplama: D.Ç./Analiz: D.Ç.; S.B./Literatür inceleme; Makalenin yazılması: D.Ç.; S.B

KAYNAKLAR

1. Plows JF, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19:3342.
2. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010;63:425-433.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
4. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: Is prevention possible? *Diabetologia.* 2016;59:1385-1390.
5. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.

6. Tsai SY, Lee PL, Lin JW, Lee CN. Cross-sectional and longitudinal associations between sleep and health-related quality of life in pregnant women: A prospective observational study. *Int. J. Nurs. Stud.* 2016;56:45–53.
7. Ko SH, Chang SC, Chen CH. A comparative study of sleep quality between pregnant and nonpregnant Taiwanese women. *J. Nurs. Scholarsh.* 2010;42(1):23–30.
8. Hung HM, Tsai PS, Ko SH, Chen CH. Patterns and predictors of sleep quality in Taiwanese pregnant women. *MCNAM. J. Matern. Child Nurs.* 2013;38(2):95–101.
9. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep.* 2004;27(7):1405–1417.
10. Sivertsen B, Hysing M, Dørheim SK, Eberhard-Gran M. Trajectories of maternal sleep problems before and after childbirth: a longitudinal population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;2(15):129.
11. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol. Int.* 2006;23:497–509.
12. Roenneberg T, Allebrandt KV, Mellow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr. Biol.* 2012;22(10):939–943.
13. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int.J.Obes.(Lond.).* 2015;39(5):842–848.
14. Koopman ADM, Rauh SP, van't Riet E, Groeneveld L, van der Heijden AA, Elders Dekker JM, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: The New Hoorn study. *J. Biol. Rhythms.* 2017;32(4): 359–368.
15. Rutters F, Lemmens SG, Adam TC, Bremmer MA, Elders PJ, Nijpels G, et al. Is social jetlag associated with an adverse endocrine, behavioral, and cardiovascular risk profile? *J.Biol. Rhythms.* 2014;29(5):377–383.
16. Kantermann T, Duboutay F, Haubruge D, Kerkhofs M, Schmidt-Trucksass A, Skene DJ. Atherosclerotic risk and social jetlag in rotating shift workers: first evidence from a pilot study. *Work.* 2013;46(3):273–282.
17. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(12):4612–4620.
18. Tibiletti Balieiro LC, Gontijo CA, Pereira Marot L, Teixeira GP, Fahmy WM, Moreno CR, et al. Circadian misalignment measured by social jetlag from early to late pregnancy and its association with nutritional status: a longitudinal study. *Scientific Reports.* 2021;11:18678.
19. Hashemipour S, Lalooha F, Ghorbani A, Nozari FH, Badri M, Abbaslou MA, et al. Association of social jetlag with gestational diabetes: Qazvin Maternal and Neonatal Metabolic Study. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research.* 2022;39(9):1226–1232.
20. Rakıçoğlu N, Tek NA, Ayaz A. *Yemek ve besin Fotoğraf kataloğu.* 7'inci baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2017.
21. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups consensus panel (IADPSG). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group's recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676–82.
22. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 1: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49–64.
23. Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31:2362–2367.
24. Mohamed IE, Saleh IM. Dietary Awareness of Saudi Women with Gestational Diabetes. *Food and Public Health.* 2013;3(6):341–345
25. Ali HI, Jarrar AH, El Sadig M, Yeatts KB. Diet and Carbohydrate Food Knowledge of Multi-Ethnic Women: A Comparative Analysis of Pregnant Women with and without Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2013;8(9):e73486.
26. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
27. Xie X, Liu J, Pujol I, López A, Martínez MJ, García-Patterson A, et al. Inadequate Weight Gain According to the Institute of Medicine 2009 Guidelines in Women with Gestational Diabetes: Frequency, Clinical Predictors, and the Association with Pregnancy Outcomes. *J Clin Med.* 2020;9(10):3343.
28. Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;8:CD007122.
29. *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. (NICE Guideline, No. 3.
30. Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Seckin KD, Karsli MF, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester, comparison of fasting plasma glucose, two-step, and one-step methods: a prospective randomized controlled trial. *Endocrine.* 2014;46(3):512–518.
31. Alwash SM, McIntyre HD, Mamun A. The association of general obesity, central obesity, and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2021;15(5):425–430.
32. Gao X, Yan Y, Xiang S, Zeng G, Liu S, Sha T, et al. The mutual effect of pre-pregnancy body mass index, waist circumference and gestational weight gain on obesity-related adverse pregnancy outcomes: A birth cohort study. *PLoS One.* 2017;12:e0177418.
33. Takmaz T, Yalvac ES, Ozcan P, Coban U, Gokmen Karasu AF, et al. The predictive value of weight gain and waist circumference for gestational diabetes mellitus. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16:199–204.
34. Zhang S, Folsom AR, Flack JM, Liu K. Body fat distribution before pregnancy and gestational diabetes: findings from coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *BMJ.* 1995;311:1139–40.
35. Yang SH, Kim C, An HS, An H, Lee JS. Prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant Korean women based on abdominal subcutaneous fat thickness as measured by ultrasonography. *Diabetes Metab J.* 2017;41:486–91.
36. Harville EW, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Preconception metabolic indicators predict gestational diabetes and offspring birthweight. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:840–4.
37. Kennedy NJ, Peek MJ, Quinton AE, Lanzarone V, Martin A, Benzie R, et al. Maternal abdominal subcutaneous fat thickness as a predictor for adverse pregnancy outcome: a longitudinal cohort study. *Bjog Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123:225–32.

38. Gur EB, Ince O, Turan GA, Karadeniz M, Tatar S, Celik E, et al. Ultrasonographic visceral fat thickness in the first trimester can predict metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2014;47:478–84.
39. Suresh A, Liu A, Poulton A, Quinton A, Amer Z, Mongelli M, et al. Comparison of maternal abdominal subcutaneous fat thickness and body mass index as markers for pregnancy outcomes: a stratified cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52:420–6.
40. Harville EW, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Preconception metabolic indicators predict gestational diabetes and offspring birthweight. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30:840–4.
41. Kennedy NJ, Peek MJ, Quinton AE, Lanzarone V, Martin A, Benzie R, et al. Maternal abdominal subcutaneous fat thickness as a predictor for adverse pregnancy outcome: a longitudinal cohort study. *Bjog Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123:225–32.
42. Gur EB, Ince O, Turan GA, Karadeniz M, Tatar S, Celik E, et al. Ultrasonographic visceral fat thickness in the first trimester can predict metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2014;47:478–84.
43. Liu Y, Wei Y, Wu L, Lin X, Sun R, Chen H, et al. Fructose Induces Insulin Resistance of Gestational Diabetes Mellitus in Mice via the NLRP3 Inflammasome Pathway. *Front Nutr*. 2022;9:839174.
44. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2008;31(1):61-78.
45. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. GPR120 is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-Inflammatory and Insulin Sensitizing Effects. *Cell*. 2010;142(5):687–698.
46. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2006; p. 1344.

Kahramanmaraş'ta Hastane ve Serbest Eczanelerde Görev Yapan Eczacıların Farmakovijilans Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Araştırılması

Investigation of Knowledge and Attitudes on Pharmacovigilance of Pharmacists Working in Hospitals and Community Pharmacies in Kahramanmaraş

Algül Dilara DOKUMACI¹, Yusuf KARATAŞ¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Advers ilaç reaksiyonları toplum sağlığını etkileyen önemli bir sorundur. Bu nedenle, pazarlama sonrası dönemde ilaç güvenliğinin yakından izlenmesi ve advers etkilerin bildirilmesi büyük önem taşımaktadır. Advers etkilerin sağlık çalışanları tarafından yetersiz bildirimi, farmakovijilans sisteminin gelişebilmesinin önünde önemli bir engel olarak görülmektedir. Eczacı, hastanın sağlık çalışanları ile iletişiminin son basamağını oluşturması ve kolaylıkla ulaşılabilir olması nedeniyle ilaç güvenliğinin izlenmesi ve advers etkilerin bildirilmesinde önemli sorumluluk taşımaktadır. Bu çalışmada, Kahramanmaraş ilindeki eczacıların farmakovijilans konusundaki bilgi ve tutumlarının incelenmesi ve farmakoepidemiolojik açıdan veri tabanı oluşumuna katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kahramanmaraş'ta görev yapan 200 eczacıya yüz-yüze anket uygulanmış ve anketi 190 eczacı cevaplamıştır. Anket; eczacıların sosyo-demografik özellikleri, farmakovijilans konusundaki bilgileri ve advers ilaç reaksiyonu bildirim hakkında tutumları ile ilgili bilgi edinmeye yönelik sorulardan oluşmaktadır.

Bulgular: Ankete katılan eczacıların %20'si farmakovijilans doğru olarak tanımlamıştır. Eczacıların %55,8'i son bir yıl içerisinde kendilerine advers etki şikayeti ile başvuru olduğunu belirtmiştir. Advers etki şikayetine en çok neden olan ilaç grupları arasında, antibiyotikler (%40,8), analjezikler (%16) ve kardiyovasküler ilaçlar (%12,8) bulunmaktadır. Ankete katılan eczacıların %55,8'i advers etkilerin bildirilmesi gerektiğini bilmelerine rağmen, sadece %8,4'ü bildirim yapmıştır. Bildirim yapmama nedenleri arasında; yeterli bilgiye sahip olmamak, gerekli olduğunu düşünmemek ve zamanın kısıtlı olması gibi nedenler yer almaktadır.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgulara göre, Kahramanmaraş'ta görev yapan eczacıların büyük bir kısmının farmakovijilans konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı ve advers etki bildirimlerinin düşük seviyede olduğu görülmüştür. Advers etki bildirimlerinin yeterli düzeye ulaşması için mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim programları ile farmakovijilans konusundaki farkındalığın artırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Advers ilaç reaksiyonu, Advers ilaç reaksiyonu bildirim, Eczacı, Farmakovijilans, TÜFAM

Abstract

Objective: Adverse drug reactions are an important problem affecting public health. Therefore, close monitoring of drug safety and reporting of adverse effects in the post-marketing period is of great importance. Inadequate reporting of adverse effects by healthcare professionals is seen as an important obstacle to the development of the pharmacovigilance system. The pharmacist has an important responsibility in monitoring drug safety and reporting adverse effects, as it is the last step of the patient's communication with healthcare professionals and is easily accessible. This study, it is aimed to examine the knowledge and attitudes of pharmacists in Kahramanmaraş province on pharmacovigilance and to contribute to the formation of a pharmacoepidemiological database.

Material and Methods: A face-to-face questionnaire was applied to 200 pharmacists working in Kahramanmaraş and 190 pharmacists answered the questionnaire. Questionnaire; It consists of questions to obtain information about pharmacists' socio-demographic characteristics, their knowledge of pharmacovigilance, and their attitudes about adverse drug reaction reporting.

Results: 20% of the pharmacists who participated in the survey correctly defined pharmacovigilance. 55.8% of pharmacists stated that they had applied to them with complaints of adverse effects in the last year. Antibiotics (40.8%), analgesics (16%), and cardiovascular drugs (12.8%) are among the drug groups that cause the most adverse effects complaints. Although 55.8% of surveyed pharmacists knew that adverse effects should be reported, only 8.4% did. Among the reasons for not reporting; There are reasons such as not having enough information, not thinking it is necessary, and limited time.

Conclusion: According to the findings we obtained, it was seen that most of the pharmacists working in Kahramanmaraş did not have sufficient knowledge about pharmacovigilance, and the adverse effect reporting was at a low level. There is a need to increase awareness of pharmacovigilance with pre- and post-graduate education programs to reach a sufficient level of adverse effect reports.

Keywords: Adverse drug reaction, Adverse drug reaction reporting, Pharmacist, Pharmacovigilance, TPMI

Yazışma Adresi: Algül Dilara DOKUMACI, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Adana, Türkiye.

Telefon: +90 531 651 72 73 **e-mail:** balciogluad@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3703-3952, 0000-0002-2892-5625.

Geliş tarihi: 30.08.2023

Kabul tarihi: 14.11.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1352385

GİRİŞ

Günümüzde ilaç güvenliği ve etkinliği, sağlık sektörünün önemli bir yönünü oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre tüm ilaçların yarısından fazlası, uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, satılmakta veya uygulanmaktadır (1). Kullanılan ilaç sayısı ve çeşitliliğinin artması, bilinçsiz ve gereksiz tüketim, sağlığa, çevreye ve ekonomiye ciddi zarar vermektedir (2). Hastaların yaşayacağı en önemli zarar, ilacın ruhsat koşullarına uygun veya uygun olmayan kullanımı veya mesleki maruziyet sebebiyle gelişen ve amaçlanmayan yanıt olan advers reaksiyonlardır (3).

Advers ilaç reaksiyonları (AİR), hastalık ve ölüm oranlarının artışında önemli bir neden olarak görülmekte, ek olarak hastalara ve topluma büyük ekonomik yük getirmektedir (4). Dünya çapında, hastanelere başvuru nedenlerinin %3-%6'sını AİR'ler oluşturmaktadır (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan hastalarda ciddi AİR insidansının %6,7 olduğu tespit edilmiş olup, AİR'lerin mortalite nedeni olarak 4 ve 6. sırada yer aldığı bildirilmiştir (6).

Talidomid faciası ile bir dönüm yaşayan ilaç güvenliği sorununun ardından DSÖ önerileri ile ilaç güvenliği, halk sağlığı hizmetlerinden biri olmuş ve AİR'leri tanımlamak ve önlemek için farmakovijilans sistemleri kurulmuştur (7-9). Farmakovijilans, "advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar" olarak tanımlanmaktadır ve primer hedefi ilaç güvenliğinin sağlanmasıdır (10). Farmakovijilans, farmasötik tedavilerin güvenliliğini ve etkinliğini sağlamada vazgeçilmez bir rol oynamaktadır. Klinik denemelerde ilacın araştırıldığı süre ve hasta popülasyonu kısıtlılığı nedeniyle, ilaçların pazarlama sonrası aşamada devam eden gözetimi, özellikle nadir ve beklenmeyen AİR'lerin belirlenebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (3). Giderek artan ilaç çeşitliliği (gıda takviyeleri, bitkisel ilaçlar, hedeflendirilmiş ilaçlar ve ek izlemeye tabi ilaçlar gibi), artan yaşlı nüfusu ve polifarmasi gibi faktörler AİR bildirimlerinin önemini artırmaktadır (11).

Advers reaksiyonların bildirilmesi, sağlık mesleği mensuplarının önemli görevleri arasındadır (5,9). Bir hastanın, ilacını veya ilaçlarını kullanmaya başlamadan önce görüştüğü son sağlık profesyoneli olan eczacıların ilaç dağıtımından farmasötik danışmanlığa kadar genişleyen mesleki görevleri sebebiyle, AİR'leri yakın bir şekilde izleyebilmektedir. Bu nedenle eczacılar, AİR'lerin tespit edilmesi ve raporlanması aracılığıyla ilaç güvenliliğini sağlamada merkezi bir role

sahiptir (10,12,13). Literatür taramamız sonucunda, ülkemizdeki eczacıların farmakovijilans ile ilgili bilgi ve görüşleri ile AİR raporlama sayılarının araştırıldığı sınırlı sayıda araştırma yapıldığı görülmüştür (14-16). Bu araştırmaların sonuçlarına göre eczacıların farmakovijilans konusundaki bilgilerinin ve AİR raporlama sayılarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (14,15).

Bu çalışmada, ilk kez olarak, Kahramanmaraş'ta hastane ve serbest eczanelerde görev yapan eczacıların farmakovijilans konusundaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi, ayrıca eczacıların farmakovijilans konusundaki farkındalıklarının ve AİR raporlama oranlarının geliştirilmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu

Çalışmada anket uygulanacak eczacı sayısı 200 olarak belirlenmiştir. Merkez ilçede görev yapan eczacılar ile birlikte, hedeflenen sayıya ulaşmak amacıyla Afşin, Pazarcık, Elbistan ve Göksun ilçelerinde görev yapan eczacılar da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek eczacılar; Kahramanmaraş Eczacı Odası'ndan temin edilen eczacı listesindeki sıralama numaraları esas alınarak ve ilçedeki eczacı sayıları ile orantılı olarak belirlenmiştir. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 8 Kasım 2012 tarih ve 19 sayılı protokol kapsamında etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine uyulmuş, katılımcılardan gönüllü onam formu alınmıştır.

Anketin İçeriği

Çalışmamızda literatürdeki sorulardan oluşturulan "Farmakovijilans Değerlendirme Anketi" kullanılmıştır. Anketteki ilk 5 soru eczacılara yönelik tanımlayıcı (yaş, cinsiyet, görev yılı, çalıştığı kurum, lisansüstü eğitim durumu) özellikte sorulardır. 6. soruda eczacının farmakovijilans hakkında bilgisi olup olmadığı sorulmuştur. 7. soruda bilgisi var ise tanımlaması istenmiştir. 8. ve 9. sorularda farmakovijilans konusunda eğitim alıp almadığı ve almış ise kimden aldığı sorulmuştur. 10-12. sorularda son bir yıl içinde advers etki şikayeti ile başvuran hasta olup olmadığı, oldu ise hangi ilacı kullandığı ve hastaların ne sıklıkta advers etki ile ilgili başvurdukları sorulmuştur. 13-17. sorular advers etki bildirim formunun bilgisi, temin edilmesi ve doldurulması ile ilgili sorulardan oluşmaktadır. 18-21. sorular ise advers etkinin bildirilmesi ile ilgili olarak tasarlanmıştır.

Anketin Uygulanması

Çalışmamızda yüz yüze anket yöntemi kullanılmıştır. Eczacılar Ocak-Haziran 2014 tarihleri arasında görev yerlerinde ziyaret edilerek anket ve çalışmanın amacı hakkında bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden eczacılara anket soruları sözlü olarak yöneltilmiş ve verdikleri cevaplar ankete kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 yazılım paketinden yararlanılmıştır. Kategorik ölçümler (cinsiyet ve eğitim durumu gibi) sayı ve yüzde olarak, süreklili ölçümler (yaş ve bilgi puanı gibi) ise ortalama ve standart sapma açısından özetlenmiştir. Ki-Kare testi istatistiği, kategorik ölçümleri karşılaştırmak için kullanılmıştır. İkili gruplar arasındaki süreklili ölçümleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi ve bilgi puanlarında olduğu gibi ikiden fazla grubu karşılaştırmak için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmaya 25'i hastanede 165'i serbest eczanede görev yapmakta olan toplam 190 eczacı katılmayı kabul etmiştir. Eczacıların %18,4'ü %20-29 yaş, %31,6'sı 30-39 yaş, %23,7'si 40-49 yaş, %13,7'si 50-59 yaş aralığında ve %12,6'sı 60 yaş ve üzeridir. Hastane eczacılarının %36'sı erkek, %64'ü kadın, serbest eczanede çalışanların %59,4'ü erkek, %40,6'sı kadındır. Katılımcılara meslek deneyimleri sorulduğunda; %15,3'ü 0-4 yıl, %17,9'u 5-9 yıl, %15,3'ü 10-14 yıl, %51,5'i ise 15 yıl ve daha fazla süredir eczacı olarak çalışmakta olduklarını belirtmişlerdir. Hastanede çalışanların %32'si, serbest eczanede çalışanları %7,3'ü lisansüstü eğitim aldığını ifade etmiştir. Eczacılar görev yerlerine göre sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırıldığında, hastanede görev yapan eczacıların serbest eczanede çalışanlara göre daha genç yaş gruplarında bulunduğu (p=0,001), kadın eczacı oranının daha fazla olduğu (p=0,028), lisansüstü eğitim alanlarının oranının daha yüksek olduğu (p=0,001), eczacı olarak çalışma sürelerinin ise serbest eczanede görev yapanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,001) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastane ve Serbest Eczanede Çalışan Eczacıların Sosyodemografik Özellikleri

	Hastane n (%)	Serbest Eczane n (%)	Toplam n (%)	Pearson Ki-kare P
Yaş				
20-29	12 (48)	23 (13,9)	35 (18,4)	0,001*
30-39	11 (44)	49 (29,7)	60 (31,6)	
40-49	2 (8)	43 (26,1)	45 (23,7)	
50-59	0 (0)	26 (15,8)	26 (13,7)	
60+	0 (0)	24 (14,5)	24 (12,6)	
Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Cinsiyet				
Erkek	9 (36)	98 (59,4)	107 (56,3)	0,028*
Kadın	16 (64)	67 (40,6)	83 (43,7)	
Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Meslek Deneyimi				
0-4 yıl	15 (60)	14 (8,5)	29 (15,3)	0,001*
5-9 yıl	9 (36)	25 (15,2)	34 (17,9)	
10-14 yıl	1 (4)	28 (17)	29 (15,3)	
15+ yıl	0 (0)	98 (59,3)	98 (51,5)	
Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Lisansüstü Eğitim				
Evet	8 (32)	12 (7,3)	20 (10,5)	0,001*
Hayır	17 (68)	153 (92,7)	170 (89,5)	
Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	

*p<0,05

Eczacılara “Farmakovijilans nedir, biliyor musunuz?” diye sorduğumuzda, eczacıların %42,1’i “evet” yanıtını vermiştir. Bu oran, serbest eczanelerde çalışan eczacılarda %34,5, hastane eczanelerinde çalışan eczacılarda ise %92’dir. Eczacılardan farmakovijilans tanımlamalarını istediğimizde; WHO’nun farmakovijilans tanımı esas alınır, tüm katılımcıların %20’si doğru olarak tanımlamıştır. Bu oran serbest eczanelerde çalışanlarda %15,8, hastanede çalışanlarda ise %48’dir. Hastanede çalışan eczacıların farmakovijilans konusunda bilgiye sahip olma ve farmakovijilans doğru tanımlama oranı serbest eczanede çalışanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 2).

Eczacılara son bir içinde herhangi bir AİR şikayeti ile kendilerine başvuran hasta olup olmadığı sorulduğunda, eczacıların %55,8’i başvuru olduğunu belirtmişlerdir. Başvuruların ne sıklıkta olduğu sorulduğunda; eczacıların %52,1’i yılda bir kez veya daha az, %8,9’u yılda birkaç kez, %15,8’i ayda 1 kez, %16,3’ü 15 günde 1 kez ve %6,9’u ise haftada bir kez veya daha fazla başvuru olduğunu belirtmiştir. Hastalardan son bir yıl içinde AİR şikayeti ile başvuru alma oranı ve bu başvuruların sıklığı açısından, hastane ve serbest eczanede çalışan eczacılar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Advers etki şikayetine neden olan ilaç grupları sorulduğunda; %40,8 oranıyla 1. sırada antibiyotiklerin geldiği, sırasıyla analjezik ilaçlar (%16), kardiyovasküler ilaçlar (%12,8), reçetesiz satılan ilaçların (vitaminler, beslenme solüsyonları, sigara bırakma desteği ürünler, oral kontraseptifler vb.) %6,4, antidepresanlar %5,6 ve %18,4 oranında ise diğer ilaç gruplarının (diyabet, astım, ülser, akne ilaçları vb.) hastaların advers etki şikayeti ile eczacılara başvurmalarına sebep olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1).

Çalışmaya katılan eczacılar arasında advers etki bildirim formu olduğunu bilenlerin oranı %60, bu formun nasıl/nereden alınacağını bilme oranı ise %37,4’tür.

Serbest eczacıların %55,2’si advers etki bildirim formu olduğunu, %30,3’ü ise bu formun nasıl/nereden alınacağını bildiğini ifade etmiştir. Hastane eczacılarının %92’si advers etki bildirim formu olduğunu, %84’ü ise bu formun nasıl/nereden alınacağını bildiğini belirtmişlerdir. Hastanede çalışan eczacılarda bu oran, serbest eczanede çalışan eczacılara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 3).

Ankete katılan eczacıların %55,8’i “Advers etkinin bir merkeze bildirilmesi gerektiğini biliyor musunuz?” sorusunu “evet” olarak yanıtlamıştır. Hastane eczacılarında bildirim yapılması gerektiğini bilme oranı %96 iken, serbest eczacılarda bilme oranı %49,7 olarak saptanmıştır. Hastane eczacılarının advers etki bildirim yapılması gerektiğini bilme oranı, serbest eczanede çalışan eczacılara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 3).

Advers etki bildirim yapılması gerektiğini bilen eczacılara yönelik “Advers etkiler hangi merkeze bildirilmelidir?” sorusuna; 106 eczacının %36,8’i Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu (TÜFAM)’a, %21,7’si Sağlık Bakanlığı’na, %7,5’i İl Sağlık Müdürlüğü’ne, %3,8’i Türk Eczacılar Birliği’ne ve %4,7’si ise diğer merkezlere bildirilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Çalışmaya katılanların meslek yaşamları boyunca advers etki bildirim formu doldurma oranının %8,4 olduğu saptanmıştır (hastane %48, serbest eczane %2,4; $p<0,001$). Bildirimi nasıl yaptıkları sorulduğunda, 16 eczacının %24,7’si e-mail, %15,8’i telefon, %5,8’i faks, %1,1’i ise mektup yoluyla bildirim yaptığını ifade etmiştir (Tablo 3).

AİR bildirim yapmayan eczacılara bildirim yapma nedenlerini sorulduğunda, %57’si ciddi bir advers etki olmaması, %14’ü gerekli olduğunu düşünmemesi, %8’i yeterli bilgiye sahip olmaması, %6’sı yeterli zamanın olmaması, %6’sı hastayı doktora yönlendirmeyi tercih etmesi ve %3’ü hastanın ilacını değiştirmesi nedeniyle bildirim yapmadığını ifade etmiştir (Şekil 2).

Tablo 2. Hastane ve Serbest Eczanede Çalışan Eczacıların Farmakovijilans Konusundaki Bilgileri

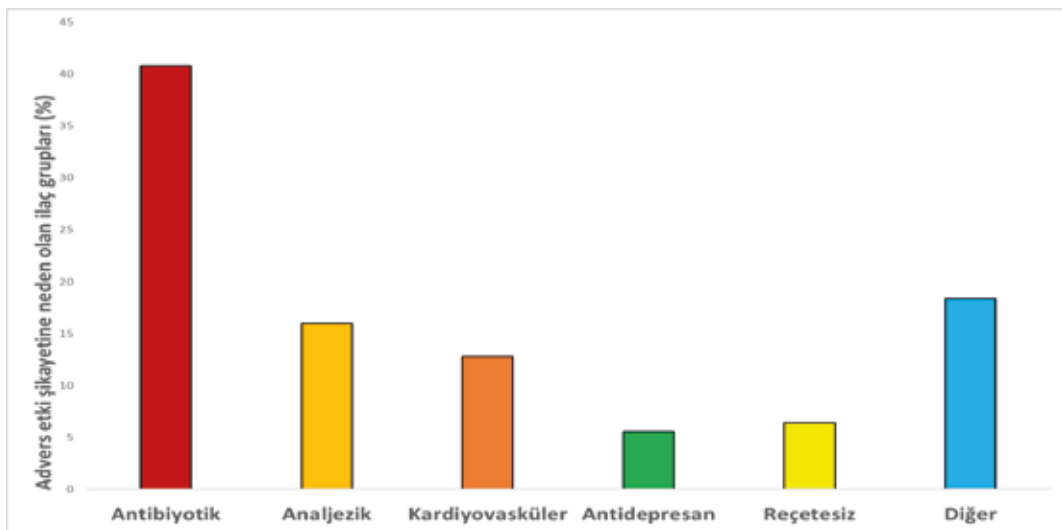
		Hastane n (%)	Serbest Eczane n (%)	Toplam n (%)	Pearson Ki-kare P
Farmakovijilans nedir, biliyor musunuz?	Evet	23 (92)	57 (34,5)	80 (42,1)	< 0,001*
	Hayır	2 (8)	108 (65,5)	110 (57,9)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Farmakovijilans tanımlar mısınız?	Doğru	12 (48)	26 (15,8)	38 (20)	< 0,001*
	Yanlış/boş	12 (52)	139 (84,2)	152 (80)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	

* $p<0,05$

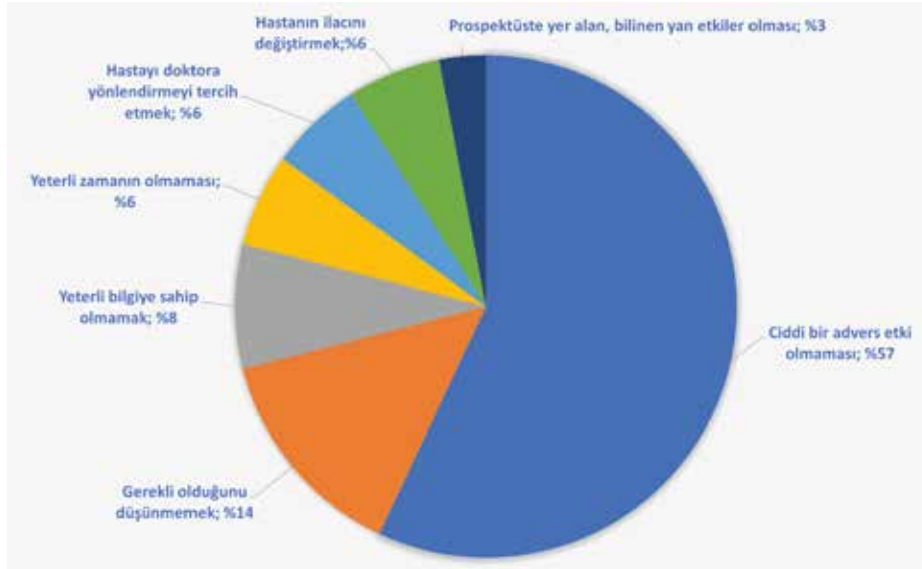
Tablo 3. Hastane ve Serbest Eczanede Çalışan Eczacıların Advers Etki Bildirimi Konusundaki Bilgi ve Tutumları

		Hastane n (%)	Serbest Eczane n (%)	Toplam n (%)	p
Son bir yıl içinde size advers/yan etki şikayeti ile başvuran hasta oldu mu?	Evet	14 (56)	95 (55,8)	106 (55,8)	> 0,05
	Hayır	11 (44)	73 (44,2)	84 (44,2)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Hastalar size ne sıklıkta advers/yan etki şikayeti ile başvurmaktadır?	Yılda 1/daha az	14 (56)	85 (51,5)	99 (52,1)	> 0,05
	Yılda birkaç kez	4 (16)	13 (7,9)	17 (8,9)	
	Ayda 1 kez	5 (20)	25 (15,1)	30 (15,8)	
	15 günde 1 kez	2 (8)	29 (17,6)	31 (16,3)	
	Haftada birden sık	0 (0)	13 (7,9)	13 (6,9)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Advers etki bildirim formu olduğunu biliyor musunuz?	Evet	23 (92)	91 (55,2)	114 (60)	< 0,001*
	Hayır	2 (8)	74 (44,8)	76 (40)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Advers etki bildirim formunun nasıl/nereden alınacağını biliyor musunuz?	Evet	21 (84)	50 (30,3)	71 (37,4)	< 0,001*
	Hayır	4 (16)	115 (69,7)	119 (62,6)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Advers etkinin bir merkeze bildirilmesi gerektiğini biliyor musunuz?	Evet	24 (96)	82 (49,7)	106 (55,8)	< 0,001*
	Hayır	1 (4)	83 (50,3)	84 (44,2)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Advers etkiler hangi merkeze bildirilmelidir?	TÜFAM	19 (79,2)	20 (24,4)	39 (36,8)	< 0,001*
	Sağlık Bakanlığı	2 (8,3)	21 (25,6)	23 (21,7)	
	İl Sağlık Müdürlüğü	1 (4,2)	7 (8,5)	8 (7,5)	
	Türk Eczacılar Birliği	0 (0)	4 (4,9)	4 (3,8)	
	Diğer	0 (0)	5 (6,1)	5 (4,7)	
	Cevaplamadı	2 (8,3)	25 (30,5)	27 (25,5)	
	Toplam	24 (100)	82 (100)	106 (100)	
Hiç advers etki bildirim formu doldurdunuz mu?	Evet	12 (48)	4 (2,4)	16 (8,4)	< 0,001*
	Hayır	13 (52)	161 (97,6)	174 (91,6)	
	Toplam	25 (100)	165 (100)	190 (100)	
Advers etki bildirimini hangi yolla yaptınız?	E-mail	13 (56,5)	34 (50,7)	47 (52,3)	< 0,001*
	Telefon	2 (8,7)	27 (40,3)	30 (33,3)	
	Faks	7 (30,4)	4 (6)	11 (12,2)	
	Mektup	0 (0)	2 (3)	2 (2,2)	
	Toplam	23 (100)	67 (100)	90 (100)	

TÜFAM: Türkiye Farmakovijilans Merkezi. *p<0,05



Şekil 1. Eczacılarla advers etki şikayeti ile başvuran hastaların kullandıkları ilaç grupları.



Şekil 2. Eczacıların advers etki bildirimini yapmamalarının nedenleri.

TARTIŞMA

Günümüzde ilaçlara bağlı ölüm oranlarının oldukça yüksek olması nedeniyle ilaç güvenliliği tıp alanında öncelikler arasında yer almaktadır. Bir meta analiz sonucuna göre, Amerika'da AİR en sık görülen ölüm nedenleri arasında 4-6. sıralarda yer almaktadır (17). Yapılan çalışmalarda, hastanelere yapılan başvuru nedenlerinin %6,5'ini AİR'lerin oluşturduğu ve hastanelerde yatan hastaların %10,9'unda AİR'lerin görüldüğü belirtilmiştir (18,19).

Toplumda advers etkilerin ortaya çıkma oranının yaklaşık %57 olduğu tahmin edilirken, sağlık çalışanları tarafından yapılan eksik bildirimler nedeniyle sıklıkla tespit edilemediği bildirilmiştir (17,20). AİR'lerin eksik raporlanması nedeniyle, birçok ciddi ve ölümcül reaksiyon incelenmek ve değerlendirilmek üzere farmakovijilans kuruluşlarına ulaşmamaktadır (18,21).

Tüm sağlık çalışanları, advers etkilerin tespit edilmesi ve raporlanması yoluyla ilaçların riskleri ve faydaları arasındaki dengenin kurulmasında özgün rollere sahiptirler. Eczacı da, ilaçlar konusunda profesyonel olarak donanımlı olması ve çalışma alanlarında hastaların ihtiyaçlarını ve ilaçlarla ilgili sorunlarını kolaylıkla öğrenebilmesi nedeniyle advers etkilerin bildirilmesinde önemli rol oynamaktadır (3).

Birçok ülkede advers etki bildiriminde eczacıların rol ve tutumları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (13,22-24). Grootheest ve arkadaşlarının uluslararası ölçekte eczacıların advers etki bildirimindeki rollerini inceleyen araştırmalarında, Amerika'daki bildirimlerin %18'ini eczacıların yaptıkları belirtilmiştir (25). Bu çalışmada ek olarak, eczacılar tarafından yapılan AİR

raporlama oranlarının İspanya, Kanada, Hollanda ve Avustralya'da sırasıyla %24,5; %28,4; %29,3 ve %30 olduğu bildirilmiştir (25).

Türkiye'de ise 2005 ve 2013 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre bu oran (tüm yılların ortalamasına göre) %9,1'dir (26). Ülkemizde Toklu ve Uysal tarafından yapılan bir diğer kesitsel çalışmaya göre, İstanbul'un Kadıköy bölgesinde görev yapan eczacıların %89'unun AİR bildirimini yapmaları gerektiğini düşündüğü; ancak sadece %7'sinin raporlama yaptığı bildirilmiştir (14). Çalışmamızda, Kahramanmaraş'ta görev yapan eczacıların farmakovijilans ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırma kapsamında ziyaret edilen eczacıların %95'i (n=190) çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Su ve arkadaşlarının hastane eczacıları üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada, ankete katılma oranının %85,4 olduğu belirtilmiştir (27). Elkalmi ve arkadaşlarının serbest eczacılar üzerinde yaptıkları çalışmada ise eczacıların %24,7 oranında ankete katıldıkları rapor edilmiştir (28). Çalışmamız yapılan diğer benzer araştırmalarla kıyaslandığında ankete katılımın oldukça yüksek oranda olduğu görülmektedir (8,14). Çalışmamıza katılımın yüksek olmasının yüz-yüze anket yönteminin seçilmesine bağlı olduğu yapılan diğer çalışmalarla desteklenmektedir (14,27).

Araştırmamız sonucunda, Kahramanmaraş'ta görev yapan eczacıların %42,1'i farmakovijilansı bildiklerini ifade ederken, farmakovijilansı doğru tanımlayanların oranı %20 olarak tespit edilmiştir. Toklu ve Uysal'ın İstanbul'un Kadıköy ilçesinde serbest eczanelerde görev yapan eczacılar üzerinde yaptıkları çalışmada, farmakovijilansı doğru tanımlayan eczacıların oranının %17,2

olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca, Suyagh ve ark.'nın çalışmalarına benzer olarak, bizim çalışmamızda da hastanede çalışan eczacıların farmakovijilans konusundaki bilgilerinin serbest eczanelerde çalışan eczacılara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (29).

Çalışmamızda eczacıların görev sürelerinin artışına bağlı olarak farmakovijilans doğru tanımlama oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. Oreagba ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 1-5 yıldır görev yapan eczacıların %32 oranında, 6-10 yıldır görev yapanların %57 oranında, 10 yıl ve daha fazla süredir görev yapanların ise %100 oranında farmakovijilans konusunda bilgi sahibi oldukları bildirilmiştir (30).

Eczacıların yaş ve görev sürelerine göre farmakovijilans konusundaki bilgilerinin orantılı olarak azalması değerlendirildiğinde, bu duruma Türkiye'de farmakovijilans sisteminin 2005 yılında TÜFAM'ın faaliyete geçmesiyle başlamış olmasının ve farmakovijilans konusunun eczacılık lisans ve yüksek lisans eğitim programlarına bu süreçte dahil edilmesinin etkisi olduğu düşünülebilir.

Ankete katılanlar içerisinde lisansüstü eğitimi alanların oranı %10,5 olarak belirlenmiştir. Lisansüstü eğitim alanların farmakovijilans konusundaki bilgilerinin eğitim almayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Benzer bir çalışmada, lisansüstü eğitim alan eczacıların oranının %11 olduğu ve eğitim almayanlara göre farmakovijilans konusundaki bilgilerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (14).

Çalışmamızda, Kahramanmaraş'ta hastaların son bir yıl içerisinde AİR şikayeti ile eczacılara başvurma oranının %55,8 olduğu tespit edilmiştir. Benzer bir çalışmada eczacılara başvuru oranı %70 olarak bildirilmiştir (28). Ankete katılan eczacıların %47,9'u yılda bir veya daha fazla sayıda advers etki şikayeti ile başvuru aldıklarını belirtmiştir. Toklu ve Uysal'ın araştırma sonuçları da eczacılara yapılan başvuru sıklıkları açısından çalışmamıza benzerlik göstermektedir (14).

Araştırmaya katılan eczacıların cevapları değerlendirildiğinde, en çok advers etki şikayetine neden olan ilaç grupları arasında; antibiyotikler (%40,8), analjezikler (%16) ve kardiyovasküler ilaçların (%12,8) bulunduğu belirlenmiştir. Alan ve arkadaşlarının çalışmasında ise, advers etki şikayetine en çok neden olan ilaç gruplarının antibiyotikler (%38,6) ve analjezikler (%8,8) olduğu belirtilmiştir (31). Ayrıca benzer bir çalışmada, antibiyotiklerin (%27,5), analjeziklerin (%13,7) ve antihipertansiflerin (%6,2) en çok advers etkiye neden olan ilaç grupları oldukları rapor edilmiştir (32).

Çalışmamızda, Kahramanmaraş'ta görev yapan eczacıların %60'ının advers etki bildirim formu olduğunu bildiği tespit edilmiştir. Bu formun nasıl/nereden

alınacağını bilenlerin oranının ise %37,4 olduğu saptanmıştır. Prakasam ve arkadaşlarının serbest eczacılar üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada, eczacıların %32,9'unun advers etki bildirim formunun nasıl/nereden alınacağını bildiği belirtilmiştir (33). Diğer bir çalışmada ise bu oran %12,4 olarak bildirilmiştir (14).

Araştırmaya katılan eczacılar içerisinde meslek yaşamları boyunca advers etki bildirim yapanların oranı %8,4 olarak tespit edilmiştir. Su ve arkadaşlarının hastane eczacılarında yaptıkları çalışmada, advers etki bildirim yapanların oranı %14,6 olarak belirtilmiştir (27). Serbest eczacılar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada ise, eczacıların %11,8 oranında advers etki bildirim yaptıkları rapor edilmiştir (33). Yapılan diğer çalışmalarda da advers etki bildirim oranları oldukça düşük oranlarda olduğu gösterilmiştir (14,28,29,32).

Anketi cevaplayanların %55,8'i advers etkilerin bir merkeze bildirilmesi gerektiğini bildiğini ifade etmiştir. Toklu ve Uysal'ın çalışmalarında bu oran %89 olarak belirlenmiştir (14). Vural ve ark. (2014) çalışmalarında ise, hemşirelerin %70,2'sinin AİR bildirim oranını bildiği belirtilmiştir (34).

Advers etki bildirim yapılması gerektiğini bilen eczacılara yönelik "advers etkiler hangi merkeze bildirilmelidir?" sorusuna; 106 eczacının %36,8'i TÜFAM'a, %21,7'si Sağlık Bakanlığı'na, %7,5'i İl Sağlık Müdürlüğü'ne, %3,8'i Türk Eczacılar Birliği'ne ve %4,7'si ise diğer merkezlere bildirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Benzer bir çalışmada, advers etki bildirim yapılması gerektiğini bilen eczacılara nereye bildirim yaptıkları sorulduğunda; %75,5'inin ilaç firmasına, %6,7'sinin TÜFAM'a, %6,7'sinin eczacı odasına, %6,7'sinin reçeteyi yazan doktora bildirdiklerini belirttikleri kaydedilmiştir (14).

Çalışmamızda advers etki bildiriminde eczacılar tarafından en yaygın olarak e-posta yolunun tercih edildiği (%52,3) belirlenmiştir. Ayrıca telefon (%33,3), faks (%12,2) ve mektup (%2,2) yoluyla da bildirim yapıldığı ifade edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise, eczacıların en çok e-posta (%56,1) ve mektup (%17,1) aracılığıyla bildirim yaptıkları belirtilmiştir (33).

Araştırmamız sonucunda eczacıların görev yapma sürelerine göre advers etki bildirme oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Benzer bir çalışmada ise, eczacıların görev yapma sürelerinin artışına bağlı olarak advers etki bildirim oranlarının azaldığı belirtilmiştir (35). Diğer bazı çalışmalarda ise, görev süresi ile bildirim doğru orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir (36,37).

Eczacılara advers etki bildirim yapmama nedenleri sorulduğunda, bildirim yapmayanların çoğu (%57) diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi ciddi bir

advers etkiyle karşılaşmadığı için bildirim yapmadığını ifade etmiştir (36). Belirtilen diğer nedenler arasında; yeterli bilgiye sahip olmamak, gerekli olduğunu düşünmemek, yeterli zamanın olmaması, hastayı doktora yönlendirmeyi tercih etmek, hastanın ilacını değiştirmek, prospektüste yer alan/bilinen yan etkiler olması yer almaktadır. Yapılan diğer araştırmalarda, advers etki bildirimlerindeki eksikliğin tespit edilen yaygın sebepleri arasında; zamanın kısıtlı olması, öncelik sıralamalarının farklı olması, advers etkinin tespitinde emin olamamak, bildirim formlarına ulaşmada zorlanmak, bildirim yapılmasının gerekliliğini ve bildirim sisteminin amacını tam olarak anlayamamak gösterilmiştir (8,14). Ayrıca diğer çalışmalarda, advers etki bildirimlerinin eksik yapılması; bilgi eksikliği, yasal çekişmeler, kayıtsızlık ve güvensizlik ile ilişkili bulunmuştur (13,23,38).

Çalışmamızda, serbest eczacılar içerisinde advers etki bildirimini yapanların oranı %2,4 iken, hastane eczacılarında bu oranın %48 olduğu tespit edilmiştir. Herdeiro ve ark.'nın araştırmasında da, hastane eczacılarının farmakovijilans ve klinik farmasi alanlarında daha donanımlı olmalarına bağlı olarak, serbest eczanelerde çalışan eczacılara göre yirmi kat daha fazla advers etki bildirimini yaptıkları bildirilmiştir (24). Diğer çalışmalarda da benzer olarak, hastane eczacılarının serbest eczacılara göre daha çok advers etki bildirimini yaptıkları sonucuna ulaşılmıştır (18,35). Bildirim oranları arasındaki farklar değerlendirildiğinde; hastane eczacılarının farmakovijilans ve klinik farmasi konularında bilgilerinin daha yüksek düzeyde olması ve aynı zamanda görev yerlerine bağlı olarak daha çok ciddi advers etki gözlemlene ihtimallerinin olması, hastaların tedavi kayıtlarına daha kolay ulaşabilmeleri ve doktorlarla daha sık iletişim halinde olmaları gibi faktörlerin etkili olduğu belirtilmiştir (24).

Yapılan çalışmalarda, hastanelerde çalışan eczacıların advers etki bildirimlerini geliştirmek için hastane politikalarının değiştirilmesi, kliniklerle daha etkili iletişim kurulması, eğitimin artırılması, sistemin basitleştirilmesi, advers etki bildirimini için özel zaman tahsis edilmesi gibi öneriler sunulmuştur (37).

Çalışmamızda farmakovijilans konusunda eğitim alanların oranı %17,9 olarak tespit edilmiştir. Ankete katılanların advers etki bildirimini yapma oranı farmakovijilans eğitimi almayanlarda %6,4 iken, eğitim alanlarda %17,6 olarak saptanmıştır. Kopciuch ve ark.'nın çalışmalarında eczacıların farmakovijilans konusunda eğitim alma oranının %16 olduğu bildirilmiştir (12). Khalili ve ark.'nın çalışmalarında ise, eczacıların advers etki bildirimini yapma oranı %8,5 iken, düzenlenen eğitim programı sonrasında bildirim yapma oranının

%22'ye yükseldiği belirtilmiştir (39). Diğer çalışmalarda da advers etki bildirimini ile ilgili eğitim alan eczacılar ve diğer sağlık çalışanlarının, eğitim almayanlara göre daha çok bildirim yaptıkları ortaya konulmuştur (27,38).

Ankete katılanlar içerisinde farmakovijilans konusunda eğitim alanların çoğu (%58,8) bu eğitimi lisans eğitimi döneminde aldığını ifade etmiştir. Türkiye'de farmakovijilans çalışmalarının 2005'te başladığı ve farmakovijilans konusunun lisans eğitimine bu süreçte dahil edildiği düşünüldüğünde, daha önceki yıllarda mezun olan eczacıların da farmakovijilans konusunda bilinçlendirilmesine yönelik mezuniyet sonrası eğitim programlarının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir araştırmada, eczacıların %82'sinin farmakovijilans uygulamalarıyla ilgili düzenlenecek mezuniyet sonrası eğitim programlarına katılmaya istekli olduğu belirtilmiştir (14).

Çalışmamız sonucunda elde edilen verilere göre; Kahramanmaraş'ta görev yapan eczacıların büyük bir kısmının (%80) farmakovijilans konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı ve advers etki bildirimini düşük seviyede (%8,4) olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılan eczacıların yaş ve görev sürelerinin artışına bağlı olarak farmakovijilans konusundaki bilgilerinin orantılı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Ülkemizde TÜFAM'ın 2005 yılında kurulmasıyla farmakovijilans sisteminin faaliyete geçmiş olması ve eczacılık lisans ve yüksek lisans eğitim programlarına farmakovijilans konusunun bu süreçte dahil edilmeye başlaması nedeniyle daha genç ve yeni mezun olan eczacıların bu konuda daha bilgili oldukları sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmaya katılan eczacıların advers etki bildirimini yapmama nedenleri arasında; yeterli bilgiye sahip olmamak, gerekli olduğunu düşünmemek, yeterli zamanın olmaması gibi faktörler belirlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi, advers etki bildirimini konusunda düzenli eğitim programları ile gerekli bilinçlenmenin oluşması ile birlikte, bildirim yapılmasının önündeki engellerin ortadan kalkması ve advers etki bildirimini yeterli düzeye ulaşması mümkün olacaktır (4,40).

Farmakovijilans konusunda farkındalığın artırılması ve advers etki bildirimini yaygınlaştırılması, güvenli ilaç kullanımını temin etmekle birlikte yeni geliştirilen tedavi yöntemleriyle ortaya çıkabilecek spesifik advers etkilerin belirlenmesini de sağlayacaktır.

Sonuç olarak; farmakovijilans konusunda üstlendikleri rol ülkeden ülkeye değişmekle birlikte eczacılar, yetki alanları fark etmeksizin, eşit ve önemli düzeyde sorumluluk taşımaktadırlar. Bu nedenle, eczacıların

sundukları sağlık hizmetlerini güvenli ilaç kullanımı açısından geliştirmeleri ve advers etki bildirimindeki çok önemli rollerini fark etmeleri gerekmektedir. Ülkemizde ve dünyada eczacılık lisans ve lisansüstü eğitim programlarında farmakovijilans konusuna gereken önemin verilmesi ve mezuniyet sonrası eğitim programlarının düzenlenmesi bu açıdan büyük önem taşımaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 8 Kasım 2012 tarih ve 19 sayılı protokol kapsamında etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine uyulmuş, katılımcılardan gönüllü onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Çalışma bir kurum ve kuruluş tarafından finanse edilmemiştir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Konsept (ADD, YK), Tasarım (ADD, YK), Veri Toplama ve/veya İşleme (ADD), Analiz ve/veya Yorumlama (ADD, YK), Yazma – İnceleme ve Revizyon (ADD, YK).

KAYNAKLAR

- Ofori-Asenso R. A closer look at the World Health Organization's prescribing indicators. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(1):51-54.
- Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating risks and deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-38.
- Ülker ÖC, Esen B. Farmakovijilans sistemi ve eczacının rolü: Sistematik derleme. *J Lit Pharm Sci*. 2021;10(2):211-22.
- Khan Z, Karataş Y, Rahman H. Adverse drug reactions reporting in Turkey and barriers: An urgent need for pharmacovigilance education. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620922483.
- Kaya D, Sürmelioglu N, Karataş Y. Farmakovijilansın dünü, bugünü ve yarını [Past, present and future of pharmacovigilance]. *Archives Medical Review Journal*. 2016;25(1): 129-39.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205.
- Adenuga BA, Kibuule D, Bamitale KDS, Rennie TW. Effective integration of pharmacovigilance systems at public health facilities in resource-limited settings: A qualitative study. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(8):1111-6.
- Hughes ML, Weiss M. Adverse drug reaction reporting by community pharmacists-the barriers and facilitators. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12):1552-9.
- Ergün Y. Farmakovijilans: Türk mevzuatı açısından bir değerlendirme [Pharmacovigilance: An evaluation with regard to Turkish regulations]. *KSU Medical Journal*. 2019;14(3):155-61.
- Toklu HZ, Mensah E. Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? *Online J public health Inform*. 2016;8(2):e193.
- De Meestere D, Saevels J. Belgian community pharmacists' pharmacovigilance perspective and practice. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(12):1446-52.
- Kopciuch D, Zaprutko T, Paczkowska A, Ratajczak P, Zielińska-Tomczak Ł, Kus K, et al. Safety of medicines-pharmacists' knowledge, practice, and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12):1543-51.
- Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: Pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract*. 2017;6:91-98.
- Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. *Pharm World Sci*. 2008;30(5):556-62.
- Aşkın GC. İstanbul'un belirli ilçelerindeki eczane eczacılarının ilaç güvenliğindeki yeni yapılanma hakkındaki bilgileri ve farmakovijilansa olan yaklaşımlarının değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji ABD; 2012. Erişim tarihi: 8.08.2023.
- Emerce E. Seçilmiş üç eczacılık fakültesinin 3. 4. ve 5. sınıf öğrencilerinin farmakovijilans konusundaki farkındalık durumu bilgi ve görüşlerinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Epidemiyoloji Programı; 2019. Erişim tarihi: 8.08.2023.
- Adepu R. Adverse drug reaction monitoring and reporting by community pharmacists: A Review. *World J. Pharm. Res*. 2014;3(8):1223-1233.
- Liu J, Zhou Z, Yang S, Feng B, Zhao J, Liu H, et al. Factors that affect adverse drug reaction reporting among hospital pharmacists in western China. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:457-464.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
- Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic factors and pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13302.
- Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178-184.
- Lučić MM, Milošević NP, Martić NB, Paut Kusturica MM, Jovančević VM, Ubavić MB, et al. The role of a pharmacist in pharmacovigilance system. *Hosp. Pharm*. 2018;5(3):715-27.
- Andrade PHS, Almeida ACB, Dos Santos AKS, Lobo IMF, Silva FA, Silva WB. Challenges to the consolidation of pharmacovigilance practices in Brazil: Limitations of the hospital pharmacist. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620933748.
- Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal- Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting: A case control study in Portugal. *Drug Saf*. 2006;29(4):331-40.
- Groothesteet VK, Olsson S, Couper M. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(7):457-464.
- Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydinkarahaliloglu ND. Adverse drug reaction reporting pattern in Turkey: Analysis of the national database in the context of the first pharmacovigilance legislation. *Drugs Real World Outcomes*. 2016;3(1):33-43.
- Su C, Ji H, Su Y. Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in northern China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:217-222.
- Elkalmi RM, Hassali MA, Ibrahim MI, Jamshed SQ, Al-Lela OQ. Community pharmacists' attitudes, perceptions, and barriers toward adverse drug reaction reporting in Malaysia: A quantitative insight. *J Patient Saf*. 2014;10(2):81-87.
- Suyagh M, Farah D, Abu Farha R. Pharmacist's knowledge, practice and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Saudi Pharm J*. 2015;23(2):147-153.

30. Oreagba IA, Ogunleye OJ, Olayemi SO. The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(1):30-35.
31. Alan S, Ozturk M, Gokyildiz S, Avcibay B, Karatas Y. An evaluation of knowledge of pharmacovigilance among nurses and midwives in Turkey. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(6):616-618.
32. Mahmoud MA, Alswaida Y, Alshammari T, Khan TM, Alrashedy A, Hassali MA, et al. Community pharmacists' knowledge, behaviors and experiences about adverse drug reaction reporting in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2014;22(5):411-418.
33. Prakasam A, Nidamanuri A, Kumar S. Knowledge, perception and practice of pharmacovigilance among community pharmacists in south India. *Pharm Pract.* 2012;10(4):222-6.
34. Vural F, Ciftci S, Vural B. The knowledge, attitude and behaviours of nurses about pharmacovigilance, adverse drug reaction and adverse event reporting in a State Hospital. *North Clin Istanbul.* 2014;1(3):147-152.
35. Gavaza P, Brown CM, Lawson KA, Rascati KL, Wilson JP, Steinhart M. Influence of attitudes on pharmacists' intention to report serious adverse drug events to the Food and Drug Administration. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(1):143-152.
36. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Diaz S, Lasheras B. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug Saf.* 2007;30:1073-1082.
37. Sweis D, Wong IC. A survey on factors that could affect adverse drug reaction reporting according to hospital pharmacists in Great Britain. *Drug Saf.* 2000;23(2):165-172.
38. Güner MD, Ekmekci PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *J Drug Assess.* 2019;8(1):13-20.
39. Khalili H, Mohebbi N, Hendoiee N, Keshtkar AA, Khavidaiki SD. Improvement of knowledge, attitude and perception of healthcare workers about ADR, a pre- and postclinical pharmacists' interventional study. *BMJ Open.* 2012;2:e000367.
40. Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, Richir MC, Van Agtmael MA. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: Review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(10):1235-48.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2010-2020 Yılları Arasında Başvuran Kronik Hepatit B Tanısı ile Tedavi Alan Hastaların Tedavi Etkinliği ve Yan Etkileri Bakımından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Who Applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Hospital Between 2010-2020 and Received Treatment with a Diagnosis of Chronic Hepatitis B, in Terms of Treatment Efficacy and Side Effects

Kübra KOÇAK¹, Murat Taner GÜLŞEN², Mustafa NAMIDURU³

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık problemlerinden biridir. Çalışmamızda hastanemize 2010-2020 yılları arasında başvuran ve kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hastaların tedavi yanıtlarını virolojik, serolojik, biyokimyasal tedavi yanıtlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza kronik hepatit B tanısı ile takip edilen 412 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, karaciğer biyopsisinde fibrozis ve histolojik aktivite indeksi (HAI) sonuçları, uygulanan antiviral tedavi türü, tedavi öncesi ve tedavinin 6. 12. ve 24. aylarındaki laboratuvar sonuçları hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Bulgular: Toplam 412 hastanın 236'sı erkek (%57,28), 176'sını kadın (%42,72) olduğu tespit edildi ve hastaların yaş ortalaması 44,04±12,49 idi. Ortalama fibrozis skoru 2,68±0,93, ortalama HAI 5,09±2,16 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi 316 (%77,1) hastada HBeAg negatif, 94 (%22,9) hastada ise pozitif saptandı. HBeAg pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında HBV DNA, ALT, AST değerleri ve HAI skorları HBeAg pozitif hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. AFP ve INR değerleri ile fibrozis skorları arasında anlamlı bir fark yoktu. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve Entecavir (ETV) etkinlik ve yan etki bakımından karşılaştırıldığında; viral süpresyon, erken dönemde TDF grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. ALT normalizasyonu ise 6. ve 12. aylarda ETV grubunda anlamlı olarak daha fazla iken, 24. ayda her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastalar kreatinin değişimi konusunda karşılaştırıldığında ise 6. ayda her iki grup arasında bir fark saptanmazken, 12. ve 24. aylarda TDF grubunda ETV grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür (12. ve 24. aylar sırasıyla; p=0,001, p=0,001).

Sonuç: Sonuç olarak hızlı virolojik yanıt istenen hastalarda TDF tedavisi en etkin tedavi olarak dikkat çekmekteyken, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise mümkün olduğu kadar alternatif tedavilerin tercih edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ALT, Entecavir, HBeAg, Kronik Hepatit B, Tedavi, Tenofovir Disoproksil Fumarat

Abstract

Objective: Chronic hepatitis B infection is one of the important health problems in our country as well as all over the world. In our retrospective study, we aimed to investigate the treatment responses of patients who applied to our hospital between 2010-2020 and received treatment for chronic hepatitis B infection in terms of virological, serological, biochemical.

Material and Methods: Our study included 412 patients who were followed up with the diagnosis of chronic hepatitis B. Gender, age, biopsy results, type of antiviral treatment administered, laboratory results before treatment and at the 6th, 12th and 24th months of treatment were recorded via the hospital automation system.

Results: Total of the 412 patients, 236 (57.28%) were male, 176 (42.72%) were female, and the mean age of the patients was 44.04±12.49. The mean fibrosis score of the patients was 2.68±0.93, and the mean histological activity index (HAI) was 5.09±2.16. It was found that 316 (77.1%) patients were negative for HBeAg and 94 (22.9%) patients were positive before treatment. Viral suppression was significantly greater in the early tenofovir disoproxil fumarate (TDF) group. In addition, the creatinine levels of the patients who received tenofovir treatment were found to be significantly higher at the 12th and 24th months compared to the Entecavir (ETV) group. When the patients were compared regarding creatinine change, no difference was detected between the two groups at the 6th month, while a significant increase was observed in the TDF group compared to the ETV group at the 12th and 24th months (12th and 24th months, respectively; p=0.001, p=0.001).

Conclusion: As a result, while TDF treatment is the most effective treatment in patients with rapid virology response, alternative treatments should be preferred as much as possible in patients with impaired renal function.

Keywords: ALT, Chronic Hepatitis B, Entecavir, HBeAg, Tenofovir Disoproxil Fumarate, Treatment

Yazışma Adresi: Kübra KOÇAK, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Telefon: +90 543 331 67 51 **e-mail:** kubrakocak01@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3336-9392, 0000-0002-8531-9402, 0000-0001-9890-7142

Geliş tarihi: 19.12.2023

Kabul tarihi: 24.02.2024

DOI: 10.17517/kstufd.1354210

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine ait küçük, zarflı bir DNA virüsüdür ve hepatotropiktir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonları ülkelerin aşılama politikalarına ve yoğun yaşanan göçlere bağlı olarak epidemiyolojik değişiklikler göstermekle birlikte, dünya genelinde hala önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1). Genel toplumda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği prevalansı %2 ile %20 arasındadır. HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süre devam etmesi sonucu kronik hepatit gelişmektedir (2). KHB tanılı hastalarda serum HBV DNA düzeyinin hastalığın progresyonunda başlıca etken olduğu düşünülmektedir (3). Pegil interferon alfa (PegINF- α) ve oral nükleoz(t)id analogları (NA), KHB tedavisi için onaylı tedaviler olarak kullanılmaktadır (4). Günümüzde KHB enfeksiyonu tedavisinde kullanılan oral NA; lamivudin (LAM), adefovir (ADV), entekavir (ETV), telbivudin (TBV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) dir. NA tedavileri HBV DNA replikasyonunu saptanamayacak düzeylere kadar baskılamasına rağmen, hepatositte HBV nin transkripsiyonunda şablon görevi gören "Covalently Closed Circular DNA" kovalent kapanmış sirküler DNA (cccDNA)'dan dolayı tedavi kesilse de sıklıkla nüklele karşılaşılmaktadır (3).

KHB tedavisinin başlıca amacı viral süpresyon, karaciğer inflamasyonunun fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinomaya ilerlemesini durdurma. Bu nedenle yüksek direnç bariyeri özelliğine sahip olan TDF ve ETV tedavileri günümüzde en sık kullanılan ajanlar içerisinde yer alır. Fakat bu ajanların yüksek direnç bariyerlerinin yanında böbrek ve kemik üzerindeki yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır (5).

Bu çalışmamızda KHB enfeksiyonu tedavisi alan hastalarla, tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serolojik, virolojik, biyokimyasal yanıtları ve tedavi sonrası gelişen yan etkileri incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi ve Çalışma Dizayını

Bu çalışmada Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerinde KHB tanısı ile takip edilen ve KHB tedavisi alan 4559 hasta retrospektif olarak incelendi. Daha önce KHB tedavisi almamış (naiv) ve en az 24 ay süreli tedavisini düzenli almış ve tedavinin 6. 12. ve 24. ayında düzenli kontrollerine gelmiş, 18-75 yaş aralığında olan, karaciğer biyopsisi yapılmış 412 hasta saptanarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların KHB

tanısı; HBV serolojisi ve karaciğer histopatoloji bulgularına göre konuldu. Hastaların cinsiyet, yaş, karaciğer biyopsisinde fibrozis ve HAİ sonuçları, uygulanan antiviral tedavi türü, tedavi öncesi ve tedavinin 6. 12. ve 24. aylarındaki AST, ALT, trombosit, INR, kreatinin, üre, AFP ve HBV-DNA düzeyleri, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe durumları hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Hastalar şu kriterler varlığında ise çalışma dışı bırakıldı; 24 aydan daha kısa süre tedavi almış olmak, düzenli kontrollere gelmemiş olmak, anti-TNF, sitotoksik kemoterapi, steroid gibi immün sistemi baskılayan tedavi kullanımına bağlı HBV enfeksiyonunun reaktivasyonunu önlemek için KHB tedavisi alıyor olmak, karaciğer sirozu, INR yüksekliği ve trombosit düşüklüğü nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmamış olması, daha önce tedavi almış olmak, tanı anında hepatoselüler karsinom (HSK) tanısının olması, HIV ve HCV koenfeksiyonu varlığı, tanı anında gebeliğin olması.

İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, 1.çeyreklik (Q1) ve 3. Çeyreklikler (Q3) ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Biyokimyasal ölçümlerin normal dağılım testi Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve değişkenlerin normal dağılıma uymadığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu değişkenlerin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Ayrıca farklı zamanlarda elde edilen kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise McNemar testi ile test edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $P<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 01.03.2023 tarihli 2021/186 numaralı etik kurul onayı alınmış ve çalışma 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların Tedavi Öncesi Değerlendirilmesi

Çalışmaya, bir üniversite hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerinde 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında KHB tanısı konulmuş, karaciğer biyopsisi yapılmış, daha önce herhangi bir tedavi almamış, 24 ay boyunca kontrollerine düzenli gelmiş ve tedaviyi düzenli kullanmış 412 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik verileri incelendiğinde; 236 (%57,28) hastanın erkek, 176 (%42,72) hastanın kadın olduğu tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 44,04±12,49 yıldır, en küçük hasta yaşı 18, en büyük hasta yaşı 75'tir. İncelenen hastaların 411'i Türkiye Cumhuriyeti, biri Suriye vatandaşıdır.

İrdelenen hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde; TDF alan 178 (%43,2), ETV tedavisi alan 200 (%48,54), LAM tedavisi alan 18 (%4,37), PegINF- α tedavisi alan 13 (%3,16), TBV alan 3 (%0,73) hasta vardı. Tedavi öncesinde HBeAg pozitif olan hastaların ortalama HBV-DNA düzeyi 82.000.000 (522.000-170.000.000) (IU/ml) iken HBeAg negatif olan hastaların ortalama HBV-DNA düzeyi 46.000 (8.675-579.000) (IU/ml) olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında HBeAg pozitif hastalarda HBV-DNA düzeyi HBeAg negatif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,001$). Aynı iki grupta biyokimyasal parametreler incelendiğinde HBeAg pozitif grupta ALT ve AST ortalama değerleri sırasıyla 62 (35-118) (U/L) ve 41 (27-71) (U/L) iken, HBeAg negatif grupta ise sırasıyla 38 (22-73) (U/L) ve 30 (21-52) (U/L) olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ALT ve AST değerleri HBeAg pozitif grupta negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,001$, $p=0,001$). Her iki grupta AFP ve INR başlangıç değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (**Tablo 1**).

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde ortalama HAI ve fibrozis skorları, tedavi öncesi HBeAg pozitif hastalarda sırasıyla 6±2 ve 3±1 olarak bulunurken, HBeAg negatif hastalarda ise 5±2 ve 3±1 olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında HBeAg pozitif hastalarda HAI anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0,01$), fibrozis skorlamasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,83$) (**Tablo 1**).

Hastaların Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi

Tedavi seçenekleri içerisinde en fazla hasta sayısına sahip 2 grup olan TDF ve ETV grubundaki hastalar karşılaştırıldığında HBV DNA düzeyleri 6. ve 12. aylarda TDF grubunda ETV grubuna göre daha anlamlı olarak daha fazla gerilemiştir (Sırasıyla; $p=0,027$, $p=0,001$). 24. ay sonuçları değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,126$).

TDF ve ETV grubu ALT düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında ETV grubunda TDF grubuna göre 6. ve 12. aylarda anlamlı olarak daha fazla gerileme görülürken, 24. ayda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (Sırasıyla, $p=0,025$, $p=0,006$, $p=0,083$). AST düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında ise 6. 12. ve 24. aylarda ETV grubunda TDF grubuna göre anlamlı bir gerileme izlendi (Sırasıyla; $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,003$).

Tablo 1. Tedavi öncesi HBeAg pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılması

	HBeAg (+) n (%):94 (%22,9)	HBeAg (-) n (%):316 (%77,1)	P
HBV DNA (IU/ml) Median (IQR)	82.000.000 (522.000-170.000.000)	46.000 (8.675-579.000)	0,001*
Yaş Ort±SS	40±12	45±14	0,001*
ALT (U/L) Median (IQR)	62 (35-118)	38 (22-73)	0,001*
AST (U/L) Median (IQR)	41 (27-71)	30 (21-52)	0,001*
AFP (IU/mL) Median (IQR)	2,74 (1,85-3,64)	2,92 (1,96-4,00)	0,27
INR Ort±SS	1,05±0,08	1,05±0,08	0,24
HAI Ort±SS	6±2	5±2	0,013*
Fibrozis Ort±SS	3±1	3±1	0,83

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, IQR: inter quartile range, HAI: histolojik aktivite indeksi

TDF ve ETV alan hastalar kreatinin değişimi konusunda karşılaştırıldığında ise 6. ayda her iki grup arasında bir fark saptanmazken, 12. ve 24. aylarda TDF grubunda ETV grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür (12. ve 24. aylar sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$).

TDF ve ETV alan hastalar INR ve AFP değerlerindeki değişim açısından karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında her üç dönemde de anlamlı bir fark saptanmadı. TDF ve ETV alan hastaların virolojik ve biyokimyasal değerler arasındaki değişim **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu, asemptomatik taşıyıcılıktan siroz, hepatik dekompanseasyon ve HSK gelişimine kadar olan çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinin amacı uzun dönemde ortaya çıkabilecek olan komplikasyonların önüne geçmektir (6). Güncel tedaviler değerlendirildiğinde; günümüzde ETV ve TDF ilk seçenek tedaviler arasında yer almaktadır. Güncel rehberler doğrultusunda mevcut tedavilerin seçilmesinin en önemli sebebi olarak yüksek direnç bariyeri ve güçlü viral süpresyon sağlaması olarak görülmektedir (7). Çalışmamıza dahil edilen hastalar incelendiğinde de en çok tercih edilen tedavilerin ETV ve TDF olduğu görüldü [sırasıyla; $n:200$ (%48,5) ve $n:178$ (%43,2)].

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBeAg'nin pozitif saptanması viral replikasyonun sürdüğünü ve bulaştırıcılığın fazla olduğunu gösterir. HBeAg pozitifliğinin uzun süre devamı halinde karaciğer hastalığının

daha ağır seyredebileceğini öngörmektedir (8). HBeAg pozitif ve negatif hastaların karşılaştırıldığı Fouad ve ark. (9)'larının yaptığı bir çalışmada ise kronik HBV enfeksiyonu olan 121 hasta, biyokimyasal ve virolojik tetkikler bakımından değerlendirilmiş. HBeAg pozitif hastaların HBeAg negatif hastalara göre anlamlı olarak daha genç oldukları ve ALT ve HBV DNA düzeylerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da HBeAg pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak HBV DNA ve ALT düzeyleri pozitif olan grupta daha yüksek bulunurken, yine HBeAg pozitif olan gruptaki hastaların diğer gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha genç olduğu tespit edildi. Bu sonuç HBeAg pozitif hastalarda yüksek viral replikasyon olmasına bağlı olarak karaciğerdeki nekroinflamasyonun artışı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Kronik HBV ile infekte hastalarda değerlendirilen ALT, virüs ile enfekte hepatositlere karşı gelişen konak cevabını yansıtan bir biyobelirteçtir. ALT normalizasyonu genellikle virolojik cevabın ardından gerçekleşir ve karaciğer hasarının göstergesidir (10). ETV ve TDF arasındaki etki ve güvenirliliğin irdelendiği bir meta-analizde 3. ay takiplerinde TDF kullanan hastalarda ALT normalizasyonu ETV grubuna göre anlamlı olarak daha fazla iken, 6. ay takiplerinde bu durum ETV grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmış. 12 ve 24. ay takiplerinde ise her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış (11).

Tedaviler arasındaki biyokimyasal yanıtlar değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda literatürün aksine 6. ve 12. aylarda ALT normalizasyonu ETV grubunda

Tablo 2. TDF ve entekavir alan hastaların virolojik ve biyokimyasal değerler arasındaki değişim

		TDF (n:178)	ETV (n:200)	P
HBV DNA (IU/ml) OrtSS	6. ay	2604,18±18836,67	10586,06±134555,40	0,027*
	12. ay	37,06± 466,88	74,92±609,10	0,001*
	24. ay	0,24±2,22	3±25,55	0,126
ALT (U/L) Median (IQR)	6. ay	25 (20-35)	23 (18-30)	0,025*
	12. ay	24 (18-31)	21 (17-26)	0,006*
	24. ay	22 (18-31)	21 (17-28)	0,083
AST (U/L) Median (IQR)	6. ay	25 (21-30)	22 (19-28)	0,005*
	12. ay	24 (20-30)	21 (18-26)	0,001*
	24. ay	23 (20-28)	22 (18-25)	0,003*
Kreatinin (mg/dL) Median (IQR)	6. ay	0,78 (0,63-0,88)	0,72 (0,65-0,83)	0,150
	12. ay	0,80 (0,67-0,91)	0,72 (0,62-0,82)	0,001*
	24. ay	0,81 (0,67-0,92)	0,70 (0,62-0,81)	0,001*

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, IQR: inter quartile range

TDF grubuna göre daha yüksekti, ancak 24. ay takiplerinde ise her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Batirel ve ark.'larının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 105 ETV ve 90 TDF tedavisi kullanan hastaların virolojik sonuçları 3, 6, 12 ve 24. aylarda değerlendirilmiş. Viral süpresyon bakımından yapılan karşılaştırılarda TDF grubundaki hastalarda 12. ve 18. aylarda ETV grubuna göre anlamlı olarak daha fazla viral süpresyon sağlanırken, diğer aylardaki takiplerde anlamlı bir fark saptanmamış (7). Ceylan ve ark.'larının yaptığı benzer başka bir çalışmada ise ETV tedavisi altındaki hastalarda 3. ay takiplerinde viral süpresyon TDF grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, diğer aylardaki takiplerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış (12). Bizim çalışmamızda ise hastaların 6. ve 12. ay takiplerinde viral süpresyon TDF grubunda anlamlı olarak daha fazla görülürken, 24. ay takiplerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

TDF ilişkili nefrotoksitesi primer olarak proksimal tübül hasarının sonucudur. Yapılan bir çalışmada TDF'e bağlı nefrotoksite gelişmesi nedeniyle biyopsi yapılan 43 hastadan 33'ünde ciddi akut tübül nekroz olduğu görülmüş (13). Jung ve ark.'nın yaptığı ve TDF tedavisi alan, kronik HBV enfeksiyonu tanısı olan 110 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise, hastalar böbrek fonksiyonları açısından 12, 24, 48, 72 ve 96. haftalarda incelenmiş. Hastaların kreatinin düzeylerinde bir önceki inceleme haftasına göre anlamlı olarak artış olduğu tespit edilmiş (12. hafta +0.08, $p<0,01$; 24. hafta +0.10, $p<0,01$; 48. hafta +0.13, $p<0,01$; 72. hafta +0.14 $p<0,01$; 96. hafta +0.17, $p<0,01$) (14).

Literatürde de belirtilen birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da TDF tedavisi altında olan hastalarda ETV tedavisine göre böbrek fonksiyon bozukluğu anlamlı oranda daha fazla görülmüştür. Bu nedenle TDF tedavisi altındaki hastalar böbrek fonksiyonları bakımından yakın takip edilmelidir. EASL kılavuzunda böbrek fonksiyonları bozulan hastalarda TDF tedavisinin tenofovir alafenamid (TAF) tedavisi ile değiştirilmesi önerilmiştir (1).

Sonuç olarak, kronik HBV enfeksiyonu insidansı doğru ve düzenli yapılan aşılama programları ile her geçen gün azalsa da halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu durumda asemptomatik hastalıktan siroz ve HSK gelişimi ve sonrasında ölüme kadar ilerleyen bir spektrum çizen hastaların tedavisi daha da önemli bir hale gelmiştir. Çalışmamız ile birlikte son 10 yılda oral anti viral ajanların Peg-INF- α tedavisine göre daha fazla tercih edildiğini tespit ettik. Bu tedavi seçenekleri içerisinde direnç bariyeri yüksek olan TDF ve ETV'nin öncelikli tercih edildiğini saptadık.

TDF tedavisi alan hastalarda erken dönemde hızlı virolojik cevap sağlanırken, hızlı viral süpresyonun sağlanması amaçlanan hastalarda ilk sırada tercih edilecek tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir. Yan etkiler bakımından değerlendirildiğinde TDF alan hastaların kreatinin düzeylerinde, takiplerinin 12. ve 24. aylarında gerçekleşen artış, bizleri özellikle renal yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna ulaştırmıştır. Son dönemde böbrek fonksiyonları bakımından daha güvenli olduğu düşünülen tedavi seçeneği olan TAF tedavisi son rehberlerde önerilmektedir. Bizim çalışmamızda ise çalışmanın planlandığı dönemde, TAF tedavisi Türkiye' de geri ödeme kapsamında olmadığından bu tedavi seçeneğini kullanan hastamız ve verimiz bulunmamaktaydı. Bu sebeple TDF, kronik HBV tedavisinde etkili ve hızlı virolojik yanıt sağlamada en etkili tedaviyken böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise mümkün olduğu kadar alternatif tedavilerin tercih edilmesi gerekmektedir.

Etik onay: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 01.03.2023 tarihli 2021/186 numaralı etik kurul onayı alınmış ve çalışma 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papathodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
- Lin CL, Kao JH. novel therapies for hepatitis B virus cure—advances and perspectives. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(3):213-22.
- Tseng T-C, Kao J-H. Elimination of hepatitis B: is it a mission possible? *BMC medicine*. 2017;15(1):1-5.
- Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ*. 2015;351.
- Köksal İ. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Güncel Tedavisi. In: Güner R, Tabak F, editors. *Viral Hepatit 2018*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 185-201.
- Seto W-K, Lai C-L, Ip PPC, Fung J, Wong DK-H, Yuen JC-H, et al. A Large Population Histology Study Showing the Lack of Association between ALT Elevation and Significant Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *PLOS ONE*. 2012;7(2):e32622.
- Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;28:153-9.

8. Özacar T, Sayiner A. HEPATİT B VİRÜSÜ. In: Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 2. 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.
9. Fouad R, Musa S, Sabry D, Salama A, Alem SA, Atef M, et al. Analysis of clinical and virologic features in Hepatitis B e Antigen (HbeAg)-negative and HbeAg-positive Egyptian chronic hepatitis B patients. *African Health Sciences*. 2020;20(2):649-55.
10. Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(6):1-8.
11. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2017;42:168-75.
12. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G, Tozalgan U, Muderrisoglu C, et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(18):2467-73.
13. Sise ME, Hirsch JS, Canetta PA, Herlitz L, Mohan S. Nonalbumin proteinuria predominates in biopsy-proven tenofovir nephrotoxicity. *Aids*. 2015;29(8):941-6.
14. Jung WJ, Jang JY, Park WY, Jeong SW, Lee HJ, Park SJ, et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9756.

Albicans Dışı *Candida* Türlerinin DNA Dizi Analizi ile Tanımlanması ve Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Identification of Non-Albicans *Candida* Species by DNA Sequence Analysis and Determination of Antifungal Susceptibilities

Hulusi GÜVEN¹, Filiz ORAK², Adem DOĞANER³, Kezban Tülay YALÇINKAYA², İbrahim Seyfettin ÇELİK⁴

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

⁴ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üniversite-Sanayi-Kamu İş birliği Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÜSKİM), Kahramanmaraş

Özet

Amaç: Son yıllarda invazif kandidiyaz enfeksiyonlarında albicans -dışı *Candida* türleri lehine bir artış olmuş ve antifungal ilaçlara dirençli suşların ortaya çıkması ile birlikte tedaviye uygun antifungallerin seçimi daha da önem kazanmıştır. Bu çalışmada albicans dışı *Candida* türlerinin tanımlanmasında DNA dizi analizi sonuçlarının Phoenix Yeast ID Panel (BD, ABD) ticari tanımlama sistemi ile karşılaştırılması ve izolatların antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 82 albicans dışı *Candida* türü dahil edildi. İzolatları tanımlamak için geleneksel yöntemlerle birlikte BD Phoenix Yeast ID (BD, ABD) otomatik tanımlama sistemi ve DNA dizi analizi yapıldı. İzolatların amfoterisin B, itraconazol, flukonazol ve vorikonazol için duyarlılıkları EUCAST tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: BD Phoenix™ Yeast ID Panel otomatize sistem ile izolatların 26 (% 31,7%)'si *C. tropicalis*, 25 (% 30,5%)'i *C. parapsilosis* kompleks, 17 (% 20,7)'si *C. glabrata* kompleks, 4 (% 4,9)'ü *C. kefyr*, 4 (4,9%)'ü *C. firmetaria*, 3 (% 3,7)'ü *C. krusei*, 2 (% 2,4)'si *C. norvegensis* ve 1 (% 1,2)'i *C. lambica* olarak tanımlandı. BD Phoenix™ Yeast ID Panel otomatize sistem moleküler yöntem ile karşılaştırıldığında; 82 türden 62 (% 75,61)'sinin doğru tanımlandığı saptandı ($p<0,001$, $\kappa=0,655$). Uyumlu tanımlama bulgularına göre en sık izole edilen türler *C. tropicalis* (n= 24, % 80), *C. parapsilosis* kompleks (n= 22, % 88) ve *C. glabrata* kompleks (n= 11, % 57,9) bulundu. Uyum oranı, sık izole edilen türler için (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis* kompleks ve *C. glabrata* kompleks) % 77, seyrek izole edilen türler için (*C. kefyr* ve *C. krusei*) ise %50 olarak belirlendi ($p= 0.194$; $\chi^2=2.768$). Antifungal duyarlılık testine göre; izolatların 6 (% 7,3)'sı amfoterisin B'ye, 22 (% 26,8)'si flukonazole, 16 (% 19,5)'si itraconazole ve 9 (% 10,9)'u vorikonazole dirençli bulundu.

Sonuç: Moleküler testlerin yapılamadığı laboratuvarlarda fenotipik testler *Candida* türlerinin tanımlanmasında tek başına yeterli olmayıp, lam kültürü gibi morfolojiyi belirlemeye yönelik testlerle birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Albicans dışı *Candida*, Antifungal, Duyarlılık testi, DNA Dizi Analizi

Abstract

Objective: In recent years, there has been an increase in invasive candidiasis infections in favor of non-albicans *Candida* species, and with the emergence of strains resistant to antifungal drugs, the selection of antifungals suitable for treatment has become more important. This study aimed to compare the results of DNA sequence analysis with the Phoenix Yeast ID Panel (BD, USA) commercial identification system in identifying non-albicans *Candida* species and to determine the antifungal susceptibilities of the isolates.

Material and Methods: A total of 82 non-albicans *Candida* species isolated from various clinical samples sent to the Microbiology Laboratory of Kahramanmaraş Sütçü İmam University between October 2019 and October 2021 were included in the study.

The BD Phoenix Yeast ID (BD, USA) automated identification system and DNA sequencing were performed, along with conventional methods, to identify the isolates. The susceptibility of the isolates for amphotericin B, itraconazole, fluconazole, and voriconazole was studied using the broth microdilution method recommended by EUCAST.

Results: By the BD Phoenix™ 100 automatic identification system 26 (31.7%) of the isolates were identified as *C. tropicalis*, 25 (30.5%) were *C. parapsilosis* complex, 17 (20.7%) were *C. glabrata* kompleks, 4 (4.9%) were *C. kefyr*; 4 (4.9%) were *C. firmetaria*, 3 (3.7%) were *C. krusei*, 2 (2.4%) were *C. norvegensis* and 1 (1.2%) was identified as *C. lambica*.

Compared to the molecular method of the BD Phoenix™ Yeast ID Panel automated system; it was determined that 62 of 82 species (75.61 %) were correctly identified ($p<0.001$, $\kappa=0.655$). According to concordant identification findings, the most frequently isolated species were *C. tropicalis* (n=24, 80 %), *C. parapsilosis* complex (n=22, 88 %), and *C. glabrata* complex (n=11, 57.9 %). The agreement rate was determined as 77 % for frequently isolated species (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis* complex, and *C. glabrata* complex) and 50 % for rarely isolated species (*C. kefyr* and *C. krusei*) ($p= 0.194$; $\chi^2=2.768$). According to the antifungal susceptibility test; 6 (7.3 %) of the isolates were resistant to amphotericin B, 22 (26.8 %) to fluconazole, 16 (19.5 %) to itraconazole and 9 (10.9 %) to voriconazole.

Conclusion: In laboratories where molecular tests cannot be performed, phenotypic tests alone are insufficient to identify *Candida* species and should be evaluated together with tests to determine morphology, such as slide culture.

Keywords: non-albicans *Candida*, Antifungal, Susceptibility testing, DNA Sequence Analysis

Yazışma Adresi: Filiz ORAK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 506 337 1046 **e-mail:** drfilizorak@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-9987-2164;0000-0001-5153-7391;0000-0002-0270-9350; 0000-0002-6324-4585; 0000-0001-6946-4477

Geliş tarihi: 16.03.2023

Kabul tarihi: 29.04.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1266358

GİRİŞ

İnvazif fungal enfeksiyon etkenleri arasında *Candida* türleri arasında yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların % 18'inden sorumlu tutulmaktadır (1). *C. albicans* en sık tanımlanan tür olmasına rağmen son yıllarda *albicans* dışı *Candida* (NAC) türlerinin neden olduğu sistemik mantar enfeksiyonlarının insidansının arttığı bildirilmektedir (1).

Albicans dışı *Candida* türlerinin sıklığındaki artışta prematürite, bağışıklık baskılanması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve ampirik antifungal ilaç kullanımı gibi birçok etkenin ilişkili olabileceği belirtilmektedir (2). Ancak klinik örneklerde bakteri ve mantar kontaminasyonunun sıklıkla görülmesi nedeni ile ayırımın doğru yapılması gerekmektedir (3).

Genel olarak, NAC türlerine bağlı enfeksiyonların belirgin klinik belirtileri yoktur. Bunun yanında bazı NAC türleri, başta azol türevleri gibi antifungal ajanlara doğal olarak dirençlidir veya daha sonra direnç kazanabilir (2). Bu durum, antifungal ilaç seçimini daha da önemli hale getirmiştir (1). Duyarlılık testlerinin referans yöntem olan mikrodilüsyon yöntemi ile yapılması, antifungal tedaviye yön vermenin yanı sıra *in vitro* olarak dirençli izolatların belirlenmesini de sağlamaktadır (4).

Klinik laboratuvarlarda tanımlama, morfolojik ve biyokimyasal özelliklere göre geleneksel fenotipik yöntemlerle yapılmaktadır (5). *Candida* enfeksiyonunu tanımlamada kullanılan mannan antijeni, anti-mannan ve β -D-glukan antikoları içeren biyobelirteçler, değişkenlik göstermekle birlikte birçok hastada tanı özgüllükleri ve duyarlılıkları sınırlıdır (6).

Son yıllarda fenotipik maya tanı yöntemlerinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı moleküler tanımlama yöntemleri, özellikle PCR-RFLP, gerçek zamanlı PCR veya diğer ileri moleküler teknikler geliştirilmiştir. Ribozomal DNA genlerinin (rDNA) özellikle dahili transkripsiyonlu ayırıcı (ITS) bölgesinin dizi analizi, nadir maya türlerini daha iyi ayırt edilmesine olanak sağlamıştır. Tüm bunlara rağmen, mayaların tür düzeyinde doğru olarak tanımlanması, genellikle geleneksel ve moleküler yöntemlerin bir kombinasyonunu gerektirmektedir (7).

Bu çalışmada, NAC türlerinin tanımlanmasına yönelik DNA dizi analizi ile Phoenix Yeast ID Panel (BD, ABD) otomatize tanımlama sistemlerinin karşılaştırılması ve antifungal ajanlara *in vitro* duyarlılıklarının referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Etik Kurulu'nun 03.04.2020 tarihli ve

2020/05-38 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya, Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında KSÜ Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen farklı klinik örneklerden (54 kan, 25 idrar, 1 katater ve 2 yara yeri) izole edilen toplam 82 *albicans* dışı *Candida* türü dahil edildi.

Candida Türlerinin İzole Edilmesi ve Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Klinik örnekler % 5 koyun kanlı (BD, USA) ve Sabouraud's dekstroz agar (SDA) (GBL, Türkiye)'a ekilerek, 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üreyen maya kolonileri, üreaz aktivitesi, Gram boyanma, germ tüp oluşumu ve lam kültüründe morfolojik görünüm açısından incelendi. Saf olduğu belirlenen koloniler, BD Phoenix Yeast ID Panel (BD, ABD) otomatik tanımlama sistemi ile tanımlandı ve moleküler çalışma öncesinde -80°C'de yağsız süt içeren elüsyon tüplerde saklandı.

İzolatların flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B'ye *in vitro* duyarlılıkları the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) definitive document E.DEF 7.3.1 rehberine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı (8). Bu amaçla, besiyeri olarak L-glutaminli, sodyum bikarbonatsız morfolinopropansulfonik asit (MOPS) ile tamponlanmış RPMI-1640 besiyeri (pH:7.0) kullanıldı. Düz tabanlı mikropaklar kullanılarak kuyucuklara amfoterisin B (Discovery Fine Chemicals, UK) için 0.0156-8 µg/ml, flukonazol (Discovery Fine Chemicals, UK) için 0.125-64 µg/ml; itrakonazol (Discovery Fine Chemicals, UK) için 0.0156-8 µg/ml, vorikonazol (Discovery Fine Chemicals, UK) için de 0.0156-8 µg/ml konsantrasyon arasında değişen çift kat seri sulandırılmalar yapıldı ve eşit hacimlerde maya inokulumu eklendi. Mikropaklar 37°C'de 24 saat inkübe edildi ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Antifungal içermeyen kontrol kuyucuğu, üremeye kıyasla amfoterisin B için % 90, azol türevleri için ise üremenin %50 azalma gösterdiği en düşük antifungal konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edildi.

DNA Dizi Analizi

Genomik DNA elde etmek için SDA'da büyüyen 24 saatlik taze koloniler seçildi. DNA izolasyonu daha önce Zhang ve ark.'nın belirttiği şekilde yapıldı (9).

Candida türlerinin tanımlanmasında mantar rDNA'sı 5.8S bölgesinde ITS genini amplifiye etmek için tüm mantarlara özgü universal primerler olan ITS-1 (5'TCCGTAGGTGAACCTGCGG3') ve ITS-4 (5'TCCTCCGCTTATTGATATGC 3') (Oligomer, Türkiye)

kullanıldı. PCR ile gen bölgelerinin çoğaltılmasında ticari kit (QIAGEN, cat. no. 201443) ve PCR cihazı kullanıldı. PCR karışımı; her primerden 2 µL, MgCl₂ (50 mM) 3 µL, Taq polimeraz 0,4 µL, 10x tampon 5 µL, ultra saf su 24,6 µL, 10 µL loading dye ve 2 µL DNA olacak şekilde toplam 50 µL olacak şekilde hazırlandı.

Termalcyler cihazında (The Eppendorf Vapo.protect Mastercycler® Pro, Eppendorf, ABD) program 96°C'de 5 dakika ve 30 sn 1 döngü, 54°C 45 sn ve 72°C 1dk 35 döngü ve 72°C'de 10 dk 1 döngü olacak şekilde ayarlandı. Amplikonların 8 µL'lik hacmine 3/4 µL bromofenol mavisi eklendi ve % 1,5 etidyum bromür ile boyanmış agaroz jel (Vivantis, Malezya) kuyucuklarında 80V'de 30 dakika elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez işlemi sonunda elde edilen bantlar jel görüntüleme sistemi kullanılarak UV transillüminatör (UVP EC3 Chemi HR 410 Bioimaging System, Cambridge, UK) altında görüntülendi.

PCR ürünlerinden reaksiyona girmemiş primer ve dNTP'leri çıkarmak için saflaştırma kiti (EXOSAP ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup, Fisherscientific, ABD) kullanıldı. Temizleme adımının ardından jel elektroforezinde net bant veren ürünler alınarak AB 3130 XL 16 kapiller cihaz (ThermoFisher Scientific, İsveç) ile DNA dizi analizi yapıldı. Sanger yöntemi ile belirlenen nükleotit dizileri, MEGA 7 (TreeView) ile referans dizilerle karşılaştırıldı ve BLAST (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch) programı yardımıyla analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi için nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smir-

nov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde istatistiksel parametreler median (% 25 quartile-% 75 quartile) ile tanımlandı. Nitel değişkenlerde istatistik parametreleri n (%) olarak belirtildi. Nitel değişkenler arasındaki frekans dağılımı ilişkisi ise Chi-Square test ve exact test ile değerlendirildi. İki yöntemin bulguları arasındaki uyum iyiliği için kappa katsayısı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 ve R 3.3.2 istatistik analiz programlarından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 82 albicans dışı *Candida* türünün 54 (% 65,85)'si kan, 25 (% 30,49)'i idrar, 2 (% 2,44)'si yara ve 1 (% 1,22)'i ise kateter örneklerinden izole edildi. Örneklerin % 48,80'i erkek, % 51,20'si kadın hastalardan elde edildi ve erkek hastaların yaş ortalaması 59,77±27,49, kadın hastaların yaş ortalaması ise 55,55±25,40 olarak hesaplandı. İzolatların 62 (% 75,61)'si yoğun bakım ünitelerinden, 5 (% 6,10)'i hematoloji ve onkoloji kliniği ve 15 (% 18,29)'i ise diğer kliniklerden gönderilen örneklerden elde edildi.

BD Phoenix™Yeast ID Panel otomatize tanımlama yöntemiyle tanımlanan 82 albicans dışı *Candida* izolasyonunun tür dağılımı; *C. tropicalis* (n=26, % 31,7), *C. parapsilosis* (n= 25, % 30,5), *C. glabrata* kompleks (n=17, % 20,7), *C. kefyr* (n=4, % 4,9), *C. firmeteria* (n=4, % 4,9), *C. krusei* (n=3, % 3,7), *C. norvegensis* (n=2, % 2,4) ve *C. lambica* (n=1, % 1,2) olarak belirlendi (**Tablo 1**).

DNA dizi analizi altın standart yöntem olarak kabul edildiğinde; bu yöntemin tanımlama sonucu "doğru" olarak kabul edildi ve fenotipik tanımlama yönteminin

Tablo 1. BD Phoenix Otomatize sistemi ve DNA dizi analizi ile *Candida* türlerinin tanımlanması

Tür	DNA Dizi Analizi		BD Phoenix100	
	n	%	n	%
<i>C. tropicalis</i>	30	36,6	26	31,7
<i>C. parapsilosis</i> kompleks	25	30,5	25	30,5
<i>C. glabrata</i> kompleks	19	23,2	17	20,7
<i>C. kefyr</i>	5	6,1	4	4,9
<i>C. krusei</i>	3	3,6	3	3,7
<i>C. firmeteria</i>	0	0	4	4,9
<i>C. norvegensis</i>	0	0	2	2,4
<i>C. lambica</i>	0	0	1	1,2

doğruluğu ve yanlışlığı hesaplandı. Buna göre otomatik tanımlama sistemi ile *C. tropicalis* türlerinin % 80 (n=24)'i, *C. parapsilosis* kompleks türlerinin % 88 (n=22)'i ve *C. glabrata* kompleks türlerinin % 57,9 (n=11)'ü doğru tanımlanırken; seyrek izole edilen *C. kefyur* türünün % 60 (n=3)'ü ve *C. krusei* türünün % 33,3 (n=1)'ü doğru olarak tanımlandı (Tablo 2).

Moleküler yöntem referans alındığında, BD Phoenix™ Yeast ID Panel otomatize tanımlama yönteminin 82 albicans dışı *Candida* türünden 62 (% 75,61)'ini doğru tanımladığı değerlendirildi. Buna göre iki yöntem arasında uyum anlamlı bulundu ($p < 0,001$, $\kappa = 0,655$). BD Phoenix tanımlama sisteminin toplam doğruluk oranı 0,756 olarak hesaplandı (Tablo 3).

Tablo 2. Yöntemlerin karşılaştırılmasında uyumlu olmayan sonuçlar

Moleküler Tanımlama Sistemi (DNA Dizi Analizi) Sonucu	BD Phoenix Otomatize Tanımlama Sistemi Sonucu
Sık İzole Edilen Türler (n)	
<i>C. glabrata</i> kompleks (n=8)	<i>C. firmetaria</i> (n=3)
	<i>C. norvegensis</i> (n=2)
	<i>C. parapsilosis</i> kompleks (n=3)
<i>C. tropicalis</i> (n=6)	<i>C. glabrata</i> kompleks (n=2)
	<i>C. krusei</i> (n=2)
	<i>C. firmetaria</i> (n=1)
	<i>C. kefyur</i> (n=1)
<i>C. parapsilosis</i> kompleks (n=3)	<i>C. glabrata</i> kompleks (n=2)
	<i>C. lambica</i> (n=1)
Seyrek İzole Edilen Türler (n)	
<i>C. kefyur</i> (n=2)	<i>C. glabrata</i> kompleks (n=1)
	<i>C. tropicalis</i> (n=1)
<i>C. krusei</i> (n=1)	<i>C. glabrata</i> kompleks (n=1)

Tablo 3. Moleküler tanımlama sistemi (DNA dizi analizi) ve BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi sonuçlarının karşılaştırılması

BD Phoenix 100		DNA Dizi Analizi				
		<i>C. glabrata</i> kompleks	<i>C. kefyur</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i> kompleks	<i>C. tropicalis</i>
<i>C. firmetaria</i>	n	3	0	0	0	1
	%	% 15,80	% 0,00	% 0,00	% 0,00	% 3,30
<i>C. glabrata</i> kompleks	n	11	1	1	2	2
	%	% 57,90	% 20,00	% 33,30	% 8	% 6,70
<i>C. kefyur</i>	n	0	3	0	0	1
	%	% 0,00	% 60,00	% 0,00	% 0,00	% 3,30
<i>C. krusei</i>	n	0	0	1	0	2
	%	% 0,00	% 0,00	% 33,30	% 0,00	% 6,70
<i>C. lambica</i>	n	0	0	0	1	0
	%	% 0,00	% 0,00	% 0,00	% 4	% 0,00
<i>C. norvegensis</i>	n	2	0	0	0	0
	%	% 10,50	% 0,00	% 0,00	% 0,00	% 0,00
<i>C. parapsilosis</i> kompleks	n	3	0	0	22	0
	%	% 15,80	% 0,00	% 0,00	% 88,00	% 0,00
<i>C. tropicalis</i>	n	0	1	1	0	24
	%	% 0,00	% 20,00	% 33,30	% 0,00	% 80,00

İki tanımlama sistemi arasındaki uyuma göre, en sık izole edilen ilk üç tür (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis* kompleks, *C. glabrata* kompleks) için % 77 (57/74); seyrek rastlanan diğer türler (*C. kefyri* ve *C. krusei*) için ise % 50 (4/8) olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,194$, $X^2=2,768$).

Albicans dışı *Candida* izolatlarının EUCAST mikrodilüsyon yöntemi ile amfotersin B, flukonazol, itra-konazol ve vorikonazol için, 24 saat inkübasyon sonunda elde edilen MİK aralığı, MİK₉₀, MİK₅₀ ve geometrik ortalama (GM) değerleri hesaplandı (Tablo 4).

Mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen MİK değerlerine göre; izolatların 6 (% 7,3)'sı amfoterisin B'ye (1 *C. glabrata* kompleks, 4 *C. parapsilosis* kompleks ve 1 *C. tropicalis* izolatı); 22 (% 26,8)'si flukonazole (7 *C. parapsilosis* kompleks, 6 *C. glabrata* kompleks ve 9 *C. tropicalis* izolatı); 16 (% 19,5)'sı itra-konazole (11 *C. tropicalis* ve 9 *C. parapsilosis* kompleks izolatı) ve 9 (% 10,9)'u vorikonazole (6 *C. tropicalis* izolatı ve 3 *C. parapsilosis* kompleks izolatı) dirençli bulundu. Ayrıca bu dirençli kökenler arasından 5 *C. parapsilosis*, 6 *C. tropicalis* ve 1 *C. glabrata* kompleks izolatının en az iki triazole çapraz dirençli (% 14,6) olduğu saptandı (Şekil 1).

TARTIŞMA

Son on yılda NAC türlerine bağlı enfeksiyonlar, özellikle bağımsızlığı baskılanmış hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olması ve mevcut antifungal ilaçlara karşı direnç gelişimi nedeniyle önem kazanmıştır (10,11). Bazı NAC türleri (*C. krusei* ve *C. lusitaniae*) iki veya üç antifungal ilaca karşı doğası gereği dirençlidir ve bu da tedavi seçeneklerini ciddi şekilde sınırlandırılmaktadır (11-13). *Candida* türleri arasında antifungal ajanlara duyarlılık farklılıkları göz önüne alındığında, tür düzeyinde doğru tanımlama, hızlı ve uygun tedavinin sağlanması açısından önemlidir (10,11). EUCAST veya CLSI rehberleri tarafından belirlenen antifungal duyarlılık sınır değerleri türe göre değişkenlik göstermektedir (8,14).

Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen albicans dışı *Candida* türlerinin DNA dizi analizi ile tanımlanması, sonuçların BD Phoenix 100 otomatik tanımlama sistemi ile karşılaştırılması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Candida türleri ve diğer maya mantarlarının tanımlanmasında genotipik yöntemler tercih edilmekle birlikte, rutin laboratuvarlarda morfoloji ve biyokimyasal temele dayanan fenotipik tanımlama yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyokimyasal analize dayalı birçok ticari sistemin cins ve tür düzeyinde tanımlama yetenekleri, kullandıkları substrat, veri tabanı

ve algoritma sayısı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kolay uygulanabilirlik, hızlı sonuç verme ve maliyet etkinliği bu sistemlerin seçiminde rol oynamaktadır (15). Tanımlama amacıyla VITEK ve API 20C AUX fenotipik yöntemlerinin kullanıldığı bir çalışmada, mayalar en sık idrar (% 62,1), kan (% 13,6) ve trakeal aspirat (% 8,7) örneklerinden izole edilmiştir (16). Aynı çalışmada sıklık sırasına göre; *C. albicans* (% 53,3), *C. tropicalis* (% 14,5), *C. glabrata* (% 12,2), *C. parapsilosis* kompleks (% 6,5), *C. kefyri* (% 3,9) ve *C. krusei* (% 1,6) izole edilmiştir (16). Sida ve ark. kandidüriye neden olan etkenleri sırasıyla *C. tropicalis* (% 42,15), *C. albicans* (% 36,27), *C. guilliermondii* (% 13,72), *C. parapsilosis* (% 3,92) ve *C. krusei* (% 3,92) olarak bulmuşlardır (10). Bizim çalışmamızda da NAC türleri sıklıkla idrar ve kan örneklerinden izole edilmiştir. En sık tanımlanan ilk üç tür *C. tropicalis* (% 36,5), *C. parapsilosis* kompleks (% 30,5) ve *C. glabrata* kompleks (% 23,2) olmuştur. İzolatların elde edildiği hastaların yaş ortalaması $57,61 \pm 26,36$ olup, çoğunluğunun kadın hastalar olduğu (% 51,20) belirlenmiştir. Benzer şekilde, Al-ruwaili ve ark. çalışmalarında NAC izolatlarını en sık kadın hastalardan izole etmişlerdir (17). Kandidüri için, kadın cinsiyet, nefrolitiazis, idrar yolu tıkanıklığı, taş varlığı ve benign prostat hiperplazisi predispozan faktörler olarak belirlenmiştir (18). *Candida* türlerinin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise sıklık sırasına göre *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* kompleksi ve *C. glabrata* türleri izole edilmektedir (19). Bazı çalışmalarda ise kandideminin en sık nedenleri olarak *C. parapsilosis* kompleks ve *C. tropicalis* saptanmıştır (20,21). Seyoum ve ark. VITEK2 yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada en yaygın NAC türleri sırasıyla *C. krusei* (% 15,6), *C. famata* (% 14,4), *C. rugosa* (% 11,1) ve *C. lusitaniae* (% 10) bulunmuştur (22).

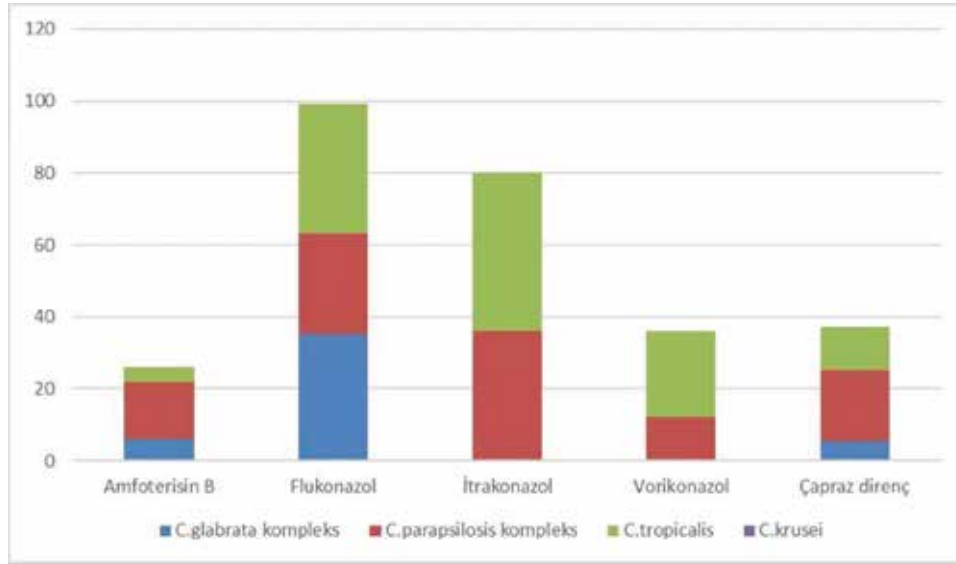
Kullanılan yöntemle ilgili olarak *C. albicans*'ın tanımlanmasında herhangi bir sorun yaşanmadığı ancak en sık yapılan yanlışlığın *C. parapsilosis* kompleksin tanımlanmasında olduğu bildirilmektedir (23). Çalışmamızda DNA dizi analizi referans test kabul edildiğinde, Phoenix maya paneli ile *C. parapsilosis* kompleks türlerinin % 88'i doğru tanımlanmıştır. Genel olarak *C. parapsilosis* türünün Kuveyt, Mısır ve Türkiye gibi ülkelerde en sık izole edilen ikinci NAC türü olduğu bildirilmektedir (24). Kuzey Amerika'da, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* kompleks NAC kaynaklı invazif kandidiyaz olgularında eşit oranda saptanmaktadır (25). Son zamanlarda çocuk ve intravenöz kateterli hastalarda, biyofilm oluşturma özelliği nedeniyle *C. parapsilosis* komplekse bağlı funge-mi gelişimi sık bildirilmektedir (26).

Gayibova ve ark. maya tanımlamasında Phoenix Yeast ID Panel sistem ile API ID32C ticari sistemini karşılaştırdıkları çalışmada, yaygın olarak izole edilen

Tablo 4. *Candida* izolatlarının, amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol MİK aralıkları, MİK₅₀, MİK₉₀ ve GM değerleri

<i>Candida</i> Türü İzolat Sayısı (n)	Amfoterisin B				Flukonazol				İtrakonazol				Vorikonazol			
	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	GM (µg/ml)	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	GM (µg/ml)	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	GM (µg/ml)	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	GM (µg/ml)
<i>C. tropicalis</i> (n=30)	0,0625-2	0,375	0,5	0,4892	0,0312-32	4	16	2,5666	0,0156-1	0,125	0,5	0,1436	0,0156-1	0,0625	0,5	0,1058
<i>C. parapsilosis</i> kompleks (n=25)	0,0625-8	0,25	1	0,6597	0,5-32	4	16	2,639	0,0156-4	0,125	0,5	0,0973	0,0156-1	0,0625	0,5	0,0642
<i>C. glabrata</i> kompleks (n=19)	0,0156-1	0,125	0,5	0,5651	0,25-128	16	32	8	0,0156-8	0,0625	0,125	0,1803	0,0156-4	0,0625	0,75	0,1731
<i>C. krusei</i> (n=3)	0,0312-0,5	0,25	0,5	0,2971	16-128	64	-	9,5136	0,0625-1	0,25	1	0,2102	0,0312-1	0,0625	4	0,0312
<i>C. kefyr</i> (n=5)	0,25-1	-	0,5	0,594	0,25-4	1,43	-	0,840	0,0156-0,25	0,089	-	0,0525	0,0156-1	0,0156	-	0,0441

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon; MİK₅₀: Mikroorganizma üremesini 50% oranında inhibe eden minimum inhibitör konsantrasyon;MİK₉₀: Mikroorganizma üremesini 90% oranında inhibe eden minimum inhibitör konsantrasyon, GM: Geometric mean



Şekil 1. Albicans olmayan *Candida* türlerinin antifungallere direnç oranları (%)

türlerde (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. kefyr*) % 81, nadir izole türlerde ise (*C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. inconspicua/C. norvegensis*, *C. catenulata*) % 38,7 oranında uyum bulunmuştur (15). Çalışmamızda BD Phoenix 100 tanımlama sisteminin 82 örnekten 62 (% 75,61)'sini doğru tanımladığı belirlenmiştir. Ayrıca iki tanımlama sistemi arasındaki uyum, en sık izole edilen ilk üç tür (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis* kompleks, *C. glabrata*) için % 77 (57/74) iken, bu oran seyrek rastlanan türler (*C. kefyr* ve *C. krusei*) için % 50 (4/8) olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, Erdem ve ark. nın çalışmasında, 276 *Candida* türünün tanımlanmasında DNA dizi analizi referans yöntem kabul edilerek, Phoenix otomatize sistem, mısır unu-tween 80 agarda morfoloji, ID32C maya tanımlama sistemi ve MALDI-TOF yöntemleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada, *Candida* türlerinin 41 (% 56)'nin her üç yöntemle de doğru olarak tanımlandığı belirlenmiştir. DNA dizi analizi ve Phoenix otomatize sistem ile tanımlanan 27 izolattan 14 (% 52)'ünün Phoenix sistemi ile, 16 (% 59)'ünün mısır unu-tween 80 agar morfoloji yöntemi ile, 22 (% 81)'sinin MALDI-TOF ile ve 21 (% 78)'inin ise ID32C yöntemi ile doğru tanımlandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada MALDI-TOF yönteminin cihaz maliyeti hariç tutulduğunda daha maliyet etkin olduğu belirlenmiştir (23).

Çalışmamızda fenotipik yöntem ile *C. firmetaria* olarak tanımlanan 4 izolattan 3'ü *C. glabrata* kompleks, 1 izolat ise *C. tropicalis* olarak tanımlanmıştır. Yine 6 *C. glabrata* kompleks izolatının DNA dizi analizi ile 2'sinin *C. tropicalis*, birinin *C. parapsilosis* kompleks, birinin *C. metapsilosis* (*C. parapsilosis* kompleks), birinin *Kluyveromyces marxianus* (*C. kefyr* telemorfu) ve birinin de *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei* telemorfu) olduğu

belirlenmiştir. Ayrıca *C. parapsilosis* kompleks olarak tanımlanan 3 izolatın tamamı *C. glabrata* kompleks, *C. krusei* olarak tanımlanan 2 izolat ise *C. tropicalis* olarak saptanmıştır.

Nadir izole edilen *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar giderek yaygınlaşırken, bu türlerin sadece geleneksel tanı yöntemleri ile tanımlanmasının zor olacağı anlaşılmaktadır (7). Çalışmamızda, mantar rDNA'sının 5.8S bölümünde ITS genini amplifiye etmek için ITS1 ve ITS4 bölgeleri çoğaltılmıştır (27). Fujita ve ark.'nın çalışmalarına göre *C. albicans* ve *C. dubliniensis* türlerinin ITS1 ve ITS2 bölgelerine göre ayırt edilemediği ve karışık flora içeren örneklerden mantarların doğrudan tanımlanmasında sorunlar yaşandığı bildirilmiştir (28). Charsizadeh ve ark. klinik olarak yakından ilişkili mayaları ayırt etmek için PCR/RFLP yöntemini başarıyla kullanmıştır. Bu çalışmada, ITS1 ve ITS2 bölgelerinin amplifikasyonundan sonra, 16 maya türünün tümü, MwoI ve BslI restriksiyon enzimleri kullanılarak fragman analizi yapılmıştır (26). Ayrıca ITS-1, ITS-3 ve ITS-4 primerleri kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada üç *Candida* türünün (*C. albicans*, *C. parapsilosis* kompleks ve *C. tropicalis*) birbirlerinden tam olarak ayırt edilemediği görülmüş ve PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Aynı çalışmada, *Candida* izolatlarının tür düzeyinde tanımlanması için CHROMagar *Candida* besiyeri ve API ID 32C kiti birlikte değerlendirildiğinde, moleküler yöntemlerle elde edilen sonuçlar % 100 uyumlu bulunmuştur (29).

Candida türlerine bağlı enfeksiyonlarda uzun süreli ve türe özgü olmayan antifungallerin kullanılması direnç problemlerini de beraberinde getirmiştir (30). Antifungallerin artan kullanımı, mantar suşları üzerinde seçici bir baskı yaratmış, bazı suşlar ikincil direnç

geliştirmiş ve duyarlı izolatların yerini dirençli suşlar almıştır. Bu durum, mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisini de değiştirmiştir (31).

Efkey ve ark. yaptıkları çalışmada *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* türlerine en etkili (% 98,4) antifungalın amphotersin B olduğunu bildirmişlerdir (32). Çalışmamızda amfoterisin B'ye direnç sadece 6 (% 7,3) izolatta saptanmıştır. Hasan ve ark.'nın 2018 yılında yaptıkları çalışmada, 100 *Candida* izolatının hiçbirinde amfoterisin B direncine rastlanmamıştır (33). Atalay ve ark. ise yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer MİK değerlerini elde etmişlerdir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak *C. parapsilosis* kompleks türlerinde MİK90 değerleri daha düşük bulunmuştur (34). *C. parapsilosis* kompleks, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* ve *C. haemulonii* türlerinde amfoterisin B'ye sonradan direnç geliştiği bildirilmektedir (31). *C. tropicalis* türlerinde amfoterisin B direnç oranları Santhanam ve ark., (35) ile Schmalreck ve ark. (36) tarafından sırasıyla % 6,7 ve % 26,08 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 1 *C. tropicalis* (MİK aralığı: 0,0625-2 µg/mL) ve 4 (% 16) *C. parapsilosis* kompleks türünde amfoterisin B'ye direnç (MİK aralığı 0,0156-1 mg/L) saptanmıştır.

Son zamanlarda klinik örneklerden *C. glabrata* kompleksin sık saptanmasında flukonazolün sık kullanımının bir etken olduğu ileri sürülmüştür (37). Bir araştırmaya göre flukonazol direnci üç yıl içinde % 7'den % 12'ye çıkmıştır (38). Çalışmamızda flukonazol direnç oranı % 23,1 olup, 7'si *C. parapsilosis* kompleks, 6'sı *C. glabrata* kompleks ve 9'u *C. tropicalis* türlerinde saptanmıştır. *C. tropicalis* türleri için flukonazol direncini Sadeghi ve ark. % 14,3 (37), Yang ve ark. % 27,8 (39), Katsuragi ve ark., % 36,4 (40) olarak bildirmişlerdir. Bir diğer azol olan itrakonazol için yapılan antifungal duyarlılık çalışmalarında; Santhanam ve ark. (35) *C. tropicalis* suşlarında itrakonazole direncini % 13,3 ve Yang ve ark. (39) % 38,9 olarak bildirmiştir. Çıkman ve ark. (41) ise *C. tropicalis* suşlarının tamamını itrakonazole dirençli bulmuşlardır. Çalışmamızda itrakonazol direnci % 19,5 (11 *C. tropicalis* ve 9 *C. parapsilosis* kompleks izolatı) olarak saptanmıştır. Vorikonazol, flukonazolden türetilmiş bir triazol olup, geniş spektrumlu bir azol olarak kullanılmaktadır (42). Johnson ve ark. yaptıkları çalışmada *Candida* izolatlarının % 9,3'ünde vorikonazole direnç bulunmuştur (43). Çalışmamızda benzer şekilde vorikonazol direnci % 10,9 (*C. tropicalis*; n=6 ve *C. parapsilosis* kompleks; n=3) olarak bulunmuştur. Ayrıca bazı izolatlarda birden fazla azol türüne karşı direnç tespit edilmektedir. İzolatlarımızdan *C. parapsilosis* kompleks (n=5), *C. tropicalis* (n=6) ve *C. glabrata* (n=1)'nin en az iki triazole (% 14,6) çapraz direnç gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan bir çalış-

maya göre vorikonazol direnci (% 18,26) flukonazole (% 14,61) göre daha yüksek bulunmuş ve çapraz direnç %8,2 olarak saptanmıştır (44).

Sonuç olarak moleküler tanımlama yöntemlerinin yapılamadığı laboratuvarlarda ticari fenotipik tanımlama yöntemleri ile lam kültürü gibi morfolojik inceleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca mevcut rehberlere göre; antifungal duyarlılık testi olarak önerilen mikrodilüsyon yöntemleri zaman alıcı ve zahmetli olmasına rağmen, alternatif olarak agar difüzyonuna veya kolorimetrik göstergelerin kullanımına dayalı, bazıları antifungal duyarlılık testi olarak da kullanılabilen çeşitli otomatik veya yarı otomatik ticari yöntemler bulunmaktadır.

Teşekkür: Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2020/4-1 YLS numarası ile desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunmuş olduklarını beyan ederler.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 03.04.2020 tarih ve 2020/05-38 sayılı kararıyla onay alınmış olup, bu makale Hulusi Güven'in tezinden derlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Karabıçak N, Alem N. *Candida* Türlerinin Triazol Antifungal Duyarlılık Profilleri: Antifungal Direncin Belirlenmesinde Yeni CLSI Türe Özgü Klinik Direnç Sınır Değerleri ve Epidemiyolojik Eşik Değerlerinin Uygulanması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2016;50(1):122- 132.
2. Hazırolan G. *Albicans*-Dışı *Candida* Türlerinin Flukonazol, İtrakonazol, Vorikonazole in vitro Duyarlılığının Referans Sıvı Mikrodilüsyon Yöntem ile Araştırılması: Yeni Türe Özgü Klinik Direnç Sınır Değerleri ve Epidemiyolojik Eşik Değerlerinin Uygulanması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2018;48(1):38- 44.
3. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species. *Front Microbiol*. 2017;12:2173.
4. Gülmez D, Ayçık ÖD, Akdağlı SA. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarında önceki ile karşılaştırmalı olarak yeni CLSI direnç sınır değerlerinin triazol duyarlılık kategorilerinin belirlenmesine etkisi. 1. Ulusal Tıbbi Mikrobiyoloji Kongresi, 24-26 Eylül 2016, Ankara. Kongre Kitabı;78-79.

5. Karabıçak N, Altun Uludağ H, Karatuna O, Hazırolan G, Aksu N, Adiloğlu A, Akyar I. Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Maya Türlerinin Tanımlanmasında Sık Kullanılan Ticari Sistemlerin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Bir Çalışma. Mikrobiyoloji Bülteni. 2015;49(2):210-220.
6. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. J Clin Microbiol. 2018;56 (5): e01909-17. doi: 10.1128/JCM.01909-17.
7. Khodadadi H, Karimi L, Jalalizand N, Adin H, Mirhendi H. Utilization of size polymorphism in ITS1 and ITS2 regions for identification of pathogenic yeast species. J Med Microbiol. 2017;66(2):126-133. doi: 10.1099/jmm.0.000426.
8. EUCAST Definitive Document E.Def 7.3.2. Method for the Determination of Broth Dilution Minimum Inhibitory Concentrations of Antifungal Agents for Yeasts [Online] 2020 [Cited 2022 June 10]. Available from: URL: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_E_Def_7.3.2_Yeast_testing_definitive_revised_2020.pdf.
9. Zhang D, Lu X, Liao Y, Xia Z, Peng Z, Yang X, et al. Rapid and Simple Detection of Trichosporon asahii by Optimized Colony PCR. Biomed Res Int. 2019; 14: 1803278.
10. Sida H, Pethani J, Dalal P, Hiral SH. Study of Changing Trend in the Clinical Distribution of Candida Species in Various Clinical Samples at Tertiary Care Hospital, Ahmedabad, Gujarat. Ntl J Community Med. 2017;8:109-111.
11. Mohammadi R, Mirhendi H, Matehkolaei AR, Ghahri M, Mohammad RS, Jalalizand N, et al. Molecular identification and distribution profile of Candida species isolated from Iranian patients, Medical Mycology. 2013; 51(6):657-63.
12. Zirkel J, Klinker H, Kuhn A, Abele-Horn M, Tappe D, Turnwald D, et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors, Med Mycol. 2012;50:50-55.
13. Agwu E, Ihongbe JC, McManus BA, Moran GP, Coleman DC, Sullivan DJ. Distribution of yeast species associated with oral lesions in HIV-infected patients in Southwest Uganda, Med Mycol.2011;50:276-80.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 4th Informational Supplement. CLSI Document M27-S4.USA: CLSI, Wayne; 2012.
15. Gayibova Ü, Dalyan Cılo B, Ağca H, Ener B. Klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin tanımlanmasında Phoenix™ Yeast ID Panel ile API®ID 32C ticari sistemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2014;48(3):438-448.
16. Yücesoy M. Candida türlerinde antifungal direnç mekanizmaları. 4. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, 3-6 Mayıs, 2005, Konya, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 49, 2005:46-58.
17. Al-ruwaili M, Khalil OM, Saad MF. Molecular Identification of Candida Species Isolated from Different Clinical Specimens at Al Jouf Area, Saudi Arabia. Pak J Med Health Sci. 2018;12;(2):862-864.
18. Gharaghani M, Taghipour S, Halvaezadeh M, Mahmoudabadi AZ. Candiduria; a review article with specific data from Iran. Turk J Urol. 2018;44(6):445-452. doi: 10.5152/tud.2018.54069.
19. Ozhak-Baysan B, Ogunc D, Colak D, Ongut G, Donmez L, Vural T, et al. Distribution and antifungal susceptibility of Candida species causing nosocomial candiduria. Medical Mycology. 2012;50(5):529-532.
20. Yang ZT, Wu L, Liu XY, Zhou M, Li J, Wu JY, et al, Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial Candida spp. Bloodstream infection in Shanghai. BMC Infectious Disease. 2014;14:241.
21. Çalışkan E, Dede A, Güven GB. Kan kültürlerinde saptanan Candida türlerinin Dağılımı ve Antifungal duyarlılıkları. AM-KEM Derg. 2013; 27 (1): 25-30.
22. Seyoum, E., Bitew, A. & Mihret, A. Distribution of Candida albicans and non-albicans Candida species isolated in different clinical samples and their in vitro antifungal susceptibility profile in Ethiopia. BMC Infect Dis. 2020;20:231. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4883-5>.
23. Erdem H. Candida Cinsi Mayaların Tür Düzeyinde Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırmalı Analizi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2017; 47 (3): 114-24.
24. Ghazi S, Rafei R, Osman M, El Safadi D, Mallat H, Papon N, et al. The epidemiology of Candida species in the Middle East and North Africa, Journal de Mycologie Médicale. 2019; 29(3): 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.07.006>.
25. Tóth R, Nosek J, Mora-Montes HM, Gabaldon T, Bliss JM, Nosanchuk JD, et al. Candida parapsilosis: from Genes to the Bedside. Clin Microbiol Rev. 2019;32(2): e00111-18. doi: 10.1128/CMR.00111-18.
26. Charsizadeh A, Mirhendi H, Nikmanesh B, Eshaghi H, Makimura K. Microbial epidemiology of candidaemia in neonatal and paediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran. Mycoses. 2018;61:22-29.
27. Abbasi Nejat Z, Farahyar S, Falahati M, Ashrafi Khozani M, Hosseini AF, Faiazy A, et al. Molecular Identification and Antifungal Susceptibility Pattern of Non-albicans Candida Species Isolated from Vulvovaginal Candidiasis. Iranian Biomedical Journal. 2017;22(1);33-41.
28. Fujita SI, Senda Y, Nakaguchi S, Hashimoto T. Multiplex PCR using internal transcribed spacer 1 and 2 regions for rapid detection and identification of yeast strains. J Clin Microbiol 2001;39(10):3617-3622.
29. Sahiner F, Ergünay K, Ozyurt M, Ardic N, Hoşbul T, Haznedaroğlu T. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen Candida suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması. Mikrobiyoloji Bülteni. 2011;45(3):478-88.
30. Badiee P, Badali H, Boekhout T, Diba K, Moghadam AG, Hosseini Nasab A, et al. Antifungal susceptibility testing of Candida species isolated from the immunocompromised patients admitted to university hospitals in Iran: comparison of colonizing and infecting isolates. BMC Infectious Diseases. 2017;17:727.
31. Alastruey-Izquierdo A, Melhem MS, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL. Susceptibility test for fungi: Clinical and laboratory correlations in medical mycology. Rev Inst Med Trop. 2015; 57(19):57-64.
32. ElFeky DS, Gohar NM, El-Seidi EA, Ezzat MM, AboElew SH. Species identification and antifungal susceptibility pattern of Candida isolates in cases of vulvovaginal candidiasis. Alexandria Journal of Medicine. 2015:269-277.
33. Hassan AB. Yoğun Bakım Hastalarının İdrar Kültüründen İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi. T.C. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep. Yüksek Lisans Tezi; 2018:58-65.
34. Atalay MA, Koç AN, Sav H, Demir G. Yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2013;70:185.

35. Santhanam J, Yahaya N, Aziz MN. Species Distribution and Antifungal Susceptibility patterns of *Candida* species: is low susceptibility to itraconazole a trend in Malaysia? *Med J Malaysia*. 2013;68(4):343-7.
36. Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, Blum G, Lass-Flörl C, Fegeler W, et al. Species and Susceptibility Distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses*. 2012;55:124-137.
37. Sadeghi G, Ebrahimi-Rad M, Mousavi SF, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Emergence of non-*Candida albicans* species: Epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. *J Mycol Med*. 2018;28(1):51-58. doi: 10.1016/j.myc-med.2017.12.008. Epub 2018 Feb 1.
38. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselev AV, Tiraboschi N and the Global Antifungal Surveillance Group. 2005. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing. *Journal Of Clinical Microbiology*. 2005;43(12):5848-5859.
39. Yang ZT, Wu L, Liu XY, Zhou M, Li J, Wu JY, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. Bloodstream infection in Shanghai. *BMC infectious Disease*. 2014;14:241.
40. Katsuragi S, Sata M, Kobayashi Y. Antifungal Susceptibility of *Candida* Isolates at One Institution. *Medical Mycology Journal*. 2014;55(1):1-7.
41. Çıkman A, Parlak M, Ceylan MR, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan *Candida* ların Tür Dağılımı ve Antifungal Direnci. *Van Tıp Dergisi*. 2014;21(1):1-5.
42. Lei J, Xu J, Wang T. In vitro susceptibility of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole and voriconazole and the correlation between triazoles susceptibility: Results from a five-year study. *J Mycol Med*. 2018;28(2):310-313. doi: 10.1016/j.myc-med.2018.03.005. PMID: 29685520.
43. Johnson E, Espinel-Ingroff A, Szekeley A, Hockey H, Troke P. Activity of voriconazole, itraconazole, fluconazole and amphotericin B in vitro against 1763 yeasts from 472 patients in the voriconazole phase III clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32:511-514.
44. Tasneem U, Siddiqui MT, Faryal R, Shah AA. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species in a tertiary care hospital in Islamabad, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(7):986-991.

Epilepsinin Psikiyatrik Bozukluklar ile İlişkisi

Association Between Epilepsy and Psychiatric Disorders

Yalçın KAHYA¹, Çiçek HOCAOĞLU²

¹ Kayseri Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kayseri, Türkiye

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik seyirli nörolojik bir hastalıktır. Her yaşta insanı etkileyen epilepsi hastalar ve aileleri için ekonomik, sosyal alanlar gibi birçok alanda yıkıcı sorunlara neden olur. Epilepsi tanımlanırken sadece nöbetler değil, aynı zamanda hastalığa eşlik eden psikiyatrik ve bilişsel bozulmayı içeren durumlar da göz önüne alınmalıdır. Çünkü epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda psikiyatrik eş tanıların prevalansı oldukça yüksektir. Yaşamları boyunca üç hastadan birinde psikiyatrik bozukluklar görülmektedir. Duygudurum ve anksiyete bozuklukları epilepsiye en sık eşlik eden psikiyatrik tanıların başında gelmektedir. Şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişilik bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bipolar bozukluk (BB), bilişsel bozukluklar ve madde kullanım bozukluğu da eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıklardır. Epilepsi aynı zamanda yüksek intihar riski ve şiddet davranışları ile de ilişkilendirilmektedir. Epilepsi tedavisinde öncelik antiepileptik ilaçların monoterapi olarak kullanılmasıdır. Ayrıca, tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların psikiyatrik ve davranışsal yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler ilacın özelliğine ve hastanın klinik durumuna göre değişebilir. Yan etkiler gözden kaçabildiği için kesin sıklığını belirlemek de güçtür. Özellikle psikiyatrik bozukluk öyküsü olan epilepsi tanılı hastalarda antiepileptik ilaç kullanımı ve seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Eş tanı psikiyatrik bozuklukların erken saptanması hem nöbet kontrolü açısından hem de hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır. Bu gözden geçirmede konu ile ilgili çalışmalar gözden geçirilerek alanyazına katkı sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, Psikiyatrik Bozukluklar, Tanı, Antiepileptik ilaç, Nöropsikiyatri

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by recurrent seizures. Epilepsy, which affects people of all ages, causes many devastating economic and social problems for patients and their families. When defining epilepsy, not only seizures but also psychiatric and cognitive impairments accompanying the disease are taken into account. Because the prevalence of psychiatric comorbidities in patients followed up with a diagnosis of epilepsy is quite high. Psychiatric disorders occur in one out of three patients during their lifetime. Mood disorders and anxiety disorders are among the most common psychiatric diagnoses accompanying epilepsy. Other psychiatric disorders are schizophrenia, obsessive-compulsive disorder (OCD), personality disorders, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), bipolar disorder (BD), cognitive disorders, and substance use disorder. Epilepsy is also associated with a high risk of suicide and violent behavior. The priority in the treatment of epilepsy is the use of antiepileptic drugs as monotherapy. However, antiepileptic drugs used in treatment may also have psychiatric and behavioral side effects. These side effects may vary according to the characteristics of the drug and the clinical condition of the patient. It is also difficult to determine the exact frequency as side effects can be overlooked. Particular attention should be paid to the use and selection of antiepileptic drugs in patients with epilepsy who have a history of psychiatric disorders. Early detection of comorbid psychiatric disorders is important both in terms of seizure control and in terms of the course of the disease. In this review, it is aimed to contribute to the literature by reviewing the studies on the subject.

Keywords: Epilepsy, Psychiatric Disorders, Diagnosis, Neuropsychiatry

Yazışma Adresi: Çiçek HOCAOĞLU, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye

Telefon: +90 464 212 30 09 **e-mail:** cicekh@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8803-6192, 0000-0001-6613-4317

Geliş tarihi: 19.01.2023

Kabul tarihi: 14.09.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1239543

GİRİŞ

Epilepsi yaygın görülen bir nörolojik hastalıktır (1). Dünya çapında yaklaşık 70 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve tanı alan kişilerin %90'ının gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı bildirilmektedir (2,3). Epilepsi nörolojik bir hastalık olmasının yanı sıra olgularda sıklıkla izlenen eş tanıli hastalıklar açısından da dikkat çekici bir özelliğe sahiptir. Depresyon, anksiyete, demans, migren, kalp hastalığı, peptik ülser ve romatizmal hastalıklar epilepsi tanıli bireylerde genel popülasyona göre sekiz kata kadar daha sık görülmektedir (4). Epilepsi tanısı olan hastalarda psikiyatrik belirti ve/veya bozukluklar epilepsi tanısı öncesinde, başlangıcında ya da hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (5). Epilepside sık görülen psikiyatrik bozukluklar depresyon, anksiyete bozuklukları, psikoz, kişilik değişimi, bilişsel anormallikler ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğudur (DEHB) (6). Diğer yandan psikiyatrik hastalığı olan kişilerde epileptik nöbet görülme riski genel topluma göre daha yüksektir. Epilepsi hasta ve toplum açısından yönetimi güç ciddi psikopatolojik sorunlara neden olabilir. Epilepsi ile ilişkili psikiyatrik bozukluklar ve bunların risk faktörleri hakkındaki veriler heterojendir. Epilepsi tanıli hastalarda psikiyatrik bozuklukların genel yaygınlığının %20 ile %30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (6). Sonuçlardaki büyük değişkenlik ve uyumsuzluk, epidemiyolojik çalışmalarda karşılaşılan başlıca zorlukları göstermektedir. Bu sorunların çoğu, epileptik bozuklukların yanı sıra psikiyatrik bozuklukların sınıflandırılması, kullanılan yöntem, ölçütlerdeki değişkenlik ve hasta seçiminde sık görülen yanlılıkla ilgilidir (7).

Bu yazıda epilepsi tanısı ile izlenen bireylerdeki psikiyatrik bozuklukların sıklığı, nedenleri, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarına ait güncel veriler gözden geçirilerek mevcut alanyazına katkı sunulması amaçlanmıştır.

EPİLEPSİ VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Epilepsi tanımlanırken sadece nöbetler değil aynı zamanda hastalığa eşlik eden psikiyatrik ve bilişsel bozulmalar da göz önüne alınmaktadır. Epilepsi tanıli bireylerde psikiyatrik eş tanıların prevalansı oldukça yüksektir. Yaşamları boyunca her üç hastadan birinde en az bir kez psikiyatrik bozukluk görülmektedir (8). Lu ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir gözden geçirme çalışmasında duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları epilepsiye en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar olarak saptanmıştır. Duygudurum bozuklukları içinde en sık majör depresyon, anksiyete

bozuklukları içindeyse travma sonrası stres bozukluğu (TSSB)'nin epilepsiye eşlik ettiği bildirilmiştir. Şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), DEHB, bilişsel bozukluklar, bipolar bozukluk (BB) ve madde kullanım bozukluğu da eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada psikiyatrik bozukluklara en sık eşlik eden epilepsi türü olarak ise temporal lob epilepsisi gösterilmiştir (9). İngiltere'de ulusal düzeyde yapılan toplum temelli bir çalışmada da epilepsisi olan bireylerin önemli bir bölümünde depresyon ya da anksiyete bozukluğu tanısının bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca epilepsi ve otizm spektrum bozuklukları arasında güçlü bir ilişki olduğuna da dikkat çekilmiştir (10).

Gatta ve arkadaşları pediatrik topluluk ile yaptıkları çalışmada epilepsi tanısı alan çocuklarda en sık anksiyete bozuklukları, depresyon ve DEHB komorbiditesinin olduğunu saptamışlardır (11). Epilepsi'ye eşlik eden psikiyatrik bozukluklarının etiyojisi incelendiğinde epilepside görülen ve nöbetlerin oluşumunu da açıklayan nöronal ağ işlev bozukluğunun psikiyatrik bozukluk eşlik etme riskini arttırdığı saptanmıştır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen disfonksiyonu da epilepsi ve psikiyatrik bozukluk eş tanısı ile ilişkilendirilmiştir (12). Epilepsinin ilk değerlendirmesi sırasında psikiyatrik bozukluk eş tanıları taranmalı ve tedavi planına dahil edilmelidir.

EPİLEPSİ VE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Epilepsi ve anksiyete bozuklukları birlikteliği sık olarak görülmektedir (13). Anksiyete belirtileri sıklıkla peri-iktaldir ve nöbetlerin zamansal oluşumuna göre sınıflandırılır. Anksiyete belirtileri üç tiptir: preiktal (nöbet öncesi), iktal (nöbet semptom ve bulgularının bir parçası olarak ortaya çıkar) ve postiktal (nöbetten sonraki 72 saat içinde ortaya çıkar). Anksiyete bozuklukları genel olarak interiktal dönemde teşhis edilir ve nöbetlerden bağımsız olarak ortaya çıkar. Nöbet beklenti anksiyetesi, nöbet fobisi, epileptik sosyal fobi, epileptik panik bozukluk gibi epilepsiye özgü anksiyete bozuklukları tanımları yapılmıştır. Anksiyetenin korku ile ilişkili beyin bölgesi amigdala ve limbik ağlar üzerinden nöbetleri tetiklediği gösterilmiştir (14). Bu nedenle nöbet kontrolünün yanı sıra anksiyete bozukluklarına yönelik tedaviler de önem taşımaktadır. Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisi sürecinde kronik hastalıklar ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışma bir epilepsi ve COVID-19 çevrimiçi anket çalışması olup, 399 epilepsi tanıli katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Yazarlar hastaların %50'sinde şiddetli düzeyde anksiyete belirtilerinin olduğu bildirilmiştir (15).

EPİLEPSİ VE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Duygudurum bozuklukları, epilepsi ile ilişkili yaygın görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır. Nöbet ile ilişkili duygudurum belirtileri de sık olarak görülmektedir. Nöbet öncesi ve nöbet sonrası dönemde depresif duygudurum, mani ve hipomani dönemleri eşlik edebilmektedir (16). BB ve epilepsi ilişkisi son zamanlarda ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur. İki hastalık arasında ortak patofizyolojik temellerin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ortak mekanizmalar arasında tutuşma fenomeni, nörotransmitterlerdeki değişiklikler ve voltajla açılan iyon kanallarındaki ve ikinci haberci sistemlerindeki değişiklikler gibi bir dizi biyokimyasal ve patofizyolojik durum yer almaktadır (17,18). Bununla birlikte epilepsiye eşlik eden saf BB nadir görülmektedir. Mula ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nöbetle ilişkili duygudurum semptomları göz ardı edildiğinde epilepsiye eşlik eden BB oranı %1,4 olarak saptanmıştır. Yazarlar bu oranın epilepsisi olmayan BB hastalarının oranından anlamlı bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (19). Epilepsi hastalarına depresyon da sık eşlik etmektedir. Fiest ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında epilepside eşlik eden depresyon oranı %23 olarak rapor edilmiştir (20). Sık komorbidite sebebiyle etiyojolojiye yönelik çalışmaların sayısında artış söz konusudur. Çalışmalarda birlikteliğin nedeni olarak anti-epileptik ilaç kullanımı ve ilaçların olası yan etkileri, epilepsinin neden olduğu yaşam tarzı değişiklikleri, epilepsi ve depresyonun çift yönlülüğü gibi durumlar gösterilmektedir (21-23).

Epilepsili kişilerde tanıya eşlik eden anksiyete ve depresyon oldukça yaygındır. Bu belirtiler düşük yaşam kalitesine katkıda bulunur ve hatta epilepsinin kötü sonuçlarına yol açabilir. Bu psikiyatrik eş tanıları etkileyen çeşitli faktörler arasında, olası cinsiyet farklılıkları tam olarak anlaşılmamış ve sıklıkla ihmal edilmektedir. Yakın tarihli kuzeybatı Çin'deki bir hastanede epilepsili kadın ve erkekler arasında anksiyete ve depresyon prevalansını araştıran bir çalışmada cinsiyet farkının olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte yazarlar anksiyete belirtileri olan erkeklerde uyku kalitesinin iyi olmadığını, kadın olgularda ise anksiyete belirtileri ile nöbet sıklığı arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada eğitim yılı ve yaşam kalitesi sosyal işlevinin erkek olgular için depresyonun önemli bir göstergesi olduğu sonucu elde edilmiştir. Başka bir deyişle epilepsi tanımlı erkek bireylerin psikososyal bozukluklardan etkilenme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Epilepsi tanımlı kadın bireylerin ise epilepsinin kendisinden daha fazla etkilendiği görülmektedir.

Psikiyatrik belirtileri olan epilepsili bireylerin psikiyatrik durumunu ve yaşam kalitesini iyileştirmek için epilepsi tedavisinde cinsiyete özgü sağlık hizmetlerinin dikkate alınması gerektiği önerilmiştir (24).

EPİLEPSİ VE KİŞİLİK BOZUKLUKLARI

Epilepsi hastalarında kişilik bozukluğu görülme oranları genel topluma göre daha yüksektir. Epilepside kişilik bozukluğu prevalansı %4-38'dir. Epileptik aurası olan hastalarda kişilik bozukluğu görülme oranı daha yüksektir. Epilepsi'ye en sık eşlik eden kişilik bozuklukları antisosyal, çekingen, obsesif kompulsif, şizoid, şizotipal ve bağımlı kişilik bozukluklarıdır. C kümesi kişilik özellikleri daha yaygın olarak görülmektedir. Birçok epilepsili hasta DSM-5'e göre özel kişilik bozukluğu tanı ölçütlerini tam karşılamayan kişilik özellikleri gösterebilir. Epilepsi hastalarının bazılarında 'interiktal davranış sendromu', 'interiktal kişilik sendromu', 'epileptik kişilik' gibi farklı terimlerle de adlandırılabilen interiktal kişilik özellikleri bulunmaktadır (25,26).

Bir çalışmada epilepsi tanımlı hastalarda duygulanımında artış, viskozite, hipoaktivite, hiposeksüalite özellikleri gözlemlenmiş olup, yazarlar bu durumu sensori-limbik diskonneksiyonun bulunduğu Kluver-Bucy sendromunun bir karşıtı olarak değerlendirmişlerdir (27). Günümüzde 'epileptik kişilik', damgalanma ile birlikte epilepsili hastalarda oluşan pek çok duygu ve davranış belirtilerini kapsayan bir kavram halini almıştır (28).

EPİLEPSİ VE PSİKOTİK BOZUKLUKLAR

Epilepsinin psikoz için bir risk faktörü olup olmadığı ve/veya psikozun epilepsi için bir risk faktörü olup olmadığı sorusu alanyazında tekrar tekrar incelenmiştir. Ancak, çok az sayıda çalışmada yeterli kanıt bulunmaktadır (29). Clarke ve arkadaşlarının yaptığı topluma dayalı bir aile çalışmasında, epilepsili hastaların geniş bir şekilde tanımlanmış psikotik bozukluğa sahip olma riskinde 5,5 kat ve şizofreni riskinde 8,5 kat artış olduğu bildirilmiştir (30).

Epilepsi ve psikoz birlikteliği ile ilgili öne çıkan birçok mekanizma vardır. Bu mekanizmalar; epilepsinin nörotoksik etkisi, akut nöbet deşarjlarının beyin işlevinde değişikliklere yol açtığı tutuşma süreci, nöbet kontrolü ve psikotik semptomlar arasında olan ters ilişki 'zorunlu normalizasyon' ve ölümle sonuçlanabilecek beyin değişikliklerine neden olan subiktal aktivite olarak gösterilmektedir (29,31,32).

Epilepside psikoz prevalansının araştırıldığı ve 2014 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında epilepside psikoz prevalansı %5,6 olarak bildirilmiştir. Temporal lob epilepsisinde bu oran daha yüksek olarak (%7) rapor edilmiştir. Nöbet durumu incelendiğinde ise interiktal psikoz %5,2; postiktal psikoz %2 olarak saptanmıştır (33).

EPİLEPSİ VE İNTİHAR

Epilepsi yüksek intihar riski ile ilişkilidir. 2019 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında intihar düşüncesi prevalansı %23,2; intihar girişimi ise %7,4 olarak saptanmıştır. İntihar nedeniyle ölüm oranı ise %0,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada genç olmak ve erkek cinsiyette olmak intihar riski ile ilişkilendirilmiştir (34).

Kim ve arkadaşları epilepside depresyondan bağımsız olarak intihar için risk faktörlerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda çoklu anti-epileptik ilaç kullanımı, genç hastalarda pregabalin kullanımı, yaşlı hastalarda nöbet sıklığının fazla olması depresyondan bağımsız olarak intihar için risk faktörü olarak gösterilmiştir (35).

Makine öğrenimi teknolojisi kullanılarak yapılan dijital medya sohbetlerinde de epilepsili genç ve yaşlı hastaların intihara ilişkin düşünceleri araştırılmıştır. Genç hastaların nöbetlerin sosyal hayata etkisi ve bilinmezliği sebebiyle endişe duydukları ve duygusal destek aradıkları çalışmada gösterilmiştir. Yaşlı hastalar ise aynı çalışmada yenilgiye uğramış ve pes etmiş bir tutum sergilemiştir (36).

Bugüne kadar epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalarda genel toplumdan daha yüksek yüksek intihar oranlarının bildirilmiş olması dikkat çekicidir. Bu nedenle epilepsili hastalarda intihar davranışının sorgulanması yaşam kurtarıcı olabilir.

EPİLEPSİ VE ŞİDDET

Şiddet epilepsi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, şiddet içeren davranışlar ve epilepsi arasındaki bağlantılar birden fazla faktörü içerir. Bunlar, altta yatan beyin disfonksiyonu ile ilişkili davranışlardan postiktal manik ve psikotik durumlara ve nadir görülen iktal saldırganlık vakalarına kadar uzanır. Bu sebeple bu durumların değerlendirilmesi önem taşımaktadır (37). Ayrıca saldırganlık durumu yaşam kalitesini de etkiler. Epilepsi hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada saldırgan davranışların yaşam kalitesini azalttığı saptanmıştır (38).

Nöbet sırasında hastalar 'ısıрма' eyleminde de bulunabilir. Bu durumun refleks bir davranış olduğu saptanmıştır ve özellikle nöbet sırasında hastanın çevresinde

bulunan kişilerin bu davranışı tetiklediği saptanmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen anatomik ve elektrofizyolojik veriler, ikili-temporal ve frontal-disfonksiyon modelinin iktal/postiktal ısırma eylemi oluşumundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (39).

Frontal lob epilepsisinde orbitofrontal disfonksiyon ile ilişkili olarak impulsivite, duygulanımda kararsızlık, sosyal kopma ve negatif ilişkiler görülmektedir. Temporal lobdaki epileptik odağın frontal lob üzerine etkisi mevcuttur. Hem frontal hem de temporal lobdaki epileptik aktivite frontal-subkortikal ağın etkilenmesiyle davranış değişikliklerine neden olabilir (40). Helmstaedter ve arkadaşları temporal lob epilepsisi ile frontal lob epilepsisindeki kişilik özelliklerini incelemişlerdir. Temporal lob epilepsili hastaların daha içe dönük olduğunu, frontal lob epilepside ise kişiler arası ilişkilerde problemlere eğilim ve artmış impulsivite bildirmişlerdir (41).

EPİLEPSİ VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Bilişsel sorunlar genellikle epilepsinin başlangıcından itibaren ortaya çıkar ve epilepsinin biliş üzerindeki etkisini anlamak için altta yatan beyin patolojisi ve dinamikleri de dikkate alınmalıdır. Epilepsi etiolojisinin anlaşılması sonucu eşlik eden bilişsel ve davranışsal sorunların da ortak bir etiyopatogeneze sahip olduklarına ait kanıtlar artmaktadır (42).

Sağlık hizmetlerindeki gelişmeler ve yaşlanan nüfusla birlikte, epilepsili yaşlı yetişkinlerin sayısı dünya genelinde önemli ölçüde artmaktadır. Yaşlılarda yeni başlayan epilepsinin nedenleri arasında en sık görülen ve en önemli etken serebrovasküler olaylardır (43). Ayrıca son çalışmalar, epilepsili yaşlı kişilerin bilişsel işlev bozukluğundan muzdarip olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve epilepsi ile demans arasında önemli bir çift yönlü ilişki olabileceğini göstermektedir (44).

Alzheimer hastalığı ve vasküler demansı olan kişilerde epilepsi gelişme riski önemli ölçüde daha yüksektir. Ortaya çıkan bu görüşle tutarlı olarak, epidemiyolojik bulgular epilepsi hastaları ile Alzheimer hastalığı olan bireylerin ortak risk faktörlerini paylaştığını ortaya koymaktadır. Alzheimer hastalığı ve geç başlangıçlı epilepsi üzerine yapılan son çalışmalar, altta yatan vasküler değişiklikler ve tau patolojisinin aracılık ettiği ortak patolojik bağlantıları da ortaya koymaktadır. Epilepsi, Alzheimer hastalığı ve serebrovasküler hastalık arasında önemli bir kesişme olduğu ve bu koşullarda paylaşılan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının sadece nöbetleri değil, aynı zamanda epileptogenez ve bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir (45).

EPİLEPSİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Aktif epilepsili çocuklar üzerinde yapılan bir toplum temelli çalışma, epilepsili hastaların çoğunda (%80) nörodavranışsal eş tanılarının mevcut olduğunu bildirmiştir (46). Epilepsili bireylerde DEHB prevalansını değerlendiren çalışmalarda epilepsi olmayan kontrol grubuna kıyasla iki ile üç kat daha yüksek DEHB oranlarına dikkat çekilmiştir (47,48). Yine DEHB'nin epilepsili hastalarda dikkat eksikliğinin baskın olduğu komponentinin birleşik komponente göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (49). Epilepsi ve DEHB güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ancak, birlikte ortaya çıkmalarına katkıda bulunan altta yatan faktörler belirsizliğini korumaktadır. Paylaşılan bir genetik sorumluluk, olası bir mekanizma olarak önerilmiştir. Epilepsi ile DEHB arasında güçlü ve etiyolojik olarak karmaşık bir ilişkiye işaret eden çalışmalarda genetik ve bireysel yatkınlık ile ilgili risk faktörleri üzerinde durulmuştur (50). Epilepsi ve DEHB'nin diğer nörogelişimsel bozukluklarla karşılaştırıldığında daha az genetik riski paylaşabileceğini düşündürmektedir. DEHB ve epilepsi arasında da diğer psikiyatrik eş tanılarda olduğu gibi çift yönlü bir ilişki vardır. Bu nedenle eş tanı durumunun erken fark edilmesi ve tedavisi önemlidir.

EPİLEPSİ TANILI BİREYLERDE RUHSAL BOZUKLUKLARIN TEDAVİ İLKELERİ

Epilepsi tedavisinde öncelik antiepileptik ilaçların monoterapi olarak kullanılmasıdır. Çalışmalarda eğer psikiyatrik eş tanı epilepsiye eşlik ediyorsa daha fazla antiepileptik ilaç kullanıldığı gösterilmiştir. Levetirasetam epilepside çok sık kullanılan bir ilaç olmasına karşın yan etkilerinden dolayı psikiyatrik eş tanı durumlarda kullanım sıklığı azalmaktadır. Lamotrijin, okskarbazepin ve valproat olumlu psikotrop etkilerinden dolayı, gabapentin de anksiyolitik etkilerinden dolayı sık tercih edilmektedir (51). BB eş tanısında duygudurum düzenleyici etkilerinden dolayı valproat, karbamazepin, lamotrijin ve okskarbazepin kullanılabilir. Depresyon eş tanısında ilk seçenek olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) önerilmektedir. 2021 yılında yapılan bir meta-analizde depresyon-epilepsi eş tanıli durumlarda yapılacak antidepresan ilaç seçimi konusunda elimizdeki verilerin kısıtlı olduğu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (52). Epilepsi'ye eşlik eden komorbid psikiyatrik durumların tedavisinde psikotrop ilaç seçilirken dikkat edilecek diğer bir konu da bazı psikotrop ilaçların nöbet eşliğini düşürme riskinin olmasıdır. Özellikle antipsikotik

grubu ilaçlar arasında klorpromazin ve klozapin, anti-depresan grubu ilaçlar arasında da klomipramin, fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, sertralin ve trazodon risk grubundadır. Nöbet eşliğini düşürme riski sebebiyle psikotrop ilaç başlarken yavaş bir şekilde doz artışı yapılmalıdır (53).

İlaç etkileşimleri de ilaç seçiminde önemli bir yer tutmaktadır. Antiepileptik ilaçların psikotrop ilaçlarla etkileşimleri sık olabildiği için bu noktada dikkatli olmak gerekir. Antiepileptik ilaçlardan karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve primidon'un benzodiazepinler, klorpromazin, haloperidol, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve klomipramin'le etkileşimi bulunmaktadır. Valproat ise amitriptilin ve nortriptilin ile etkileşime girmektedir (54).

Epilepsi tedavisinde ilaç tedavilerinin yanında psikososyal destek de oldukça önem taşımaktadır. Hastalar hastalığın yarattığı olumsuz sonuçlardan dolayı yetersizlik duyguları geliştirebilir. Hastalık sebebiyle toplum tarafından damgalanma benlik saygısında azalma sebep olabilir. Bu sebeple hastalara yönelik danışmanlık hizmetleri oldukça önemlidir. Hastalıkla ilgili psikoöğitim, eşlik eden psikiyatrik durumlara yönelik bilişsel davranışçı terapi yöntemleri bu amaçla kullanılabilir (55).

Nöbet kontrolü için minimal invaziv cerrahiler ve nöromodülasyon teknikleri de son zamanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Minimal invaziv yöntemler arasında Lazer İnterstisyel Termal Terapi, Radyofrekans Ablasyon ve Stereotaktik Radyocerrahi bulunmaktadır. Daha palyatif olan nöromodülasyon yöntemleri arasında Vagus Sinir Stimülasyonu (VSS), Derin Beyin Stimülasyonu ve Duyarlı Nörostimülasyon yer almaktadır. VNS ilaca dirençli epilepsi ve depresyonu olan 12 yaşından büyük hastalarda terapötik kullanım için Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (56). Özellikle talamusun ön çekirdeğine uygulanan derin beyin stimülasyonu, ilaca dirençli epilepsi için yaygın bir tedavi haline gelmiştir. Bu tedavi sonrası nadir de olsa psikiyatrik yan etkiler bildirilmiştir. Yan etkiler arasında depresyon, paranoya ve anksiyete yer almaktadır. Yan etkiler genellikle geri dönüşümlü olsa da tedavi öncesi psikiyatrik bozukluğu olan kişilerde yakın takip önerilmektedir (57).

EPİLEPSİ VE PERİNATAL DÖNEM RUHSAL BOZUKLUKLAR

Tüm doğumların 3-4 /1000'i epilepsi hastası kadınlar tarafından gerçekleşmektedir. Epilepsi tanıli gebe kadınlarda sıklıkla nöbet sıklığında değişimler, konjenital malformasyonlar, intrauterin gelişme geriliği,

obstetrik komplikasyonlar izlenir. Hem anti epileptik ilaçların hem de nöbetlerin fetüse zararlı etkileri olabilir. Bu nedenle anti epileptik tedavinin fetüse getirebileceği riskler ile gebelik sırasında oluşan epileptik nöbetlerin anne ve bebek sağlığına etkisi dikkatle değerlendirilmelidir. Epilepsili gebelerde, genel topluma kıyasla preeklampsi, hipertansiyon, son trimester kanamaları, abortus, prematür doğum majör malformasyon, atoni kanaması vb. komplikasyonlar 2-3 kat artığı bildirilmiştir. Valproat, karbamazepin ve fenitoin kombinasyonu kullanan kadınlarda risk oranı %50'ye kadar yükselebilmektedir. Özellikle valproat fetal malformasyon riskini artırmakta, nöral tüp defektleri, hipospadias, kardiyak anomaliler, yarı damak-dudağa daha sık neden olmaktadır. Ayrıca üreme çağındaki kadınlarda valproat kullanımı sonrası polikistik over gelişebilir. En düşük risk ise lamotrijin ve levetirasetam kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Lamotrijin duyudurum dengeleyici ve depresif dönemlerin tedavisinde etkili olan bir anti epileptik ilaçtır (58). Gebenin anti epileptik rejimi, doğum sırasında da devam ettirilmelidir. Özellikle anti epileptik ilaç kullanan gebelere, doğum sonu dönemde de oluşabilecek riskler nedeniyle yakın takip ve kapsamlı bakım verilmesi gerekmektedir. Emzirme, epileptik anne ve yeni doğanlar için ayrı bir önem taşımaktadır ve anneler bu konuda bilgilendirilmelidir. Çünkü epilepsili anneler, sütüne anti epileptik ilaç geçip bebeğine zarar verebileceği yönündeki kaygısı nedeniyle emzirmeye uzak durabilirler. Anti epileptik ilaçların etkisi, önemli ölçüde anne sütünde ilaç düzeyi, yenidoğanda ilaç metabolizması ve ilacın yarılanma süresiyle ilgilidir (59).

Epilepsili kadınların doğurganlık çağında etkili ve güvenli tedaviye ihtiyacı vardır. Gebelik sırasında anti epileptik ilaç tedavisi fetüs için, majör konjenital malformasyonlar ve olumsuz gelişimsel sonuçlar dahil olmak üzere risklerle ilişkili olabilir. Bu nedenle, gebelik öncesi bakım epilepsili kadınlar için çok önemlidir. Multidisipliner yaklaşımlar, gebelik ve doğum sırasında epilepsili anneyi desteklemek için önemlidir; ancak, bu tür bir iş birliği karmaşık ve zor olabilir. Ayrıca, epilepsili gebelerde perinatal depresyon prevalansı genel toplumdan daha yüksektir. İkinci trimesterden doğum sonrası altı aya kadar depresyonun nokta prevalansı epilepsili kadınlarda %16 ile %35 arasında değişirken, kontrollerde bu oran %9-12'dir. En yüksek tahminler gebeliğin erken döneminde ve perinatal dönemde bulunmuştur. Doğumdan altı ay sonra anksiyete belirtileri sırasıyla %10 ve %5 olarak bildirilmiştir (60). Primipar epilepsili kadınlarda kontrollere kıyasla doğum korkusu semptomları daha yüksektir. Önceki psikiyatrik hastalık, cinsel/fiziksel istismar, anti epileptik ilaç politerapisi ve yüksek nöbet sıklığı güçlü risk faktörleri olarak

belirlenmiştir. Depresif epileptik kadınların, gebelik sırasında nadiren antidepresif ilaç kullandığı saptanmıştır (61). Tedavinin etkileri veya gelişmekte olan çocuk üzerindeki etkisi ile ilgili hiçbir kanıt mevcut değildir. Epilepsili kadınlarda peripartum depresyon siktir ve nadiren medikal olarak tedavi edilir. Sağlık çalışanları gebelik öncesi planlama, gebelik ve doğum sonrası takiplerde psikiyatrik hastalık ve risk faktörleri açısından gerekli taramaları yapmalıdır. Tedavi kararları, epilepsisi olmayan peripartum hastalardaki ve gebe olmayan epilepsili kişilerde etkililik ve güvenlilik verilerine dayanmalıdır. Antidepresanlarla kombinasyon halinde anti epileptik ilaç tedavisine in utero maruziyetin sonuçları bilinmemektedir. Bu nedenle önce farmakolojik olmayan tedavi denenmelidir (62). Perinatal ruh sağlığı bozukluklarının çocuklara kötü muamele riskinin üç kat daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (63). Bu nedenle perinatal ruh sağlığı bakımı epilepsili kadınlar için önemlidir. Epilepsili kadınlarda perinatal ruh sağlığı ile ilişkili faktörleri belirlenmelidir.

ANTI EPİLEPTİK İLAÇLARIN PSİKİYATRİK VE DAVRANIŞSAL YAN ETKİLERİ

Tüm anti epileptik ilaçların psikiyatrik ve davranışsal yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler ilacın özelliğine ve hastanın biyolojik ve psikiyatrik durumuna göre değişebilir. Yan etkiler gözden kaçabileceği için kesin sıklığını belirlemek güçtür. Epilepsiye yönelik yeterli tedavi sağlanamazsa psikiyatrik ve davranışsal yan etkiler artabilir bu sebeple en önemli nokta nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Yan etkiler arasında psikoz, mani, depresyon, sinirlilik, uyku problemleri, intihar davranışı ve saldırganlık bulunmaktadır (64).

Chen ve arkadaşlarının 2017 yılında erişkin hastalarla yaptıkları bir meta-analiz sonucunda en yüksek yan etki levetirasetam ile görülmektedir. Levetirasetam'dan sonra en yüksek yan etki zonisamid kullanımıyla ilişkilidir. Karbamazepin, klonazepam, gabapentin, lamotrijin, okskarbazepin, fenitoin ve valproat kullanımının ise yan etkiler açısından güvenli olduğu kabul edilmektedir (65). Chen ve arkadaşlarının ergenlerde yaptığı meta-analizde erişkinlere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Levetirasetam ve zonisamid yüksek yan etkiyle ilişkilendirilmiştir (66). Salırganlık, en sık karşılaşılan anti epileptik ilaç kaynaklı psikiyatrik yan etkilerdir (67). Levetirasetamın artan saldırganlık oranlarıyla ilişkili olduğu iyi bilinirken, perampnel de potansiyel olarak saldırganlığı teşvik eden bir ilaç olarak kabul edilir. Bununla birlikte, az sayıda çalışma, sinirlilik-salırganlığın doğasının bu ilaçlar arasında

farklılık gösterip göstermediğine ilişkin soruları ele almıştır (68-70). Yakın tarihli bir çalışmada perampnel verilen hastalarda kolayca görülebilen dışa yönelik saldırganlığın baskın olma eğiliminde olmasına rağmen, levitirasetam kullananlarda saldırganlığın daha öznel veya içe yönelik bir şekilde hissedilebileceği bildirilmiştir. Yazarlar bu durumun yanlış tanımaya yol açabileceğini belirtmişlerdir (71). Yan etkilerin sık görüldüğü hasta profilini tanımak, nöbet kontrolünü sağlamak, polifarmasiden kaçınmak yan etki sıklığını azaltmakta ve erken müdahale şansı sağlamaktadır. Depresyon ve psikoz öyküsünün varlığı antiepileptik ilaçların yan etki geliştirme riskini artırmaktadır (72).

Epilepsi ve psikiyatrik hastalıkların örtüşen durumları vardır. Anksiyete ve depresyon epilepside sık görülen komorbiditelerdir ve psikiyatrik hastalığı olan hastalar da epilepsi riski altındadır. Bazı antiepileptik ilaçların psikiyatrik yan etkileri vardır. Ancak, bazı antiepileptik ilaçlar ise psikiyatrik patolojileri tedavi etmek için kullanılabilir. Sodyum kanal blokerleri, valproat ve benzodiazepinler gibi pozitif ruh hali veya anksiyolitik etkilere sahiptir. Levitirasetam, perampnel, topiramet, zonisamid ve barbitüratlar gibi diğerleri, özellikle depresyon, anksiyete veya saldırganlık olmak üzere olumsuz psikiyatrik etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerin ortaya çıkması için ana risk faktörü, kişisel bir psikiyatrik hastalık öyküsüdür. Bu nedenle, özellikle en riskli antiepileptik ilaç kullanıldığında ve/veya psikiyatrik öykü olması durumunda, psikiyatrik yan etkilerin oluşumunun izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca bu son durumda pozitif psikiyatrik etkileri olan antiepileptik ilaçların kullanılması tercih edilmelidir. Anksiyete ve depresyon ölçeklerinin kullanılması yararlı tespit araçları olabilir (73).

TÜRKİYE'DE EPİLEPSİ VE RUHSAL BOZUKLUKLAR İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Türkiye'de epilepsi tanılı hastalarda eş tanımlı psikiyatrik hastalıklar konusunda yeterli çalışma mevcut değildir. Ulaşılabilen çalışmaların önemli bir kısmı gözden geçirme ve sunumu olarak hazırlanmıştır. Bu çalışmalara örnek olarak; 2003 yılında Yapıcı ve arkadaşlarının epilepsili hastalarda ruhsal bozukluklar başlıklı bir gözden geçirme çalışması yayınlamışlardır (74). Diğer gözden geçirme çalışmalarında ise epilepsinin damgalanma, kişilik özellikleri ve psikososyal yaşam ile ilişkisi ele alınmıştır (75-79). Neze ve arkadaşları epilepsi tanısı ile takip edilen kişilerde psikiyatrik hastalıkların

yüksek oranlarına ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerine dikkat çekmişlerdir (80). Aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada da epilepsili hastalarda yaşam kalitesi incelenmiş ve yaşam kalitelerinin ölçülmesi hem hastalığı daha iyi tanımamıza yardım edeceği, hem de tedavi yanıtlarının daha iyi değerlendirilmesini sağlayacağı belirtilmiştir (81). Bir başka çalışmada ise çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerde epilepsi varlığında psikiyatrik sorunların cinsiyet ile ilişkisi araştırılmıştır (82). Çalışmada epilepsili kız olguların özellikle anksiyete bozukluğu, erkek olguların ise hiperaktivite sorunu açısından risk altında oldukları gösterilmiştir. Yazarlar epilepsili çocuk ve ergenlerde cinsiyetlerine göre görülme olasılığı yüksek psikiyatrik sorunlara yönelik önleyici, destekleyici yaklaşımların geliştirilmesini önermişlerdir. Olguların sunumu olarak hazırlanan çalışmalarda ise epilepsi tanılı hastalarda psikotrop ilaç kullanımı ve psikiyatrik belirtiler ele alınmıştır (83-87).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Epilepsi nöbetlerle karakterize, kişiden kişiye değişen klinik görünümü ile yıkıcı sonuçları olabilen kronik bir hastalıktır. Epilepsi tanılı bireylerde eş tanımlı psikiyatrik belirtiler ve bilişsel bozulma oldukça yaygındır. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda epilepsi ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki nedensel ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Çoğu zaman tanı almayan, fark edilmeyen eş tanımlı psikiyatrik bozukluklar epilepsili bireylerin sosyal, ailesel ve mesleki yaşamına uyumunu bozabilir. Bu durum epilepsinin klinik seyri ve tedavisini, hastanın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Bu nedenle eş tanımlı psikiyatrik bozuklukların erken tanı ve tedavisi hem nöbetlerin kontrolünde hem de hastanın iyilik halinin sağlanmasında önemlidir. Özellikle öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan epilepsi tanılı bireyler psikiyatrik bozukluk eş tanısı için daha riskli bir grupta yer almaktadır. Başka bir deyişle öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan epilepsi tanılı bireyler eş tanımlı psikiyatrik belirtiler açısından daha yakından izlenmelidir. Ayrıca bu hasta grubunda antiepileptik tedavi olarak psikiyatrik ve davranışsal yan etkiler açısından daha güvenli olan ilaçlar tercih edilmelidir. Epilepsi tanılı bireylere eşlik eden psikiyatrik hastalıklar konusunda farkındalık ve duyarlı olmak bireylerin yaşam kalitesini arttıracaktır. Bu amaçla sağlık çalışanlarına yönelik farkındalık eğitimlerinin verilmesi ve ruhsal alanda okuryazarlığın artırılması oldukça önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross HJ, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
2. Stelzle D, Kaducu J, Schmidt V, Welte TM, Ngowi BJ, Matuja W, et al. Correction: Characteristics of people with epilepsy in three Eastern African countries - a pooled analysis. *BMC Neurol*. 2022;22(1):499.
3. Gilles VC, Robert C. How to decrease the epilepsy disease burden in sub-Saharan Africa?. *Epilepsy Behav*. 2023;139:109052.
4. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):106-115.
5. Srinivas HV, Shah U. Comorbidities of epilepsy. *Neurol India*. 2017;65(Supplement):S18-S24.
6. Lopez MR, Schachter SC, Kanner AM. Psychiatric comorbidities go unrecognized in patients with epilepsy: "You see what you know". *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt B):302-305.
7. Kedare JS, Baliga SP. Management of psychiatric disorders in patients of epilepsy. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(Suppl 2):S319-S329.
8. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated?. *Seizure*. 2017;49:79-82.
9. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2021;17(2):176-186.
10. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012;53(6):1095-1103.
11. Gatta M, Raffagnato A, Mannarini S, Balottin L, Toldo I, Vecchi M, et al. Pediatric epilepsy and psychiatric comorbidity: preliminary observational data from a prospective study. *Minerva Pediatr*. 2018;70(6):501-512.
12. Colmers PLW, Maguire J. Network dysfunction in comorbid psychiatric illnesses and epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2020;20(4):205-210.
13. Munger Clary HM, Snively BM, Hamberger MJ. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;85:64-71.
14. Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(6):40.
15. Van Hees S, Siewe Fodjo JN, Wijtvlit V, Van den Bergh R, Faria de Moura Villela E, da Silva CF, et al. Access to healthcare and prevalence of anxiety and depression in persons with epilepsy during the COVID-19 pandemic: A multicountry online survey. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107350.
16. Salpekar J. Mood disorders in epilepsy. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016; 14(4):465-472.
17. Mula M, Marotta AE, Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1):13-23.
18. Mazza M, Di Nicola M, Della Marca G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Bipolar disorder and epilepsy: a bidirectional relation? Neurobiological underpinnings, current hypotheses, and future research directions. *Neuroscientist*. 2007;13(4):392-404.
19. Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;13(4):658-661.
20. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590-599.
21. Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2018;84:56-69.
22. Qin SK, Yang ZX, Guan ZW, Zhang JH, Ping X, Lu Y, et al. Exploring the association between epilepsy and depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278907.
23. Shen S, Dong Z, Zhang Q, Xiao J, Zhou D, Li J. The overlapping relationship among depression, anxiety, and somatic symptom disorder and its impact on the quality of life of people with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221138147.
24. Liu Z, Yin R, Fan Z, Fan H, Wu H, et al. Gender differences in associated and predictive factors of anxiety and depression in people with epilepsy. *Front Psychiatry*. 2020;11:670.
25. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(4):207-220.
26. Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(1):37-50.
27. Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2): S9-S12
28. Demirci S, Demirci K, Yürekli VA. Epilepside kişilik. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2014;5(1):32-35.
29. Cascella NG, Schretlen DJ, Sawa A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility?. *Neurosci Res*. 2009;63(4):227-235.
30. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M. Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biol Psychiatry*. 2012;71(9):836-839.
31. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry*. 1998;155(3):325-336.
32. Lax Pericall MT, Taylor E. Psychosis and epilepsy in young people. *Epilepsy Behav*. 2010;18(4):450-454.
33. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
34. Abraham N, Buvanawari P, Rathakrishnan R, Tran BX, Thu GV, Nguyen LH, et al. A Meta-Analysis of the Rates of Suicide Ideation, Attempts and Deaths in People with Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(8):1451.
35. Kim SJ, Kim HJ, Jeon JY, Kim HW, Lee SA. Clinical factors associated with suicide risk independent of depression in persons with epilepsy. *Seizure*. 2020;80:86-91.
36. Falcone T, Dagar A, Castilla-Puentes RC, Anand A, Brethenoux C, Valleta LG, et al. Digital conversations about suicide among teenagers and adults with epilepsy: A big-data, machine learning analysis. *Epilepsia*. 2020;61(5):951-958.
37. Marsh L, Krauss GL. Aggression and violence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2000;1(3):160-168.
38. Izci F, Fındıklı E, Camkurt MA, Tuncel D, Şahin M. Impact of aggression, depression, and anxiety levels on quality of life in epilepsy patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2595-2603.
39. Tassinari CA, Tassi L, Calandra-Buonaura G, Stanzani-Maserati M, Fini N, Pizza F, et al. Biting behavior, aggression, and seizures. *Epilepsia*. 2005;46(5):654-663.
40. Pizzi AM, Chapin JS, Tesar GE, Busch RM. Comparison of personality traits in patients with frontal and temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav*. 2009;15(2):225-229.
41. Helmstaedter C, Witt JA. Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(10):1765-1773.
42. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship?. *Seizure*. 2017;49:83-89.
43. Choi H, Pack A, Elkind MS, Longstreth WT Jr, Ton TG, Onchiri F. Predictors of incident epilepsy in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2017; 88(9):870-877.

44. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017; 58(6):962-972.
45. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*. 2018;141(6):1592-1608.
46. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, Gillberg C, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1586-e1593.
47. Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:287-296.
48. Cohen R, Senecky Y, Shuper A, Inbar D, Chodick G, Shalev V, et al. Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: a population-based study. *J Child Neurol*. 2013;28(1):120-123.
49. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3135-3148.
50. Salpekar J. Links between epilepsy and ADHD: Time to Focus and Act. *Epilepsy Curr*. 2018;18(3):160-161.
51. Kalilani L, Friesen D, Murray P. Treatment patterns in patients with a new diagnosis of epilepsy and psychiatric comorbidities. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106405.
52. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD010682.
53. Habibi M, Hart F, Bainbridge J. The impact of psychoactive drugs on seizures and antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(8):71.
54. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):254-267.
55. Karaca A, Durna Z. Epilepsi hastasına psikososyal destek. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):218-225.
56. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res*. 2018;11:203-213.
57. Järvenpää S, Peltola J, Rainesalo S, Leinonen E, Lehtimäki K, Järventausta K. Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;88:373-379.
58. Vanya M, Arva-Nagy N, Szili K, Szok D, Bártfai G. Effect of maternal epilepsy and antiepileptic therapy in women during pregnancy. *Ideggyogy Sz*. 2015;68(3-4):105-112.
59. Klein A. The postpartum period in women with epilepsy. *Neurol Clin*. 2012; 30(3):867-875.
60. H Bjørk M, Veiby G, A Engelsen B, Gilhus NE. Depression and anxiety during pregnancy and the postpartum period in women with epilepsy: A review of frequency, risks and recommendations for treatment. *Seizure*. 2015;28:39-45.
61. Sivathamboo N, Hitchcock A, Graham J, Sivathamboo S, Chen Z, O'Brien TJ, et al. The use of antidepressant drugs in pregnant women with epilepsy: A study from the Australian Pregnancy Register. *Epilepsia*. 2018;59(9):1696-1704.
62. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JØ, Daltveit AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56(1):28-39.
63. Takubo Y, Nemoto T, Watanabe M. Pregnancy and childbirth in women with epilepsy. *Brain Nerve*. 2023;75(4):303-306.
64. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:28-33.
65. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017; 76:24-31.
66. Chen B, Detyniecki K, Choi H, Hirsch L, Katz A, Legge A, et al. Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(3):441-449.
67. Kawai M, Goji H, Kanemoto K. Aggression as psychiatric side effect of newer AEDs in patients with epilepsy: Cross-sectional study based on Buss-Perry Aggression Questionnaire. *Epilepsy Behav*. 2021;115:107546.
68. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, Laloyaux C, Moseley BD, Ricchetti-Masterson K, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021;118:107939.
69. von Wrede R, Meschede C, Brand F, Helmstaedter C. Levetiracetam, perampanel, and the issue of aggression: A self-report study. *Epilepsy Behav*. 2021;117:107806.
70. Hasegawa N, Tohyama J. Differences in levetiracetam and perampanel treatment-related irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107644.
71. Kawai M, Goji H, Kanemoto K. Differences in aggression as psychiatric side effect of levetiracetam and perampanel in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022;126:108493.
72. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Legge A, Buchsbaum R, Detyniecki K. Cross-sensitivity of psychiatric and behavioral side effects with antiepileptic drug use. *Seizure*. 2018;62:38-42.
73. Dussaule C, Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Effets psychiatriques des médicaments antiépileptiques chez l'adulte. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2018;16(2):181-188.
74. Yapıcı A, Güvenç C, Ceylan ME, Kılınç E, Oğuz N. Epilepsili hastalarda psikiyatrik bozukluklar. *Düşünen Adam*. 2003;16(4):240-248.
75. Rukiye Ay. Epilepsy and stigmatization: A review. *J Clin Psy*. 2017;20(2):129-136.
76. Demirci S, Demirci K, Yürekli VA. Personality in epilepsy. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;5(1):32-35.
77. Görgülü Ü, Fesci H. Epilepsi ile yaşam: Epilepsinin psikososyal etkileri. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2011;26(1):27-32.
78. İzci F. Alexithymia, temperament and character traits in patients with epilepsy. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2016;8(1):64-75.
79. Karaca A, Durna Z. Psychosocial support in epilepsy patient. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):218-225.
80. Neze H, Havle N, İlnem MC, Yener FE. Epilepsi tanısı ile takip edilen kişilerde psikiyatrik ve bunun yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Yeni Symposium*. 2009;(47) 3:147-154.
81. Akaçalı A, Aldındağ A, Geyik S, Cansel N. Epilepsi hastalarında yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve çok boyutlu algılanan sosyal destek. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2009;46: 91-97.
82. Yulaf Y, Gümüştaş F. Çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerde epilepsi varlığında psikiyatrik sorunların cinsiyet ile ilişkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2019;20(2):204-210.
83. Özyurt G, Öztura İ, Alkın T, Özerdem A. Epilepsiye bağlı anksiyete bozukluğu Olgusu. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2015;26(1):71-75.

84. Selek A, Arslan M, Balamtekin N. Epilepsy associated with dysphagia: A case report. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology*. 2020;19:94-97.
85. Güleç ÖD, Yıldız D. Bir yıl süre ile izlenen İnteriktal psikoz tanılı bir olguda aripiprazol kullanımı *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011;21(3):253-257.
86. Erdoğan S, Aslan S, Yüksel N. Levetirasetam kullanımı ile ilişkili psikotik bozukluk: İki Olgu Sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2009;19 (4):420 – 422.
87. Sevim EM, Özden SY, Saner S, Türkmenoğlu M. Epilepsiye bağlı psikiyatrik bozukluklara ilişkin iki olgu sunumu. *Düşünen Adam*. 2001;14(1): 29-32.

Approach to Hyponatremia in The Elderly Population

Yaşlı Popülasyonda Hiponatremiye Yaklaşım

Dilek TUZUN¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Hiponatremi hem hastanede yatan hastalarda hem de normal popülasyonda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi prevalansı popülasyonda yaklaşık %8'dir ve yaşla birlikte önemli ölçüde artar. Yaşlı hastalarda hiponatremi gelişiminde sıklıkla birden fazla faktör rol oynar. Yaşlıların hiponatremi geliştirme eğilimi, esas olarak yaşlanma ve hiponatremi ile ilişkili ilaçlara ve hastalıklara sık maruz kalma ile ilişkili bozulmuş su atılım kapasitesine bağlıdır. Akut semptomatik hiponatremide, serum sodyum seviyelerini akut olarak artırmak ve ciddi nörolojik semptomları önlemek için yaygın olarak hipertonic salin solüsyonu kullanılır. Kronik hiponatremide, serum sodyum konsantrasyonunun düzeltme hızı 10 mEq/L/24 saat ile ve daha güvenli bir şekilde 6-8 mEq/L/24 saat ile sınırlanmalıdır. Yaşlı popülasyonda hiponatreminin hem değerlendirilmesi hem de tedavisi zor olduğundan çok dikkatli bir değerlendirme gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hiponatremi, geriatri, ilaçlar

Abstract

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in both hospitalized patients and the normal population. The prevalence of hyponatremia is approximately 8% in the population and increases significantly with age. In older patients, more than one factor often plays a role in the development of hyponatremia. The tendency of the elderly to develop hyponatremia is mainly attributed to impaired water excretion capacity associated with aging and frequent exposure to drugs and diseases associated with hyponatremia. In acute symptomatic hyponatremia, hypertonic saline solution is commonly used to acutely increase serum sodium levels and prevent severe neurological symptoms. In chronic hyponatremia, the rate of correction of serum sodium concentration should be limited to 10 mEq/L/24 h and more safely to 6–8 mEq/L/24 h. Since both the evaluation and treatment of hyponatremia are difficult in the older population, very careful evaluation is required.

Keywords: Hyponatremia, geriatrics, drugs

Yazışma Adresi: Dilek TÜZÜN, Kayseri Yolu 10. km Aşar Kampüsü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

Phone: +90 344 280 3768 **e-mail:** tuzund@gmail.com

ORCID No: 0000-0002-6693-4928

Submission date: 18.11.2022

Acceptance date: 13.11.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1206810

INTRODUCTION

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in both hospitalized patients and the normal population. The normal plasma sodium range is 135-145mEq/L. Hyponatremia is defined as plasma Na <135mEq/L. Because age is a strong and independent risk factor for hyponatremia, older patients represent a high-risk group for the occurrence of hyponatremia (1).

PREVALENCE AND ETIOLOGY

The prevalence of hyponatremia is approximately 8% in the population and increases significantly with age (2). Hyponatremia incidence is ranging from 15 to 30% among hospitalized patients (3). Studies show that hyponatremia is associated with poor prognosis in older individuals, and hyponatremia is independently associated with an increased risk of mortality. The prevalence of low serum sodium levels is even higher in healthcare settings (4). Miller et al. found that 18% of the 60-year-old population living in a nursing home had hyponatremia. In addition, when multiple serum sodium measurements were made over 12 months, hyponatremia was observed in about half of the patients in at least one episode (5). Similarly, in a prospective study, one-third of the 65-year-old hospitalized patients had serum sodium below 135 mmol/L (6). Zhang et al. (7) retrospectively analyzed inpatient medical records of older patients who were hospitalized and diagnosed with hyponatremia from January 2013 to December 2016. Hyponatremia in older patients hospitalized during the study period They found the prevalence to be 24.7 % (4364/17.693). Of the patients with hyponatremia, 66.0% were classified as mild hyponatremia, 23.8% as moderate hyponatremia, and 10.2% as severe hyponatremia (7). In a study by Zheng et al. (8) hyponatremia was detected in 5.26% of all hospitalized patients during the study period. It was 6.1 % in the older population (8). Cross-sectional population studies show that the incidence increases with age and the reported point prevalence is 7.18% in the elderly versus 2.98% in a younger cohort (9,10).

In older patients, more than one factor often plays a role in the development of hyponatremia. The tendency of older patients to develop hyponatremia is mainly attributed to impaired water excretion capacity associated with aging and frequent exposure to drugs and diseases associated with hyponatremia (11). Drug-induced hyponatremia is often seen in older individuals. Thiazide diuretics, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause hyponatremia. Diseases alone or in combination with drugs can cause hyponatremia (12).

Diuretics are one of the most common causes of hyponatremia in older individuals. Thiazide diuretics are usually associated with hyponatremia, while loop diuretics only occasionally induce hyponatremia. The incidence of thiazide-induced hyponatremia has not been established because additional risk factors for low serum sodium levels are often present. Thiazide-induced hyponatremia is more common in patients with heart failure, liver disease, or malignancy, and those taking high doses of thiazide or taking medications such as NSAIDs, SSRIs, or tricyclic antidepressants (13). Antipsychotic drugs, phenothiazines, butyrophenones, benzodiazepines, and more commonly antidepressants are associated with hyponatremia. SSRIs, SNRIs, and mirtazapine have been reported recently for the majority of cases of hyponatremia related to antidepressants in adults 60 years of age or older. Hyponatremia associated with bupropion, trazodone, and tricyclic antidepressants is less common (14). Factors contributing to the development of hyponatremia associated with psychotropic drugs in older individuals; low body mass index, female gender, low basal serum sodium, concomitant use of other drugs such as diuretics, NSAIDs, proton pump inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors and concomitant heart failure, malignancy, liver disease, or adrenal insufficiency diseases (15). Carbamazepine and oxcarbazepine are the most common antiepileptic drugs (AEDs) associated with hyponatremia. Recently, other AEDs such as eslicarbazepine, sodium valproate, lamotrigine, levetiracetam, and gabapentin have also been reported to induce hyponatremia. Older patients taking valproic acid, phenytoin, or topiramate have a higher risk of hospitalization for hyponatremia compared with those who do not receive an AED (16).

Impaired water excretion capacity associated with aging and frequent exposure to drugs and diseases related to hyponatremia indicate that more than one factor usually plays a role in the development of hyponatremia in older patients. Older individuals are more prone to hyponatremia due to decreased water excretion capacity, mostly due to decreased glomerular filtration rate (GFR) (17). The decreased intrarenal prostaglandin production seen in advanced age may also play a role in the impaired water excretion ability of older individuals. Another contributing factor in older patients is the age-related decrease in total body water percentage (17). Idiopathic inappropriate antidiuretic hormone (SIAD) syndrome is more common in older patients (18). In a prospective study of over 65 years of age, SIAD was shown to be the main factor in half of patients with hyponatremia. It is the most common cause of euvolemic hyponatremia in clinical practice. Under normal conditions, ADH is secreted in response to hyperosmolality and hypovolemia (19).

Hypopituitarism is not an uncommon cause of hyponatremia, especially in patients aged 65 years or older (20). Ishikawa et al.²¹ reported that 40% of patients aged 65 years and older presenting with hyponatremia had pituitary-adrenal dysfunction (21). Hypopituitarism is more difficult to diagnose in older patients, as symptoms such as fatigue or easy fatigability can be attributed to aging or comorbidities (22).

Diabetes mellitus (DM), infections, heart failure, liver diseases, malignancies, and endocrinopathies should be considered in the etiology of hyponatremia (23). The prevalence of DM is high in the older population. In the case of marked hyperglycemia, serum osmolality increases, resulting in the movement of water out of the cells followed by dilution to lower serum sodium levels. Uncontrolled DM can cause osmotic diuresis and hypovolemic hyponatremia (24).

Decreased protein intake in the older population negatively affects water excretion and may play a role in the development of hyponatremia. In addition, hyponatremia varies seasonally. In summer, the incidence of hyponatremia increases due to more frequent deterioration of kidney functions, decreased salt intake, increased salt loss, and increased water intake (25). "Tea and toast" hyponatremia can be seen in older individuals who have a low GFR, a diet poor in salt and protein, but drink a lot of water. In such cases, there is low distal filtration due to low GFR and possibly chronic sodium deficit. Hyponatremia occurs when water absorption is increased due to a low osmole excretion rate and water consumption exceeds renal water excretion capacity (26).

Pseudohyponatremia occurs in patients with hyperglycemia-induced hyponatremia, hyperproteinaemia, as seen in multiple myeloma and other monoclonal gammopathies or intravenous immunoglobulin administration, and severe hyperlipidemia. Hyperosmolar substances such as radiocontrast, glycine, and mannitol can also cause pseudohyponatremia. Here, although the total sodium amount in the serum does not change, the serum sodium is low as a result of the withdrawal of water from the interstitium into the intravascular area with increased osmolality. Every 0.25 mg/dl increase in serum protein level and 500 mg/dl increase in serum triglyceride level results in a 1mEq/L decrease in serum sodium concentration (27).

SYMPTOMS AND DIAGNOSIS

The normal serum sodium concentration is 135–145 mmol/L. The cut-off concentrations for the definitions of mild, moderate, and severe hyponatremia vary slightly (28). Woodward et al.⁴ define mild hyponatremia as

sodium concentrations from 130 to 135 mmol/L and moderate hyponatremia as 125 to 130 mmol/L; 120 to 125 mmol/L is considered moderately severe if there are no acute symptoms, or severe if symptoms are present; hyponatremia below 120 mmol/L is severe. Mild hyponatremia is often considered to be asymptomatic, yet is associated with subtle cognitive impairments. Symptoms, such as mental confusion, gait disturbance, impaired consciousness, and seizures may occur with increasing severity of hyponatremia. The symptomatology of hyponatremia results from cerebral edema and increased intracranial pressure. The patient may present with nausea, vomiting, headache, weakness, gait and balance disorders, cognitive impairment, confusion, lethargy, convulsions, and coma (29). The symptomatology of acute hyponatremia such as nausea, vomiting, headache, drowsiness, coma, and seizures, and adverse conditions associated with chronic hyponatremia such as fatigue, cognitive impairment, falls, deterioration of bone quality and fracture are more frequent and severe in older patients (30).

Medications are among the most common causes of hyponatremia. Although the time of onset of drug-induced hyponatremia varies greatly, it often occurs within the first few weeks after the start of treatment. Therefore, the occurrence of low serum sodium levels in a patient after taking the drug for a long period, and the presence of an additional predisposing and/or added hyponatremia factor should be suspected. Thiazide diuretics are among the most common causes of drug-induced hyponatremia. Increased potassium excretion is a useful marker for the diagnosis of thiazide-induced hyponatremia (31).

In the evaluation of hyponatremia, especially in older individuals, hypopituitarism, especially secondary adrenal insufficiency, should be investigated. Hypopituitarism and to a lesser degree, primary adrenal insufficiency are causes of hyponatremia that cannot be directly differentiated from SIAD by routine laboratory studies and volume status assessment therefore, measurement of relevant laboratory parameters is mandatory for the diagnosis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis disorders (32). Cortisol is a physiological inhibitor of antidiuretic hormone (ADH). Hyponatremia should be attributed to inappropriate ADH release due to hypocortisolism (23). Uric acid appears to be a valuable index for assessing extracellular fluid volume during hyponatremia. During the expansion of extracellular fluid volume, such as SIADH and hypocortisolism, renal proximal uric acid reabsorption in the tubule is inhibited, therefore low serum concentration and high fractional excretion are observed (23). Patients with adrenal insufficiency cannot be easily identified by routine

laboratory studies, and endocrine parameters should be determined for the diagnosis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis disorders. Specifically, a morning serum cortisol greater than or equal to 18 µg/dL concentrations of less than or equal to 3 µg/dL strongly suggest the diagnosis. In all other cases, dynamic testing is necessary (33). The brief ACTH stimulation test represents the first step in the diagnostic workup. 250 µg corticotropin serum cortisol 30-60 minutes after intravenous administration elevation of its concentration to a peak of 18 µg/dL or more indicates a normal response to the high-dose ACTH stimulation test (34,35). In cases of severe secondary adrenal insufficiency, there may be a slight or no increase in serum cortisol levels after corticotropin administration. In patients with mild or new-onset secondary adrenal insufficiency, the test may result in normal results, as the 250 µg ACTH dose given represents a supraphysiological stimulus. In such cases, the insulin hypoglycemia test is more reliable (23). However, the insulin hypoglycemia test is contraindicated in patients with epilepsy and coronary artery disease, and in patients over 60 years of age. It is more appropriate to perform a low-dose (1 µg) ACTH stimulation test in patients with suspected secondary adrenal insufficiency (23,35). Serum Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) level is the best parameter to distinguish between primary and secondary adrenal insufficiency. In primary adrenal insufficiency, serum cortisol levels are low and ACTH levels are usually above 100 pg/mL. In secondary adrenal insufficiency, low normal serum ACTH levels are observed (23).

Hypothyroidism is more common among older people because of the increased incidence and prevalence of autoimmune thyroiditis. For the diagnosis of SIAD, thyroid and adrenal tests must be shown to be normal. However, hyponatremia due to hypothyroidism is extremely rare and probably only occurs in severe hypothyroidism. If normonatremia cannot be achieved with thyroid hormone replacement in older patients with TSH <50 mIU/mL, idiopathic SIAD should be considered in the differential diagnosis. Even in myxedema coma, other possible causes of hyponatremia should be investigated in detail (36). Hypothyroidism can result from a defect anywhere in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. It is mostly caused by diseases of the thyroid gland. Much less frequently, it is caused by decreased thyrotropin (TSH) secretion from the anterior pituitary gland or the hypothalamus. It is caused by a decrease in thyrotropin-releasing hormone (TRH). Patients may be asymptomatic or rarely present with coma (37). Warner et al (38) showed a statistical association between hyponatremia and hypothyroidism: for every 10 mU/L rise in thyroid-stimulating hormone, serum sodium decreased by 0.14 mmol/L (38).

Postural changes in blood pressure and hypovolemic orthostatic hypotension may often indicate autonomic dysfunction, medications, or other systemic disease; therefore, it is difficult to distinguish between hypovolemic and euvolemic hyponatremia on clinical grounds alone in older patients. Urinary sodium concentration should be measured in patients with hyponatremia, urinary sodium concentration <30 mmol/L strongly indicates hypovolemia. However, low urinary sodium concentration may not be observed in older persons with slow adaptive mechanisms (39). Urine sodium levels >30 mmol/L, hypouricemia (4 mg/dL), and urea levels <20 mg/dl are seen in SIAD. But older people often go on a low-salt diet or suffer from anorexia and under these conditions, patients with chronic SIAD may have urinary sodium levels <30 mmol/L. Therefore, the differences between hypovolemic hyponatremia and SIAD are often difficult in older individuals. In such cases, administration of 1-2 liters/day of normal saline for 2 days provides a significant clue. 5 mmol/L increase in serum sodium level is associated with a <0.5% increase in fractional excretion of sodium (FeNa). When combined, it is highly suggestive of hypovolemic hyponatremia. In contrast, a >0.5% increase in FENa+ and an increase of <5 mmol/L are indicative of SIAD (40).

TREATMENT

Eliminating possible causes of hyponatremia is an essential part of treatment. A medication review of the patient should be carried out and careful consideration should be given to substituting, reducing the dose, or stopping medications associated with low sodium. Discontinuation of drugs can be combined with an isotonic saline infusion with careful monitoring of the clinical and biochemical response (40). In acute symptomatic hyponatremia, hypertonic saline solution (3%) is commonly used to acutely increase serum sodium levels and prevent severe neurological symptoms. In cases of acute symptomatic hyponatremia, raising the acute serum sodium concentration by 4-6 mEq/L within 4-6 hours is recommended to reverse symptoms. Hypovolemic hyponatremia is treated with adequate fluid resuscitation to reduce the stimulus for ADH secretion. Normal saline is usually used to suppress the hypovolemic stimulus for ADH release (41,42). In patients with SIAD, discontinuation of suspected drugs and reduction of water consumption and hypertonic fluids may be necessary. In these situations, 20-40 mg intravenous furosemide may also be administered to prevent circulatory overload, particularly in older individuals if there is concomitant cardiac dysfunction. Furosemide increases free water excretion and contributes to serum

sodium elevation. Vaptans (vasopressin-2 antagonists) are a class of drugs that selectively antagonize the anti-diuretic effect of vasopressin leading to increased water diuresis. These drugs can be used in patients with chronic symptomatic euvolemic hyponatremia and, in some countries, in patients with hypervolemic hyponatremia (22). The appropriate rate of correction of serum sodium levels is very important for patients with hyponatremia. Over-correction of serum sodium concentration may lead to osmotic demyelination syndrome (ODS), especially in alcoholic individuals and patients with hypokalemia, malnutrition, or advanced liver disease (43). In chronic hyponatremia, even symptomatic, the rate of correction of serum sodium concentration should be limited to 10 mEq/L/24h and more safely to 6–8 mEq/L/24 h. Frequent determination of serum sodium concentration (every 4–6 hours) and appropriate adjustment of the correction rate in patients at high risk of developing ODS are strongly recommended (44).

CONCLUSION

Hyponatremia is a common finding in the older population due to the presence of factors contributing to increased ADH and the frequent prescription of hyponatremia-related drugs such as thiazides or antidepressants. Since both the evaluation and treatment of hyponatremia are difficult in the older population, careful evaluation is required.

REFERENCES

- Ioannou P, Panagiotakis S, Tsagkaraki E, Tsioutis C, Fragkiadakis K, Gikas A, et al. Increased Mortality in Elderly Patients Admitted with Hyponatremia: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10:10(14):3059.
- Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med*. 2013;126(3):256–263.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006;119:0–35.
- Woodward M, Gonski P, Grossmann M, Obeid J, Scholes R, Topliss DJ. Diagnosis and management of hyponatremia in the older patient. *Intern Med J*. 2018; 48(Suppl 1): 5–12.
- Miller M. Hyponatremia: age-related risk factors and therapy decisions. *Geriatrics*. 1998 ;53(7):32–3.
- Frenkel WN, van den Born BJ, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M, de Rooij SE. The association between serum sodium levels at the time of admission and mortality and morbidity in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(11):2227–2228.
- Zhang X, Li XY. Prevalence of hyponatremia among older inpatients in a general hospital. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(4):685–692.
- Zheng Y, Zheng FP, Li H. The prevalence and causes of hyponatremia in hospitalized patients. 2020 1;59(1):29–34.
- Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta*. 2003;337:169–172.
- Siregar P. The risk of hyponatremia in the elderly compared with younger in the hospital inpatient and outpatient. *Acta Med Indones*. 2011;43:158–161.
- Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1957–1965.
- Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci*. 2004;327(2):109–11.
- Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10):e3696–705. doi: 10.1210/clinem/dgaa194. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10): PMID: 32285124; PMCID: PMC7451505.
- De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014 Nov-Dec;55(6):536–47.
- Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-induced hyponatremia in older adults. *Consult Pharma*. 2016;31(3):139–150.
- Berghuis B, Hulst J, Sonsma A, McCormack M, de Haan GJ, Sander JW, et al. Symptomatology of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2021 Mar;62(3):778–784.
- Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, Nistor I, Van Biesen W, Webster AC, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Med*. 2014 Dec 11;12:1.
- Kounatidis D, Liakopoulou C, Brozou V, Dimopoulou G, Vallianou N. Chronic idiopathic hyponatremia in an elderly patient due to inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) syndrome. *Hippokratia*. 2019 Jan-Mar;23(1):42–44.
- Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(6):788–792.
- Foppiani L, Ruelle A, Bandelloni R, Quilici P, Del Monte P. Hypopituitarism in the elderly: multifaceted clinical and biochemical presentation. *Curr Aging Sci*. 2008;1(1):42–50.
- Ishikawa Se, Saito T, Fukagawa A, Higashiyama M, Nakamura T, Kusaka I, et al. Close association of urinary excretion of aquaporin-2 with appropriate and inappropriate arginine vasopressin-dependent antidiuresis in hyponatremia in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1665–71. doi: 10.1210/jcem.86.4.7426. PMID: 11297601.
- Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J*. 2010;40(8):574–580.
- Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Endocrine disorders: causes of hyponatremia not to neglect. *Ann Med*. 2011 ;43(3):179–87.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*. 2014;40(3):320–31.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013 ;126(10 Suppl 1):S1–42.

26. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):1028–1031.
27. Kim GH. Pseudohyponatremia: does it matter in current clinical practice? *Electrolyte Blood Press.* 2006;4(2):77-82.
28. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42
29. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management. *Clin Med (Lond).* 2017;17(3):263-269.
30. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the Brain. *Kidney Int Rep.* 2017 Sep 1;3(1):24-35.
31. Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2011 Nov;31(6):553-66. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.010. PMID: 22099512.
32. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(6):609-17.
33. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:923- 31.
34. Hockings GI, Nye EJ, Grice JE, Jackson RV. Short synacthen test versus insulin stress test for the assessment of the hypothalamo-pituitary axis: controversy revisited again. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:775- 6.
35. Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis: a contemporary synthesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun;22(2):179-204.
36. Liamis G, Filippatos TD, Liontos A, Elisaf MS. Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):R15-R20.
37. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:595- 615
38. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64: 598 – 9.
39. Hato T, Ng R. Diagnostic value of urine sodium concentration in hyponatremia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus hypovolemia. *Hawaii Med J.* 2010;69(11):264-267.
40. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ.* 2002;166(8):1056-1062.
41. Soiza RL, Talbot HS. Management of hyponatraemia in older people: old threats and new opportunities. *Ther Adv Drug Saf.* 2011 ;2(1):9-17.
42. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(6):627-634.
43. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1340-1349.
44. Sterns RH. Treatment of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(4):641-649.

Penetran Yaralanma Sonucu İntratorasik Dev Yabancı Cisim ve Tedavi Yaklaşımımız

Intrathoracic Giant Foreign Body After Penetrating Injury and Our Treatment Approach

Arif ATEŞ¹, Hıdır ESME¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Konya, Türkiye

Özet

Toraks travmaları hayatı tehdit eden, hızlı tanı ve acil cerrahi tedavi gerekebilen yaralanmalardır. 34 yaşında erkek hasta iş kazası sonucu toraks yaralanması ile hastanemiz acil servisine getirildi. Acil servis resusitasyon odasındaki ilk muayenede sol hemitoraksa nazif dev metal yabancı cisim görüldü. Hastanın vital bulguları kontrol altına alındıktan sonra acil toraks görüntülemesi yapıldı. Yabancı cismin intratorasik büyük damarlara yakınlığı, akciğer parankim hasarı ve buna bağlı hemopnömotoraks olması sebebiyle acil operasyona alındı. Bu yazıda penetran toraks yaralanmasına bağlı yabancı cisimlerdeki tanı ve tedavi yaklaşımımız sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Acil cerrahi müdahale, intratorasik yabancı cisim, toraks travması

Abstract

Thoracic traumas are life-threatening injuries that require prompt diagnosis and immediate surgical treatment. A 34-year-old male patient was brought to the emergency department of our hospital with a thoracic injury as a result of a work accident. On the first examination in the emergency room resuscitation room, a giant metal foreign body was seen in the left hemithorax. After the patient's vital signs were under control, emergency thorax imaging was performed. He was taken to an emergency operation due to the proximity of the foreign body to the intrathoracic great vessels, lung parenchymal damage, and associated hemopneumothorax. In this article, our diagnosis and treatment approach in foreign bodies due to penetrating thoracic injury is presented.

Keywords: Emergency surgical intervention, intrathoracic foreign body, thoracic trauma

Yazışma Adresi: Arif ATEŞ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Konya, Türkiye

Telefon: +90 506 849 86 80 **e-mail:** arif_ates42@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-7425-173X, 0000-0002-6569-8193

Geliş tarihi: 07.03.2023

Kabul tarihi: 16.05.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1261319

GİRİŞ

Toraks travmalarının %70'i künt, %30'u penetran yaralanmalardır (1). Künt travmalarda daha çok kot fraktürleri, hemopnömotoraks ve diyafragma rüptürü gibi patolojiler görülür iken penetran yaralanmalarda akciğer ve damar yaralanmasına bağlı masif hemopnömotoraks gibi daha görülmüş bir tablo ortaya çıkabilir. Bu yazıda 34 yaşındaki bir işçinin inşaatıta üzerine düştüğü, toraksa nazif dev metal yabancı cisim ve bu cismin meydana getirdiği patolojiler için uygulanan tanı ve tedavi yaklaşımımız sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

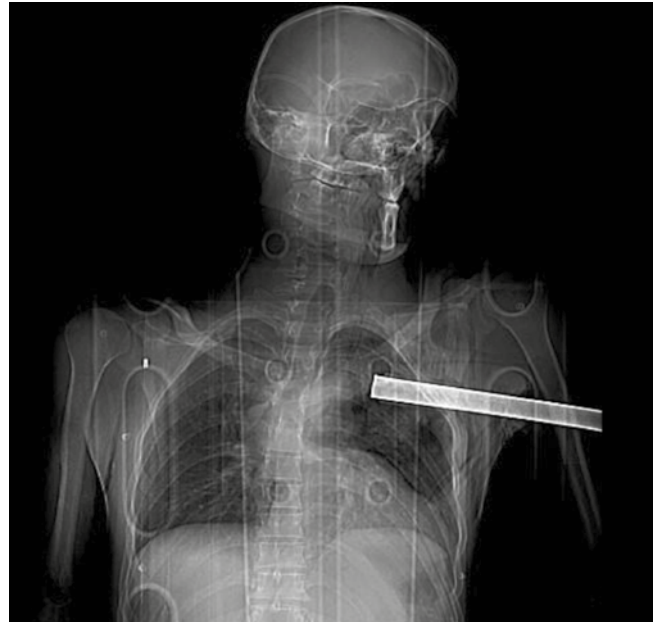
34 yaşında erkek hasta, inşaatıta 2 metre yüksekten 3 cm genişliğinde 30 cm uzunluğunda metal boru üzerine düşme sonucu 112 tarafından hastanemiz acil servisine getirildi (**Resim 1**). Acil servis resusitasyon odasında değerlendirilen hastanın bilinci açıktı. Oryantasyonu tamdı. Vital bulgularında, nabız 115/dk, solunum sayısı 25/dk, O2 saturasyonu %93 idi. Fizik muayene sol aksillada 3. interkostal aralık hizasında horizontal yönde yaklaşık 10 cm'lik kesi oluşturan, bir kısmı içeride, yaklaşık 15 cm'lik kısmı dışarıda olan yabancı cisim görülmekte idi (**Resim 2**). Yabancı cisim etrafından hava girişi çıkışı yoktu. Acil şartlarda çekilen toraks bilgisayarlı tomografide yabancı cismin toraksa girdikten sonra sol üst lobu yaraladığı ve arkus aotanın hemen üzerinde olduğu görüldü (**Resim 3,4**). Bilgisayarlı tomografide ayrıca solda hemopnömotoraks ve cilt altı amfizem mevcut idi (**Resim 5**). Damar yaralanması radyolojik olarak net değerlendirilemedi. Pulmoner ve kardiyak yaralanmanın eksplorasyonu ve yabancı cismin kontrollü çıkarılması için yabancı cisim sabitlenip hasta acil operasyona alındı.



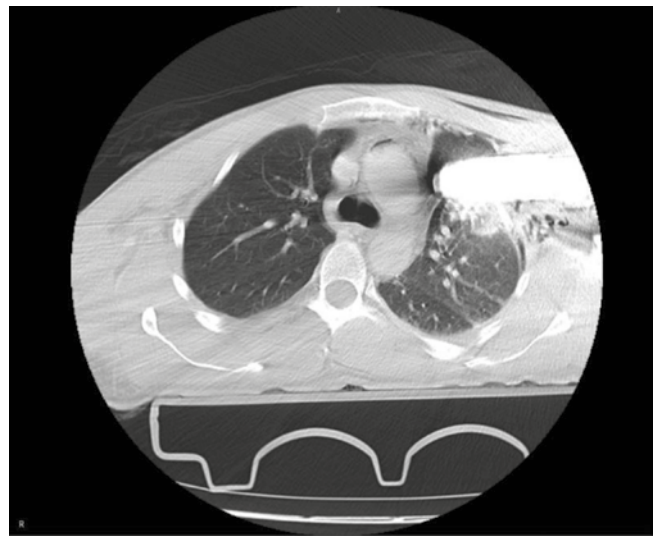
Resim 1. Yabancı cisim



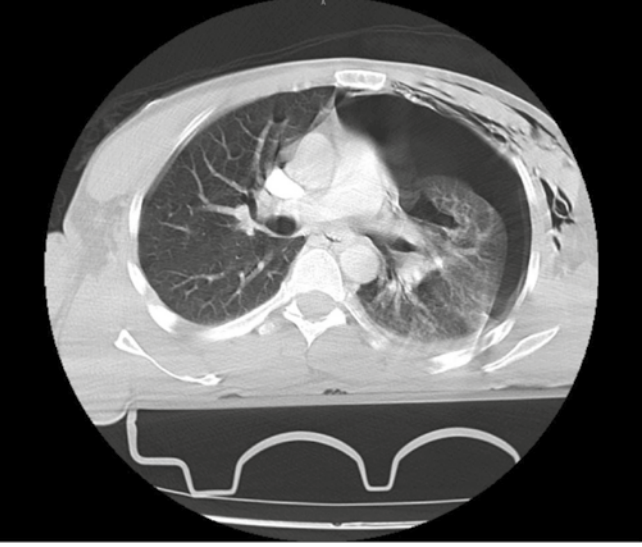
Resim 2. Yabancı cismin hasta üzerindeki görüntüsü



Resim 3. Yabancı cismin direkt akciğer grafisindeki görünümü



Resim 4. Yabancı cismin Toraks Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü



Resim 5. Bilgisayarlı tomografide hemopnömotoraks ve cilt altı amfizem

Çift lümenli sol selektif entübasyonu yapılan hastaya sol 5. interkostal aralık seviyesinde lateral torakotomi yapıldı. Dev yabancı cismin, sol üst lob apikoposterior segmenti yaraladığı ve arkus aortaya 2 cm kala durmuş olduğu görüldü (**Resim 6**). Kalp ya da büyük damar yaralanması olmayan hastanın yabancı cismi kontrolü şeklinde çıkarıldı. Akciğer parankimi 3-0 numara vikril ile yabancı cismin neden olduğu interkostal aralıktaki defekt ise 0 numara vikril ile sutüre edildi (**Resim 7**). Hava kaçağı ve kanama kontrolü sonrası toraksa dren konulup operasyona son verildi. Hastadan yazılı onam alınmıştır.



Resim 6. Yabancı cismin çıkarılmış hali



Resim 7. Sol üst apikoposterior segmentin tamir edilmiş hali

TARTIŞMA

Toraks travmaları izole birkaç kot fraktüründen hayatı tehdit eden büyük damar ya da trakeobronşial sistem yaralanmalarına kadar geniş bir yelpazeyi oluşturur. Trafik kazaları, iş kazaları ve düşmeler toraks yaralanmalarının temel sebeplerini oluşturur. Toraks travmalarının %70'i künt, %30'u penetran yaralanmalardır. Trafik kazaları çoğunlukla künt travma ile sonuçlanmaktadır. Diğer künt travma nedenleri yüksekten düşme, darp, ezilme ve göğüs kafesinin sıkışmasıdır. Penetran toraks travmaları, delici kesici aletlerle olan yaralanmalar ve ateşli silahlarla olan yaralanmalar olarak iki gruptur (2).

Delici kesici alet yaralanmalarında dar bir alanda mekanik etki ve düşük basınç söz konusu olup çevre doku az zarar görür. Ateşli silah yaralanmaları ise yüksek basınçlıdır. Buna bağlı çevre dokuda ciddi hasar meydana gelebilir (3). Bizim olgumuz da iş kazası sonucu, soldan delici kesici aletle olan ve toraksa nafiz hayatı tehdit eden toraks yaralanması şeklinde idi. Diğer delici kesici alet yaralanmalarındaki gibi çevre dokuda harabiyet yoktu.

Toraks içindeki yabancı cismin çıkarılıp çıkarılmaması yönünde verilecek kararda yabancı cismin boyutu önemlidir. II.Dünya Savaşı yıllarında göğüs cerrahisi merkezlerinde direkt grafilerde 0,8 cm çapında veya daha büyük görünen yabancı cisimler çıkarılmaktaydı. Bu uygulama daha sonra değişti ve çapı 1,5 cm ve daha büyük olan yabancı cisimlerin akciğerin herhangi bir bölgesinden, diğer işlemler sırasında veya elektif olarak,

mümkün olan en kısa zamanda çıkarılması hakkında fikir birliğine varıldı. Bu uygulamanın giderek artan şekilde doğruluğu kanıtlandı ve takip eden yıllarda birçok gereksiz cerrahi girişimi engellenmiş oldu (4).

Toraks travmalı hastada ilk yapılması gereken hastanın hava yolu açıklığının sağlanması, kardiyopulmoner fonksiyonların kontrol altına alınmasıdır. Ardından yapılan fizik muayenede toraks travmasının yeri, toraksa nazif olup olmadığı, ciddiyeti, acil müdahale gereksinimi ve ekstratorasik patolojiler ortaya konmalıdır. Mümkünse hasta stabil hale getirildikten sonra toraks görüntülemesi ile toraks patolojisi hakkında detaylı analiz yapılır ve cerrahi girişimin şekli belirlenir (5,6).

Bizim olgumuz iş yerinde delici kesici alet ile yaralandıktan sonra 112 ekipleri tarafından taşıkardi ve takipne ile hastanemiz acil servisine getirildi. Fizik muayenede bir kısmı dışarıda bir kısmı da sol hemitoraksta dev yabancı cisim görülmekte idi. Yabancı cisim etrafından hava giriş çıkışı yoktu fakat solunum sesleri solda azalmıştı. Toraks bilgisayarlı görüntülemeye sol hemitorakstaki yabancı cismin sol 3. interkostal aralıktan toraksa girdiği, arkus aortanın birkaç cm üzerinde durduğu ve vasküler yaralanmanın olmadığı fakat pnömotoraks geliştiği görüldü. Hasta yabancı cismin kontrollü çıkarılması amacıyla acil operasyona alındı. Operasyondan sonra yoğun bakımımızda takip edilen hastanın drenajının azalması ve akciğerlerin ekspanse

olması üzerine postoperatif 4. gün tüpü çekilip 5. gün taburcu edildi.

Sonuç olarak, olası kalp ya da büyük damar yaralanması kontrol altına alınmadan toraksa nazif yabancı cisimlerin çıkarılması, hastada hayati tehlike oluşturabileceğinden, hastanın vital bulguları stabil olsa bile yabancı cismin torakotomi ya da Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) ile kontrollü şekilde çekilmesi ve var olan patolojilerin tamiri ile operasyona son verilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ekizoğlu O, Arıcan N. Yaralar. In: Koç S, Can M (eds). Birinci Basamakta Adli Tıp. Golden Print, TTB. 2009, pp. 57- 80.
2. Yazkan R, Özpolat B. Göğüs Travmaları: 132 Olgu Değerlendirilmesi. BİDDER Tıp Bilimleri Dergisi 2010; 2(2):15-20
3. Duman E, Arıcan N. Toraks Travmalı Hastada Hekimin Adli Görev ve Sorumlulukları. Toraks Travması 2018 p: 325-340.
4. Lyman A. Brewer MD, Thomas H. Burford, MD. Surgery in World War II: Thoracic Surgery, Volume II, chapter VII. Management of Retained Intrathoracic Foreign Bodies, Mediterranean (Formerly North African) Theater of Operations; p:326-52.
5. Özgüç H, Kahveci F. Havayolu ve solunum In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (eds). Travma. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005 pp.134-46.
6. Glaeser PW, Hellmich TR, Szewczuga D, Losek JD, Smith DS. Five year experience in prehospital intraosseous infusions in children and adults. Ann Emerg Med 1993;22:1119-24.