

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 21 Sayı 2 2024
Vol. Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER

Editors

Prof. Dr. Zehra YILMAZ

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAAN

Doç. Dr. Evren BÜYÜKFIRAT

Doç. Dr. Serdar BABACAN

Doç. Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Doç. Dr. Özlem ÖZ

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

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

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Adına / On behalf of Harran University

REKTÖR / RECTOR

Prof. Dr. Mehmet Tahir GÜLLÜOĞLU

BAŞ EDITÖR / Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Zehra YILMAZ

Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Evren BÜYÜKFIRAT

Doç. Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Doç. Dr. Serdar BABACAN

Doç. Dr. Özlem ÖZ

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ/Statistical Editor

Dr. Öğr. Üyesi Hamza ERDOĞDU

DERGİ SEKRETERİ/Journal Secretary

Dr. Öğr. Üyesi Seyhan TAŞKIN

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT - İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN - İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKÖY - Şanlıurfa
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR - Malatya
Prof.Dr. Haktan KARAMAN - Diyarbakır
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Handan BİRBIÇER - Mersin
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa

Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Süleyman GANIDAĞLI - Gaziantep
Prof.Dr. Tevfik SABUNCU - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM - Diyarbakır
Prof.Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ahmet ÇELİK - Mersin
Prof.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN - Şanlıurfa
Prof.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN - ANKARA

Prof.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Prof.Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Mustafa DENİZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara
Prof.Dr. Özlem ETHEMOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Serap SATIŞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ataman GÖNEL - Gaziantep
Doç.Dr. Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU - Gaziantep

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA
Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdersisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.
Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal.

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki indeksler tarafından taranmaktadır;
The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by.

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

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

YAZARLARA AÇIKLAMA

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöre mektuplar, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici davetli derlemeleri, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar. Makale değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmemektedir.

Yayına kabul edilme, en az iki hakem ve editöryal komite kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Türkçe yazılarda İngilizce özet, İngilizce yazılarda Türkçe özet zorunludur. Gönderilen yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. **Yazım Kurallarına uymayan ve intihal programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır.**

YAZIM KURALLARI

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

Tüm yazılar aşağıdaki şekilde dizilmelidir.

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

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

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

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

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır.

YAZILARIN HAZIRLANMASI

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

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 –KAPAK SAYFASI

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

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

Çalışma lisansüstü tezlerden üretilmiş ise tarihi ve tez numarası (Ulusal Tez Merkezi) belirtilmelidir.

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

2-TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Özet makaleyi yansıtacak nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özetle açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalıdır. Özet, araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir. Özet;

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

Derleme ve olgu sunumu yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

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

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

b) Ana Metin

Araştırma makalelerinde ana metin;

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

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

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

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

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

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonunda noktadan önce () içinde verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına ",", ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına "-" konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt,

sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda "et al.", Türkçe kaynaklarda "ve ark." yazılır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir.

Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için National Library of Medicine (NLM) stili (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) kullanılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

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

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

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

Ek sayı (Supplement);

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

Henüz yayınlanmamış online makale;

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

Kitaplar;

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

Kitaptan Bölüm:

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

İnternet makalesi

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

Web sitesi;

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

Tez;

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

d) Açıklamalar

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

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

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

e) Tablo, Şekil, Resim ve Grafikler

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

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

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

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

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

- Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,
- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdan alınan izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir).
- Olgu Sunumu- Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi gerekmektedir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

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

SON KONTROL

1. Yayın Hakkı Devir Formu doldurulup imzalanmış,
2. Yazar Katkı Formu doldurulup imzalanmış,
3. Başlık ve Kısa Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
5. Türkçe ve İngilizce Anahtar Kelimeler (3-5 arası),
6. Kaynaklar National Library of Medicine (NLM) stili kurallarına uygun olarak yazılmış,
7. Tablo ve şekiller ana metnin sonunda numaralandırılarak verilmiş,
8. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş onam (rıza) formu" bilgisi eklenmiş,
9. Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi verilmiş (editöre mektup),
10. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış.

Instructions to Authors

INFORMATION FOR AUTHORS

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

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

WRITING RULES

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

All manuscripts should be arranged as follows.

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

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

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

*Excluding abstract, references, tables, figures and title

**No limit is applied.

PREPARATION OF ARTICLES

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

1 - TITLE PAGE

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

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

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

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

2- FULL TEXT

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

a) Abstracts

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

Abstract should be arranged as follows.

- Aim
- Materials and Methods
- Results
- Conclusions

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

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

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

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

b) Main Text

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

- Introduction
- Materials and Methods
- Results
- Discussion.

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

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

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

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

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

c) References

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

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

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

Articles in journals

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

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

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

Supplement

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

Unpublished online article

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

Books

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

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

Chapter from a Book

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetal rights. Soysal Z, Çakalır C, ed. *Forensic Medicine, Volume III*, Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Publications, Istanbul, 1999:1635-1650.

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

Internet article

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

Website

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

Thesis

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

d) Remarks

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

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

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

e) Tables, Figures, Pictures and Graphics

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

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

COMPLIANCE WITH PUBLICATION ETHICS

Manuscripts must comply with the Declaration of Helsinki (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). Manuscripts must be prepared in accordance with research and publication ethics. Authors should state that they accept the ethical principles in all human clinical trials and that they conduct the research in accordance with these principles. In the Materials and

Methods section, they must state that they have obtained approval for each prospective and retrospective study from the ethics committee of the institution where the clinical research is conducted and that they have obtained informed consent from the participants or their guardians; in experimental studies involving animals, they must state that they protect animal rights and that they have obtained approval from the relevant experimental animal ethics committee. The ethics committee approval document must be submitted during the application to the journal regarding the results of experimental studies on humans or experimental animals. The author(s) should inform the Editor on the submission page if there is a commercial connection or an institution that provides financial support for the study; what kind of relationship with the commercial product, drug, company, etc. used. The absence of such a situation should also be stated on a separate page.

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

Research requiring Ethics Committee approval is as follows.

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

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

Clinical trials in humans,

Research on animals,

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

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

EVALUATION AFTER REVIEWER REPORT

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

FINAL CHECK LIST

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

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

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

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

- Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,
- Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
- Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
- Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

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

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

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

Article Title

Manuscript Number:

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

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

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

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



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt **21** Sayı **2** Yıl **2024**

Vol. Issue Year

İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Research Article

1 - Düşük Ayak Kliniği ile Başvuran Hastaların Klinik, Demografik ve Elektrofizyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

[Evaluation of Clinical Demographic and Electrophysiological Characteristics of Patients Presenting with Foot Drop Clinic](#)

Tülin GESOĞLU DEMİR, Adalet GÖÇMEN, Dilek AĞIRCAN, Kadri Burak ETHEMOĞLU, Özlem ETHEMOĞLU

Sayfa: 152-158.

2- Multipl Sklerozlu Pediatrik Hastalarda Lezyon Yükünün Bilgisayar Destekli Algoritma ile Değerlendirilmesi ve Standart Tespit Yöntemleriyle Karşılaştırılması

[Evaluation of Lesion Burden in Pediatric Patients with Multiple Sclerosis by Computer Aided Algorithm and Comparison with Standard Detection Methods](#)

Gulnihal DENİZ, Ahmet YALCIN, Elif YILDIRIM, Huseyin TAN

Sayfa: 159-165.

3- Anevrizmal Kemik Kistlerinde Nüks Oluşumunu Etkileyen Faktörler ve Cerrahi Tedavi Sonuçları

[Factors Affecting the Recurrence of Aneurysmal Bone Cysts and Results of Surgical Treatment](#)

Eray Ertürk ENGİN , İbrahim KAYA , Mustafa ÇELTİK , Resul BİRCAN , Mesut MISIRLIOĞLU , Bedii Şafak GÜNGÖR

Sayfa: 166-172.

4- Fetal Ekokardiyografi Yapılan Hastalarımızın Analizi: Endikasyonlar, Risk Grupları ve Postnatal Tanı

[Analysis of Our Patients Who Underwent Fetal Echocardiography: Indications, Risk Groups and Postnatal Diagnosis](#)

Osman AKDENİZ, Erdal YILMAZ

Sayfa: 173-177.

5- Türkiyede Yaşayan Suriyeli Sığınmacıların Görme Özürlülüğünün Değerlendirilmesi

[Evaluation of Visual Disability of Syrian Refugees Living in Turkey](#)

Ali Hakim REYHAN, Ali ŞİMŞEK

Sayfa: 178-183.

6- Üst Hava Yolu Obstrüksiyonu Nedeniyle Adenotonsillektomi Yapılan Pediatrik Hastaların Kan Parametrelerinin Analizi

[Blood Parameter Analysis of Pediatric Patients Who Underwent Adenotonsillectomy Due to Upper Airway Obstruction](#)

Müslüm AYRAL, Servet ERDEMES

Sayfa: 184-189.

7- Turner Sendromlu Çocuklarda Otoimmün Tiroidit Sıklığı

[Frequency of Autoimmune Thyroiditis in Children With Turner Syndrome](#)

Atilla GÜRAY, Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU, Rüveyde BUNDAK

Sayfa: 190-193.

8- Penisilin ile İndüklenen Sıçanlardaki Epileptik Nöbet Aktivitesinde B12 Vitamininin Koruyucu Etkisi

[The Protective Effect of Vitamin B12 on Epileptic Seizure Activity in Rats Induced by Penicillin](#)

Seyma OZSOY, Ziya ÇAKIR, Zeynep ACUNGİL

Sayfa: 194-200.

9- Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Yapılan Hastaların Patoloji Spesmenlerinde Rastlantısal Gastro İntestinal Stromal Tümör Saptama Oranımız

[Our Incidental Gastro Intestinal Stromal Tumor Detection rate in pathology Specimens of Patients Who Had Laparoscopic Sleeve Gastrectomy](#)

Hasan ELKAN, Mehmet Sait BERHUNİ, Muhammet Emin GÜLDÜR, Vedat KAPLAN, Faik TATLI

Sayfa: 201-205.

10- Diyabetik Ayak Ülseri Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hepatit B ve C'nin Seroprevalansı ile Anti-Hbs Antikor Titrelelerinin Analizi

[Analysis of Hepatitis B and C Seroprevalence and Anti-Hbs Antibody Titers in Type 2 Diabetic Patients with and without Diabetic Foot Ulcers](#)

Huseyin KARAASLAN, Ceylan KESKİN

Sayfa: 206-210.

11- Uyku Bruksizmlili Çocuk ve Ergenlerde Komorbid Psikopatolojilerin, Psikososyal Faktörlerin ve Psikiyatrik Tedavi Yaklaşımının

Değerlendirilmesi

[Assessment of Comorbid Psychopathologies, Psychosocial Factors and Psychiatric Treatment Approach in Children and Adolescents with Sleep](#)

[Bruxism](#)

Elif ABANOZ, Ozlem SIRELI, Ilknur UCUZ, Ayla UZUN CICEK

Sayfa: 211-219.

12- Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Sürekli Renal Replasman Tedavisinin Mortalite üzerine Etkisi: Retrospektif Analiz

[Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Mortality in the Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis](#)

Metin YILDIZ, Evren BÜYÜKFIRAT, Ahmet ATLAS, Mahmut Alp KARAHAN, Nuray ALTAY

Sayfa: 220-227.

13- İyileşen COVID-19 Hastalarında Miyokard Çalışması Bozulmuş Olabilir mi?

[May Recovered COVID-19 Patients Have Impaired Myocardial Work?](#)

Mesut KARATAS, Kenan TOPRAK, Nursen KELES, Kemal Emrehan PARSOVA, Mehmet Baran KARATAS, Erkan KAHRAMAN, Cevdet Ugur

KOCOGULLARI

Sayfa: 228-233.

14- Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet (WALANT) Tekniği ile Yapılan Ortopedik Üst Ekstremitte Cerrahilerinin Klinik ve Fonksiyonel

Sonuçları

[Orthopedic Upper Extremity Surgeries Performed with Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet \(WALANT\) Technique: Clinical and](#)

[Functional Outcomes](#)

Baki Volkan ÇETİN, Ahmet Yiğit KAPTAN, Mehmet Akif ALTAY

Sayfa: 234-239.

15- Endometrium Kanserinde Servikal Kanal Tutulumunu Belirlemede Fraksiyoneküretaj ve LEEP'in Etkinliğinin Karşılaştırılması

[Comparison of the Efficacy of Fractionated Curettage and LEEP in Determining Cervical Canal Involment in Endometrial Cancer](#)

Senem ALKAN AKALIN, Mehmet GÖKÇÜ, Yusuf YILDIRIM, Veysel TOPRAK, Mert Ulaş BARUT

Sayfa: 240-245.

16- Bebek Ruh Sağlığı Polikliniğine İleri Değerlendirme Amacıyla Yönlendirilen Hastaların Değerlendirilmesi

[Evaluation of Patients Referred to the Infant Mental Health Polyclinic for Further Evaluation](#)

Fatma COŞKUN, Mustafa Kubilay KAYA

Sayfa: 246-252.

17- Makine Öğrenimi Algoritmalarını Kullanarak 2D:4D Oranından ve El Morfometrisinden Cinsiyet Tahmini

[Gender Estimation from 2D:4D Ratio and Hand Morphometry by Using Machine Learning Algorithms](#)

Ahmet KURTOGLU, Rukiye CIFTCI

Sayfa: 253-259.

18- Ultrasonografi Eşliğinde Erektör Spina Kasının Farklı Torakal Seviyelerde ve Farklı Pozisyonlarda Cilde Olan Uzaklığının Karşılaştırılması

[Comparison of the Distance of the Erector Spinae Muscle from the Skin at Different Thoracal Levels and Different Positions Under](#)

[Ultrasonography](#)

Muhammed Halit SATICI, Orhan BİNİCİ

Sayfa: 260-265.

19- Yenidoğanlarda Ekstübasyon Sonrası Non-İnvaziv Solunum Desteğinde Kullanılan İki Farklı Nazal Arayüzün Ekstübasyon Başarısına Etkisi

[The Effect of Two Different Nasal Interfaces Used in Post-Extubation Non-Invasive Respiratory Support on Extubation Success in Newborns](#)

Mehmet Fatih DEVECİ, İsmail Kursat GOKCE

Sayfa: 266-270.

20- ARHGAP42 rs604723 Gen Polimorfizmi Hipertansiyon Tanısı Konulan Kişilerde Nabız Dalga Hızı ile İlişkilidir

[ARHGAP42 rs604723 Gene Polymorphism Is Associated With Pulse Wave Speed In Hypertension Diagnosed Subjects](#)

Buket KOSOVA, Hale GÜLER KARA, Elton SOYDAN, Duygu Döndü AYGÜNEŞ JAFARI, Aslı TETİK VARDARLI, Gökhan ATAY, Mehmet ÖZKAHYA,

Vildan BOZOK, Meltem SEZİŞ DEMİRCİ

Sayfa: 271-278.

21- Aile Hekimi ve Aile Sağlığı Çalışanlarının Meme Kanseri Hakkında Bilgi ve Farkındalıkları; Samsun İli Örneği

[Knowledge and Awareness of Family Physicians and Family Health Workers About Breast Cancer; Samsun Province Example](#)

Bekir ŞAHİN, Mevlüde ALPASLAN ARAR, Muhammet Ali ORUÇ

Sayfa: 279-286.

22- Lipoid Proteinozis Nörobiyolojik Etkileri: Fosforile Tau, S100B, NSE, NEFL ve GFAP Üzerine Bir Araştırma

[Neurobiological Effects of Lipoid Proteinosis: A Study on Phosphorylated Tau, S100B, NSE, NEFL, and GFAP](#)

Seyhan TASKIN, Hakim CELİK, Mustafa AKSOY

Sayfa: 287-292.

23- Türkiye'de Uygulanan Farklı Yönetmelik ve Tüzüklere Göre Değerlendirilen Vakalarda Maluliyet, Özürlülük, Engellilik Oranlarının Karşılaştırılması

[Comparison of Disability Rates in Cases Evaluated Considering Different Regulations and Charters Implemented in Türkiye](#)

Uğur DEMİR, Erhan KARTAL, Mahmut AŞIRDİZER

Sayfa: 293-297.

24- Şanlıurfa İlinde Bir Eğitim Araştırma Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) Amacıyla Başvuran Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Sociodemographic and Clinical Characteristics of Cases Admitted to a Training and Research Hospital in Şanlıurfa Province for Special Needs Report for Children (SNRC) Purpose

Ülkü GÜMÜŞ, Erdal Görkem GAVCAR, Hozan SAATÇIOĞLU, Fethiye KILIÇASLAN

Sayfa: 298-305.

25- Tüberküloz Hastalarında Tedavi Sonuçlarını Etkileyen Faktörler: Retrospektif Bir Kohort Çalışması

Factors Affecting Treatment Outcomes for Tuberculosis Patients: A Retrospective Cohort Study

Feyza Nur TOPCU YENERCAG, Fatih AYDIN

Sayfa: 306-313.

26- Çocuklarda Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlara (GSBL) Bağlı Üst Üriner Sistem Enfeksiyonunun Erken Tanısında CRP/Albumin Oranının (CAO) Kullanılması ve Üreyen Üropatojenler ile Antibiyotik Dirençleri

Use of CRP/Albumin Ratio (CAR) in the Early Diagnosis of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Related Upper Urinary Tract Infection in Children and Antibiotic Resistance of Isolated Uropathogens

Aylin GENÇLER, Salim YAKUT, Fadile YILDIZ ZEYREK

Sayfa: 314-320.

27- Travma ile Başvuran Çocuklarda Kardiyak Değerlendirme

Cardiac Evaluation of Children Presenting with Trauma

Mahmut YAMAN, Mehmet TÜRE, Alper AKIN, Duygu UÇ, Mehmet SÜRÜCÜ, Abdullah ŞEN, Cahfer GÜLOĞLU

Sayfa: 321-325.

Olgu Sunumu / Case Report

28- Skrotal Tıraş Sonrası Sağlıklı Genç Hastada Gelişen Fournier Gangreni: Olgu Sunumu






Fournier Gangrene Developing In A Healthy Young Patient After Scrotal Sha-ving: Case Report

İbrahim DEMİR, Bülent KATI, Muhammed Nur KARADENİZ

Sayfa: 326-329.

Düşük Ayak Kliniği ile Başvuran Hastaların Klinik, Demografik ve Elektrofizyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical Demographic and Electrophysiological Characteristics of Patients Presenting with Foot Drop Clinic

Tülin GESOĞLU DEMİR¹ , Adalet GÖÇMEN² , Dilek AĞIRCAN¹ , Kadri Burak ETHEMOĞLU³ ,
Özlem ETHEMOĞLU¹ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE.

³Özel Metrolife Hastanesi Nöroşirürji Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE.

Öz

Amaç: Ayak bileği dorsifleksiyon güçlüğü nörolojik yollarda çeşitli seviyelerdeki hasar sonucu ortaya çıkabilir. Düşük ayak kliniğinin cinsiyet ve yaşa göre de farklı etiyojik nedenleri olduğu bilinmektedir. Ancak epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Bu çalışmada düşük ayak kliniği ile başvuran ve tanısı elektrofizyolojik olarak doğrulan hastaların demografik, klinik etiyojik ve elektrofizyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Nörofizyoloji laboratuvarına düşük ayak ön tanısı ile yönlendirilen ve elektromiyografi (EMG) ile tanısı doğrulan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik bilgileri, motor ve duysal semptomları, nörolojik muayene bulguları, elektrofizyolojik incelemeleri ve semptom başlangıcından EMG yapılan kadar geçen süre açısından değerlendirildi. Hastalar öykülerinde yer alan etiyojik faktörlere göre sınıflandırıldı. Elektrofizyolojik incelemelerine göre etkilenen sinir ve taraf bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 55'i (%44) kadın, 107'si (%66) erkek olmak üzere 162 hasta dahil edildi. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 37,00 (5-85) idi. Hastalar semptom başlangıcından sonra EMG laboratuvarına başvurma sürelerinin ortanca değeri 4,00 (1-108) ay idi. Elektrofizyolojik olarak en çok etkilenen sinir peroneal+tibial (%37, n=60) sinirdi. Bunu izole peroneal sinir (%27.8, n=45) takip ediyordu. Etiyolojide ise en sık travmaya (%37, n=61) bağlı düşük ayak geliştiği görüldü. Kadın hastalarda cerrahi komplikasyonlara (n=11, %20), erkek hastalarda travmaya bağlı (n=45, %42,1) düşük ayak kliniği anlamlı olarak (p=0,037) daha sık saptanmıştır. Yaş ile etiyojik nedenler arasında ise anlamlı farklılık yoktu (p=0,306).

Sonuç: Düşük ayak kliniği günlük yaşamda çeşitli derecelerde özürüllüğe sebep olması nedeni ile önemlidir. Düşük ayak kliniğinde en sık etkilenen sinirler peroneal ve tibial sinirlerdir. Erkek cinsiyet travma, kadın cinsiyet ise cerrahi komplikasyonlara bağlı gelişen düşük ayak kliniği ile ilişkiliydi. Nöromusküler yolaktaki herhangi bir yaralanma bu kliniğe neden olabileceğinden bu hastalarda kapsamlı bir araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Düşük ayak; Elektromiyografi; Etiyoloji

Abstract

Background: Ankle dorsiflexion difficulty may occur as a result of damage at various levels in neurological pathways. It is known that foot drop clinic has different etiological causes depending on gender and age. However, epidemiological data are limited. This study aimed to investigate the demographic, clinical etiological and electrophysiological characteristics of patients presented with foot drop clinic and whose diagnosis was confirmed electrophysiologically.

Materials and Methods: Data of patients referred to the neurophysiology laboratory with a diagnosis of foot drop and whose diagnosis was confirmed by electromyography (EMG) were retrospectively examined. They were evaluated in terms of demographic information, motor and sensory symptoms, neurological examination findings, electrophysiological examinations and the time from symptom onset to EMG. Patients were classified according to the etiological factors. According to electrophysiological examinations, affected nerve and side information were recorded.

Results: 162 patients, 55 (44%) women and 107 (66%) men, were included in the study. The median age of the patients was 37.00 (5-85) years, and the median time from symptom onset to presentation to the EMG laboratory was 4.00 (1-108) months. Electrophysiologically, the most affected nerve was the peroneal + tibial nerve (37%, n = 60). This was followed by isolated peroneal nerve (27.8%, n=45). In terms of etiology, foot drop was most common due to trauma (37%, n=61). Foot drop clinic was significantly (p=0.037) more common in female patients due to surgical complications (n=11, 20%) and in male patients due to trauma (n=45, 42.1%). There was no significant difference between age and etiological causes (p = 0.306).

Conclusion: Foot drop is important because it causes various degrees of disability in daily life. Peroneal and tibial nerves were the most commonly affected nerves in the foot drop clinic. Male gender was associated with foot drop clinic due to trauma and female gender was associated with foot drop clinic due to surgical complications. Since any injury to the neuromuscular pathway may cause this condition, a comprehensive investigation is required in these patients.

Key Words: Electromyography; Etiology; Foot drop

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Tülin GESOĞLU DEMİR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı
Osmanbey Kampüsü,
Şanlıurfa-Mardin Karayolu 18.Km, 63290
Haliliye, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drtulindemir@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 10.03.2024

Kabul tarihi / Accepted: 02.06.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1449639

Giriş

Ayak bileği dorsifleksiyon yetersizliği bazı nörolojik yolaklardaki bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Bu bozukluk motor korteksten nöromusküler kavşağa kadar herhangi bir yolakta oluşabilir.(1) Düşük ayak ile ilgili epidemiyolojik veriler literatürde oldukça sınırlıdır. Düşük ayağın en sık nedenleri peroneal mononöropati, siyatik nöropati ve lomber kök sıkışmasıdır.(2) Yakın zamanlı bir çalışmada düşük ayak vakalarının % 22.9'nun lomber disk dejenerasyonuna bağlı olduğu belirtilirken(3) bir diğer çalışmada düşük ayak kliniğinin en sık nedeninin lomber radikülopati ve peroneal sinir kompresyonunun olduğu belirtilmiştir.(4) Düşük ayak kliniğinin cinsiyet ve yaşı göre de farklı etiyolojik nedenleri olduğu gözlenmiştir. Örneğin Nath ve ark'ları lomber cerrahinin kadın ve erkeklerde daha ileri yaşlarda (ortalama 60 yaş), travmanın ise daha genç erkek hastalarda en yaygın neden olduğunu bildirmişlerdir.(5)

EMG düşük ayak kliniğinin tanısında ve etiyolojik nedene yönelik fikir yürütmede kullanılan bir tetkiktir. Elektrofizyolojik incelemede birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) düşük veya BKAP normal sınırlarda olup sağlam ekstremiteye göre düşük olabilir ve incelenen sinirlerde sinir ileti hızında düşük saptanabilir.

Düşük ayak kliniği hayatı tehdit etmez ancak günlük yaşamda çeşitli derecelerde özürüllüğe sebep olması nedeni ile önemlidir. Bu çalışmada nöroloji polikliniğimize düşük ayak kliniği ile başvuran ve tanısı elektrofizyolojik olarak doğrulan hastaların demografik, klinik etiyolojik ve elektrofizyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında nörofizyoloji laboratuvarına düşük ayak ön tanısı ile yönlendirilen ve EMG ile tanısı doğrulan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm EMG'ler deneyimli bir nörolog tarafından tek bir cihaz (Keypoint electromyography device [Version 2.38, Medtronic Dantec, Skovlunde, Denmark], aynı protokoller kullanılarak yapıldı. Ekstremitelerdeki cilt sıcaklığı yaklaşık 32 ila 34°C'de tutuldu. Rutin sinir iletim çalışmaları yüzeysel kayıt elektrotları ile yüzeysel uyarı elektrotları kullanılarak standarde edilmiş yöntemlerle gerçekleştirildi. Tüm hastalarda bilateral alt ekstremitelerde medial plantar, peroneal süperfisyal ve sural sinirin duysal sinir iletim çalışmaları ile peroneal ve tibial motor sinir iletim çalışmaları gerçekleştirildi. Ayrıca tanı amaçlı gerekli hastalarda üst ekstremitelerde tek taraflı median ve ulnar sinirin motor sinir iletim çalışmaları ile duysal sinir iletim çalışmaları yapıldı. İğne elektromyografisinde ise bilateral alt ekstremitelerde distal ve proksimal yerleşimli farklı sinir innervasyonunda ve farklı kök dermatomunda ekstremitelerde kasları, gluteal kaslar ile paraspinal kaslar değerlendirildi.

Hastaların hastane kayıtlarından retrospektif olarak demografik bilgileri, motor ve duysal semptomları, nörolojik muayene bulguları, elektrofizyolojik incelemeleri ve semptom başlangıcından EMG yapılana kadar geçen süre açısından değerlendirildi ve kaydedildi. Hastalar nörolojik muayenede kas

zaafı veya duyu bozukluğu açısından değerlendirildi. Diz fleksiyonu, ayak ve ayak parmak dorsifleksiyonu, plantar fleksiyonu Mediacal Council Research derecelendirmesine göre 0 ile 5 arasında değerlendirildi. Hastalar öykülerinde yer alan etiyolojik faktörlere göre sınıflandırıldı. Elektrofizyolojik incelemelerine göre etkilenen sinir ve taraf bilgileri kaydedildi. Bu çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı (HRÜ/23.14.21).

İstatistiksel Analiz

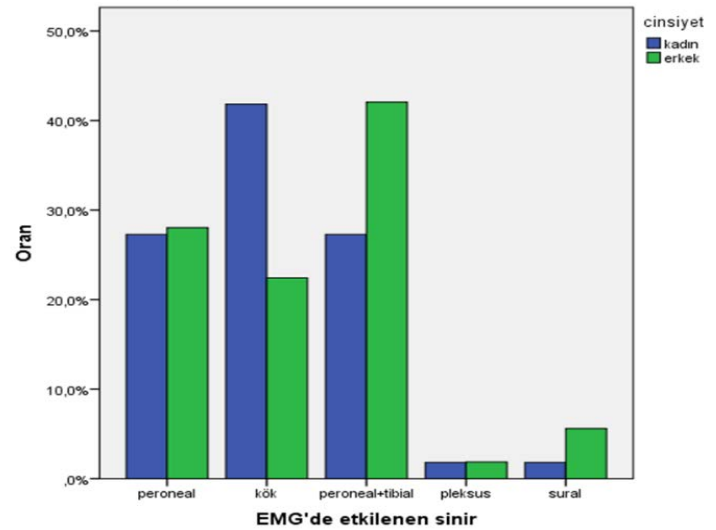
Analizler IBM SPSS Statistics versiyon 20.0 (IBM SPSS, Türkiye) paket programı üzerinden yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için sıklıklar (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 55'i (%44) kadın, 107'si (%66) erkek olmak üzere 162 hasta dahil edildi. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 37,00 (5-85) idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastalar semptom başlangıcından sonra EMG laboratuvarına başvurma sürelerinin ortanca değeri 4,00 (1-108) ay idi. Tüm hastalara sinir ileti ve iğne EMG çalışmaları yapıldı. Hastaların %40,7'sinde sağ tarafta %38,3'ünde sol tarafta, %21'inde ise bilateral düşük ayak vardı. Bilateral düşük ayak kliniği olan hastaların etiyolojilerinde en sık radikülopati (%55.9) ikinci ve eşit sıklıklarda travma ve cerrahi komplikasyonlar (%17.6) son olarakta çöelmeye bağlı (%8.8) bilateral düşük ayak saptanmıştır.

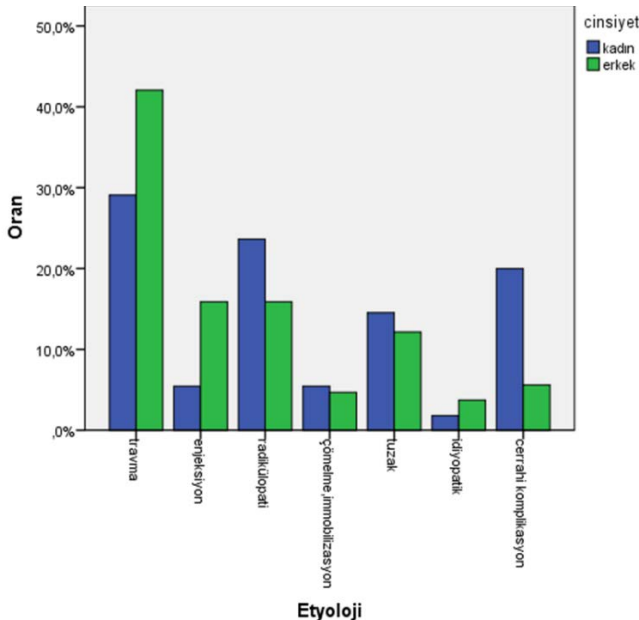
Hastaların elektrofizyolojik olarak etkilenen sinir dağılımı Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Cinsiyete Göre Elektrofizyolojik Olarak Etkilenen Sinir Dağılımı

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
-Kadın	55 (%44)
-Erkek	107 (%66)
Yaş	39,86±20,55
-0-18 yaş	28 (%17,3)
-19-59 yaş	99 (%61,1)
-60 ve üzeri yaş	35 (%21,6)
EMG'ye başvuru süresi	9,80±17,09
• 0-3 ay	79 (%48,5)
• 4-12 ay	58 (%35,6)
• 12 ay ve üzeri	25 (%15,9)
Düşük ayak	
-Sağ	66 (%40,7)
-Sol	62 (%38,3)
-Bilateral	34 (%21)
Nörolojik Muayene	
• Duysal bulgular	6 (%3,7)
• Motor bulgular	71 (%43,8)
• Motor ve duysal bulgular	85 (%52,5)
Etkilenen Sinirler	
-Peroneal sinir	44 (%27)
-Peroneal+tibial sinir	60 (%37)
-Siyatik sinir	7 (%4,3)
-Kök Lezyonu	47 (%29)
-Lumbosakral pleksus	3 (%1,9)

**Şekil 2.** Cinsiyete Göre Düşük Ayak Kliniğinin Etiyolojileri

Hastaların elektrofizyolojik olarak etkilenen sinirlerden izole peroneal sinir hasarı, erkeklerde %66 (n=30) kadınlarda %34 (n=15) oranında görülmüşken peroneal ve tibial sinir, %75

(n=45) erkek %25 (n=15) kadın hastada etkilenmişti. Siyatik sinir hasarı olan hastalardan %85,7 (n=6)'si erkek, %14,3 (n=1)'ü kadındı. Lumbosakral pleksus hasarı olan hastaların ise %66,7 (n=2)'si erkek, %33,3 (n=1) kadındı. Kök hasarı olanları ise %51,1 (n=24)'i erkek, %48,9 (n=23) kadın hasta oluşturmaktadır. Cinsiyete göre elektrofizyolojik olarak etkilenen sinirler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,130).

Travmaya (ateşli silah, kesici-delici alet yaralanması, fraktür vs) bağlı düşük ayak gelişen 61 (%37,7) hastanın %73,8 (n=45)'i erkek, %26,2 (n=16)'i ise kadındı. Cerrahi komplikasyonlara bağlı düşük ayak gelişen 17 (%10,5) hastanın %35,3 (n=6)'ü erkek, %64,7 (n=11)'si kadındı. Kadın hastalarda cerrahi komplikasyonlara (n=11, %20), erkek hastalarda travmaya bağlı (n=45, %42,1) düşük ayak kliniği anlamlı olarak (p=0,037) daha sık saptanmıştır (Şekil 2) (Tablo 2). Yaş ile etiolojik nedenler arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,306) (Tablo 3).

61 travma öyküsü olan hastanın 14'ünde (%22,9) ateşli silah yaralanması, 7'sinde (%11,4) kesici-delici alet yaralanması, 20'sinde (%32,8) düşme, burkma sonrası kırık gelişmişti, 11'inde (%18,2) aşırı yük gerilmeye bağlı travma, 8'inde (%13,1) trafik kazası, 1 olguda (%1,6) ise elektrik çarpması mevcuttu. Cinsiyet ile travma türü arasında (p=0,054) (Tablo 2) ve yaş ile travma türü arasında (p=0,053) (Tablo 3) anlamlı farklılık yoktu.

Cerrahi komplikasyonlara bağlı düşük ayak gelişen hastalar değerlendirildiğinde; hastaların 11'ine (%6,8) lumbosakral omurga cerrahisi, 4'üne (%2,5) diz-ayak cerrahisi, 2'sine (%1,2) ise pelvis cerrahisi uygulanmıştı. Tüm cerrahi tipleri kadın hastalarda anlamlı olarak (p=0,005) daha fazla saptanmış olup düşük ayağa sebep olmuştur (Tablo 2). Yaş ile cerrahi türü arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,304) (Tablo 3).

Tartışma

Elektrofizyolojik değerlendirme sinir lezyonlarında altın standarttır ve lezyon seviyesi ile rejenerasyon potansiyelini belirlemede anahtar rol oynamaktadır. Ancak bu testler, yaralanmanın akut döneminde doğru bilgi vermeyebilmektedir. (6, 7) Düşük ayak kliniği olan hastaların elektrofizyolojik ve etiolojik nedenlerinin değerlendirildiği çalışmada hastalar semptom başlangıcından ortalama 9,80±17,09 ay sonra EMG laboratuvarına başvurdu. Hastaların %40,7'sinde sağ tarafta %38,3'ünde sol tarafta, %21'inde ise bilateral düşük ayak vardı. İzole bilateral düşük ayak (BDA) çok nadir görülen bir durumdur ve anoreksiya nevroza(8), hipotiroid miyopati(9), Chron hastalığı(10) ve elektrokonvülsif tedavi sonrası(11) gibi çeşitli metabolik durumlar, parasagittal tümörler(12) bilateral düşük ayak kliniğine neden olabilir. Lomber disk hernisine (LDH) bağlı BDA, yalnızca birkaç vakanın bildirildiği son derece nadir bir durumdur. Mahapatra ve ark. L3-L4 disk prolapsusu nedeniyle akut BDA ve kauda ekuina sendromu ile başvuran genç bir erkek hastayı bildirmişlerdir.(11) Ramnarayan ve Palnikumar, L4-L5 LDH'nin neden olduğu BDA olan 72 yaşında bir kadın hastanın laminektomi sonrası ayak bileği dorsifleksiyonunun tamamen düzeldiğini bildirdiler (13).

Tablo 2. Düşük Ayak Kliniği Olan Hastaların Etkilenen Sinir ve Etiyolojilerinin Cinsiyetle İlişkisi

Değişken	Cinsiyet		p değeri
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	
Etkilenen Sinirler, n (%)			0,130
Peroneal Sinir	15 (27,3)	29 (27,1)	
Tibial Sinir	0	1 (0,9)	
Kök	23 (41,8)	24 (22,4)	
Peroneal+Tibial Sinir	15 (27,3)	45 (42,1)	
Pleksus	1 (1,8)	2 (1,9)	
Sural Sinir	1 (1,8)	6 (5,6)	
Etiyolojik nedenler, n (%)			0,037
Travma	16 (29,1)	45 (42,1)	
Enjeksiyon	3 (5,5)	17 (15,9)	
Radikülopati	13 (23,6)	17 (15,9)	
Çömelme-İmmobilizasyon	3 (5,5)	5 (4,7)	
Tuzaklanma	8 (14,5)	13 (12,1)	
İdiyopatik	1 (1,8)	4 (3,7)	
Cerrahi komplikasyon	11 (20)	6 (5,6)	
Cerrahi türü n (%)			0,005
Lumbosakral omurga ameliyatı	7 (12,7)	4 (3,7)	
Diz-Ayak ameliyatı	3 (5,5)	1 (0,9)	
Pelvis ameliyatı	1 (1,8)	1 (0,9)	
Cerrahi yok	44 (80)	101 (94)	
Travma türü n (%)			0,054
Ateşli silah yaralanması	1 (1,8)	13 (12,1)	
Kesici-Delici alet yaralanması	0	7 (6,5)	
Düşme-burkma sonrası kırık	8 (14,5)	12 (11,2)	
Aşırı yük-gerilmeye bağlı travma	7 (12,7)	4 (3,7)	
Trafik kazası	0	8 (7,5)	
Elektrik çarpması	0	1 (0,9)	
Travma yok	39	62 (57,9)	

Tablo 3. Düşük Ayak Kliniği Olan Hastaların Etkilenen Sinir ve Etiyolojilerinin Yaş ile İlişkisi

Değişken	Yaş grup			p değeri
	0-18 yaş n (%)	19-59 yaş n (%)	60 yaş ve üzeri n (%)	
Etkilenen Sinirler, n (%)				0,012
Peroneal Sinir	16 (57,1)	28 (28,3)	0	
Tibial Sinir	1 (3,6)	0	0	
Kök	2 (7,1)	25 (25,3)	20 (57,1)	
Peroneal+Tibial Sinir	8 (28,6)	38 (38,4)	14 (40)	
Pleksus	0	2 (2,0)	1 (2,9)	
Sural Sinir	1 (3,6)	6 (6,1)	0	
Etiyolojik nedenler, n (%)				0,306
Travma	9 (32,1)	44 (44,4)	8 (22,9)	
Enjeksiyon	3 (10,7)	11 (11,1)	6 (17,1)	
Radikülopati	1 (3,6)	14 (14,1)	15 (42,9)	
Çömelle-İmmobilizasyon	6 (21,4)	2 (2,0)	0	
Tuzaklanma	6 (21,4)	15 (15,2)	0	
İdiyopatik	1 (3,6)	4 (4,0)	0	
Cerrahi komplikasyon	2 (7,1)	9 (9,1)	6 (17,1)	
Cerrahi türü n (%)				0,304
Lumbosakral omurga ameliyatı	0	6 (6,1)	5 (14,3)	
Diz-Ayak ameliyatı	2 (7,1)	2 (2,0)	0	
Pelvis ameliyatı	0	1 (1,0)	1 (2,9)	
Cerrahi yok	26 (92,9)	90 (90,9)	29 (82,9)	
Travma türü n (%)				0,053
Ateşli silah yaralanması	0	12 (12,1)	2 (5,7)	
Kesici-Delici alet yaralanması	1 (3,6)	6 (6,1)	0	
Düşme-burkma sonrası kırık	3 (10,7)	12 (12,1)	5 (14,3)	
Aşırı yük-gerilmeye bağlı travma	4 (14,3)	7 (7,1)	0	
Trafik kazası	1 (3,6)	6 (6,1)	1 (2,9)	
Elektrik çarpması	0	1 (1,0)	()	
Travma yok	19 (67,9)	55 (55,6)	27 (77,1)	

Mevcut çalışmada bilateral düşük ayak kliniği olan hastaların oranlarda (%17.6) travma ve cerrahi komplikasyon etiyojisi- %55.9'unun etiyojisinde radikülopati ikinci sıklıkta ise eşit

leri mevcuttu. Bilateral düşük ayağa neden olan en nadir sebep ise çömelmeye bağlı peroneal nöropati (%8.8) (PNP) etiyojisiydi. Bağdaş kurarak oturmak, çömelmek ve yatmak da dahil olmak üzere pozisyonel alışkanlıklar da PNP'ye neden olabilir.(14) Bununla birlikte, uzun süreli çömelme nedeniyle bilateral PNP oldukça nadirdir. Literatürde uzun süre aynı pozisyonda oturma sonrası bilateral PNP gelişen bir vaka sunumu(15) ve pamuk hasadında çalışanlarda uzun süre çömelmeye bağlı 8 hastalık bir seride bilateral PNP olguları bildirmiştir.(16)

Peroneal sinirin hasar görmesi, ayak düşüklüğünün en yaygın nedenidir.(2, 17) Ek olarak, peroneal sinir yaralanması erişkinlerdeki tüm mononöropatilerin %15'ini oluşturur.(18) Peroneal sinir felci olan hastalar tipik olarak düşük ayak ve adım adım yürüme ile başvururlar. Ayak dorsalinde ve lateral bacakta uyuşma ve disestezi genellikle eşlik eder.(19) Elektrofizyolojik bulgulara göre 44 hastada (%27) peroneal sinir hasarı vardı, 60 hastada (%37) peroneal ve tibial sinir hasarı birlikteydi. Düşük ayak kliniğinin etiyojistik nedenlerini araştıran bir başka çalışmada hastaların (n=80) %86,3'ünde (n=69) peroneal sinir hasarı, %58,8'inde (n=47) tibial sinir hasarı saptanmıştır.(20) Ayrıca çalışmada 47 hastada (%29) kök lezyonu 3 hastada (%1,9) lumbosakral pleksus lezyonu vardı. Hastaların %61,1'i (n=99) 19-59 yaş grubunda olup 19-59 yaş grubunda hasarlanan sinir anlamlı olarak daha fazlaydı. Cinsiyete göre elektrofizyolojik olarak etkilenen sinirler arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastalardaki düşük ayak kliniğinin etiyojilerine bakıldığında en sık neden travma (ateşli silah yaralanması, kesici alet yaralanması, fraktür vs) (%37,7) olup erkek hastalarda travmaya bağlı düşük ayak kliniği anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Hastalarda travma türüne bakıldığında ise hastaların %22,9'unda ateşli silah yaralanması, %11,4'ünde kesici-delici alet yaralanması vardı, %13,1'inde trafik kazası vardı, %1,6'sında ise elektrik çarpması vardı. Cinsiyet ve yaş ile travma türü arasında anlamlı bir fark yoktu. Düşük ayak insidansını, nedenlerini ve risk faktörlerini inceleyen 1022 hastanın dahil edildiği bir çalışmada motorlu araç kazaları, ateşli silah ve kesici delici alet yaralanmalarının genç erkek yetişkinlerde ayak düşüklüğünün yaygın nedeni olduğunu belirtip daha genç ve erkek cinsiyetin bu etiyojistik nedenlerde bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.(5) Çalışmada diğer travma türlerinden %32,8 oranında düşme-burkma sonrası kırık saptanmış olup benzer bir çalışmada kemik fraktürü %12,5 oranında görülmüştür.(20) Oranlar arasındaki farklılık çalışmaların örneklem büyüklüğünün farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

L5 radikülopati, genellikle lomber disk hernisi, lomber dejeneratif hastalık ve L4/L5 segmentlerinin kompresyonu ile lomber spinal stenozun neden olduğu ayak düşüklüğü için başka bir yaygın etiyojidir. (2, 21) Hastaların %18,5'inde radikülopatiyeye bağlı düşük ayak gelişmişti ve ikinci en sık nedeni oluşturmaktaydı. Literatürde, diskojenik ayak düşüklüğü için bildirilen insidans oranları değişmektedir.(3, 22) Retrospektif bir çalışmada, Ma ve ark. L5 sinir kökünü etkileyen disk herniasyonu olan hastaların %23'ünde düşük ayak olduğunu

bulmuşlardır.(3) Carolus ve ark. kısa bir süre önce lomber spinal sinir kökü hasarı (radikülopati) ve peroneal sinir kompresyonunun ayak düşmesinin en sık nedenleri olduğunu bildirdi.(4)

Etiyojistik nedenlerden cerrahi komplikasyon ise %10,5 oranında görülmüş olup kadın hastalarda anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır. Ayrıca cerrahi türlerine bakıldığında olguların %6,8'ine lumbosakral omurga cerrahisi, %2,5'ine diz-ayak cerrahisi, %1,2'sine pelvis cerrahisi uygulanmıştı. Tüm cerrahi tipleri kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Yaş ile cerrahi türü arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu. Seksen hastanın dahil edildiği bir çalışmada kalça eklemine yönelik cerrahi girişim sonrası düşük ayak oranı %8,75 saptanmış olup sonuçlarımızla benzerdi.(20) Düşük ayak kliniği olan geniş kapsamlı bir başka çalışmada ise hastaların %13,9'unda lumbosakral omurga cerrahisi sonrası düşük ayak meydana gelirken, hastaların %7,8'i daha önce kalça protezi ameliyatı geçirmiş; ileri yaş ve kadın cinsiyetin düşük ayakla sonuçlanan kalça protezi ameliyatı için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir.(5)

Mevcut çalışmada hastaların %12,5'inde enjeksiyona bağlı düşük ayak kliniği gelişmişti. Düşük ayak kliniği olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %31,25'inde enjeksiyon nöropatisi saptanmıştır.(20) Enjeksiyona bağlı siyatik nöropatinin geliştiği 160 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada; olguların %41'inde düşük ayak geliştiği belirtilmektedir.(23) Gluteal bölgeye intramusküler enjeksiyon sonrası gelişen siyatik sinir hasarı ön tanısı ile başvuran 68 hastanın elektrofizyolojik bulgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise %35,29'da düşük ayak mevcuttu.(24) Enjeksiyon nöropatisi, daha az gluteal yağ tabakasına sahip ince yapılı erkeklerde, ve ileri yaşlarda daha sık görülmektedir.(25, 26) Mevcut çalışmada enjeksiyon nöropatisine bağlı düşük ayak gelişmiş hastaların 17'si (%85) erkek, 3'ü ise (%15) kadındı. Literatürle uyumlu olarak erkek hastalarda enjeksiyon nöropatisine bağlı düşük ayak kliniğine anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır. Çalışmalarda oranların farklı olması hastaların cinsiyet, yaş, kilo farklılıkları ile birlikte toplumlarda intramusküler enjeksiyon yapılma sıklığı, deneyimli sağlık personeli ve enjeksiyon tekniğindeki farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında retrospektif bir çalışma olması ve prognoz hakkında fikir yürütmek için hasta takiplerinin yapılmamış olması sayılabilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalar düşük ayak kliniği hakkında daha fazla fikir sahibi olmamızı sağlayabilir.

Sonuç

Düşük ayak kliniği günlük yaşamda çeşitli derecelerde özür-lülüğe sebep olması nedeni ile önemlidir. Mevcut veriler retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Düşük ayak kliniğinde en sık etkilenen sinirler peroneal ve tibial sinirlerdir. Erkek cinsiyet travma, kadın cinsiyet ise cerrahi komplikasyonlara bağlı gelişen düşük ayak kliniği ile ilişkiliydi. Yaş ile etiyojisi arasında anlamlı farklılık yoktu. Nöromusküler yolaktaki her-

hangi bir yaralanma bu kliniğe neden olabileceğinden bu hastalarda kapsamlı bir araştırma yapılması gerekmektedir.

Etik onam: Çalışma etik onayı Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alındı (tarih: 07/08/2023, karar no: HRÜ/23.14.21). Çalışmamız Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlara uygun planlanmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: T.G.D., Ö.E., D.A., A.G.

Literatür Tarama: T.G.D., D.A., A.G.

Tasarım: T.G.D., Ö.E., K.B.E.

Veri toplama: A.G., K.B.E.

Analiz ve yorum: T.G.D., Ö.E.

Makale yazımı: T.G.D.

Eleştirel incelenmesi: T.G.D., Ö.E., K.B.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Carolus AE, Becker M, Cuny J, Smektala R, Schmieder K, Brenke C. The Interdisciplinary Management of Foot Drop. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(20):347-54.
2. Stewart JD. Foot drop: where, why and what to do? *Pract Neurol.* 2008;8(3):158-69.
3. Ma J, He Y, Wang A, Wang W, Xi Y, Yu J, et al. Risk Factors Analysis for Foot Drop Associated with Lumbar Disc Herniation: An Analysis of 236 Patients. *World Neurosurg.* 2018;110:e1017-e24. Epub 20171207.
4. Carolus A, Mesbah D, Brenke C. Focusing on foot drop: Results from a patient survey and clinical examination. *Foot (Edinb).* 2021;46:101693. Epub 20200520.
5. Nath RK, Somasundaram C. Incidence, Etiology, and Risk Factors Associated with Foot Drop. *Eplasty.* 2023;23:e16. Epub 20230310.
6. Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, König RW, Heinen CP, Richter HP. Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(16):273-9.
7. Bilgici A, Cokluk C, Aydın K. Ultrasound neurography in the evaluation of sciatic nerve injuries. *J Phys Ther Sci.* 2013;25(10):1209-11. Epub 20131120.
8. Kershenbaum A, Jaffa T, Zeman A, Boniface S. Bilateral foot-drop in a patient with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders.* 1997;22(3):335-7.
9. Bhansali hMA, Chandran V, Ramesh J, Kashyap A, Dash R. Acute myoedema: an unusual presenting manifestation of hypothyroid myopathy. *Postgraduate medical journal.* 2000;76(892):99-100.
10. Gariballa S, Gunasekera N. Bilateral foot drop, weight loss and rectal bleeding as an acute presentation of Crohn's disease. *Postgraduate medical journal.* 1994;70(828):762-3.
11. Mahapatra A, Gupta P, Pawar S, Sharma R. Sudden bilateral foot drop: an unusual presentation of lumbar disc prolapse. *Neurology India.* 2003;51(1):71.
12. Eskandary H, Hamzei A, Yasamy M. Foot drop following brain lesion. *Surgical neurology.* 1995;43(1):89-90.
13. Ramnaryan R, Palnikumar C. Bilateral foot drop without cauda equina syndrome due to L4-L5 disc prolapse: a case report. *Internet J Neurosurg.* 2018;5:1-6.
14. Yu JK, Yang JS, Kang SH, Cho YJ. Clinical characteristics of peroneal nerve palsy by posture. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;53(5):269-73. Epub 20130531.
15. Güzel Ş, Ozen S, Coşar SN. Bilateral peroneal nerve palsy secondary to prolonged sitting in an adolescent patient. *Int J Neurosci.* 2022;132(9):885-7. Epub 20201117.
16. Yildirim A, Temel M. Bilateral peroneal nerve palsy due to prolonged squatting in farmers: clinical and electrophysiological outcome. *Neurol Res.* 2023;45(2):118-23. Epub 20220916.
17. Aprile I, Caliendo P, La Torre G, Tonali P, Foschini M, Mondelli M, et al. Multicenter study of peroneal mononeuropathy: clinical, neurophysiologic, and quality of life assessment. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(3):259-68.
18. Fabre T, Piton C, Andre D, Lasseur E, Durandeu A. Peroneal nerve entrapment. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80(1):47-53.
19. Poage C, Roth C, Scott B. Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016;24(1):1-10.
20. Şimşek F. Düşük Ayak Kliniği ile Başvuran Hastaların Etiyolojik, Elektrofizyolojik ve Prognostik Özellikleri. *Black Sea Journal of Health Science.* 2021:11-2.
21. Oluigbo CO, Qadri SR, Dardis R, Choksey MS. Lumbar canal stenosis presenting with acute bilateral foot drop. *Br J Neurosurg.* 2006;20(2):87-9.
22. Jönsson B, Strömqvist B. Motor affliction of the L5 nerve root in lumbar nerve root compression syndromes. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(18):2012-5.
23. Fapojuwo OA, Akinlade TS, Gbiri CA. A three year review of sciatic nerve injection palsy in the Physiotherapy Department of a Nigerian Specialist Hospital. *Afr J Med Med Sci.* 2008;37(4):389-93.
24. Kabeloğlu V, Soysal A, ATA KLİ D, Aysu Ş, Gül ZB. Enjeksiyon Nöropatisi Olgularında Siyatik Sinir Tutulumunun ve Derecesinin Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2022;49(1):125-30.
25. Kakati A, Bhat D, Devi BI, Shukla D. Injection nerve palsy. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(1):13-8.
26. Sevim S, Kaleagasi H. Sciatic injection injuries in adults: Is dipyrone a foe to nerve? *Acta neurologica belgica.* 2009;109(3):210.

Evaluation of Lesion Burden in Pediatric Patients with Multiple Sclerosis by Computer Aided Algorithm and Comparison with Standard Detection Methods

Multipl Sklerozlu Pediatrik Hastalarda Lezyon Yükünün Bilgisayar Destekli Algoritma ile Değerlendirilmesi ve Standart Tespit Yöntemleriyle Karşılaştırılması

Gulnihal DENİZ¹ , Ahmet YALCIN² , Elif YILDIRIM³ , Huseyin TAN³ 

¹Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Erzurum Technical University, Erzurum, TÜRKİYE

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

³Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this retrospective study was to assess the lesion burden in pediatric patients with multiple sclerosis (pMS) using a computer-assisted algorithm, specifically the VolBrain program. The study aimed to compare the performance of this automated tool with traditional detection methods performed by neuroimaging analysts, providing valuable insights into the potential of automated tools for lesion quantification in pMS.

Materials and Methods: The study cohort consisted of 20 PMS patients, aged 10-18 years, registered at Atatürk University Research Hospital. Lesion assessment was performed using the VolBrain program (by an anatomist) and standard detection methods (by a neuroradiologist) using T2 SPACE dark matter sequences. Statistical analysis included Wilcoxon and Pearson correlation tests, and the study adhered to ethical considerations and standardised magnetic resonance imaging (MRI) protocols.

Results: In this study, pMS patients aged 10-18 years, the cohort consisted of 60% females (n=12) and 40% males (n=8). The mean age for females was 15.67±1.969 and for males 14.50±2.20 years (p=0.24). Plaque count analysis showed a statistically significant difference between radiologist and VolBrain assessment in all pMS patients (p=0.021). Significant differences were also observed in female pMS patients (p=0.034) but not in males (p=0.362). Correlations between radiologist and VolBrain assessments showed significant associations in both female and male patients, with strong correlations observed for plaque number, lesion burden and Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores (p<0.01).

Conclusions: This study demonstrates the potential of the VolBrain programme in assessing lesion burden in pMS patients. The observed correlations with traditional methods and clinical parameters support the concurrent validity of VolBrain and emphasise its potential clinical relevance. Incorporating automated tools into routine clinical practice could improve the accuracy of lesion quantification and thus contribute to improved monitoring and management of pMS.

Key Words: Pediatric MS, VolBrain, Lesion Plaque Number, Lesion Burden, EDSS

Öz

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, bilgisayar destekli bir algoritma olan VolBrain programını kullanarak pediatrik Multiple Skleroz'lu (pMS) hastalarda lezyon yükünü değerlendirmektir. Çalışma, bu otomatik aracın performansını nöro görüntüleme analistleri tarafından gerçekleştirilen geleneksel tespit yöntemleriyle karşılaştırarak pMS'de lezyon ölçümü için otomatik araçların potansiyeline ilişkin önemli bilgiler sunmayı hedeflemiştir.

Materyal ve Metod: Çalışma grubu Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'ne kayıtlı 10-18 yaş arası 20 pMS hastasından oluşmuştur. Lezyon değerlendirilmesi VolBrain programı (anatomist tarafından) ve standart tespit yöntemleri (bir nöroradyolog tarafından) kullanılarak T2 SPACE dark matter sekansları kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz Wilcoxon ve Pearson korelasyon testlerini içeriyordu ve çalışma etik hususlara ve standartlaştırılmış manyetik rezonans görüntüleme (MRI) protokollerine bağlı kaldı.

Bulgular: Bu çalışmada 10-18 yaş arası pMS hastalarının %60'ı kız (n=12) ve %40'ı erkeklerden (n=8) oluşmaktadır. Yaş ortalaması kızlarda 15,67±1,969, erkeklerde ise 14,50±2,20 yıldır (p=0,24). Plak sayımı analizi, tüm pMS hastalarında radyolog ve VolBrain değerlendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi (p=0,021). Kız pMS hastalarında da anlamlı farklılıklar gözlenirken (p=0,034), erkeklerde ise bu fark görülmedi (p=0,362). Radyolog ve VolBrain değerlendirmeleri arasındaki korelasyonlar, hem kız hem de erkek hastalarda plak sayısı, lezyon yükü ve Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) skorları için güçlü korelasyonlar olduğunu göstermiştir (p<0,01).

Sonuç: Bu çalışma, VolBrain programının pMS hastalarında lezyon yükünü değerlendirmedeki potansiyelini ortaya koymaktadır. Geleneksel yöntemler ve klinik parametrelerle gözlemlenen korelasyonlar VolBrain'in eşzamanlı geçerliliğini desteklemekte ve potansiyel klinik uygunluğunu vurgulamaktadır. Otomatik araçların rutin klinik uygulamaya dahil edilmesi, lezyon miktarının doğruluğunu artırabilir ve böylece pMS'nin daha iyi izlenmesine ve yönetimine katkıda bulunabilir.

Ahtar Kelimeler: Pediatrik MS, VolBrain, Lezyon Plak Sayısı, Lezyon Yükü, EDSS

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Gulnihal DENİZ

Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Erzurum Technical University, 25055, Erzurum, TÜRKİYE

E-mail: gulnihal.deniz@erzurum.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 25.03.2024

Accepted / Kabul tarihi: 26.04.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1455339

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and degenerative disease of the central nervous system with a wide range of neurological findings reflecting both focal and widespread damage to the brain and spinal cord (1). MS patients (diagnosed at <18 years of age) constitute 3.5-5% of all MS patients and their incidence varies between 0.2-0.64/100000 (2). The fact that some signs and symptoms are observed in these children from an early age and that these findings are not specific to MS disease are seen as precursors of uncertainties about the disease. To address these uncertainties, MRI sensitively detects lesions associated with MS. MRI serves as a crucial tool for the objective monitoring of disease progression and the evaluation of treatment effectiveness. Precise and accurate lesion measurements, including number, volume, and type, obtained from MRI are essential endpoints for assessing the impact of the disease (3). Therefore, the segmentation and quantification of MS lesions necessitate high precision and accuracy to provide reliable clinical insights. Alternatively, the detection of MS lesions is often performed by radiologists or trained neuroimaging analysts. These professionals manually annotate and measure lesions using semi-automatic annotation tools in both clinical trials and imaging studies. While manual segmentation remains a necessary practice, its broader clinical application must be improved due to its inherent time-consuming and labor-intensive nature and its susceptibility to inter/intra-observer biases and errors. Consequently, there is a growing demand for fully automated tools that facilitate rapid, accurate, and precise segmentation of MS lesions from MRI scans (4). Numerous automatic segmentation methods have been proposed, and the recent integration of deep learning techniques has expedited the development of more accurate intuitive lesion segmentation tools. Nonetheless, challenges persist, and current state-of-the-art techniques need to achieve the precision of radiologist manual segmentation (3, 4).

In light of this information, our study was aimed to retrospectively evaluate the lesion burden in patients with pMS using a computer-aided algorithm and compare its performance with standard detection methods.

Materials and Methods

Study Design

This retrospective study examined pediatric patients diagnosed with MS registered at Atatürk University Research Hospital. pMS cases were assessed using the VolBrain program, employing a computer-aided algorithm. Concurrently, the same cohort of patients with pMS underwent evaluation by neuroimaging analysts using traditional detection methods.

By the 2010 McDonald criteria, this study encompassed in

dividuals within the age range of 10 to 18 years who received a diagnosis of MS. EDSS scores of all MS patients were evaluated. Exclusion criteria were applied to eliminate children with other neurodegenerative diseases from the study cohort.

Evaluation of Plaque Number and Lesion Burden by the Radiologist

In this study, measurements of plaque number and lesion burden in the traditional detection method were conducted by a neuroradiologist employing T2 Space dark fluid sequences. The number of lesions was determined as the total number, and lesion burdens are classified as mild-moderate and advanced by the neuroradiologist.

Evaluation of Plaque Number and Lesion Burden by VolBrain

In this study, measurements of plaque number and lesion burden in the VolBrain program were conducted by an anatomist employing T2 SPACE dark fluid sequences. The VolBrain program computed lesion numbers as discrete numerical data, delineating counts for Total lesions, Periventricular, Deepwhite, Juxtacortical, and Infratentorial categories. Furthermore, the VolBrain program determined lesion burden as percentages, separately delineating proportions for Total lesions, Periventricular, Deepwhite, Juxtacortical, and Infratentorial lesions (Figure 1.).

A cohort of 28 pediatric patients diagnosed with MS and registered at Atatürk University Research Hospital, Department of Radiology, was examined. Eight patients were excluded from the study due to the unavailability of MRI scans in the specified sequence, resulting in a final evaluation of 20 pMS. A priori power analysis, conducted using the G-Power 3.1.9.4 software, determined that the sample size was adequate. The calculated effect size was 0.88, with a power of 0.95 at a 95% confidence interval and a significance level of 0.05 (5). These parameters affirm that the sample size meets the desired criteria.

The Clinical Research Ethics Committee of Ataturk University Faculty of Medicine, by the Helsinki Declaration, rendered a decision with the assigned ethics committee reference B.30.2.ATA.0.01.00/808 on October 26, 2023.

MR protocol

The MRI protocol used in the study is as follows. Anatomical structures were visualized using high-resolution T2 SPACE dark fluid sequences. The imaging sequence was sagittal, with a repeat time of 1900 ms/2.84s, a flip angle of 15 degrees, an echo time of 2.67 ms, a field of view (FOV) of 256 mm², a matrix size of 256x256, and a total of 160 slices. The slice thickness was 1 mm, and the imaging resolution was 1x1x1 mm³ isotropic (6).

DeepLesionBrain volumetry report

For research only

version 1.0 release 20-May-2022

Subject: job1643921

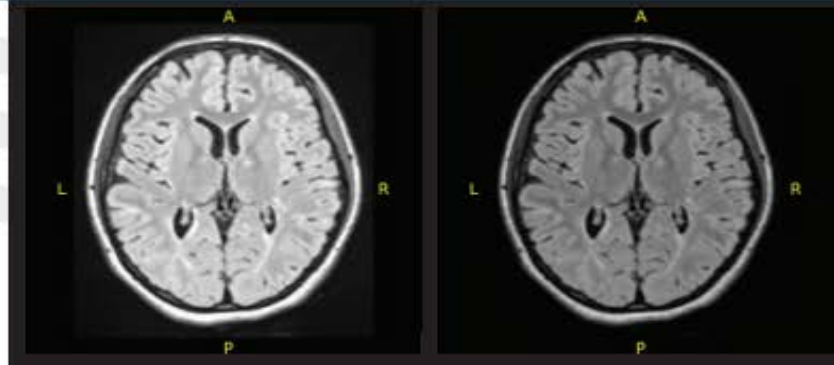
Sex: Female

Age: 11.0

Report date: 31-Dec-2023

Quality control T1: **B**

Quality control FLAIR: **A**



Lesion segmentation



Lesion	Count	Volume (cm ³ / %)	Lesion burden (%)
Total lesions	49	5.8973 / 0.3765	0.9647
Periventricular	17	4.6218 / 0.2951	0.7560
Deepwhite	22	0.8588 / 0.0548	0.1405
Juxtacortical	8	0.2733 / 0.0174	0.0447
Infratentorial	2	0.1434 / 0.0092	0.0235
Cerebellar	2	0.1434 / 0.0092	0.0235
Medular	0	0.0000 / 0.0000	0.0000

All the volumes are presented in absolute value (measured in cm³) and in relative value (measured in relation to the IC volume).

The quality control evaluates the input image quality after preprocessing. **A** = good, **B** = moderate (i.e., the output requires human verification) and **C** = bad (i.e., the output should not be used).

The Lesion burden is calculated as the lesion volume divided by the total WM volume (in percent).

The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

All the result images are located in the MNI space (neurological orientation).

Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose. Values outside the limits are highlighted in red.

R. A. Kamraoui, V.-T. Ta, T. Tourdias, B. Mansencal, J. V. Manjon, P. Coupé, *DeepLesionBrain: Towards a broader deep-learning generalization for multiple sclerosis lesion segmentation*, Medical Image Analysis, 76, 2022 PDF

P. Coupé, B. Mansencal, M. Clément, R. Giraud, B. Denis de Senneville, V.-T. Ta, V. Lepetit, J. V. Manjon, *AssemblyNet: A large ensemble of CNNs for 3D whole brain MRI segmentation*, NeuroImage, Elsevier, 2020, 219, pp.117026 PDF

Figure 1. Lesion brain measurement in Volbrain program

VolBrain Method

The VolBrain method, accessible at <https://volbrain.net/>, serves as an open-access platform for automated segmentation of diverse brain structures. In our study, Total Lesion, Periventricular, Deepwhite, Juxtacortical, Infratentorial, Cerebellar and Medular lesion numbers were calculated using the VolBrain lesion-brain program. Additionally, the Mricloud method, a web-based software developed by Johns Hopkins University, was utilized for lesion calculation coupled with brain parcellation in MRI—the initial step in the calculation process involved converting MR images to "gz or rar" format. Subsequently, a file with the "DICOMDIR" extension was opened through a DICOM viewer software program. High-resolution T2 SPACE dark fluid sequences were accessed using Mricron to exhibit anatomical structures, and a gz extension file in compressed FSL format was generated. The ensuing stage comprised uploading the converted images in "gz" format to the VolBrain webpage and registering and submitting gz extension files to the system. After an approximate duration of 5-10 minutes, volumetric and lesion datas for all brain regions were acquired, with the outcomes being saved as PDF files. The images were further documented in native and MNI formats, facilitating a three-dimensional visual evaluation using itknap (6, 7).

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 for Windows was used to analyze all study parameters. The normality of data was verified using Skewness and Kurtosis values, which should fall between -2 and +2 for normally distributed data (1). However, it was determined that the data did not adhere to a normal distribution. The Wilcoxon test was employed to evaluate the significance of binary parameters relative to each other. The median of the 25–75 percentile was used to present continuous variables, while frequencies (n) and percentages (%) were used for categorical variables (8). Pearson Correlation test was used to examine the relationships between parameters. Statistical values with $p < 0.05$ were considered significant.

Results

In this study, an investigation was conducted on pediatric patients diagnosed with multiple sclerosis within the age range of 10 to 18 years. The cohort comprised 12 female individuals, constituting 60% of the sample, and 8 male individuals, representing 40% of the cohort. The mean age of pMS

females was determined to be 15.67 ± 1.969 . Similarly, the mean age of pMS males was calculated as 14.50 ± 2.20 ($p = 0.24$).

In the analysis of plaque counts among all pMS patients, a statistically significant disparity was observed between assessments conducted by radiologists and those performed by the VolBrain ($p = 0.021$). In scrutinizing the plaque counts among female pMS patients, a statistically significant disparity emerged between assessments conducted by radiologist and those undertaken by VolBrain ($p = 0.034$). Conversely, in the analysis of plaque counts among male pMS patients, no statistically significant difference was discerned between evaluations carried out by radiologist and those facilitated by VolBrain ($p = 0.362$). Table 1 displays the means of plaque numbers and lesion burdens assessed by the radiologist, the averages of plaque numbers and lesion burdens evaluated by VolBrain, and the average EDSS scores across all patients.

The relationship between the plaque numbers, lesion burden and expanded disability status scale in volbrain and radiologist evaluations of pMS Patients was evaluated separately in the total patient (Table 2.), female patients and male patients.

Significant correlations were observed in female patients with pMS between the number of lesions assessed by the radiologist, the number of lesions evaluated by the VolBrain program, and the EDSS scores ($r = 0.647$, $p = 0.023$; $r = 0.850$, $p = 0.001$, respectively). Also significant correlations were observed in female patients with pMS between the number of lesions assessed by the VolBrain program with the number of lesions evaluated by the radiologist, VolBrain assessed lesion burden, and the EDSS scores ($r = 0.647$, $p = 0.023$; $r = 0.665$, $p = 0.018$; $r = 0.871$, $p = 0.001$, respectively). Significant correlations were observed in female patients with pMS between the lesion burden assessed by the VolBrain program with the lesion burden evaluated by the radiologist and the number of lesions evaluated by the VolBrain program ($r = 0.822$, $p = 0.001$; $r = 0.665$, $p = 0.018$, respectively). Significant correlations were observed in male patients with pMS between the number of lesions assessed by the VolBrain program with the EDSS scores ($r = 0.945$, $p = 0.001$). Significant correlations were observed in male patients with pMS between the lesion burden assessed by the VolBrain program with the lesion burden evaluated by the radiologist ($r = 0.877$, $p = 0.004$).

Table 1. Median and Percentage Values of Expanded Disability Status Scale Scores, Plaque Counts, and Lesion Burdens

	Female pMS			Male pMS			Total pMS		
	Median	%25	%75	Median	%25	%75	Median	%25	%75
Number of Plaques Assessed by the Radiologist	36	17.25	45	22.50	12.75	30.25	28	16.50	44
Number of Plaques Assessed by VolBrain	44	38	48.50	28	11.50	38.25	39	27	46.75
Lesion Burden Assessed by the Radiologist	1.5	1	2	1.5	1	2	1.5	1	2
Lesion Burden Assessed by VolBrain	0.62	0.35	1.06	0.53	0.42	1.80	0.55	0.40	1.15
Expanded Disability Status Scale	3	2	3,87	2	1.5	2,75	2.5	2	3

pMS: pediatric multiple sclerosis

Table 2. Relationship Between Plaque Numbers, Lesion Burden, and Expanded Disability Status Scale in Volbrain and Radiologist Assessments of pMS Patients.

		Number of Plaques Assessed by the Radiologist	Number of Plaques Assessed by VolBrain	Lesion Burden Assessed by the Radiologist	Lesion Burden Assessed by VolBrain	Expanded Disability Status Scale
Number of Plaques Assessed by the Radiologist	r	1	0.663	0.108	-0.002	0.832
	p		0.001**	0.651	0.994	0.001**
Number of Plaques Assessed by VolBrain	r	0.663	1	0.108	-0.155	0.899
	p	0.001**		0.651	0.515	0.001**
Lesion Burden Assessed by the Radiologist	r	0.108	0.108	1	0.766	0.166
	p	0.651	0.651		0.001**	0.484
Lesion Burden Assessed by VolBrain	r	-0.002	-0.155	0.766	1	-0.028
	p	0.994	0.515	0.001**		0.905
Expanded Disability Status Scale	r	0.832	0.899	0.166	-0.028	1
	p	0.001**	0.001**	0.484	0.905	

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Discussion

This study sought to retrospectively assess the lesion burden and number in pediatric patients with MS using a computer-aided algorithm and to compare its performance with standard detection methods. The findings from this investigation offer valuable insights into the potential of automated tools, such as the VolBrain program, for accurately quantifying MS lesions and assessing disease burden in the pediatric population and as far as we know, it is among the first studies in the literature on patients with pMS.

MRI has an important role in the diagnosis of MS, as it shows the spread in time and space and reveals the findings of other demyelinating diseases in the differential diagnosis (9). pMS presents distinctive challenges attributable to the heterogeneous nature of symptoms and the intricacies involved in diagnosing children. MRI emerges as a pivotal modality for discerning lesions associated with MS in this pediatric cohort, offering indispensable data for ongoing disease monitoring and treatment assessment (10). Nonetheless, the manual segmentation of these lesions, conventionally executed by radiologists, is riddled with challenges, primarily stemming from the dual burdens of labor-intensive temporal demands and vulnerability to inherent biases. In response to these challenges, the integration of automated tools propelled by deep learning methodologies stands as a promising avenue (11). Nevertheless, the judicious consideration of the precision of such automated tools remains paramount in ensuring their clinical utility and reliability in the pMS context (12).

The quantitative evaluation of plaque numbers assumes paramount importance in the realm of MS as it functions as a pivotal metric for assessing the severity and progression of the disease. Plaques, indicative of demyelination and axonal damage within the central nervous system, stand as distinctive pathological hallmarks of MS. The vigilant monitoring of the dynamic evolution of plaque numbers through imaging modalities, such as MRI, offers critical insights into the trajectory of the disease. A heightened plaque burden frequ-

ently correlates with augmented disability and a more aggressive clinical course (13, 14).

In this study, the number of plaques was measured by both radiologists and the Volbrain program. The observed disparities in plaque counts among pMS patients, as assessed by both radiologists and VolBrain, give rise to crucial considerations regarding the reliability and consistency of evaluation methods in clinical settings. The statistically significant difference noted in the total pMS patient group suggests potential variations in the interpretation of plaque counts between traditional radiological assessments and those conducted using VolBrain. Notably, when specifically scrutinizing female pMS patients, a similar statistically significant disparity was observed, reinforcing the notion that the evaluation methods might have a differential impact based on gender. On the contrary, in the analysis of plaque counts among male pMS patients, no statistically significant difference was discerned between assessments conducted by radiologists and those facilitated by VolBrain. This finding underscores the importance of considering gender-specific factors in the assessment of multiple sclerosis lesions, as the disease may manifest differently in male and female patients (15).

Lesion burden assumes paramount significance in the comprehensive comprehension and management of MS. Lesions, characterized by areas of demyelination and inflammation in the central nervous system, serve as crucial indicators of the disease's progression and its impact on neurological function. The extent and distribution of these lesions contribute directly to the clinical manifestations and levels of disability experienced by individuals with MS. Assessing lesion burden and lesion plaque numbers not only facilitates the diagnosis and monitoring of the disease but also informs treatment decisions and aids in prognosis estimation. A high lesion burden often correlates with increased neurological impairment and a heightened likelihood of disability progression (16). Monitoring changes in lesion burden over time

through advanced imaging techniques provides valuable insights into disease activity and the response to therapeutic interventions. Consequently, understanding and quantifying lesion burden in MS patients play a pivotal role in tailoring personalized treatment plans, optimizing patient care, and advancing research efforts aimed at developing more effective therapies for this intricate neurological disorder (17).

The findings of this study highlight a significant correlation between lesion burden measurements obtained by radiologists and those generated by VolBrain, reinforcing the reliability of both methods in assessing lesion burden. The overall strong correlation in the total patient cohort ($r=0.766$, $p=0.001$) suggests a consistent and robust relationship between the two measurement techniques. This alignment is particularly noteworthy as the lesion burden was quantified using different units—percentage for VolBrain and a qualitative scale (mild-moderate-severe) for radiologists.

The observed high correlation within specific patient subgroups, such as female and male patients with pMS, further strengthens the validity of the lesion burden assessments. In female pMS patients, the correlation coefficient was notably strong ($r=0.822$, $p=0.001$), indicating a reliable association between the two measurement methods. Similarly, male pMS patients exhibited a remarkably high correlation ($r=0.877$, $p=0.004$), emphasizing the consistency of lesion burden measurements across diverse patient demographics. These findings have important implications for clinical practice and research, as they suggest that VolBrain, a tool that employs percentage-based measurements, aligns closely with the assessments made by experienced radiologists using a different scale. The high correlation coefficients not only support the concurrent validity of VolBrain in measuring lesion burden but also underscore its potential as a valuable and efficient tool for lesion quantification, offering a quantitative perspective that complements traditional qualitative assessments. In conclusion, the strong correlation observed between lesion burden measurements by VolBrain and radiologists across the total patient cohort, as well as within gender-specific subgroups, supports the concurrent validity of VolBrain in assessing lesion burden in pMS. These findings contribute to the growing body of literature on automated image analysis tools, showcasing their potential to enhance and streamline the diagnostic process in neuroimaging studies (18).

Similar outcomes to the present study have been reported in existing literature. Koc et al (11). documented a noteworthy correlation between VolBrain and radiologists in quantifying lesion numbers. In a related investigation, Yamamoto et al (19). posited that a computer-aided algorithm, such as VolBrain, holds utility in the determination of lesion burden. Their study emphasized the potential benefits of employing computational tools for lesion burden assessment. The findings from these studies above align with the results presented in our investigation, collectively underscoring the robustness and reliability of automated methods, particularly VolBrain, in the realm of lesion quantification.

These consistent observations across various studies contribute to the growing body of evidence supporting the effectiveness of computer-aided algorithms in enhancing the precision and efficiency of lesion assessments, thereby offering valuable insights into neuroimaging research and clinical applications (18, 19).

The observed significant correlations among various parameters in female patients with pMS provide valuable insights into the relationship between lesion assessment, burden, and clinical disability. The study reveals compelling connections between the number of lesions assessed by both the radiologist and the VolBrain program, emphasizing the consistency in lesion identification between traditional imaging analysis and automated software.

The robust correlation between the number of lesions evaluated by VolBrain and the EDSS scores underscores the clinical relevance of these imaging findings. This suggests that the extent of lesions, as identified by the automated program, is closely linked to the overall disability level in female patients with pMS. The strong correlation coefficients ($r=0.850$ and $r=0.871$) highlight the potential of automated lesion assessment in predicting and understanding the severity of clinical manifestations. Furthermore, the interplay between different assessment methods is highlighted by the significant correlations observed between the number of lesions assessed by VolBrain and the lesion burden evaluated by the radiologist. This emphasizes the consistency in lesion burden determination, whether through manual or automated processes. The positive correlation with the number of lesions evaluated by VolBrain further supports the reliability of this software in capturing the comprehensive lesion profile in pMS (19). The significant correlations observed in this study provide a strong foundation for the integration of automated lesion assessment tools, such as VolBrain, in the comprehensive evaluation of female patients with pMS. These findings not only validate the reliability of such tools in lesion detection and burden assessment but also emphasize their potential clinical utility in predicting and understanding the severity of disability in pMS. Further research and validation studies may be warranted to solidify the role of automated tools in enhancing the precision and efficiency of clinical decision-making in the management of pMS (11, 18).

Limitations and Future Directions

While promising, our study has limitations, including a relatively small sample size and a single-center setting, which may impact the generalizability of the findings. Future studies with larger, more diverse cohorts and multi-center collaborations are needed to ensure we validate our results' external validity. Additionally, the study focuses on a specific automated tool, and comparisons with other existing algorithms could provide a more comprehensive understanding of their relative merits.

Conclusion

In conclusion, our study contributes valuable insights into the evaluation of lesion burden in pediatric MS patients using the VolBrain program. The observed correlations with traditional methods and clinical parameters support the potential clinical relevance of this automated algorithm. As technology advances, incorporating such tools into routine clinical practice could enhance the efficiency and precision of lesion parameters, contributing to improved monitoring and management of pediatric multiple sclerosis.

Ethical Approval: The Clinical Research Ethics Committee of Ataturk University Faculty of Medicine, by the Helsinki Declaration, rendered a decision with the assigned ethics committee reference B.30.2.ATA.0.01.00/808 on October 26, 2023.

Author Contributions:

Concept: G.D., A.Y.

Literature Review: G.D., A.Y., E.Y.

Design: G.D., A.Y., E.Y., H.T.

Data acquisition: G.D., A.Y., E.Y., H.T.

Analysis and interpretation: G.D., A.Y., E.Y., H.T.

Writing manuscript: G.D., A.Y.

Critical revision of manuscript: E.Y., H.T.

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







Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Bilek F, Cetisli-Korkmaz N, Ercan Z, Deniz G, Demir CF. Aerobic exercise increases irisin serum levels and improves depression and fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;61:103742.
- Yılmaz DY. Belirsizlik Kuramına Göre Çocukluktan Gençliğe Multiple Skleroz Hastası Olmak: Olgu Sunumu. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 10(1):67-70.
- Hemond CC, Bakshi R. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(5):a028969.
- Prananto L, Anwar K, Febriani RS. Analysis of the Use of Sequence T2 SPACE Dark Fluid in MRI Brain Coronal Slice Examinations with Clinical Epilepsy at the National Brain Center Hospital. *WMJ (Warmadewa Medical Journal)*. 2023;8(2).
- Thorpe J, Kidd D, Moseley I, Thompson A, MacManus D, Compston D, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain*. 1996;119(3):709-14.
- Deniz G, Karakurt N, Özcan H, Niyazi A. Comparison of brain volume measurements in methamphetamine use disorder with healthy individuals using volbrain method. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 9(3):188-98.
- Özmen G, Saygin DA, Uysal İİ, Özşen S, Paksoy Y, Güler Ö. Quantitative evaluation of the cerebellum in patients with depression and healthy adults by VolBrain method. *Anatomy*. 2021;15(3):207-15.
- Deniz G, Bilek F, Esmez Ö, Gülkesen A, Gürger M. Does Arthroscopic Rotator Cuff Repair Improve Kinesiophobia, Depression, and Spatiotemporal Parameters in the Long Term? *J Clin Pract Res*. 2023;45(6):565-74.
- Mendelsohn Z, Pemberton HG, Gray J, Goodkin O, Carrasco FP, Scheel M, et al. Commercial volumetric MRI reporting tools in multiple sclerosis: a systematic review of the evidence. *Neuroradiology*. 2023;65(1):5-24.
- Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC neurology*. 2018;18:1-8.
- Koc AM, Esen OS, Eskut N, Koskderelioglu A, Dilek I. Comparison of visual and automatic quantitative measurement results on 3D volumetric mri in multiple sclerosis patients. *Medicine*. 2021;10(2):498-501.
- Van Nederpelt DR, Amiri H, Brouwer I, Noteboom S, Mookink LB, Barkhof F, et al. Reliability of brain atrophy measurements in multiple sclerosis using MRI: an assessment of six freely available software packages for cross-sectional analyses. *Neuroradiology*. 2023;65(10):1459-72.
- Khajetash B, Talebi A, Bagherpour Z, Abbaspour S, Tavakoli M. Introducing radiomics model to predict active plaque in multiple sclerosis patients using magnetic resonance images. *Bio-medical Physics & Engineering Express*. 2023;9(5):055004.
- Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain pathology*. 1996;6(3):259-74.
- Voskuhl RR. The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(5):554-60.
- Calvi A, Carrasco FP, Tur C, Chard DT, Stutters J, De Angelis F, et al. Association of slowly expanding lesions on MRI with disability in people with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2022;98(17):e1783-e93.
- Mowry E, Beheshtian A, Waubant E, Goodin D, Cree B, Qualley P, et al. Quality of life in multiple sclerosis is associated with lesion burden and brain volume measures. *Neurology*. 2009;72(20):1760-5.
- Coupé P, Tourdias T, Linck P, Romero JE, Manjón JV, editors. LesionBrain: an online tool for white matter lesion segmentation. *Patch-Based Techniques in Medical Imaging: 4th International Workshop, Patch-MI 2018, Held in Conjunction with MICCAI 2018, Granada, Spain, September 20, 2018, Proceedings 4*; 2018: Springer.
- Yamamoto T, Lacheret C, Fukutomi H, Kamraoui RA, Denat L, Zhang B, et al. Validation of a Denoising Method Using Deep Learning-Based Reconstruction to Quantify Multiple Sclerosis Lesion Load on Fast FLAIR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2022;43(8):1099-106.

Anevrizmal Kemik Kistlerinde Nüks Oluşumunu Etkileyen Faktörler ve Cerrahi Tedavi Sonuçları

Factors Affecting the Recurrence of Aneurysmal Bone Cysts and Results of Surgical Treatment

Eray Ertürk ENGİN¹ , İbrahim KAYA¹ , Mustafa ÇELTİK¹ , Resul BİRCAN¹ ,
Mesut MISIRLIOĞLU¹ , Bedii Şafak GÜNGÖR¹ 

¹Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Anevrizmal kemik kisti (AKK) tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların uzun dönem klinik, fonksiyonel ve onkolojik sonuçlarını araştırmaktır. Ayrıca tedavi seçeneklerinin nüks ve komplikasyon üzerine etkisinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: 2000 ile Ocak 2023 tarihleri AKK tanısıyla cerrahi tedavisi ve takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler, hastane veri tabanı ve hasta takip dosyaları kullanılarak retrospektif olarak toplanmıştır. Çalışmaya sadece histolojik olarak AKK tanısı doğrulanmış ve minimum 12 ay takip süresi olan hastalar dahil edildi. Yaş, cinsiyet, taraf, tümörün kemik yerleşim yeri, ekstremitel lokalizasyonu, tercih edilen cerrahi yöntem (küretaj+allogreft, küretaj+otogreft, küretaj+sement ve rezeksiyon), internal tespit uygulanıp uygulanmadığı, takip süresi, nüks varlığı ve nüks tarihi gibi veriler kaydedildi. Hastalara son takip poliklinik kontrollerinde MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) skorlama sistemi ile yapıldı. Bu veriler temelinde hastaların klinik, radyolojik, fonksiyonel ve onkolojik sonuçları ile komplikasyon oranları, nüks varlığı ve nüks oluşumunu etkileyen faktörler geriye dönük olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 51 kadın, 52 erkek olmak üzere toplam 103 hasta dahil edildi. Ortalama takip süresi 30,94±4,43 ay idi. Hastaların %24,3'ünde (n=25) nüks görüldü. Nüks gelişen hastaların yaşlarının, nüks olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Nüks durumu ile internal tespit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p=0,020). Cerrahilerinde internal tespit uygulanan hastaların MSTS skorları, internal fiksasyon uygulanmayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda anevrizmal kemik kistinin tedavi seçimi lokalizasyona, boyuta, patolojik kırık riskine ve semptomların yanı sıra çevre dokulara da bağlıdır. Özellikle kırık riski olan AKK'larda, alt ekstremitel lokalizasyonlarında, iskelet gelişimini tamamlamamış hastaların cerrahi tedavilerinde daha dikkatli olunması gerektiği görüşündeyiz. Nüks gelişiminin engellenmesi ve kırık riski olan hastalara internal fiksasyon uygulanması hasta memnuniyetini arttırmakta ve fonksiyonel sonuçları olumlu etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Anevrizmal kemik kisti, Nüks, Cerrahi tedavi, Kemik tümörü

Abstract

Background: aim of this study was to investigate the long-term clinical, functional and oncologic outcomes of patients with aneurysmal bone cyst (ABC). It was also aimed to reveal the effect of treatment options on recurrence and complications.

Materials and Methods: Patients who underwent surgical treatment and follow-up with the diagnosis of ACS between 2000 and January 2023 were included in the study. Data were collected retrospectively using the hospital database and patient follow-up files. Only patients with a histologically confirmed diagnosis of ABC and a minimum follow-up period of 12 months were included in the study. Data such as age, gender, side, bone location of the tumor, extremity localization, preferred surgical method (curettage+allograft, curettage+allograft, curettage+autograft, curettage+cement and resection), whether internal fixation was applied, follow-up period, presence of recurrence and date of recurrence were recorded. The last follow-up was performed with the MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) scoring system in outpatient clinic controls. On the basis of these data, the clinical, radiological, functional and oncological outcomes of the patients, complication rates, presence of recurrence and factors affecting the occurrence of recurrence were retrospectively analyzed.

Results: A total of 103 patients, 51 women and 52 men, were included in the study. The mean follow-up period was 30.94±4.43 months. Recurrence was seen in 24.3% (n=25) of the patients. The age of patients with recurrence was significantly higher than those without recurrence (p<0.001). There was a statistically significant correlation between recurrence and internal fixation (p=0.020). The MSTS scores of patients who underwent internal fixation during surgery were significantly higher than those of patients who did not undergo internal fixation (p<0.001).

Conclusions: In conclusion, in line with the data obtained in our study, the choice of treatment for aneurysmal bone cysts depends on localization, size, pathological fracture risk, symptoms and surrounding tissues. We believe that more caution should be exercised in the surgical treatment of ACCs with fracture risk, lower extremity localizations, and patients with incomplete skeletal development. Prevention of recurrence and internal fixation in patients with fracture risk increase patient satisfaction and positively affect functional outcomes.

Key Words: Aneurysmal bone cyst, Recurrence, Surgical treatment, Bone tumor

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Eray Ertürk ENGİN
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara, TÜRKİYE

E-mail: erayerturkengin@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.02.2024

Kabul tarihi / Accepted: 11.05.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1432321

Çalışma Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir. (2023- Tez No: 840475)

Giriş

Kemik içerisinde kistik patolojik görünüm ile karakterize bir lezyon olan anevrizmal kemik kisti (AKK) ilk defa 1942 yılında Jaffe ve Lichtenstein tarafından tanımlandı (1). "Anevrizmal" kelimesi belirgin genişlemeyi, "kist" kelimesi ise "sıvı dolu boşlukları" ifade etmektedir (2). Primer kemik tümörlerinin %1'ini oluşturan bu kemik lezyonları iyi huylu ancak lokal agresif bir lezyon olup tipik olarak ağrı, şişlik veya genişleyen bir kitlenin varlığı ile kendini gösterir (2). Genel popülasyonda AKK, çocuklar ve genç bireylerde daha sık gözlenmekle beraber yaşamın ikinci dekadında daha sık teşhis edilir ve erkek/kadın oranı 1:1.16'dır. Vücutta en sık femur, tibia, fibula, humerus, kafatası ve omurganın arka elemanlarında gözlenirler (1). AKK'lar primer olarak buldukları kemik dokudan köken alabilecekleri gibi dev hücreli tümör, kondroblastom, osteoblastom, kondromikroid fibroma gibi başka bir tümöral lezyona reaksiyonel olarak da gelişebilirler. Yumuşak dokuda rastlanan anevrizmal kistleri ise oldukça nadirdir. Anevrizmal kemik kistleri 'benign' fakat lokal agresif lezyonlardır. Standart tedavileri lezyon içi küretaj olmasına rağmen lokal nüks oranları yüksektir. Nüks oranlarını azaltmak için, küretaj sonrası nekroz alanını artırmak ve kalıntı tümör hücresi bırakma olasılığını azaltmak için koterizasyon, fenol ve kriyoterapi gibi farklı adjuvan yöntemler uygulanmaktadır (3). Literatüre bakıldığında cerrahi tedavi seçenekleri olarak genişletilmiş küretaj, adjuvan uygulanması ve sonrasında greft veya sement uygulama seçenekleri yer almaktadır. Yaygın periartiküler kemik tahribatı olan olgularda veya fibula ve klavikula gibi daha az önemli kemiklerdeki tümörlerde ise genişletilmiş rezeksiyon uygulanabilmektedir (3-5). AKK iyi huylu bir kemik lezyonu olsa da tedavi sonrası nüks oranları %10 ila %59 arasında değişir ve tedavi sonrası genellikle 2 yıl içinde ortaya çıkar (6)

Bu çalışmanın amacı, AKK tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların uzun dönem klinik, fonksiyonel ve onkolojik sonuçlarını araştırmaktır. Ayrıca tedavi seçeneklerinin nüks ve komplikasyon üzerine etkisinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu tek merkezli, retrospektif çalışma xx Kliniğinde Ocak 2000 ile Ocak 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Yerel etik kurulu onayı alındı. AKK tanısıyla cerrahi tedavisi ve takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler, hastane veri tabanı ve hasta takip dosyaları kullanılarak retrospektif olarak toplanmıştır. Çalışmaya sadece histolojik olarak AKK tanısı doğrulanmış ve minimum 12 ay takip süresi olan hastalar dahil edildi. Tıbbi kayıtları eksik olan, takipten çıkmış olan, sekonder AKK tanısı alan ve 12 aydan kısa takip süresi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, taraf, tümörün kemik yerleşim yeri, ekstremitel lokalizasyonu, tercih edilen cerrahi yöntem (Küretaj+allogreft, küretaj+otogreft, küretaj+sement ve rezeksiyon), internal tespit uygulanıp uygulanmadığı, takip süresi, nüks varlığı ve nüks tarihi gibi veriler kaydedildi. Kliniğimizde AKK için hangi cerrahi yöntem tercih

edilirse edilsin adjuvan tedavi rutin olarak uygulanmaktadır. Hastalara son takip poliklinik kontrollerinde MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) skorlama sistemi ile yapıldı (7). Üst ekstremitel MSTS değerlendirmesinde ağrı, işlevsellik, duygusal kabullenme, el pozisyonu, el becerisi ve kaldırma yeteneği (kas gücü) değerlendirildi. Alt ekstremitel MSTS değerlendirmesinde ise ağrı, işlevsellik, duygusala kabullenme, destekler, yürüme kapasitesi, yürüyüş şekli değerlendirildi. En yüksek 5, en düşük 0 puan üzerinden değerlendirme yapıldı. Hastalar tüm ölçümlerin bakılması sonrasında en yüksek 30, en düşük 0 puan alabilmektedir. Her bir basamakta 2 ve 4 puan değerlendirmesi ortopedik onkoloji ekibinin muayenesi ve gözlemi sonrasında uygun aralığa uyan hastalara göre verilmektedir. Nüks şüphesi olan hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile radyografik değerlendirmenin ardından nüks şüphesi ile biyopsi planlandı ve histopatolojik örnek alındı. Patoloji sonuçlarına göre cerrahi planlama yapıldı. Bu süre boyunca gerçekleştirilen toplam cerrahi operasyon sayısı kaydedildi. Bu veriler temelinde hastaların klinik, radyolojik, fonksiyonel ve onkolojik sonuçları ile komplikasyon oranları, nüks varlığı ve nüks oluşumunu etkileyen faktörler geriye dönük olarak analiz edilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Nüks olma durumunu etkileyen faktörlerin incelenmesinde "Binary (ikili) lojistik regresyon: Backward LR modeli" kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 51 kadın, 52 erkek olmak üzere toplam 103 hasta dahil edildi. Ortalama takip süresi 30,94±4,43 (ay) ay idi. AKK'ların 40'ı (%38.7) üst ekstremitel, 63'ü (%61.2) alt ekstremitel yerleşimli olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve araştırmaya ilişkin genel bulguların dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).

Hastalar nüks durumuna göre ayrıca iki gruba ayrıldı (Tablo 2) (Tablo 3). Genel nüks oranına göre hastaların %24.3'ünde (n=25) nüks görüldü. Nüks görülen ve görülmeyen hastalar arasında takip süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.855) Nüks durumu ile cinsiyet, yön, kemik

yerleşim yeri, ekstremitel lokalizasyonu, küretaj sonrası kullanılan greft tipi veya sement arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4).

Nüks durumuna göre yaş (yıl) ve MSTTS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Nüks gelişen hastaların yaşlarının, nüks olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($Z=-3,603$;

$p<0,001$). Nüks olanların MSTTS skorları, nüks olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($Z=-2,397$; $p=0,017$) (Tablo 2). Nüks durumu ile internal tespit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=5,384$; $p=0,020$). Nüks olan hastaların %52.0'inde, nüks olmayan hastaların ise sadece %26.9'unda internal tespit uygulandığı belirlenmiştir (Şekil 1)(Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve araştırmaya ilişkin genel bulgular

Değişken (N=103)	n	%
Yaş sınıfı [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 24,38 \pm 15,73$ (yıl)]		
≤14	25	24,3
15-19	27	26,2
20-24	18	17,5
≥25	33	32,0
Cinsiyet		
Kadın	51	49,5
Erkek	52	50,5
Yön		
Sağ	62	60,2
Sol	41	39,8
Komplikasyon		
Nüks	25	24,3
Komplikasyon yok	72	69,9
Diğer	6	5,8
Takip süresi [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 30,94 \pm 4,43$ (ay)]		
<30	27	26,2
30-34	52	50,5
≥35	24	23,3
Şikayet		
Ağrı	60	58,3
İnsidental	22	21,3
Patolojik kırık	9	8,7
Şişlik	12	11,7
Kemik yerleşimi		
Proksimal	51	49,5
Distal	19	18,4
Diyafiz	15	14,6
Yaygın	18	17,5
Ekstremitel lokalizasyon		
Üst	40	38,8
Alt	63	61,2
Tedavi		
K + Allogreft	51	49,5
K + Allogreft + IF	18	17,5
K + Otogreft	8	7,7
K + Otogreft + IF	7	6,8
K + S	5	4,9
K + S + IF	9	8,7
Rezeksiyon	5	4,9
Kemik tipi		
Uzun	68	66,0
Diğer	35	34,0
İnternal Fiksasyon		
Var	34	33,0
Yok	69	67,0

Tablo 2. Hastaların nüks durumuna göre sınıflandırılması

Nüks	Var (n=25)		Yok (n=78)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Q1-Q3]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Q1-Q3]	
Yaş (yıl)	31,08±12,78	30,0 [19,0-43,0]	22,23±16,04	16,0 [13,0-25,0]	Z=-3,603 p<0,001
Takip süresi (ay)	30,72±5,26	32,0 [25,0-34,0]	31,01±17,38	32,0 [20,0-36,0]	Z=-0,183 p=0,855
MSTS skoru	23,76±3,18	22,0 [20,0-24,0]	25,32±2,64	26,0 [24,0-27,0]	Z=-2,397 p=0,017

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 3. Nüks durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
Yaş (yıl)	0,037	0,015	6,269	1	0,012	1,038	1,008	1,068
MSTS skoru	-0,103	0,024	18,019	1	<0,001	0,948	0,910	0,986
Fiksasyon*	1,202	0,499	5,795	1	0,016	3,327	1,250	8,851
Sabit	-2,586	0,562	21,199	1	<0,001	0,075		

*Referans kategori: Yok CCR=74,8% $\chi^2_{(8)}=8,676$; p=0,370

Tedavi yöntemi ile cinsiyet, yön, şikâyet, kemik yerleşimi ve MSTS kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).

Tedavi yöntemi ile ekstremitte lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=15,238$; p=0,002). Üst ekstremitte yerleşimli lezyonların hiç birisinde küretaj sonrası sement uygulanması ve rezeksiyon yöntemleri tercih edilmedi. Alt ekstremitte yerleşimli lezyonlarda ise

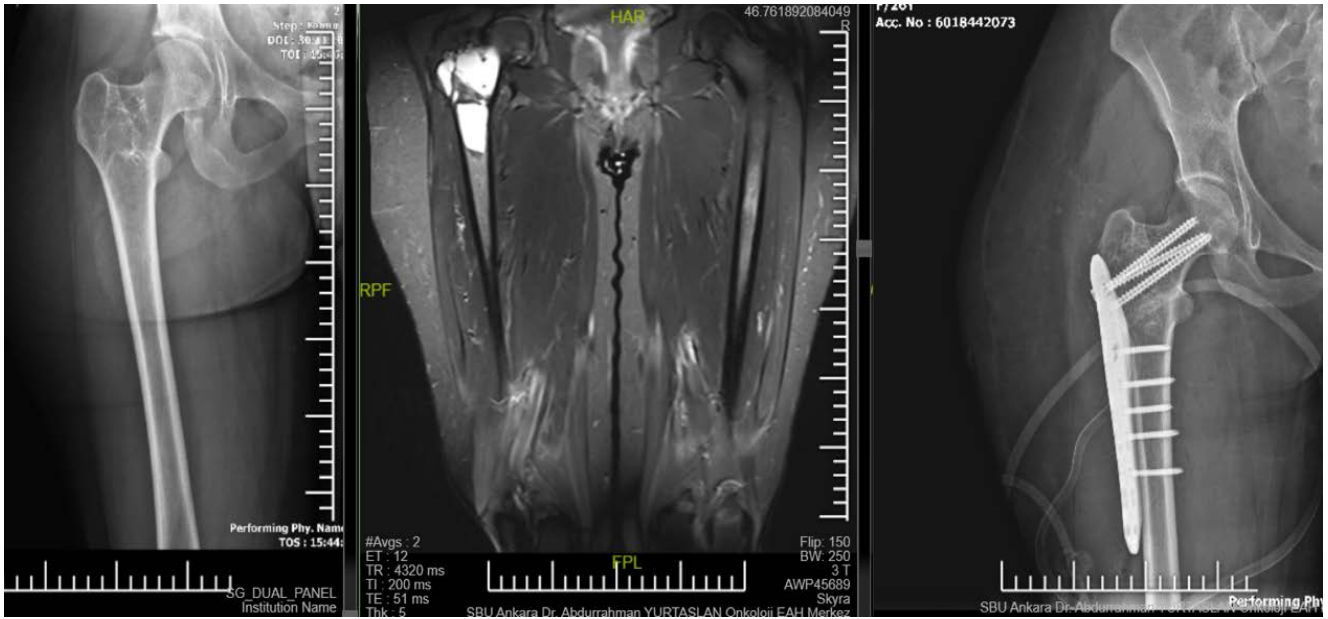
sırasıyla en çok uygulanan yöntem küretaj+allogreft (%55.5) ve küretaj+sement (%22.2) uygulaması idi.

İnternal tespit uygulanma durumuna göre MSTS skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-6,64; p<0,001). Cerrahilerinde internal tespit uygulanan hastaların MSTS skorları, internal fiksasyon uygulanmayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 4. Hastaların nüks durumuna göre sınıflandırılması

Değişken	Nüks	Var (n=25)		Yok (n=78)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
Cinsiyet						
Kadın		12	48,0	39	50,0	$\chi^2=0,030$
Erkek		13	52,0	39	50,0	p=0,862
Yön						
Sağ		16	64,0	46	59,0	$\chi^2=0,200$
Sol		9	36,0	32	41,0	p=0,655
Kemik yerleşimi						
Proksimal		12	48,0	39	50,0	
Distal		5	20,0	14	17,9	$\chi^2=0,146$
Diyafiz		4	16,0	11	14,2	p=0,986
Yaygın		4	16,0	14	17,9	
Ekstremitte lokalizasyon						
Üst		7	28,0	33	42,3	$\chi^2=1,632$
Alt		18	72,0	45	57,7	p=0,201
Cerrahi						
K + Allogreft		16	64,0	53	67,9	
K + Otogreft		4	16,0	11	14,1	$\chi^2=2,691$
K + S		5	20,0	9	11,5	p=0,442
Rezeksiyon		-	-	5	6,5	
Kemik tipi						
Uzun		16	64,0	52	66,7	$\chi^2=0,060$
Diğer		9	36,0	26	33,3	p=0,806
İnternal Fiksasyon						
Var		13	52,0	21	26,9	$\chi^2=5,384$
Yok		12	48,0	57	73,1	p=0,020

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.



Şekil 1. Femur proksimal metafizer bölgede yer alan AKK'nın geniş küretaj ve koterizasyon sonrasında kavitenin allogreft ile doldurulması ve internal fiksasyon (femur proksimal antomik plak) ile desteklenmesi.

Tablo 5. Internal fiksasyon durumuna göre MSTS değerlerinin karşılaştırılması

Fiksasyon	Var (n=34)		Yok (n=69)		İstatistiksel ana- liz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Q1-Q3]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Q1-Q3]	
Değişken					
MSTS skoru	27,76±1,97	28,0 [26,0-30,0]	24,28±2,36	24,0 [23,0-25,0]	Z=-6,264 p<0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tartışma

Bu çalışmanın en önemli bulgusu, yaşın ileri olması ve cerrahi tedavide internal tespit uygulanması ameliyat sonrası nüks ile önemli ölçüde ilişkili olduğuydu. Nüks olan hastaların %52.0'sinde, nüks olmayan hastaların ise sadece %26.9'unda internal tespit uygulandığı belirlenmiştir. Çalışmanın diğer önemli bulgusu ise nüks gelişen hastalarda ve internal tespit uygulanmamış olan hastalarda MSTS skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğudur.

Mevcut çalışmadaki nüks oranı %24,3 olup literatür ile benzerlik göstermektedir. Mankin ve ark.(8) nüks oranlarını %20; Vergel de Dios ve ark.(9) %19; Rüter ve ark.(10) %30,2; Ramirez ve ark.(11) ise %27,5 olarak bildirilmişlerdir.

Literatürde az sayıda çalışmada nüks riskini etkileyen faktörler araştırılmıştır ve bu çalışmalarda genellikle genç yaş, açık büyüme plakları ve erkek cinsiyet lokal nüks riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir (12,13)

Mevcut çalışmada ise cinsiyet ve açık büyüme plağının nüks üzerine etkisinin olmadığı hatta farklı olarak nüks gelişmiş olan hastaların daha ileri yaşta olduğu bulundu. Mankin ve ark. yaş ile nüks arasında istatistiksel bir ilişki olmadığını raporladılar (14). Farklı olarak Vergel De Dios ve arkadaşları (9) 200'den fazla vakanın olduğu bir seride nüks görülen vakala

rın büyük bir kısmının 20 yaşın altında olduğunu göstermiştir. Ramirez ve arkadaşları (11) nüks görülen vakaların çoğunlukla 12 yaşın altındaki hastalarda olduğu rapor edilmiştir. Mevcut çalışmada, nüks gelişen hastaların yaşları, nüks olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ve bu sonuç literatür ile farklılık göstermektedir. AKK tedavisinde küretaj sonrası kırık riski olan hastalarda plak ve vida ile internal fiksasyon tercih edilebilmektedir. Literatürde internal fiksasyon uygulamasının nüks üzerine etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (15-17) ve bu çalışmalardan yola çıkılarak bizim çalışmamızda da internal fiksasyonun nüks üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır ve sonuç olarak internal fiksasyon uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha çok nüks görüldüğü sonucu elde edilmiştir. Sebebinin ise fiksasyon ihtiyacı olan vakaların daha büyük kitleler olduğu, hücresel yoğunluğun fazla olduğu ve dolayısıyla nükse daha yatkın vakalar olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda küretaj sonrası uygulanan grenofaj seçeneğinin veya sement uygulamasının nüks üzerine etkisi olmadığı bulundu. Gibbs ve arkadaşları (18) ise bizim çalışmamızın bulgularını destekler nitelikte küretaj sonrası bölgeye uygulanan greft cinsi (kansellöz otogreft, kansellöz allogreft) ve

sementasyonun nüks üzerine etkisi olmadığını bildirmişler. Ancak bağımsız olarak yüksek hızlı burr uygulamasının nüks insidansını azalttığını bildirdiler. Literatürde tedavi modalitelerinin nüks üzerine etkisini araştıran başka bir çalışmada ise kemik pencerenin küçüklüğüne bağlı nüks oranlarının arttığı gösterilmiş ve sonuç olarak küçük kemik pencerenin küretaj için yeterli olmayacağını rapor edilmiştir (19).

Çalışmamızda nüks gelişen hastalarda MSTS skorları, nüks olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu. Nüks gelişen hastaların daha fazla cerrahi operasyon geçirmeleri ve daha uzun süre immobil kalmaları sebebiyle MSTS skorlarının daha düşük olduğunu düşünüyoruz. AKK lokal agresif bir lezyon olduğu için kırık riski bulunan hastalarda internal fiksasyon uygulanması tercih edilmektedir. Internal fiksasyon uygulanmayan hastalarda da fiksasyon uygulananlara göre MSTS skorlarının daha düşük olduğu bulundu. Internal fiksasyon uygulanan hastaların erken mobilizasyon, ekstremitayı daha güvende hissetmeleri ve ekstremita üzerine daha erken yük verebilmeleri nedeniyle MSTS skorlarının daha yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda, AKK sıklıkla uzun kemiklerin metafizer bölgelerinde, proksimal tutulumlu ve alt ekstremita yerleşimli olduğu gözlenmiştir ve bu bulgular literatür ile benzerlik göstermektedir (20). Araştırmamızda genel bulgulara baktığımızda hastalığın, literatür ile uyumlu olacak şekilde hayatın ilk 2 dekadında daha sık ortaya çıktığı gözükmektedir. Literatürle benzer olarak çalışmadaki kadın-erkek oranının benzer olduğu görülmektedir (9). Çalışmamızda hastaların hastaneye ilk başvuru sebeplerinden birinin lokalize ağrı olması en sık tespit edilen semptomların başında gelir. Benzer bir çalışmada hastaneye başvuru semptomları hastaların %89'unda ağrı, %15'inde ise lokal şişlik olarak bildirilmiştir (21). Ayrıca çalışmamızda başvuru sebeplerinden patolojik kırığın oranı %8.9'dur.

Bu çalışmanın tek merkezli ve retrospektif tasarımı gibi bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Diğer bir sınırlama ise takip süresinin kısa olmasıdır. AKK'nın uzun vadeli prognozu birçok faktörden etkilenebilir ve prospektif, randomize kontrollü bir çalışma tasarımının olmaması nedeniyle bunların etkileri belirlenememiştir. Literatürde ayrıca denosumab gibi farmakolojik ajanların neo-adjuvan tedavide ve cerrahi müdahalelerin ve/veya embolizasyonun etkisiz veya pratik olmadığı durumlarda kullanılabileceği bildirilmiş olup (22), çalışmamız kapsamında değerlendirmeye alınmamıştır. Ancak bu çalışmanın bir takım güçlü yönleri vardır. Araştırmamızın tek merkezli olması, deneyimli ortopedik onkoloji cerrahi ekibinin aynı tedavi yaklaşımını uygulaması ve hasta sayısının literatür ile karşılaştırıldığında yeterli sayıda olması araştırmanın güçlü yönleridir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda anevrizmal kemik kistinin tedavi seçimi lokalizasyona, boyuta, patolojik kırık riskine ve semptomların yanı sıra çevre dokulara da bağlıdır. Özellikle kırık riski olan AKK'larda, alt ekstremita lokalizasyonlarında, iskelet gelişimini tamamlamış hastaların cerrahi tedavilerinde daha dikkatli olunması gerektiği görüşündeyiz. Nüks gelişiminin engellenmesi

ve kırık riski olan hastalara internal fiksasyon uygulanması hasta memnuniyetini arttırmakta ve fonksiyonel sonuçları olumlu etkilemektedir. Çalışmanın sonucuna göre internal fiksasyon uygulanmasının nüks üzerine etkili olduğu bulunsada bu bulguyu destekleyecek prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol kayıt numarası 2023-06/247)

Yazar Katkıları:

Konsept: M.M, İ.K, E.E.E

Literatür Tarama: M.Ç.

Tasarım: M.M.

Veri toplama: E.E.E.

Analiz ve yorum: R.B, E.E.E.

Makale yazımı: İ.K, E.E.E.

Eleştirel incelenmesi: B.D.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Rapp TB, Ward JP, Alaia MJ. Aneurysmal bone cyst. J Am Acad Orthop Surg. 2012;20(4):233-41..
2. Cottalorda J, Kohler R, de Gauzy JS, Chotel F, Mazda K, Lefort G, et al. Epidemiology of aneurysmal bone cyst in children: a multicenter study and literature review. J Pediatr Orthop B. 2004;13(6):389-94.
3. Wang EHM, Marfori ML, Serrano MVT, Rubio DA. Is Curettage and High-speed Burring Sufficient Treatment for Aneurysmal Bone Cysts? Clin Orthop Relat Res. 2014;472(11):3483-8.
4. Park HY, Yang SK, Sheppard WL, Hegde V, Zoller SD, Nelson SD, Federman N, Bernthal NM. Current management of aneurysmal bone cysts. Curr Rev Musculoskelet Med. 2016;9(4):435-444.
5. Kaya İ, Ayhan B, Ulucaköy C, Toğral G, Güngör BŞ. Does the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio have a prognostic value in aneurysmal bone cysts? Jt Dis Relat Surg. 2023 Apr 27;34(2):425-431.
6. Başarir K, Pişkin A, Güçlü B, Yıldız Y, Sağlık Y. Çocuklarda anevrizmal kemik kisti nüksü: 56 hastanın gözden geçirilmesi. J Pediatr Orthop 2007;27:938-43.
7. Ocaktan B, Deveci MA, Tokgöz MA, Yapar A, Şimşek A. Cross-cultural adaptation and validation of the turkish version of the musculoskeletal tumor society scoring system in patients with musculoskeletal tumors. Acta Orthop Traumatol Turc. 2021;55(2):141-6.
8. Mankin HJ, Hornicek FJ, Ortiz-Cruz E, Villafuerte J, Gebhardt MC. Aneurysmal bone cyst: A review of 150 patients. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(27):6756-62.
9. Vergel De Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. Cancer. 1992 Jun 15;69(12):2921-31.
10. Ruiter DJ, Van Rijssel TG, Van Der Velde EA. Neurysmal Bone Cyst Is A Benign Solitary. Cancer 39.5 (1977): 2231-2239.
11. Andres Rodriguez Ramirez RPS. Aneurysmal bone cyst in 29 children. J Pediatr Orthop. 2022;533(9):22-4.
12. Gibbs CP Jr, Hefele MC, Peabody TD, Montag AG, Aithal V, Si-

- mon MA. Aneurysmal bone cyst of the extremities. Factors related to local recurrence after curettage with a high-speed burr. *J Bone Joint Surg [Am]* 1999;81:1671-8.
13. Zehetgruber H, Bittner B, Gruber D, Krepler P, Trieb K, Kotz R, et al. Prevalence of aneurysmal and solitary bone cysts in young patients. *Clin Orthop Relat Res* 2005;439:136-43.
 14. Mankin HJ, Hornicek FJ, Ortiz-Cruz E, Villafuerte J, Gebhardt MC. Aneurysmal bone cyst: A review of 150 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6756–62.
 15. Mei J, Gao YS, Wang SQ, Cai XS. Malignant transformation of aneurysmal bone cysts: A case report. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(1):110–2.
 16. Bagó-Granell J, Aguirre-Canyadell M, Nardi J, Tallada N. Malignant fibrous histiocytoma of bone at the site of a total hip arthroplasty. A case report. *J Bone Joint Surg Br*. 1984;66(1):38-40..
 17. Tomaszewski R, Rutz E, Mayr J, Dajka J. Surgical treatment of benign lesions and pathologic fractures of the proximal femur in children. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022;142(4):615–24.
 18. Gibbs CP Jr, Hefelee MC, Peabody TD, Montag AG, Aithal V, Simon MA. Aneurysmal bone cyst of the extremities. Factors related to local recurrence after curettage with a high-speed burr. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(12):1671-8.
 19. Cole WG. Treatment of aneurysmal bone cysts in childhood. *J Pediatr Orthop*. 1986;6(3):326–9.
 20. Mascard E, Gomez-Brouchet A, Lambot K. Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1 Suppl):S119-27.
 21. Grahneis F, Klein A, Baur-Melnyk A, Knösel T, Birkenmaier C, Jansson V, et al. Aneurysmal bone cyst: A review of 65 patients. *J Bone Oncol*. 2019 Oct 1;18.
 22. Bakarman KA. Diagnosis and Current Treatment of Aneurysmal Bone Cysts. *Cureus*. 2024;16(2):e53587.

Fetal Ekokardiyografi Yapılan Hastalarımızın Analizi: Endikasyonlar, Risk Grupları ve Postnatal Tanı

Analysis of Our Patients Who Underwent Fetal Echocardiography: Indications, Risk Groups and Postnatal Diagnosis

Osman AKDENİZ¹ , Erdal YILMAZ¹ 

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Fetal ekokardiyografik inceleme deneyimli kişiler tarafından yapıldığında postnatal doğruluk oranı yüksek ve yenidoğanda mortalite ve morbiditeye olumlu yönde etki etmektedir. Çalışmamızda fetal ekokardiyografi yaptığımız hastaların prenatal verileri ve postnatal sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışma Ağustos 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde fetal ekokardiyografi yapılan hastalarla yürütüldü. Hastalar fetal ekokardiyografi endikasyonlarına göre yüksek ve düşük riskli hastalar olarak gruplandırıldı ve gruplar arası analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışma toplam 365 hastayla yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 30,81±5,9 yıl, gebelik haftası 24,97±4,28 hafta olarak hesaplandı. Hastaların 14 (%3,8)'ü çoğul gebelik iken, 131 (%35,9)'i primipardı. Postnatal ekokardiyografi sonuçlarına ulaşılabilen hastaların prenatal tanılarıyla karşılaştırıldığında prenatal tanı doğruluk oranı %95,6 olarak saptandı. Fetal ekokardiyografi endikasyonu olarak en sık fetal ultrasonografide kalp hastalığı şüphesi bulunmaktaydı. Hastaların 84(%23)'ünde fetal ekokardiyografide konjenital kalp hastalığı saptanırken en sık saptanan anomali ventriküler septal defekti. Hastaların 230(%63)'ü fetal ekokardiyografi endikasyonu olarak yüksek riskli grupta yer alırken, 135(%37)'i düşük risk grubunda yer almaktaydı. Yapılan analizde yüksek riskli hastalarda özellikle önemli kardiyak patolojiler açısından düşük riskli hastalara göre anlamlı artış saptandı(p<0,001).

Sonuç: Deneyimli kişiler tarafından yapıldığında fetal ekokardiyografinin tanı koyduruculuğu yüksektir. Fetal kalp hastalığı açısından yüksek riskli hastalarda fetal ekokardiyografik incelemenin rutin yapılması, düşük riskli hastalarda ise fetal ultrasonografide şüphe bulunması halinde fetal ekokardiyografi yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Doğuştan Kalp Hastalığı, Fetal Ekokardiyografi, Yüksek Risk

Abstract

Background: When fetal echocardiographic examination is performed by experienced people, the postnatal accuracy rate is high and has a positive effect on mortality and morbidity in newborns. In our study, we aimed to analyze the prenatal data and postnatal outcomes of the patients who underwent fetal echocardiography.

Materials and Methods: The study was conducted with patients who underwent fetal echocardiography in our clinic between August 2020 and December 2021. The patients were grouped as high-risk and low-risk patients according to fetal echocardiography indications, and intergroup analysis was performed.

Results: The study was conducted with a total of 365 patients. The mean age of the patients was 30.81±5.9 years, and the gestational week was calculated as 24.97±4.28 weeks. Patients, 14 (3.8%) were multiple pregnancies, 131 (35.9%) were primiparous. When compared with the prenatal diagnoses of the patients whose postnatal echocardiography results could be reached, the prenatal diagnosis accuracy rate was found to be 95.6%. As the most common fetal echocardiography indication was suspicion of heart disease in fetal ultrasonography. Congenital heart disease was detected in fetal echocardiography in 84 (23%) of the patients, the most common anomaly was ventricular septal defect. While 230 (63%) of the patients were in the high-risk group according to fetal echocardiography indication, 135 (37%) were in the low-risk group. In the analysis, a significant increase was found in high-risk patients compared to low-risk patients, especially in terms of important cardiac pathologies (p<0.001).

Conclusions: Fetal echocardiography is highly diagnostic when performed by experienced people. It was concluded that fetal echocardiographic examination should be routinely performed in high-risk patients for fetal heart disease, and fetal echocardiography should be performed in low-risk patients if fetal ultrasonography is suspicious.

Key Words: Congenital Heart Disease, Fetal Echocardiography, High Risk

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Osman AKDENİZ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

E-mail: osman_akdeniz@hotmail.com

Geliştirilme / Received: 09.05.2023

Kabul tarihi / Accepted: 26.04.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1294285

Giriş

Doğumsal kalp hastalığı (DKH) yaklaşık olarak bin canlı doğumda 6-12 civarında görülmektedir (1,2). Kromozomal anomalilerden 6 kat, nöral tüp defektlerinden 4 kat daha fazla görülen DKH perinatal dönemdeki ölümlerin %30'undan sorumlu tutulmaktadır (3).

Prenatal dönemde DKH tanısı konması doğum sonrası dönemde gerekli tıbbi veya cerrahi müdahale planlamasının yapılması ve erken müdahale açısından önemli ve hayat kurtarıcıdır (1). Günümüzde DKH tanısında fetal ekokardiyografi (EKO) incelemesi giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Fetal EKO incelemesi çoğunlukla fetal, maternal ve kalıtsal risk faktörleri olan DKH açısından yüksek riskli hastalara yapılmakla birlikte, DKH ile doğan bebeklerin %80-90'ının düşük riskli hastalardan oluştuğu unutulmamalıdır (3,4,5). Gebeliğin 14. Haftasından sonra uygulanabilmekle birlikte fetal EKO rutinde gebeliğin 18-22. haftasında yapılmaktadır.

Çalışmamızda fetal ekokardiyografi yaptığımız hastaların başvuru nedenleri, risk faktörleri, prenatal ve postnatal sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Ağustos 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde fetal ekokardiyografik inceleme yapılan hastalar retrospektif olarak dahil edilmiştir. On beşinci haftadan önce inceleme yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma için lokal etik kuruldan onay alınmıştır.

Hastaların ekokardiyografik incelemesi GE vivid S60 ekokardiyografi cihazı ve konveks prob kullanılarak iki boyutlu ve gereken hastalarda konvansiyonel Doppler ve M mod incelemeleri kullanılarak yapıldı. İncelemelerde dört boşluk, beş boşluk, üç damar-trakea, aortik ve duktal ark incelemesi için sagittal eksen gibi standart pozisyonlar haricinde gereken hastalarda bu pozisyonların modifikasyonları kullanıldı.

Çalışma kapsamında hastaların yaşı, gebelik haftası, kaçınıcı gebelik olduğu, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, ailevi hastalık varlığı, ailede kalp hastalığı varlığı, annenin gebelik süresince geçirdiği enfeksiyonlar ve kullandığı ilaçlar, fetal kromozom anomalisi varlığı, fetal ekokardiyografiye yönlendirilme nedeni, fetal ekstrakardiyak patoloji

varlığı, fetal ekokardiyografik tanı ve postnatal tanı verileri kaydedilmiştir. Risk faktörlerinin varlığıyla prenatal DKH varlığı arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Gebeliğin 18. Haftasından önce inceleme yapılan hastalara 1 ay sonra fetal ekokardiyografik değerlendirme tekrarlandı.

Amerikan Kalp Derneği'nin 2014 yılında yayınladığı raporda fetal ekokardiyografi endikasyonu açısından DKH olma riski %2'nin üzerinde olan fetüsler yüksek riskli, %1-2 arasında olanlar düşük riskli ve %1'in altında olanlar ise endikasyonu olmayan grup olarak bildirilmiştir. Bu rapora göre hastalardan ense kalınlığında artış, obstetrik taramada kardiyak hastalık şüphesi, fetal kromozom anomalisi, fetalhidrops, ekstrakardiyak anomali varlığı, ilk trimesterde tanı konmuş diyabet, gebelikte teratojen ilaç kullanımı, IVF gebelikler, ebeveynlerde konjenital kalp hastalığı varlığı, fetal aritmi, önceki gebelikte fetal kalp hastalığı varlığı bulunanlar yüksek risk grubu olarak sınıflandırıldı (2,6). Hunter ve ark. ile Wren ve ark. Sınıflamasına göre fetal kalp hastalıkları minör, önemli ve kompleks kalp hastalıkları olarak sınıflandırıldı (7,8).

İstatistiksel değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS sürüm 26.0 (Windows için bilgisayar paket programı) kullanıldı. Verilerin normallik sınaması için skewness ve kurtosis değerlerinin -1,5 ile +1,5 arasında olması ve histogramların normal dağılıma uyması şartı arandı. Sürekli değişkenlerden parametrik olanlar ortalama \pm Standart sapma (SS), parametrik olmayan veriler ise ortanca (minimum-maximum) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arası ilişki kıkare analizi ile saptandı.

Bulgular

Çalışma kriterlerini karşılayan 365 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 30,81 \pm 5,9 yıl, gebelik haftası 24,97 \pm 4,28 hafta olarak hesaplandı. Hastaların 2'si üçüz ve 12'si ikiz gebelik olmak üzere 14(%3,8)'ü çoğul gebelik iken, 131(%35,9)'i primipar, 58(%15,9)'inde akraba evliliği bulunuyor ve 48(%13,1)'inde doğuştan veya kazanılmış kalp hastalıkları mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo1. Hastaların Demografik özellikleri

Parametre	
Anne Yaşı, yıl, ortalama \pm SS	30,81 \pm 5,9
Gebelik Haftası, hafta, ortalama \pm SS	24,97 \pm 4,28
Primipar, n(%)	131(35,8)
Multipar, n(%)	234(64,2)
Çoğul gebelik, n(%)	14(3,8)
Akraba evliliği, n(%)	58 (15,9)
Yüksek riskli, n(%)	230(63)
Düşük riskli, n(%)	135(37)

SS: standart sapma

Hastaların 11'inde Down Sendromu, Fallot Tetralojisi tanısı konan bir hastada 22q11.2 delesyonu ve bir hastada trizomi 13 olmak üzere 13(%3,6)'ünde kromozom anomalisi mevcuttu. Çalışmanın covid-19 pandemisi döneminde yapılması nedeniyle 17'si coronavirus enfeksiyonu, 14'ü idrar yolu enfeksiyonu, 2'si akut gastroenterit ve 2'si gripal enfeksiyon olmak üzere toplam 35(%9,6) hasta gebeliğinde enfeksiyon hastalığı geçirmişti. Gebelikte covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalardan sadece 2'sinde VSD saptandı, diğer hastalarda kalp hastalığı saptanmadı.

Fetal ekokardiyografi endikasyonları açısından ensık 163 hastayla fetal ultrasonografi(USG)'de kalp hastalığı şüphesi saptanırken, diğer sık saptanan endikasyonlar hiperekojen odak, görüntü alınamaması, polihidramniz/oligohidramniz, ileri yaş, diabetik anne, ailede kalp hastalığı ve ekstra kardiyak anomali olarak belirlendi. Fetal EKO endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Fetal EKO endikasyonları açısından risk grubu değerlendirilmesinde

230(%63) hasta yüksek riskli, 135(%37) hasta düşük riskli olarak değerlendirildi. Yapılan analizde yüksek risk grubundaki hastalarda postnatal tanısı doğrulanan önemli kardiyak patoloji oranı düşük riskli hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Risk grubuna göre saptanan konjenital kalp hastalıklarının karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Fetal EKO'da toplam 84(%23) hastada DKH saptandı. Bu hastalarda en sık DKH 21 hastayla ventriküler septal defekt (VSD) olurken, bunu 9 hastayla arkus anomalisi, 7 hastayla aritmi, 6 hastayla büyük arterlerin D-transpozisyonu (TGA), 5'er hastayla atriyoventriküler septal defekt (AVSD) ve FallotTetralojisi, 4'er hastayla pulmoner atrezi ve pulmoner stenoz takip ediyordu. Fetal EKO'da hastaların 236(%64,6)'sı normal olarak saptandı. Hastaların 45(%12,4)'inde hiperekojen odak saptandı. Prenatal ve postnatal tanılarının dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların başvuru nedenlerinin dağılımı

Başvuru nedeni	n
Kendi isteği ile başvuru	5(1,4)
Fetal USG'de DKH şüphesi	163(44,7)
Toplam	168 (46)
Maternal nedenler	
Görüntü alınamaması	22(6)
İleri anne yaşı	20(5,5)
Diabet	17(4,7)
Ebeveynlerde DKH varlığı	14(3,8)
Annede kollajen doku hastalığı	10(2,7)
Tekrarlayan abortus öyküsü	5(1,4)
Toplam	88(24,1)
Fetal nedenler	
Hiperekojen odak	42(11,5)
Polihidramniz/oligohidramniz	21(5,8)
Ektrakardiyak anomali	12(3,3)
Disritmi	11(3)
Kromozom anomalisi	5(1,4)
IUGR	4(1,1)
Hidropsfetalis	3(0,8)
Tek umbilikal arter	3(0,8)
Toplam	101(27,7)
Diğerleri	8(2,2)
Toplam	365(100)

DKH: Doğumsal kalp hastalığı, IUGR: intrauterin gelişme geriliği, USG: ultrasonografi, Diğerleri: IVF gebelik:4, Radyasyon maruziyeti:1, Preeklampsi:3

Tablo 3. Risk grubuna göre saptanan konjenital kalp hastalıklarının karşılaştırılması

Parametre	Yüksek risk(n=230)	Düşük risk(n=135)	p
Kompleks	10 ^a	3 ^a	
Önemli	33 ^a	1 ^b	<0,001
Minör	28 ^a	9 ^a	
Toplam(n=84)	71^a	13^b	

Prenatal AVSD ve Down Sendromu tanısı konan bir hastanın gebeliği sonlandırılırken 6 hasta intrauterin kaybedildi. Bu hastaların hiçbirine otopsi yapılmadı. İntrauterin kaybedilen hastaların prenatal tanıları birinde dilate kardiyomyopati, birinde arkus hipoplazisi, birinde dextrokardi ve

VSD, birinde total pulmoner venöz dönüş anomalisi, birinde Fallot Tetralojisi ve birinde de prenatal EKO normal olarak saptandı. Bu hastaların tamamında ektrakardiyak patolojiler mevcuttu.

Postnatal hastaların 318'ine EKO yapıldı. Kırk yedi hastaya

postnatal dönemde ulaşamadı (7'si intrauterin ölümlerle sonuçlandı). Postnatal EKO sonuçlarına ulaşılabilen hastaların prenatal tanılarıyla karşılaştırıldığında prenatal tanı doğruluk oranı %95,6 olarak saptandı. Prenatal tanısı doğrulanamayan 7'si muskuler VSD, 2'si hafif pulmoner stenoz (PS), biri aort koarktasyonu, biri sık SVE, biri septal hipertrofi olan 12 hastanın postnatal EKO'su normal olarak sap-

tanırken, prenatal EKO'su normal olarak değerlendirilen hastalardan postnatal EKO'da biri aort koarktasyonu, biri de septal hipertrofi tanısı aldı. Postnatal takibi yapılamayan 40 hastanın prenatal tanısı olarak 2'si triküspit kapak stenozu/yetmezliği, biri aort koarktasyonu, biri L-TGA, biri TGA, biri PS, biri VSD, 33'ü normal olarak değerlendirilmişti.

Tablo 4. Prenatal ve postnatal ekokardiyografide saptanan doğumsal kalp hastalıklarının dağılımı

Doğumsal kalp hastalığı	Prenatal(n=365)	Postnatal(n=318)
Ventriküler septal defekt	21	12
Arkus anomalisi	9	7
Aritmi	7	6
Büyük arterlerin transpozisyonu	6	5
Fallot tetralojisi	5	4
Atriyoventriküler septal defekt	5	4
Pulmoner atrezi	4	4
Pulmoner stenoz	4	1
Septal hipertrofi	4	5
Çift çıkımlı sağ ventrikül	3	3
Büyük arterlerin L-transpozisyonu	2	1
Triküspit kapak stenozu/yetmezliği	2	0
Persistan sol superior vena kava	2	2
Sağ arkus aorta	2	2
Aort stenozu	1	1
HLHS	1	1
Trunkus arteriozus	1	1
Triküspit atrezisi	1	1
İzole dextrokardi	1	1
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi	1	0
Kardiyomiyopati	1	0
Mezokardi	1	1
Toplam	84(%23)	62(%19,5)

HLHS: Hipoplastik sol kalp sendromu

Tartışma

Maternal ve fetal nedenlerden kaynaklanan yüksek riskli hastalara fetal EKO yapılması önerilmektedir. Ancak DKH saptanan, bu nedenlerin bulunmadığı ve düşük risk grubu olarak değerlendirilen hastaların sıklığının %80-90 olduğu bildirilmiştir(3,9). Çalışmamızda toplam 365 gebeye fetal ekokardiyografik inceleme yapılmış ve bu gebelerdeki fetal kalp hastalığı oranı %23 olarak saptanmıştır. Doğumsal kalp hastalıkları sıklığını Mozumdar ve ark.(10) 17096 gebede yaptıkları çalışmada %6,1, Perri ve ark.(4) 1696 gebede %2,7, Tegnander ve ark.(11) 29460 gebede %14,6 olarak saptamışlardır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda bu oran %5,6-37,7 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (9,12). Çalışmalar arasındaki DKH sıklığının bu kadar farklı olması ülkelerin sağlık politikaları ve buna bağlı değişebilen fetal EKO endikasyonlarındaki farklılıklardan ve hastaları refere eden bölgesel kadın doğum uzmanlarının deneyiminden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kadın doğum uzmanları tarafından refere edilen gebelerde DKH sıklığını Cooper ve ark(13). %68 olarak, Simpson ve ark(14). ise %16 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizden Hallioğlu ve ark(15). çalışmalarında bu oranı %37,7 olarak bulmuşlardır. Bizim hastalarımızın tamamı kadın doğum uzmanları tarafından

refere edilmişti ve Fetal EKO'da DKH oranı %23 olarak saptandı.

Amerikan Kalp Derneği'nin 2014 yılında yayınladığı raporda DKH riski %2'nin üstünde olan hastalar yüksek riskli, %1-2 arasında olan hastalar ise düşük riskli hastalar olarak tanımlanmıştır (3). Literatürde yüksek riskli hastalarda DKH sıklığının daha fazla olduğu bildirilmesine rağmen düşük riskli hastalarla DKH sıklığı açısından fark bulunmadığını bildiren yayınlarda bulunmaktadır(3,12,15). Çalışmamızda fetal EKO endikasyonuna göre risk gruplarına ayrıldığında hastalarımızın %63'ü yüksek risk grubunda, %37'si düşük risk grubunda bulunmaktaydı. Yapılan analizde yüksek risk grubundaki hastalarda özellikle önemli DKH sıklığı düşük risk grubundaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte saptanan DKH'ların %15,5'i düşük risk grubu hastalarda bulunmaktaydı.

Çalışmamızda en sık fetal EKO endikasyonu %44,7 ile fetal USG'de DKH şüphesi olarak saptandı. Literatürde kliniğin özelliğine bağlı olarak fetal EKO endikasyonlarındaki sıklık çok değişken olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada en sık başvuru sebebi %89,1 ile gebenin kendi isteği ile başvurusu saptanırken, başka çalışmalarda annenin metabolik hastalıkları, fetal aritmiler, önceki çocuklarda kalp hastalığı bulunması, ekstrakardiyak anomaliler gibi sebepler ilk sıralar-

da yer almaktadır(5,12,15).

Literatürde fetal EKO'da en sık saptanan DKH çoğunlukla VSD olarak bildirilmiştir(12,15,16). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık %25 sıklıkla VSD saptandı. Diğer sık konulan tanılar ise arkus anomalileri, TGA, AVSD ve Fallot Tetralojisi idi. Çalışmanın Covid-19 pandemisi döneminde yapılması nedeniyle hastaların 17'si gebeliğinde Covid-19 enfeksiyonu geçirmişti. Bu hastaların 2'sinde VSD mevcutken diğer hastalar normal kardiyak anatomiye sahipti.

Sonuç olarak deneyimli kişiler tarafından yapılan fetal EKO incelemesinin doğruluk oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda yüksek riskli hastalarda fetal kalp hastalığı sıklığı daha fazla görüldüğünden özellikle bu hastalarda fetal EKO'nun rutin yapılması gerektiği, düşük riskli hastalarda ise fetal USG'de şüphe olması halinde fetal ekokardiyografik incelemenin yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bütün hastalara postnatal inceleme yapılamamış olması, intrauterin kaybedilen veya termine edilen hastalara sosyokültürel nedenlerle otopsi ve kromozom analizi yapılamamış olması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Etik onam:Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Karar No: 2021/10-10; Tarih: 28.09.2021).

Yazar Katkıları:

Konsept: O.A.

Literatür Tarama: O.A., E.Y.

Tasarım: O.A.

Veri toplama: O.A.

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

Makale yazımı: O.A.

Eleştirel incelenmesi: O.A., E.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Programı kapsamında desteklenmiştir. Proje Numarası: TF.21.17

- Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I, et al. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *CardiolYoung*. 2004; 14(1):109-14.
- Hunter S, Heads A, Wyllie J, Robson S. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training program for obstetric ultrasonographers. *Heart*. 2000; 84(3):294-8.
- Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart*. 2000; 83(4):414-9.
- Ece İ, Epçaçan S, Üner A, Ceylan N, Demir N, Aydın İ. Fetal Ekokardiyografi Yapılan Hastalarımızın Özellikleri ve Postnatal Ekokardiyografi ile Prenatal Tanı Doğruluğunun Araştırılması *Van Tıp Dergisi*.2015; 22(2):96-99.
- Mozumdar N, Rowland J, Pan S, Rajagopal H, Geiger MK, Srivastava S, et al. Diagnostic Accuracy of Fetal Echocardiography in Congenital Heart Disease. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*, 2020;33(11):1384-90.
- Tegnander E, Williams W, Johansens OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heartdefects in a non-selected population of 30149 fetuses—detection rates and outcome. *UltrasoundObstetGynecol*. 2006; 27(3):252-65.
- Ozbarlas N, Erdem S, Kucukosmanoglu O, Seydaoglu G, Demir C, EvrukeC, et al. Prevalence and distribution of structural heart diseases in high and low risk pregnancies. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011; 11(2):125-30.
- Cooper MJ, Enderlein MA, Dyson DC, Roge CL, Tarnoff H. Fetal echocardiography: retrospective review of clinical experience and an evaluation of indications. *Obstet Gynecol*. 1995; 86(4):577-82.
- Simpson LL. Indications for fetal echocardiography from a tertiary care obstetric sonography practice. *J ClinUltrasound*. 2004; 32(3):123-8.
- Hallioğlu O, Karpuz D, Giray D, Demetgül H, Öztaş A. Doğumsal Kalp Hastalıkları Sıklığının Risk Gruplarına Göre Dağılımı: Fetal Ekokardiyografik Tarama Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2018; 15(1):1-4
- Chitra, N, Vijayalakshmi, I. B. Fetal echocardiography for earlydetection of congenital heart diseases. *J Echocardiogr*. 2017;15(1):13-17

Kaynaklar

- Toma D, Elena M, Liliana G. The Impact of Prenatal Diagnosis in the Evolution of Newborns with Congenital Heart Disease *The Journal of Critical Care Medicine*. 2023;9(1):6-11
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(21):2183–242.
- Güven MA. Fetal Echocardiography and Indications. *J Turk-Soc Obstet Gynecol*. 2008; 5(3): 155-65
- Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiarycenter. *J MaternFetalNeonatal-Med*. 2005; 17(2):123-28.
- Özkutlu S, Akça T, Kafalı G, Beksaç S. The results of fetal echocardiography in a tertiary center and comparison of low- and high-risk pregnancies for fetal congenital heart defects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010; 10(3):263-69.

Türkiyede Yaşayan Suriyeli Sığınmacıların Görme Özürülüğünün Değerlendirilmesi

Evaluation of Visual Disability of Syrian Refugees Living in Turkey

Ali Hakim REYHAN¹ , Ali ŞİMŞEK¹ ¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı bölgemizde engellilik raporu başvurusu yapan mülteci ve sığınmacılar arasında körlük ve oküler morbidite nedenlerini belirlemektir.

Materyal ve metod: Bir devlet hastanesinde, engelli sağlık kurulu raporu için başvuran Suriyeli mülteci ve sığınmacılar taranarak retrospektif bir çalışma gerçekleştirildi. Farklı yaş ve cinsiyetler için engelli sağlık kurulu raporu için başvuran Suriyeli mülteci ve sığınmacıların görme engeli tespit edilenler içinde hangi oküler morbiditeye ne sıklıkla sahip oldukları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 281 başvuruçununun 72 tanesi pediatrik yaş grubunda değerlendirilirken; 209 tanesi erişkin yaş grubundaydı. Pediatrik yaş grubu içerisinde 46 (%64) erkek ve 26 (%36) kadın vardı. Erişkin yaş grubunda ise 132 (%63) erkek ve 77 (%37) kadın vardı. Pediatrik yaş grubu için en sık görülen oküler morbiditeler ezotropya (20 vaka, %27,8), ambliyopi (11 vaka, %15,2), ekzotropya (9 vaka, %12,5) ve nistagmus (9 vaka, %12,5) olurken, erişkin yaş grubunda en sık karşılaştığımız oküler morbiditeler katarakt (69 vaka, %33,0), diyabetik retinopati (39 vaka, %18,6) ve ambliyopi (19 vaka, %9,0) olmuştur. Erkek ve kadın başvuruçular arasında fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Engelli sağlık kurulu raporu başvuruçuları arasında mülteci ve sığınmacılar karşımıza çıkmaktadır. Bu kişilerin görme engelleri olmaları durumunda oküler morbiditeleri yaşlarına ve geçmiş sağlık durumlarına bağlı olarak çok farklı şekillerde görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Görme özürülü bireyler, Engelli kişiler, Suriyeli Mülteci ve Sığınmacılar

Abstract

Background: The aim of this study is to determine the causes of blindness and ocular morbidity among refugees and asylum seekers applying for a disability report in our region.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted by scanning Syrian refugees and asylum seekers who applied for a disabled health board report at a state hospital. Syrian refugees and asylum seekers applying for a disability health board report for different ages and genders were examined considering ocular morbidity and how often they had a visual impairment.

Results: While 72 of 281 applicants included in the study were evaluated in the pediatric age group; 209 of them were in the adult age group. Among the pediatric age group, there were 46 (64%) men and 26 (36%) women. In the adult age group, there were 132 (63%) men and 77 (37%) women. The most common ocular morbidities for the pediatric age group are esotropia (20 cases, 27.8%), amblyopia (11 cases, 15.2%), exotropia (9 cases, 12.5%) and nystagmus (9 cases, 12%, 5), the most common ocular morbidities we encountered in the adult age group were cataracts (69 cases, 33.0%), diabetic retinopathy (39 cases, 18.6%) and amblyopia (19 cases, 9.0%). No difference was observed between male and female applicants.

Conclusions: Refugees and asylum seekers are frequently encountered among the applicants of the disability health board report. If these people have visual impairments, ocular morbidity can be monitored in many different ways depending on their age and health history.

Key Words: Visually impaired individuals, Disabled people, Syrian Refugees and Asylum Seekers

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ali Hakim REYHAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: alihakimreyhan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.03.2024

Kabul tarihi / Accepted: 12.06.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1455646

Giriş

Süre kısıtlılığı olmaksızın ülke sınırları içerisinde ya da değil, isteğe bağlı ya da mecburi sebeplerle olan insan hareketliliğine göç adı verilir (1). Bu göçü gerçekleştiren kişi ise göçmen olarak nitelendirilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyada bir milyardan fazla kişi göçmen olarak nitelendirilebilir. Bunların 258 milyonu uluslararası göçmen statüsündedir. Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komiserliği – UNHCR- 'nin açıkladığı son raporuna göre uluslararası göçmenlerin sayısı 2010 yılından itibaren iki katına çıkmış ve 60 milyonu geçmiştir (2). Ekim 2018 itibarı ile 3,9 milyon mülteci ve sığınmacıyı barındıran Türkiye, dünyada beş yıldır en fazla mülteci ve sığınmacıya ev sahipliği yapan ülke olmuştur (2). Aynı kuruluşun yayınladığı Türkiye istatistiklerinde ise bu mülteci ve sığınmacıların 3.6 milyon kişi ile en çok Suriye'den geldiği görülmektedir (3). Bu sayılar göstermektedir ki Türkiye Cumhuriyeti açısından sığınmacı ve mülteciler önemli bir popülasyon olup sağlık hizmeti sağlayıcıları açısından da özellikle dikkat edilip çeşitli planlamalar yapılmak zorundadır.

Engelli kişiler sağlık problemleri sebebiyle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük ihtiyaçlarını gerçekleştirme konusunda dezavantajlı olup; korunma, bakım ve rehabilitasyon, danışmanlık ve destek hizmetlerine gereksinim duyan kişilerdir (4). Eğer mülteci ve sığınmacılar engelli iseler bu durumlarını kanıtlamaları, bunun için sağlık bakanlığına bağlı hastanelerde sağlık kurullarına başvurmaları gerekmektedir. Başvurucuların toplam engellilik oranı 16 Temmuz 2006 tarihli "Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik" doğrultusunda hesaplanır. İç hastalıkları, göz hastalıkları, kulak burun boğaz hastalıkları, genel cerrahi veya ortopedi, nöroloji veya ruh sağlığı ve hastalıkları uzman doktorları ve bulunması halinde fizik tedavi ve rehabilitasyon uzman doktorları sağlık kurulunu oluşturur (5). Bizim de sağlık kurumumuza bu sebeple birçok başvuru olup bunların içerisinde azımsanmayacak bir çoğunluğu da görme engelli mülteci ve sığınmacılar oluşturmaktadır. Biz de çalışmamızda Suriyeli mülteci veya sığınmacı statüsünde olup engelli raporu almak için sağlık kurumumuza başvuran kişiler içerisinde görme engeli olan başvurucuların yaş, cinsiyet ve oküler morbiditelerini inceledik. Bu çalışmanın, ülkemizde mülteci ve sığınmacı statüsündeki görme engelli kişilerin dağılımını anlamakta katkısı olacağını; son yıllarda sayısı çokça artan mülteci ve sığınmacıların sağlık kurulu başvurularında göz doktorlarına ne tür hastalarla karşılaşabileceklerine dair öngörü sahibi olması için de faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Materyal ve Metod

Ocak 2018 ile Mart 2021 tarihleri arasında, Türkiye'nin Güneydoğu bölgesinde bir devlet hastanesi sağlık kuruluna başvuran Suriyeli hastalar taranarak retrospektif bir çalışma gerçekleştirildi. Bu dönem içerisinde hastanemize başvuran ve kayıtlarında eksiklik bulunmayan tüm Suriyeli hastalar çalışmaya dahil edildi.

Ölçümler

Hasta bilgi sisteminden ve sağlık kurulu verilerinden alınan bilgilerden hastaların demografik özellikleri, sağlık kuruluna başvuru sebepleri, genel muayene ile oftalmolojik muayene bulguları retrospektif olarak tarandı. 18 yaş altı olan başvuru pediatrik hasta grubuna alınırken, 18 yaş ve üzeri başvuru eriklin hasta grubunda değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, sağlık kuruluna başvuru sebepleri, görme kaybı oranları ve özür durumuna göre tüm vücut özür oranları kaydedildi.

Oftalmolojik muayene

Bütün hastalara oftalmolojik muayene yapıldı. Türkçe bilen mülteci ve sığınmacılar ile Türkçe iletişim kurulurken; bilmeyenlerle ise nitelikli tercümanlar yardımıyla iletişim kurulmaya çalışıldı. Sözel iletişimde bulunabilen hastaların tashihsiz ve tashihli görme keskinliği değerleri Snellen eşeli yardımıyla ölçüldü ve uluslararası görme keskinliği ifadeleri eşdeğerlik tablosu kullanılarak logMAR değerlerine ulaşıldı. Refraksiyon muayenesi için hastaların her iki gözüne 5 dk arayla iki kez siklopentolat -Sikloplejin %1, Abdi İbrahim, Türkiye-damlatıldı. İlaç damlatıldıktan 45 dakika sonra otorefraktometre ile ölçüm yapıldı. Otorefraktometre ile değerlendirilemeyen hastalarda ölçümler skiascope yöntemi yardımıyla yapıldı. Refraksiyon muayenesi için elde edilen değerler hesaplandı. Ön segment muayenesi biyomikroskop ile yapıldı. Fundus muayenesi +90 diyoptri mercek yardımıyla biyomikroskop ile yapıldı. Biyomikroskopta oturamayan hastalarda arka segment incelemesi için indirekt oftalmoskopi yöntemi kullanıldı. Hastalara kapama testi ve kardinal bakış yönlerindeki göz hareketleri incelemesi yapılarak oküler motiliteleri değerlendirildi. Hastaların muayeneleri bu şekilde sağlık kurulu doktoru tarafından yapıldıktan sonra kayıt altına alındı ve bahsedilen tarihler için sağlık kurulu dosyaları taranarak çalışmada kullanıldı.

İstatistiksel analizler

Hastaların verileri SPSS v25 programına aktararak analiz edildi. Veriler sıklık ve yüzde değerleri kullanılarak sunuldu.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 281 hastanın 72 tanesi pediatrik yaş grubunda değerlendirilirken; 209 tanesi erişkin yaş grubundaydı. Pediatrik yaş grubu içerisinde 46 (%64) erkek ve 26 (%36) kadın başvuru vardı. Erişkin yaş grubunda ise 132 (%63) erkek ve 77 (%37) kadın başvuru vardı. Yaş aralıkları pediatrik yaş grubu için 1-17 iken, erişkin yaş grubunda bu aralıklar 18-94'tü. Tüm başvuru Suriye kökenli mülteci ve sığınmacılardan oluşmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Başvurucuların Yaşları ve Grupların Dağılımı

	Erkek	Kadın	Toplam
Pediatrik Yaş<18	46 (%64)	26 (%36)	72
Erişkin Yaş >=18	132 (%63)	77 (%37)	209

Pediyatrik yaş grubunu özel incelediğimizde sağlık kurulu başvuruları arasında en sık karşılaşılan oküler patolojinin ezotropya olduğu görüldü. Toplamda 20 başvuru için ezotropya tanısı girilmişken; bunların 12'si erkek, 8'i ise kadın hasta idi. Ezotropya tüm tanılar içerisindeki oranı %27,8 idi. Ezotropya'dan sonra en sık karşılaşılan oküler patoloji 11 (%15,3) başvuru ile ambliyopi olmuştur. 11 başvuru için 9'u erkek iken, 2 tanesi kadın hasta idi. Üçüncü en sık saptanan patolojiler ise 9'ar tanı girişi ile ekzotropya ve nistagmus olmuştur. Ekzotropya hastalarının 8'i erkek iken, 1 tanesi kadındır. Nistagmus tanısı için ise bu sayılar erkek başvurular için 6 iken; kadın başvurular için 3 olmuştur. Bu morbidite

telerin oranları da %12,5 olarak hesaplanmıştır. Kadın başvuru sayısı oran olarak erkek başvuru sayısının altında olduğu için tanılar içerisinde de erkek başvuruların sayısı ve oranı daha fazla olmuştur. İlk 3 patoloji haricinde pediyatrik yaş grubu sağlık kurulu başvurularını arasında konjenital glokom (6 vaka, 4 erkek 2 kadın), korneal skar (5 vaka, 4 erkek 1 kadın), dejeneratif miyopi (5 vaka, 2 erkek 3 kadın), ektropion (4 vaka, 2 erkek 2 kadın), psödofaki (3 vaka, 2 erkek 1 kadın), mikroftalmi (3 vaka, 2 erkek 1 kadın), korneal opasite (3 vaka, 0 erkek 3 kadın), konjenital katarakt (3 vaka, 2 erkek 1 kadın), fitizis bulbi (3 vaka, 1 erkek 2 kadın) gibi görme engeli yapan sebepler de sıklıkla karşılaşılmıştır. Tüm patolojiler ve karşılaşıma oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Pediyatrik Yaş Grubundaki Hastaların Tanıları ve Sayıları

Görme Sistemi	Erkek (n=46)(%)	Kadın (n=26)(%)	Toplam (n=72)(%)
Ezotropya	12(%26)	8(%30,7)	20(%27,8)
Ambliyopi	9(%19,6)	2(%7,6)	11(%15,3)
Ekzotropya	8(%17,4)	1(%3,8)	9(%12,5)
Nistagmus	6(%13)	3(%11,5)	9(%12,5)
Konjenital Glokom	4(%8,7)	2(%7,6)	6(%8,3)
Dejeneratif Miyopi	2(%4,3)	3(%11,5)	5(%6,9)
Korneal Skar	4(%8,7)	1(%3,8)	5(%6,9)
Ektropion	2(%4,3)	2(%7,6)	4(%5,6)
Fitizis Bulbi	1(%2,2)	2(%7,6)	3(%4,2)
Konjenital Katarakt	2(%4,3)	1(%3,8)	3(%4,2)
Korneal Opasite	0(%0)	3(%11,5)	3(%4,2)
Mikroftalmi	2(%4,3)	1(%3,8)	3(%4,2)
Psödofakik	2(%4,3)	1(%3,8)	3(%4,2)
Afakik	2(%4,3)	0(%0)	2(%2,8)
Optik Disk Solukluğu	1(%2,2)	1(%3,8)	2(%2,8)
İleri Kuru Göz	1(%2,2)	0(%0)	1(%1,4)
Katarakt	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,4)
Keratoplastili	1(%2,2)	0(%0)	1(%1,4)
Makula Distrofisi	1(%2,2)	0(%0)	1(%1,4)
Okuler Albinizm	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,4)
Opere Evisserasyon	1(%2,2)	0(%0)	1(%1,4)
Optik Kolobom	1(%2,2)	0(%0)	1(%1,4)
Protez Göz	1(%2,2)	0(%0)	1(%1,4)
Üveit	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,4)

Erişkin yaş grubunda ise en sık karşılaşılan oküler patolojinin 69 başvuru ile katarakt hastalığı olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 36'sı erkek iken; 33 tanesi kadın hasta idi. Katarakt hastalığının görülme oranı %33,0 idi. İkinci en sık karşılaşılan oküler patoloji 39 toplam hasta ile diyabetik retinopati idi. Bu başvuruların ise 20'si erkek iken, 19 tanesi kadın başvuru idi. Diyabetik retinopatinin görülme sıklığı %18,6 olarak hesaplandı. Bu grupta en sık karşılaşılan üçüncü oküler patoloji ise ambliyopi olmuştur. Bu patolo-

jiye sahip başvuruların 14'ü erkek iken, 5 tanesi ise kadındı. Bu morbidite için görülme sıklığı %9,0 olarak hesaplanmıştır. Psödofaki (18 vaka, 10 erkek 8 kadın), optik disk atrofik (13 vaka, 10 erkek 3 kadın), korneal opasite (13 vaka, 9 erkek 4 kadın), dejeneratif miyopi (13 vaka, 9 erkek 4 kadın) ve fitizis bulbi (12 vaka, 8 erkek 4 kadın) erişkin yaş grubunda nispeten sık karşılaştığımız patolojiler arasında idi. Erişkin grup için karşılaşılan tüm patolojiler tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Erişkin Yaş Grubundaki Hastaların Tanıları ve Sayıları

Hastalık	Erkek (n=132)(%)	Kadın (n=77)(%)	Toplam (n=209)(%)
Katarakt	36(%27,3)	33(42,9)	69(%33)
Diyabetik Retinopati	20(%15,2)	19(24,7)	39(%18,7)
Ambliyopi	14(%10,7)	5(%6,5)	19(%9,1)
Psedofakik	10(%7,6)	8(%10,4)	18(%8,6)
Optik Disk Atrofisi	10(%7,6)	3(%3,9)	13(%6,2)
Dejeneratif Miyopi	9(%6,8)	4(%5,2)	13(%6,2)
Korneal Opasite	9(%6,8)	4(%5,2)	13(%6,2)
Fitizis Bulbi	8(%6,1)	4(%5,2)	12(%5,7)
Pupil Bozukluğu	5(%3,8)	4(%5,2)	9(%4,3)
Senil Makula Dejeneresansı	6(%4,5)	2(%2,6)	8(%3,8)
Korneal Skar	4(%3)	4(%5,2)	8(%3,8)
Glokom	3(%2,8)	5(%6,5)	8(%3,8)
Ekzotropya	7(%5,3)	0(%0)	7(%3,3)
Nistagmus	5(%3,8)	2(%2,6)	7(%3,3)
Optik Disk Solukluğu	5(%3,8)	1(%1,3)	6(%2,9)
Keratokonus	3(%2,8)	1(%1,3)	4(%1,9)
Keratoplastili	2(%1,5)	2(%2,6)	4(%1,9)
Makulopati	2(%1,5)	2(%2,6)	4(%1,9)
Bülloz Keratopati	1(%0,8)	3(%3,9)	4(%1,9)
Afakik	3(%2,8)	0(%0)	3(%1,4)
Makula Atrofisi	3(%2,8)	0(%0)	3(%1,4)
Retina Dejenerasyonu	3(%2,8)	0(%0)	3(%1,4)
Pterijum	2(%1,5)	1(%1,3)	3(%1,4)
Ezotropya	1(%0,8)	2(%2,6)	3(%1,4)
Makula Skarı	1(%0,8)	2(%2,6)	3(%1,4)
Lens Subluksasyonu	2(%1,5)	0(%0)	2(%0,9)
Retinitis Pigmentosa	2(%1,5)	0(%0)	2(%0,9)
Vitreus Hemorajisi	2(%1,5)	0(%0)	2(%0,9)
Makula Distrofisi	1(%0,8)	1(%1,3)	2(%0,9)
Opere Evisserasyon	1(%0,8)	1(%1,3)	2(%0,9)
Retina Distrofisi	1(%0,8)	1(%1,3)	2(%0,9)
Vitrektomize	0(%0)	2(%2,6)	2(%0,9)
Aniridi	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
Ektropion	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
Kortikal Körlük	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
Lens Dislokasyonu	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
Opere Penetran Glob Yaralanması	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
Opere Retina Dekolmanı	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
Protez Göz	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
Retina Dekolmanı	1(%0,8)	0(%0)	1(%0,5)
İris Bozuklukları	0(%0)	1(%1,3)	1(%0,5)
Santral Retinal Ven Okluzyonu	0(%0)	1(%1,3)	1(%0,5)

Tartışma

Son yıllarda tüm dünyada mülteci ve sığınmacı statüsünde yaşayan kişiler hızla artmış olsa da Türkiye’de bu sayılar çok daha hızlı bir şekilde artmış ve Türkiye tüm dünya içerisinde en çok sayıda mülteci ve sığınmacı misafir eden ülke konumuna erişmiştir. Mültecilerin altıda birinin yaşamını etkileyen bir fiziksel patoloji sahibi olduğu üçte ikisinin ise aynı şekilde yaşamını zorlaştıran bir zihinsel hastalık sahibi olduğu düşünülmektedir (6). Diğer hastalıklarda olduğu gibi göz hastalıklarında da mülteci ve sığınmacı statüsündeki insanların sağlık hizmetlerine ulaşımı sorunludur (7). Mültecilerin yaşadığı bölgelerde karşılaştıkları zorluklar, sosyal destek eksikliği, işsizlik, düşük sosyo-ekonomik koşullar, dil ve kültür bariyerleri ile ulaşım sorunları gibi kişisel ve çevresel faktörler göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Bu sebeple hastalıkların daha ileri düzeyde ve normal hastalara göre daha ileri aşamalarda tespit edildiğini öngörebiliriz. Bu durum tedavi sonuçlarını da etkileyecektir. Yaptığımız çalışmada başvurucuların öncelikli amacı tedavi olmak olmayıp; engelli olduklarına dair rapor almak olduğu için çalışmamızda bu duruma yönelik bir çıkarım yapılmamış olsa da bu durum, sağlık hizmeti sunucularının mülteci ve sığınmacı hastalara yaklaşırken aklında bulundurması gereken bir durumdur.

Görme yetersizliği iyi gören gözde 6/18 ve daha aşağı görme düzeyini belirtirken körlük ise iyi gören gözde 1/20 ve daha az görme düzeyini belirtmektedir (8). Mülteciler arasında hangi sıklıkla görme yetersizliği ve körlük yaratan göz pato-

lojilerinin olduğunu araştıran yurtiçi ve yurtdışında makaleler yazılmıştır (9-11). Körlüğün mülteci ve sığınmacılar arasında normal popülasyona göre daha sık olduğu yapılan bazı araştırmalarda gösterilmiştir ve bu oranların bazı yayınlarda %26,2'ye kadar çıktığı görülmüştür (9,12). Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada mülteci ve sığınmacılarda körlüğün en sık nedenleri arasında katarakt, refraksiyon kusuru, fitizis bulbi ve korneal opasite gösterilmiştir (9).

Küsbeci ve ark.'nın yaptığı çalışmada, sağlık kuruluna başvuran Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı pediatrik hasta grubunda en sık tanı konulan hastalıklar sırasıyla; ezotropeya %26,8, ekzotropeya %20,1 ve nistagmus %9,2 olarak belirtilmiştir (8). Erdem ve ark.'nın Türkiye'nin güneydoğusunda yaşayan Suriyeli mülteciler arasında yaptığı çalışmada, 15 yaş altı başvuru arasında refraksiyon kusurunun öne çıktığı, ancak kataraktın da önemli bir sebep olarak kendini gösterdiği belirtilmiştir (9). Yameen ve ark.'nın, Kanada'daki Suriyeli mülteci çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada, görme problemlerinin en yaygın nedenlerinden biri olan refraksiyon bozukluğunun prevalansı %26,3 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, refraktif olmayan hataların %7,6 oranında saptandığı bildirilmiştir. Bu non-refraktif hatalar arasında katarakt (%1,8), şaşılık (%1,8) ve glokom (%1,1) yer almaktadır(13). Bizim çalışmamızda ise pediatrik hasta grubunda en sık tanı konulan hastalıklar sırasıyla; ezotropeya %27,8, ambliyopi %15,3, ekzotropeya %12,5 ve nistagmus %12,5 olarak karşımıza çıksa da korneal skar ve opasite, fitizis bulbi gibi travma ile ilişkilendirilebilecek tanılar da ön sıralarda yer almaktadır. Bu bulgular, farklı popülasyonlarda ve bölgelerde göz sağlığı sorunlarının çeşitlilik gösterdiğini ve her grubun kendine özgü risk faktörleri ve sağlık ihtiyaçları olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı zamanda; hastalıkların oransal ve tanısal farklılıklar, hastaların demografik yapısı, sağlık kurulu başvuru nedenleri ile poliklinik başvuru bulgularının çeşitliliğinden kaynaklanabilir.

Mülteciler ve sığınmacıların daha çok savaş gibi travmatik durumlardan kaçtığı düşünülürken bu anlaşılabilir olmaktadır. Zaten yapılan bazı çalışmalarda da bu durum gösterilmiş olup; mültecilerin körlük sebeplerinde savaş yaralanmaları ve travmatik sebeplerin artmış olabileceği gösterilmiştir (14,15). Türkiye'deki mülteci ve sığınmacıların uzun yıllar boyu ülkemizde kalması ve daha çok ileri yaş nüfusun mülteci olarak gelmeyi tercih etmesi sebebiyle travmatik sebeplerin azalmış olup, kronik oküler patolojilere bağlı körlük sebeplerinin arttığı düşünülebilir.

Çalışmamızda, erişkin yaş grubundaki hastalarda en sık karşılaşılan oküler patolojilerin sırasıyla katarakt (%33,0), diyabetik retinopati (%18,6) ve ambliyopi (%9,0) olduğu tespit edilmiştir. Aynı yaş grubunda diğer karşılaştığımız sorunlar ise optik disk atrofisi ve korneal opasite olmuştur. Ceyhan ve ark. tarafından, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlık Kurulu'na başvuran hastalar üzerinde yapılan çalışmada, oküler patolojiler sıklığına göre makülopati (%13,9), fitizis bulbi/eviserasyon (%12), ambliyopi (%11) ve optik sinir hastalıkları (%10,6) olarak gruplandırılmıştır (16).

Sahin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Dicle Üniversitesi Araştırma Hastanesi Sağlık Kurulu'na başvuran, sistemik hastalığı olmayan 88 görme kaybı birey incelenmiştir. Görme kaybının en önemli nedenlerinin retina patolojileri (%39,8) ve retinitis pigmentosa (%17,0) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, monoküler körlüğün önde gelen nedenlerinin ise kornea ve ön segment patolojileri (%34,1) olduğu rapor edilmiştir (17). Mirza ve ark. 'nın İç Anadolu bölgesinde Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları arasında yaptığı çalışmada, sağlık kuruluna başvuran erişkinler arasında monoküler ve binoküler körlüğün nedenleri ve sıklığı incelenmiştir. Monoküler körlük genellikle optik atrofi, ambliyopi ve fitizis bulbi gibi nedenlerden kaynaklanırken, binoküler körlükte ise retinitis pigmentosa, proliferatif diyabetik retinopati ve opere edilmiş katarakt gibi patolojilerin sık görülen nedenler arasında olduğu bildirilmiştir (18). Yameen ve ark.'nın Kanada'daki Suriyeli yetişkin mülteciler üzerinde yaptığı çalışmada, refraksiyon bozukluğunun %46,0 oranında en yaygın göz rahatsızlığı olduğu belirlenmiştir. Non-refraktif hatalar arasında ise en sık görülenlerin sırasıyla katarakt (%4,4), glokom (%2,8) ve travmatik göz yaralanmaları (%2,4) olduğu rapor edilmiştir (19). Bu bulgular, farklı bölgelerde ve farklı gruplarda yapılan araştırmaların sonuçlarının çeşitlilik gösterilebileceğini ve buna bağlı olarak da göz sağlığındaki sorunların önceliklerinin ve sıklıklarının değişebileceğini göstermektedir. Bu tür farklılıkların, coğrafi, demografik ve metodolojik faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın eksik yönleri arasında; tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olması, retrospektif ve keşitsel bir yapıya sahip olması, ayrıca sadece sağlık kuruluna başvuran hastalar arasında yapılmış olması sayılabilir. Bu durum, genel popülasyonu temsil etmeyebilir ve sonuçların genellenmesini zorlaştırabilir.

Sonuç olarak, Suriyeli mülteci ve sığınmacıların sağlık hizmetlerine erişimi, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de bazı zorluklar içermektedir. Hastaların, normal popülasyona göre daha ileri düzeyde ve farklı morbiditeler ile tespit edildiği görülmektedir. Travma ile ilişkili göz hastalıklarının yaygınlığı, savaştan kaçan mültecilerin travmatik deneyimler yaşadığını göstermektedir. Ayrıca, görme engelliliğin önlenmesi ve tedavisi için daha kapsamlı çalışmalar ve programların geliştirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu tür zorluklar, sağlık hizmeti sunucularının aklından çıkmamalı ve mülteci ve sığınmacıların tanı, tedavi ve izleminde normal popülasyondan daha detaylı düşünülmelidir. Sağlık hizmetlerine erişimlerini kolaylaştıracak adımlar atılmalıdır.

Etik onam: Çalışmanın yürütülmesi için Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (04.02.2021 tarih, 2021/02 oturum no: 03) gerekli izinler alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.H.R.

Literatür Tarama: A.H.R.

Tasarım: A.Ş.

Veri toplama: A.H.R.

Analiz ve yorum: A.Ş.

Makale yazımı: A.H.R.

Eleştirel incelenmesi: A.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.
Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. McAuliffe M, Ruhs M. World migration report 2018. Geneva: International Organization for Migration. 2017; 1-32.
2. Unhcr.org [homepage on the Internet]. UNHCR Küresel Çağrısı 2018-2019- Tam rapor. Available from: <https://www.unhcr.org/publications/fundraising/5a0c05027/unhcr-global-appeal-2018-2019-full-report.html>
3. Unhcr.org [homepage on the Internet]. UNCHR Türkiye İstatistikleri 2020 [cited 30.05.2020]; Available from: <https://www.unhcr.org/tr/unhcr-turkiye-istatistikleri>.
4. Bınar M, Öçal FCA, Karaçaylı C, Ünlü ECE, Aşık MB, Canda B. Engelli Sağlık Kurulu Raporlarında Kulak Burun Boğaz Hastalıklarının Dağılımı Ve Toplam Engel Oranlarındaki Yeri. 2019; 18(1): 44-52.
5. Koçak FA, Kurt EE, Şaş S, Koçak Y, Erdem H R, Tuncay F, et al. Kırsal Bölgede Özürlü Sağlık Kuruluna Başvuran Geriatrik Hastaların Özürlülük Dağılımı. Türk Osteoporoz Dergisi. 2018; 24(3):92-99.
6. Burnett, A. Peel M. Asylum seekers and refugees in Britain: Health needs of asylum seekers and refugees. British Medical Journal. 2001; 322(7285): 544.
7. Scase MO, Johnson MR. Visual impairment in ethnic minorities in the UK. In International Congress Series. 2005; 1282: 438-442.
8. Küsbeci T, Polat O, Yavaş G, Doğan M, İnan Ü. Sağlık Kuruluna Başvuran Çocuk Yaş Grubunda Görme Özürlülüğünün Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi. 2016; 25(2): 71-77.
9. Erdem S, Causes of Blindness among Syrian Refugees Living in Southeastern Turkey. Ophthalmic epidemiology. 2019; 26(6): 416-419.
10. Gelaw Y, A Abateneh. Ocular morbidity among refugees in southwest Ethiopia. Ethiopian journal of health sciences. 2014; 24(3): 227-234.
11. Awan H, T Ihsan. Prevalence of visual impairment and eye diseases in Afghan refugees in Pakistan. EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal. 1998; 4: 560-566.
12. Ngondi J, Ole-Sempele F, Onsarigo A, Matende I, Baba S, Reacher M, et al. Prevalence and causes of blindness and low vision in southern Sudan. PLoS Med. 2006; 3(12): 477.
13. Yameen TAB, Abadeh A, Lichter M. Visual impairment and unmet eye care needs among a Syrian pediatric refugee population in a Canadian city. Canadian Journal of Ophthalmology. 2019; 54(6): 668-673.
14. Tomlinson S, Abdi OA. Disability in Somaliland. Disability & Society, 2003; 18(7): 911-920.
15. Heiden D, Hussein N, and Ostler HB. African refugee disasters increase the risk of blindness. JAMA, 1995; 273(3):186-186.
16. Ceyhan D, Yasar T, Demirok A, Çınal A, Esmer O, Batur M. Causes of visual impairment in the van city area according to the health committee's reports. Tur J Ophthalmol. 2012; 42(2):131-134.
17. Sahin M, Yuksel H, Sahin A, Cingu AK, Turkcu FM, Cinar Y, et al. Sağlık Kurulu Raporlarına Göre Diyarbakır Bölgesindeki Görme Kaybının Sebepleri. Selçuk Tıp Derg. 2014; 30:115-117.
18. Mirza GD, Okka M, Mirza E, Belviranlı S. The Causes and Frequency of Monocular and Binocular Blindness in Adults Applying to the Health Committee of a University Hospital in Central Anatolia. Turk J Ophthalmol. 2021;51(5):282-287.
19. Bin Yameen TA, Abadeh A, Slomovic J, Lichter M. Visual Impairment and Unmet Eye Care Needs Among Syrian Adult Refugees in a Canadian City. Canadian Journal of Ophthalmology. 2019;55(2): 137-142.

Üst Hava Yolu Obstrüksiyonu Nedeniyle Adenotonsillektomi Yapılan Pediatrik Hastaların Kan Parametrelerinin Analizi

Blood Parameter Analysis of Pediatric Patients Who Underwent Adenotonsillectomy Due to Upper Airway Obstruction

Müslüm AYRAL¹ , Servet ERDEMES² 

¹Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Pediatrik yaş grubunda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)' nun en sık görülen nedeni adenotonsiller hipertrofidir. Çalışmamızda üst solunum yolu obstrüksiyonu nedeniyle adenotonsillektomi yapılan hastalarda kan parametrelerindeki inflamatuvar değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Tanıklı apne şikayetiyle polikliniğe başvuran adenotonsiller hipertrofi nedeniyle opere edilen 50 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 6. Ay kontrolünde bakılan Tam kan sayımı (CBC) parametreleri değerlendirildi. Çalışmamızda Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), ortalama platelet hacmi (MPV), beyaz kan hücreleri (WBC)' nin MPV' ye oranı (WMR), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW) değerlerinin ameliyat sonrasındaki değişimi incelendi.

Bulgular: Çalışma %36'sı (n=18) kız, %64'ü (n=32) erkek olmak üzere toplam 50 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 5 ile 13 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 9,28±2,53'tür. Çalışmamızda ameliyat sonrası WMR, MPV, NLR ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,01). Ayrıca PDW ölçümlerinde de düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05). Çalışmamızdaki RDW ve PLR ölçümü değişimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışma adenotonsiller hipertrofi nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonu olan hastaların adenotonsillektomi sonrası protrombotik değerlerin düzeldiğini gösterdi. Sonuçlarımız üst solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda cerrahinin etkililiğini ve gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Adenotonsillektomi, Obstrüktif uyku apne Sendromu, Çocuk hasta, Kan parametreleri

Abstract

Background: The most common cause of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in the pediatric age group is adenotonsillar hypertrophy. In our study, we aimed to investigate inflammatory changes in blood parameters in patients who underwent adenotonsillectomy due to upper respiratory tract obstruction.

Materials and Methods: 50 patients who were operated on due to adenotonsillar hypertrophy, who applied to the outpatient clinic with a complaint of witnessed apnea, were retrospectively examined. Complete blood count (CBC) parameters of the patients before surgery and at the 6th month postoperative follow-up were evaluated. In our study, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV), the ratio of WBC to MPV (WMR), red blood cell distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW). The changes in) values after surgery were examined.

Results: The study was conducted with a total of 50 cases, 36% (n=18) of which were girls and 64% (n=32) were boys. The ages of the cases ranged between 5 and 13, and the average age was 9.28±2.53. In our study, the decrease in WMR, MPV, and NLR measurements after surgery was found to be statistically significant (p<0.01). Additionally, the decrease in PDW measurements was found to be statistically significant (p<0.05). RDW and PLR measurement changes in our study do not show a statistically significant difference (p>0.05).

Conclusions: This study showed that prothrombotic values improved after adenotonsillectomy in patients with upper airway obstruction due to adenotonsillar hypertrophy. Our results demonstrate the effectiveness and necessity of surgery in patients with upper airway obstruction.

Key Words: Adenotonsillectomy, Obstructive sleep apnea syndrome, Pediatric patient, Blood parameters

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Müslüm AYRAL

Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi,
Kulak Burun Boğaz Kliniği, Şanlıurfa,
63200, TÜRKİYE

E-mail: muslum_ayral@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.05.2024

Kabul tarihi / Accepted: 27.05.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1476639

Giriş

Üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında solunumun kesilmesi olarak tanımlanır ve çoğunlukla oksijen basıncında düşme ve karbondioksit basıncında yükselme ile ilişkilidir (1). OSAS her yaş grubunda olmakla beraber çocukların %1-3'ünde görülür (2). Bu popülasyonda obstrüksiyona sekonder olarak pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonların ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (3, 4). OSAS hastalarında kardiyovasküler hastalığa yatkınlığın endotel disfonksiyon, aşırı oksidatif stres, artan sistemik inflamasyon ve sempatik uyarılma ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (5-7). Adenotonsiller hipertrofi pediatrik yaş grubunda üst hava yolu obstrüksiyonunun en sık görülen nedenidir (8). OSAS tanılı tonsiller ve adenoid hipertrofi olan çocuklarda ilk basamak tedavi, adenotonsillektomi olmalıdır (9).

Tam kan sayımı (CBC) klinik uygulamada sıklıkla kullanılan basit ve ucuz bir laboratuvar yöntemidir. Şimdiye kadar birçok çalışma inflamasyonu ve trombotik eğilimi tanımlamak için CBC parametrelerini araştırmış ve bu değerlerin faydalı olduğu rapor etmiştir (10, 11). Ayrıca bazı çalışmalar, OSAS'lı hastalarda trombositlerin aktive olduğunu ve agregasyonunun da inflamasyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir (12, 13). Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), ortalama platelet hacmi (MPV), WBC' nin MPV'ye oranı (WMR), gibi çeşitli CBC parametreleri OSAS' ta değerlendirilmiş ve hastalığın prognozu hakkında değerli bilgiler sağladığı öne sürülmüştür (14-16).

Çalışmamızda üst solunum yolu obstrüksiyonu nedeniyle adenotonsillektomi yapılan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası kan parametrelerindeki inflamatuvar değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 1 Haziran 2021 ile 1 Haziran 2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Hastanesi'nde adenotonsillektomi yapılan 50 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya tanıklı uyku apnesi şikayeti ile başvuran pediatrik yaş grubu hastalar arasından adenotonsiller hipertrofi olanlar seçildi. Hastaların seçim kriterleri şu şekildedir: Fleksibl fiberoptik endoskop (Karl Storz 11101 VP, Almanya) ile yapılan muayenesinde adenoid dokusu nazofarengeal pasajı %50'nin üzerinde daraltacak kadar hipertrofik olan hastalardan orofarenks muayenesinde tonsilleri orofarengeal pasajın %50 sinden fazlasını kapatacak kadar (+3 veya +4) hipertrofik olan hastalar çalışmaya dahil edildi (17). Üst solunum yolunda obstrüksiyon yapabilen septum deviasyonu, allerjik konka hipertrofi vb. ek patolojisi olan hastalar, kronik tonsillit, kronik sinüzit vb. kronik hastalığı olan hastalar, daha önce üst solunum yolu cerrahisi geçiren hastalar, 6. Ayını doldurmamış ve kontrole gelemeyen hastalar, kontrolde üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ve ebeveynlerine operasyon hakkında bilgi verildi.

Gerekli operasyon onamı ebeveynlerinden alındı. Hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 6. Ayda potasyum 3 etilendiamintetraasetik asit (K3 EDTA)' lı hemogram tüpüne 2 ml periferik venöz kan alındı. Alınan numuneler hastanemiz merkez laboratuvarında (Sysmex XT 2000i, Kobe, Japonya) çalışıldı. Tonsillektomi bipolar yardımıyla, adenoidektomi küret yardımıyla soğuk cerrahi teknikle gerçekleştirildi. Ameliyat sonrası herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 6. Ay hemogram değerleri incelendi. Hemogram değerlerinden periferik kandan bakılan kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW (%)), MPV (fL), platelet dağılım genişliği (PDW (fL)) ve hesaplanarak elde edilen PLR, NLR, WMR değerlendirmeye alındı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygundu ve Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.04.2024 tarih ve HRÜ/24.04.03 karar numarası ile onaylandı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin preop postop değerlendirmelerinde Paired Samples test; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin değerlendirmelerinde ise Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma %36'sı (n=18) kız, %64'ü (n=32) erkek olmak üzere toplam 50 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 5 ile 13 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 9,28±2,53'tür (Tablo 1).

Tablo 1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Kız	18 (36,0)
	Erkek	32 (64,0)
	Ort±Ss	9,28±2,53
Yaş	Medyan (Min-Maks)	8 (5-13)

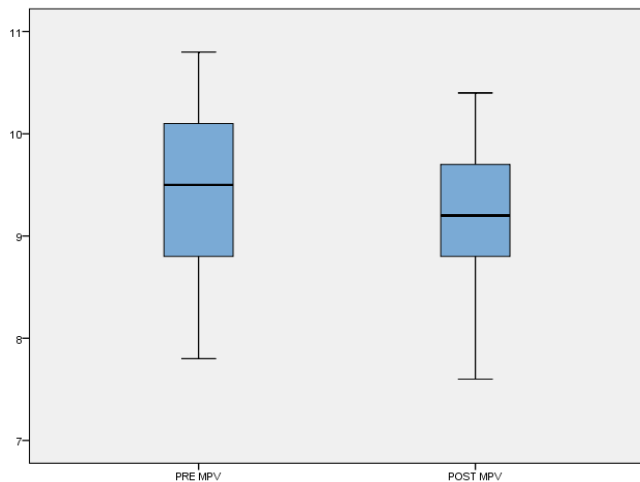
Olguların preopa göre postop NLR ölçümlerindeki ortalama 0,43±0,96 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Ayrıca olguların preopa göre postop PDW ölçümlerindeki ortalama 0,27±0,87 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,031; p<0,05). Çalışmamızdaki RDW ve PLR ölçümü değişimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. Preop-Postop Ölçüm Değerlerinin İncelenmesi

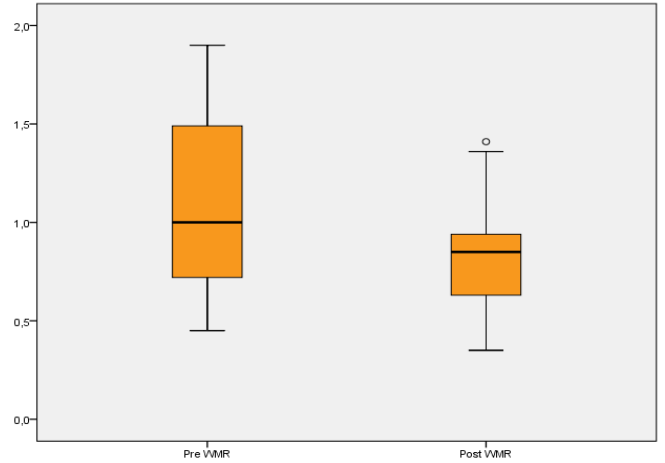
	Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	p
WMR			
Preop	1,06±0,44	1 (0,5-1,9)	0,001 **, b
Postop	0,84±0,27	0,9 (0,4-1,4)	
MPV			
Preop	9,45±0,8	9,5 (7,8-10,8)	0,001 ** b
Postop	9,21±0,72	9,2 (7,6-10,4)	
PLR			
Preop	112,16±40,5	108,7 (55,5-192)	0,055 ^a
Postop	120,91±33,4	116,4 (57,7-202,3)	
PDW			
Preop	10,42±1,71	10,8 (7,3-14,5)	0,031 *, a
Postop	10,69±1,9	10,4 (7,2-14,7)	
NLR			
Preop	1,59±1,31	1,2 (0,1-6,2)	0,001 **, b
Postop	1,16±0,67	1 (0,3-3,4)	
RDW			
Preop	14,12±2,62	13 (11,5-21,3)	0,081 ^b
Postop	13,99±3,02	12,7 (11,2-23,2)	

^aPaired samples test, ^bWilcoxon Signed Rank Test, *p<0,05, **p<0,01

Olguların preopa göre postop MPV ölçümlerindeki ortalama 0,24±0,28 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01) (Şekil 1).

**Şekil 1.** Preop ve Postop MPV Ölçümleri Dağılımı

Olguların preopa göre postop WMR ölçümlerindeki ortalama 0,23±0,32 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01) (Şekil 2)

**Şekil 2.** Preop ve Postop WMR Ölçümleri Dağılımı

Tartışma

Bizim elde ettiğimiz verilerde obstrüksiyon nedeniyle adenotonsillektomi sonrasında hastaların WMR, MPV, NLR, PDW değerlerinde anlamlı olarak düşme saptadık. Bildiğimiz kadarıyla adenotonsillektomi hastalarında WMR değerini ilk defa yaptığımız çalışma ile literatüre kazandırmış olduk. Bu çalışmamız bize adenotonsiller hipertrofisi olan hastaların hipoksemiye maruz kaldıkları ve ameliyat sonrası değerlerinde düşme olduğunu göstermektedir.

Adenotonsiller hipertrofi nedeniyle üst hava yolunda artan direnç alveoler hipoventilasyona neden olur. Bu durumun yol açtığı kronik hipoksi ve hiperkapni, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna ve endotel disfonksiyonuna neden olur; bunun sonucunda hiperkoagülopatiyeye eğilimde artış olabilir (18). Ortalama platelet hacmi (MPV), rutin tam kan sayımı testlerinin bir parçası olan trombosit fonksiyonunun en yaygın kullanılan belirteçlerinden biridir (19, 20). Büyük plateletler daha yoğun granüller içerir. Enzimatik ve metabolik olarak aktif olan bu trombositlerin protrombotik potansiyeli daha yüksektir. Hipoksik durumlarda MPV düzeylerinde daha önce artış olduğu gösterilmiştir (21). Varol ve ark. yaptıkları çalışmada MPV' nin şiddetli OSAS' lı hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu ve MPV' nin apne-hipopne indeksi (AHI) ile korele olduğu gösterilmiştir (13). Yine Varol ve ark. yapmış oldukları çalışmada altı aylık CPAP tedavisinin şiddetli OSA hastalarında medyan MPV değerlerinde anlamlı düşümlere neden olduğunu göstermiştir (22). Kucur ve ark. yaptıkları çalışmada adenoid hipertrofisi olan çocuklarda MPV düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve adenoidektomi sonrası MPV düzeyi anlamlı derecede düştüğünü bildirmişlerdir (23). Önder ve ark. yaptıkları çalışmada ise adenoidektomi operasyonu ile ameliyat öncesi ve sonrası MPV değerlerinde anlamlı farklılık görülmedi (24). Çalışmamızda adenotonsiller hipertrofisi olan hastaların ameliyat sonrası MPV değerlerinde ameliyat öncesine göre anlamlı olarak düşme saptadık.

Çalışmalar, beyaz kan hücresi sayımı (WBC) nin MPV' ye oranının (WMR) OSAS' lı hastalarda diğer CBC parametrelerinden daha iyi performans gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (16).

Zorlu ve ark. yapmış oldukları çalışmada WMR değerleri hafif ve orta OSAS gruplarında kontrol ve grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (25). Zota ve ark. yapmış oldukları çalışmada WMR, şiddetli OSAS hastalarında AHİ ile güçlü ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir (26). Yapılan bir diğer çalışmada CPAP tedavisi sonrası hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da PLR ve WMR'de azalma olduğunu gösterilmiştir (27). Bizim elde ettiğimiz verilerde obstürüksiyon nedeniyle adenotonsillektomi sonrasında hastaların WMR değerinde anlamlı olarak düşme saptadık.

Ayrıca hesaplanarak elde edilen NLR ve PLR sistemik inflamasyonun kolayca elde edilebilen göstergeleridir (28, 29). Enfeksiyon, inflamasyon ve tromboz esnasında platletler, nötrofiller ve lenfositler birbirleri ile etkileşime girerek fonksiyonlarını etkilerler (30). İnflamatuvar bir durumda trombosit sayısındaki artışı ve lenfosit sayısındaki azalma PLR' nin artışına yol açar bu da yararlı bir inflamatuvar belirteç olarak karşımıza çıkar (31). Bu bilgilere dayanarak PLR ve NLR' nin OSAS patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Gürpınar ve ark. yaptıkları çalışmada OSAS hastalarında NLR düzeyi yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Wu ve ark. yaptıkları 1416 hastanın yer aldığı 5 çalışmanın meta-analizinde, OSAS' in daha yüksek NLR düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir Ayrıca OSAS' in şiddeti ile NLR arasında kademeli ve anlamlı bir yükseliş eğilimi vardı (33). Köseoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada OSAS grubunda PLR değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. AHİ arttıkça PLR' nin değeri azaldı. Ayrıca arteriyel oksijen saturasyonu < %90 geçirilen süre arttıkça NLR değerinin arttığı belirlenmiştir (34). Bununla birlikte NLR ve PLR' nin OSAS ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (35, 36). Bizim elde ettiğimiz verilerde NLR değerinde ameliyat sonrası anlamlı olarak düşme tespit edilirken PLR değerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

RDW düzeyi, kronik inflamasyonun bir belirteci olarak bilinir (37). Yapılan çalışmalarda RDW ile AHİ yüksekliği arasında ciddi bir pozitif korelasyon saptanmıştır (38, 39). Bu çalışmaların aksine Kurt ve ark. yaptıkları çalışmada OSAS hastaları ile kontrol grubu arasında RDW düzeylerinin farklılık göstermediğini ayrıca RDW ile OSAS şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını göstermişlerdir (40). Bizim çalışmamızda RDW değerleri ameliyat sonrası istatistiksel olarak düşmesine rağmen fark anlamlı değildi.

Periferik dolaşımdaki trombositlerin boyut dağılımı, tromboembolik hastalıkların bir belirteci olarak kabul edilen PDW olarak ifade edilir (41). Kronik hipoksinin katekolamin bağımlı trombosit aktivasyonuna neden olduğu ve bunun trombosit şişmesinde artışla birlikte trombosit şeklinde değişikliklere yol açarak PDW' de artışa yol açtığı öne sürülmüştür (42, 43). Ulu ve ark. yaptıkları çalışmada adenotonsiller hipertrofi hastalarında ortalama PDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (44). Di Lorenzo ve arkadaşlarının yaptıkları derleme çalışmasında PDW değerleri OSAS hastalarında hastalık şiddeti arttıkça kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (45). Song ve ark. yaptıkları

çalışmada PDW ve AHİ arasındaki anlamlı korelasyon saptandı (46). Sökücü ve ark. yaptıkları çalışmada CPAP tedavisinden sonra OSAS' lı hastalarda PDW önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda olguların preopa göre postop PDW ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Sonuç

Bu çalışma adenotonsiller hipertrofi nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonu olan hastaların ameliyat sonrası protrombotik değerlerin düzeldiğini gösterdi. Trombosit aktivitesinin yüksek olması uzun vadede kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabileceğinden çalışmamız üst solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda cerrahinin etkililiğini ve gerekliliğini göstermektedir.

Etik onam: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.04.2024 tarih ve HRÜ/24.04.03 karar numarası ile onaylandı.

Yazar Katkıları:

Konsept: S.E.

Literatür Tarama: M.A.

Tasarım: S.E.

Veri toplama: M.A.

Analiz ve yorum: M.A.

Makale yazımı: M.A.

Eleştirel incelenmesi: S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Blum RH, McGowan Jr FX. Chronic upper airway obstruction and cardiac dysfunction: anatomy, pathophysiology and anesthetic implications. *Pediatric Anesthesia*. 2004;14(1):75-83.
- Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: an epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*. 1995;107(4):963-6.
- Tatlıpınar A, Duman D, Uslu C, Egeli E. The effects of obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy on the cardiovascular system in children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2011;53(4):359-63.
- Li H-Y, Lee L-A. Sleep-disordered breathing in children. *Chang Gung Med J*. 2009;32(3):247-57.
- Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014.
- Garvey J, Taylor C, McNicholas W. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1195-205.
- Tamisier R, Pépin J, Rémy J, Baguet J, Taylor J, Weiss J et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *European respiratory journal*. 2011;37(1):119-28.
- Kang K-T, Weng W-C, Yeh T-H, Lee P-L, Hsu W-C. Validation of the Chinese version OSA-18 quality of life questionnaire in Taiwanese children with obstructive sleep apnea. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(7):454-62.

9. Schechter M. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109:1-20.
10. Kum RO, Ozcan M, Baklaci D, Kum NY, Yilmaz YF, Unal A et al. Investigation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in sudden hearing loss. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2015;81:636-41.
11. Kum RO, Yurtsever Kum N, Ozcan M, Yilmaz YF, Gungor V, Unal A et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in Bell's palsy and its correlation with facial nerve enhancement on MRI. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2015;152(1):130-5.
12. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets*. 2012;23(6):447-54.
13. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2010;70(7):497-502.
14. Yilmaz YF, Kum RO, Ozcan M, Gungor V, Unal A. Drug-induced sleep endoscopy versus Müller maneuver in patients with retropalatal obstruction. *The Laryngoscope*. 2015;125(9):2220-5.
15. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2015;39:179-85.
16. Kum RO, Kundi FCS, Özcan M, Yılmaz YF, Kum NY, Ünal A. White blood cell count to mean platelet volume ratio: a novel marker for obstructive sleep apnea. *KBB-Forum*; 2017.
17. Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *American family physician*. 2004;69(5):1147-55.
18. Yılmaz MD, Onrat E, Altuntaş A, Kaya D, Kahveci OK, Özel O, et al. The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on pulmonary arterial pressure in children. *American journal of otolaryngology*. 2005;26(1):18-21.
19. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2001;96(3):776-81.
20. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint bone spine*. 2008;75(3):291-4.
21. Sagit M, Korkmaz F, Kavugudurmaz M, Somdas MA. Impact of septoplasty on mean platelet volume levels in patients with marked nasal septal deviation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(4):974-6.
22. Varol E, Ozturk O, Yucel H, Gonca T, Has M, Dogan A et al The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea. *Platelets*. 2011;22(7):552-6.
23. Kucur C, Kulekci S, Zorlu A, Savran B, Oghan F, Yildirim N. Mean platelet volume levels in children with adenoid hypertrophy. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(1):e29-e31.
24. Onder S, Caypinar B, Sahin-Yilmaz A, Toros SZ, Oysu C. Relation of mean platelet volume with obstructive adenoid hypertrophy in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2014;78(9):1449-51.
25. Zorlu D, Özyurt S, Bircan A, Ertürk A. Do complete blood count parameters predict diagnosis and disease severity in obstructive sleep apnea syndrome? 2021.
26. Zota IM, Adam CA, Marcu DTM, Stătescu C, Sascău R, Anghel L, et al. CPAP Influence on Readily Available Inflammatory Markers in OSA—A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12431.
27. Friščić T, Perčić M, Vidović D, Štajduhar A, Galić E. Impact of CPAP therapy on new inflammation biomarkers. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(20):6113.
28. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(9):e23964.
29. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(7):731-5.
30. Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. *Cell and tissue research*. 2018;371(3):567-76.
31. Balta S, Demirkol S, Kucuk U, editors. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodialysis International International Symposium on Home Hemodialysis*; 2013.
32. Gürpınar B, Özdemir C, Tutar B. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea syndrome phenotypes. *Eur Arch Med Res*. 2020;36:136-40.
33. Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai T, Chen Z, Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(12):6509.
34. Koseoglu S, Ozcan KM, Ikinciogullari A, Cetin MA, Yildirim E, Dere H. Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*. 2015;24(4):623-7.
35. Yenigun A, Karamanli H. Investigation of the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnoea syndrome. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2015;129(9):887-92.
36. Aksakal C, Şahin M, Gürpınar AB. The effect of adult tonsillectomy in chronic tonsillitis on neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV). *Ann Clin Anal Med*. 2019;10:549-52.
37. Bozlu G, Taskinlar H, Unal S, Alakaya M, Nayci A, Kuyucu N. Diagnostic value of red blood cell distribution width in pediatric acute appendicitis. *Pediatrics International*. 2016;58(3):202-5.
38. Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2012;190:319-26.
39. Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, Seyhan EC, Altın S. Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8(5):521-5.
40. Kurt OK, Yildiz N. The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013;24(4):371-4.
41. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28.
42. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coro-

- nary artery disease—what does it mean? Thrombosis research. 2007;120(1):11-3.
43. Ziegler MG, Nelesen R, Mills P, Ancoli-Israel S, Kennedy B, Dimsdale JE. Sleep apnea, norepinephrine-release rate, and daytime hypertension. *Sleep*. 1997;20(3):224-31.
 44. Ulu Ş, Bucak A, Köken R, Kuzu S, Ayçiçek A. Mean platelet volume as a potential marker for predicting hypoxia in children with adenotonsillar hypertrophy. *Van Medical Journal*. 2015;22(1):10-3.
 45. Di Lorenzo B, Scala C, Mangoni AA, Zoroddu S, Paliogiannis P, Pirina P, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Biomedicines*. 2024;12(2):270.
 46. Song Y-J, Kwon JH, Kim JY, Kim BY, Cho KI. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and concurrent hypertension. *Clinical Hypertension*. 2015;22:1-8.
 47. Sökücü SN, Özdemir C, Dalar L, Karasulu L, Aydın Ş, Altın S. Complete blood count alterations after six months of continuous positive airway pressure treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(8):873-8.

Turner Sendromlu Çocuklarda Otoimmün Tiroidit Sıklığı

Frequency of Autoimmune Thyroiditis in Children With Turner Syndrome

Atilla GÜRAY¹, Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU², Rüveyde BUNDAK¹¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; Özel Doruk Sağlık Grubu Nilüfer Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE²Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği; Özel Doruk Sağlık Grubu Nilüfer Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE³Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Büyüme –Gelişme ve Çocuk Endokrinoloji Kliniği; Girne Üniversitesi, Girne, KIBRIS

Öz

Amaç: Turner sendromlu (TS) hastalarda tiroid fonksiyonları, tiroid ultrasonografi (USG) bulgularını değerlendirmek ve otoimmün tiroidit [Hashimoto tiroiditi (HT)] sıklığını saptamak.

Materyal ve metod: Turner sendromu tanısı konulan 25 hasta (yaş ortalaması 16.3±4.44 yıl) ve 25 sağlıklı kız çocuğu (yaş ortalaması 16.3±3.66-yıl) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Her iki grup klinik, sitogenetik özellikleri yönünden değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm çocuklarda tiroid fonksiyon testleri (TFT), otoimmün tiroidite yönelik antitiroglobulin (anti TG) ve tiroid peroksidaz antikorları (anti TPO) ve tiroid USG incelemeleri yapıldı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde Ki-kare, Mann Whitney U, Wilcoxon Rank Sum ve lineer korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Yapılan çalışma sonucunda TS tanısı alan 25 hastanın sitogenetik analizinde 13 olguda (% 52) 45,X0; 9'unda (%36) olguda X kromozomunda mosaisizm, 3'ünde (%12) X kromozomunda yapısal anomali saptandı. TS'lu hastaların 7'sinde (%28) TFT bozukluğu, otoantikör pozitifliği veya anormal USG bulgularını içeren tiroid patolojisi mevcuttu. Tiroid otoantikör varlığı TS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.03). Anti TG ve anti TPO pozitifliği 5 hastada (% 20) saptandı. Antikör saptanmayan TS'lu hastalardan sadece 1'inde hipotiroidi mevcuttu. Kontrol grubunda TFT normal sınırlarda idi. TS hastalarında hipotiroidi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla idi (p<0.05). Tiroid antikörleri pozitif olan 5 hastanın 3'ünde tiroid USG'de lenfositik tiroidit bulguları bulunmaktaydı. Lineer korelasyon ile tiroid antikör pozitifliği ve patolojik USG bulguları değerlendirildiğinde iki parametre arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,05). HT tiroidit ile karyotip arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki yoktu (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen %20 oranında antitiroid antikör pozitifliği TS'da otoimmün tiroidit sıklığının yüksek olduğunu desteklemektedir. Tiroid antikör pozitifliği ve patolojik USG bulguları koreledir.

Anahtar Kelimeler: Turner sendromu, Otoimmün tiroidit, Ultrasonografi

Abstract

Background: To evaluate thyroid functions, thyroid ultrasonography (USG) findings and to determine the frequency of autoimmune thyroiditis (Hashimoto thyroiditis) in patients with Turner syndrome (TS).

Materials and Methods: 25 patients diagnosed with Turner syndrome (mean age 16.3±4.44 years) and 25 healthy girls (mean age 16.3±3.66 years) were included in the study as a control group. Both groups were evaluated in terms of clinical and cytogenetic features. Thyroid function tests (TFT), antithyroglobulin (anti TG) and thyroid peroxidase antibodies (anti TPO) for autoimmune thyroiditis, and thyroid USG examinations were performed in all children included in the study. Chi-square, Mann Whitney U, Wilcoxon Rank Sum and linear correlation tests were used to evaluate the test results.

Results: As a result of the study, cytogenetic analysis of 25 patients diagnosed with TS revealed 45,X0 in 13 cases (52%); mosaicism was detected in the X chromosome in 9 (36%) cases, and structural anomaly in the X chromosome was detected in 3 (12%) cases. Seven (28%) of the patients with TS had thyroid pathology including TFT abnormality, autoantibody positivity, or abnormal USG findings. The presence of thyroid autoantibodies was significantly higher in the TS group (p = 0.03). Anti-TG and anti-TPO positivity was detected in 5 patients (20%). Only 1 of the TS patients in whom no antibodies were detected had hypothyroidism. In the control group, TFT was within normal limits. Hypothyroidism was statistically significantly higher in TS patients than in the control group (p<0.05). Three of the 5 patients with positive thyroid antibodies had lymphocytic thyroiditis findings on thyroid USG. The thyroid antibody positivity and pathological USG findings were evaluated with linear correlation, a significant relationship was detected between the two parameters (p <0.05). There was no significant statistical relationship between HT thyroiditis and karyotype (p>0.05).

Conclusions: The 20% antithyroid antibody positivity rate obtained in our study supports the high frequency of autoimmune thyroiditis in TS. Thyroid antibody positivity and pathological USG findings are correlated.

Key Words: Turner syndrome, Autoimmune thyroiditis, Ultrasonography

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU
Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları
Kliniği; Özel Doruk Sağlık Grubu Nilüfer
Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE

E-mail: ssashuseyinoglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 18.03.2024

Kabul tarihi / Accepted: 13.06.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1454143

Çalışma İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda 1997 yılında 59576 numaralı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir

Giriş

Turner sendromu (TS) kızlarda X kromozomlarından birinin tamamen veya kısmen eksikliği ile karakterize, yaklaşık olarak 2500 canlı doğumda bir görülme sıklığına sahip nadir bir hastalıktır (1). Sitogenetik teknikler sayesinde X kromozomu monozomisi haricinde mosaizizm, delesyon, izokromozom gibi bozuklukların da TS'da rolü olduğu gösterilmiştir. İnsan genomunda immünite ile ilgili en fazla sayıda gen, X kromozomunda bulunmaktadır(2). TS'lu hastalarda otoimmün hastalıkların sıklığı artmaktadır. TS'da en sık gözlenen otoimmün hastalık Hashimoto tiroiditidir (HT) (3,4). İlk 3 dekatta HT normal popülasyona göre 3 kat daha fazla görülmektedir (3). Genel olarak pediatrik yaş grubunda HT görülme sıklığı %3 olmakla beraber puberte döneminde pik yapar (1). Serumda tiroglobulin (anti TG) ve tiroid peroksidaz antikorlarının (anti TPO) pozitif olması Hashimoto tiroiditi tanısını koydurmaktadır (5). Ultrasonografik görüntüleme (USG) tiroid parankiminde heterojen görünüm, diffüz veya düzensiz hipoekojenite ve hipervaskülerite varlığı HT tanısını destekler. Bu çalışmada TS tanısı ile takip edilen hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin(TFT) değerlendirilmesi ve HT sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde 1987-1997 yılları arasında TS tanısı konulan 25 hasta (yaş ortalaması 16.3±4.4 yıl) ile hasta yaş grubu ile uyumlu (yaş ortalaması 16.3±3.66 yıl) 25 sağlıklı kız çocuğu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Her iki grupta, TS tanısı klinik bulgular ve karyotip incelemesi ile ko-

nuldu. Olguların hipertiroidi- hipotiroidi semptom ve bulgularını kapsayan anamnez ve fizik muayene bulguları değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm çocuklarda serumda total T4 (TT4), total T3 (TT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti TG ve anti TPO değerleri düzeyleri; sitogenetik analiz ve tiroid USG incelemeleri yapıldı. Tetkik için kan örnekleri ailelerin bilgisi dahilinde saat 08:00-09:00 arasında antekübital venden alındı. TSH düzeyi yüksekliğine sT4 düşüklüğü eşlik ediyorsa hipotiroidi; sT4 düzeyleri normalin alt sınırında ya da normal ise subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. Karyotip değerlendirmesi üniversitemizin genetik anabilim dalı tarafından yapıldı. Tiroid USG tüm hastalara hasta sırtüstü yatar pozisyonda ve boyun hiperekstansiyonda iken tiroid hastalıkları konusunda deneyimli radyolog tarafından incelendi. Verilerin istatistiksel analizleri için Windows için SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) programında Ki-kare, Mann Whitney U, Wilcoxon Rank Sum ve lineer korelasyon testleri kullanıldı. Çalışmada Türkiye Yüksek Öğretim Kurumu Tez Merkezi'nde kayıtlı 59576 numaralı tez bulguları değerlendirildi.

Bulgular

TS hasta grubunda ortanca yaş 16.5 yıl (yaş ortalaması 16.3±4.4 yıl), kontrol grubunda ise 16 yıl (yaş ortalaması 16.3±3.66 yıl) idi. TS'lu hastaların karyotip analizinde 13 hastada 45,X0 (% 52) kromozom anomalisi saptandı (tablo 1).

Tablo 1. Turner Sendromlu hastaların karyotip dağılımı ve oranları

Karyotip	n=25	% 100
45, X0	13	52
46, X, i(Xq)	3	12
45, X/46, X, i(Xq)	4	16
45, X/46, X, r(X)	2	8
45, X/47, XXX	2	8
45, X/46, XX	1	4

TS grubunda toplam 7 (%28) hastada tiroid bezini ilgilendiren anormal bulgu saptandı. Bu hastaların 1'inde (%4) ötiroid guatr, 1'inde (%4) tiroid otoantikorları negatif hipotiroidi ve 5'inde (%20) HT tespit edildi. Kontrol grubu ise tamamen normal bulundu. TS grubu ile kontrol grubu tiroid patolojisi açıs-

sından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark görülmemekteydi (p<0.05). TS grubunda HT tanısı konulan 5 hastada (%20) hem anti TPO, hem de anti TG pozitif idi. Tiroid otoantikor varlığı da TS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.03) (tablo 2).

Tablo 2. Turner Sendromlu hastaların tiroid otoantikor varlığı ve tiroid fonksiyon testleri

Tiroid hormonları	Tiroid otoantikor (-) n=20	Tiroid otoantikor (+) n=5	P değeri
TT3(ng/dl)	121.1±4.2	112±3.5	0.4
TT4(µg/dl)	7.21±2.3	5.98±1.6	0.36
sT4 (pmol/l)	15.08±2.04	14.9±1.43	0.86
TSH (µIU/ml)	1.99±1.3	6.18±0.87	0.03

TT3:total T3, TT4:total T4, sT4:serbest T4, TSH:tiroid stimulan hormon

TS grubu içinde tiroid otoantikorları pozitif ve negatif saptanan hastaların yaşları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.9). TS grubunda HT tanısı

alan hastalardan 1 hastada klinik, 1 hastada ise subklinik hipotiroidi mevcuttu. Fizik muayenede guatr tespit edilen 1

TS'lu hastada USG 'de tiroid hacmi normalin üzerinde saptandı. Ancak bu hastada USG'de HT destekleyecek ekojenite değişikliği, heterojen görünüm veya vaskülarite değişikliği yoktu. Aynı hastanın TFT normal sınırlarda, tiroid otoantikörleri negatif olduğu için ötiroid guatr olarak kabul edildi. Tiroid otoantikörleri pozitif olan 5 TS'lu hastanın 3'ünde tiroid USG'de tiroid bezinde ekojenite azalması, heterojen ekojenite, vaskülaritede artma gibi kronik lenfositik tiroiditi destekleyen bulgular vardı. TS grubunda tiroid otoantikör pozitif ve negatif olanlar arasında USG ile hesaplanan tiroid

hacimleri bakımından fark yoktu ($p>0.05$) (tablo 3). Lineer korelasyon analizi ile HT ve patolojik USG bulguları değerlendirildiğinde iki parametre arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r=0.59$) ($p=0.004$). Çalışmamızda USG'nin Hashimoto tiroiditi koymadaki sensitivitesi %60, spesifitesi %100 bulundu. Karyotip ve HT ilişkisi incelendiğinde HT saptanan TS'lu hastaların 3'ünde 45, X0; 1'inde 46,X,i(Xq); 1'inde 45,X/46,X,i(Xq) kromozomal anomali mevcuttu. Karyotip ile TFT, tiroid otoantikör varlığı, USG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. Hashimoto tiroiditi saptanan Turner sendromlu hastalaradkaryotip dağılımı, otoantikör ve tiroid ultrasonografi sonuçları

Hasta numarası	Karyotip	Anti TG (titre)	Anti TPO (titre)	Ultrasonografi özelliği
1	45, X0	1/40	1/1600	Normal
2	45, X0	1/40	1/1600	Hipoekojenite
3	45, X0	1/80	1/6400	Heterojen ekojenite
4	45, X/46,X,i(Xq)	1/160	1/1600	Vaskülaritede artma
5	46,X,i(Xq)	1/80	1/400	normal

TG: tiroglobulin, TPO: tiroid peroksidaz

Tartışma

Turner sendromu bir X kromozomunun tamamen veya kısmen kaybı ile karakterizedir. Karyotip incelemesinde 45,X0 kromozom anomalisi olguların yaklaşık yarısını oluşturur(6). Geriye kalan yarısında ise X kromozomunda yapısal anormallikler ve delesyonlar ile mozaik yapıya sahip X kromozomu taşıyan bireyler oluşturur. Mozaik TS'lu bireylerde normal karyotipe sahip hücre serisi yanında, patolojik sitogenetik yapıya sahip hücre serisi birlikte görülmektedir. Turner sendromunda sık görülen mozaisizm formu 45,X/46,XX olup, hastaların yaklaşık % 15'inde saptanmaktadır(7). Hasta serimizde de literatür verileri ile uyumlu olarak en fazla 45,X0 karyotip mevcuttu (tablo 1). X kromozomu bağıklıkla ilgili birçok gen bölgesi içermektedir. TS'de otoimmün hastalık sıklığının arttığı bilinmektedir (8). TS'de otoimmünitenin artmasının altında yatan mekanizmanın parental X kromozomu nedeniyle proinflamatuvar sitokin artışına, antiinflamatuvar sitokinlerin azalmasına dayalı olduğu öne sürülmüştür (9). TS'de otoimmünite artışı ile ilgili başka bir hipotez ise tek X kromozomunun timusta vücudun kendi antijenlerine tolerans mekanizmasının bozulmasına yol açmasıdır (9). HT, TS'li kadınların ortalama %40'ında (%13-55) tiroid otoantikör varlığı ile en sık görülen otoimmün hastalıktır(10). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak TS hastaların %20'sinde tiroid otoantikörleri pozitif saptandı. Onsekiz kesitsel çalışmanın değerlendirildiği güncel bir metaanalizde TS'li kişilerde % 39 oranında otoimmün tiroidit saptanmıştır(11). TS 'li kişilerde otoimmün tiroidit bulguları klinik ve laboratuvar olarak tanı anında mevcut olmasa bile yaş ilerledikçe klinik otoimmün tiroidit gelişme riski artmaktadır (12). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid otoantikörlerinin esas olarak 10 yaşından sonra arttığı bildirilse de 2 yaşından önce bile tespit edilebilir (13,14). Kesitsel tanımlayıcı çalışma olarak planlanan çalışmamızda TS grupta tiroid

otoantikörleri pozitif olan ve olmayan grup arasında yaş bakımında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tiroid otoantikör pozitif saptanan en küçük hasta 13 yaşında idi. HT olan TS tanılı hastaların değerlendirildiği bir kohort çalışmasında olguların %66.7'sinde 5 yıllık izlem sürecinde sublinik hipotiroidinin, klinik hipotiroidi haline geldiği görülmüştür(15). Mevcut kılavuzlarda TS'li hastalarda hipotiroidizm taraması için tanı anında TSH ve sT4 değerlerinin incelenmesi, sonrasında ise yıllık tekrarlanması önerilirken klinik yönetimi değiştirmeyeceği için rutin tiroid otoantikörlerine bakılması önerilmektedir(10,16). Otoimmün tiroidit tanısı alan çocukların %37'sinde USG değişiklikleri görülürken başlangıçta normal görüntüye sahip olguların %50'sinde 7 ay içerisinde tanı ile uyumlu USG değişiklikleri gözlenmiştir(17). Çalışmamızda da HT saptanan hastaların 3'ünde (%60) tanı anında USG bulgusu mevcuttu ve lineer korelasyon analizi ile tiroid antikör pozitifliği ve patolojik USG bulguları değerlendirildiğinde iki parametre arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Stoklasova ve arkadaşları 286 TS'li izledikleri kohort çalışmasında otoimmün hastalık gelişimi ve karyotip bağlantısını incelemiş ve izole Xp delesyonu ile üçlü X mosaizminin artmış otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdirse de bu konuda inceleme yapan diğer araştırmacılar otoimmün tiroid hastalığı ve karyotip arasında korelasyon kanıtı bulamamışlardır(14,18-21). Çalışmamızda da diğer yazarların çoğunluğu gibi karyotiple otoimmün tiroidit gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre TS'de HT sık görülen bir otoimmün hastalıktır. Tanı anında ve izlemlerde yıllık en az 1 kez TFT değerlendirilmelidir. Tiroid USG tiroid otoantikörlerine ek olarak kullanılabilir değerli bir tanı yöntemidir.

Etik onam: Türkiye Yüksek Öğretim Kurumu Tez Merkezi'nde kayıtlı 59576 numaralı tez çalışmasından (yıl:1997) türetilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.G, R.B.

Literatür Tarama: A.Ş.Ş

Tasarım: A.G, R.B.

Veri toplama: A.G.

Analiz ve yorum: A.G.

Makale yazımı: A.Ş.Ş.

Eleştirel incelenmesi: A.G, R.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:543.
- Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun*. 2012;38:187–92.
- Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:767–76
- Lleo A, Moroni L, Caliani L, Invernizzi P. Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11:538-43.
- Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5:45–49.
- Akyürek N. Turner sendromu. *Chronicles of Precision Medical Researchers*. 2022;3:207-9.
- Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med*. 2010;12:52–5.
- Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:601-14.
- De Sanctis V, Khater D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Biomed*. 2019;90:341–4.
- Kanakatti Shankar R. Immunological Profile and Autoimmunity in Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2020;93:415-422.
- Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin AAMH, Ibrahim GAA, Mahmoud AAA, et al. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes*. 2018;11:842.
- Aversa T, Messina MF, Mazzanti L, Salerno M, Mussa A, Faenza MF, et al. The association with Turner syndrome significantly affects the course of Hashimoto's thyroiditis in children, irrespective of karyotype. *Endocrine*. 2015;50:777–82.
- Chen RM, Zhang Y, Yang XH, Lin XQ, Yuan X. Thyroid Disease in Chinese Girls with Turner Syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2015; 28:201–205
- Witkowska-Sedek E, Borowiec A, Kucharska A, Chacewicz K, Ruminska M, Demkow U, et al. Thyroid Autoimmunity in Girls with Turner Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017;1022: 71–76
- Casto C, Pepe G, Li Pomi A, Corica D, Aversa T, Wasniewska M. Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. *Genes (Basel)*. 2021;12:222.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 cincinnati international turner syndrome meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:1–70
- Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimakou F, Memalai L, Vakaki M, et al: Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:339-44
- Stoklasova J, Zapletalova J, Frysak Z, Hana V, Cap J, Pavlikova M, et al. An isolated Xp deletion is linked to autoimmune diseases in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32:479-88.
- Bettendorf M, Doerr HG, Hauffa BP, Lindberg A, Mehls O, Partsch CJ, et al. Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:149-54.
- Wasniewska M, Salerno M, Corrias A, Mazzanti L, Matarazzo P, Corica D, et al. The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:403-9.
- Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. Prevalence of Diverse Complications and Its Association with Karyotypes in Japanese Adult Women with Turner Syndrome—a Questionnaire Survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J*. 2018; 65: 509–19.

The Protective Effect of Vitamin B12 on Epileptic Seizure Activity in Rats Induced by Penicillin

Penisilin ile İndüklenen Sıçanlardaki Epileptik Nöbet Aktivitesinde B12 Vitamininin Koruyucu Etkisi

Seyma OZSOY¹ , Ziya ÇAKIR² , Zeynep ACUNGİL³ 

¹Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Tokat, TÜRKİYE

²Department of Oral and Dental Health, Faculty of Health Services Vocational School, Tokat Gaziosmanpaşa University, Tokat, TÜRKİYE

³Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Tokat, TÜRKİYE

Abstract

Background: Epilepsy, characterized by sudden, abnormal, and uncontrolled neuronal activity in the central nervous system, is a chronic neurological disorder. Vitamin B12 derivatives act as complex organometallic helpers for a select group of enzymes. This vitamin affects many cellular functions in the central and peripheral nervous system. This study aimed to explore how Vitamin B12 impacts penicillin-induced epileptic seizure activity in anesthetized rats through electrocorticography (ECoG).

Materials and Methods: For this study, 35 male Wistar rats were utilized and divided into five groups, each consisting of 7 rats. The groups were as follows: Control +Penicillin; rats received 2.5 µL of 500 IU penicillin intracranially (i.c.) along with 1 ml saline solution intraperitoneally (i.p.), 1 mg/kg Vit B12 +Penicillin; rats were administered 1 mg/kg of Vitamin B12 intraperitoneally (i.p.) along with penicillin, 2 mg/kg Vit B12 +Penicillin; rats were given 2 mg/kg of Vitamin B12 i.p. along with Penicillin, Sodium Valproate (VPA) +Penicillin; rats received 500 mg/kg of sodium valproate i.p. along with penicillin, and 2 mg/kg Vit B12 + VPA +Penicillin; rats were administered 2 mg/kg of Vitamin B12 i.p. and 500 mg/kg of sodium valproate i.p. following 30 minutes after penicillin. After the administration, ECoG recordings were taken from rats placed in the stereotaxic device (for 180 minutes).

Results: The immediate application of the Vit B12 (1 mg/kg and 2 mg/kg), VPA, and VPA plus Vit B12 2 mg/kg resulted in a notable reduction in the spike-wave frequency of penicillin-induced epileptic seizure activity in the rats ($p<0.05$). Moreover, following penicillin microinjection, the mean spike amplitudes of Vit B12 (1 mg/kg and 2 mg/kg), VPA, and VPA plus Vit B12 2 mg/kg groups were lower than those of the penicillin group ($p<0.05$).

Conclusions: These results imply that administering Vitamin B12 acutely demonstrates anticonvulsant effects on penicillin-induced focal onset epileptic activity. The study further proposes that vitamin B12 therapy may possess anti-epileptogenic potential.

Key Words: Epilepsy, Vitamin B12, Penicillin

Öz

Amaç: Merkezi sinir sisteminde ani, anormal ve kontrolsüz nöronal aktivite ile karakterize edilen epilepsi, kronik nörolojik bir hastalıktır. B12 vitamini türevleri, belirli bir grup enzim için karmaşık organometalik yardımcıları olarak görev yapar. Bu vitamin merkezi ve periferik sinir sistemindeki birçok hücrel fonksiyonu etkiler. Bu çalışma, B12 Vitamininin anestezi altındaki sıçanlarda penisilin kaynaklı epileptik benzeri aktiviteyi elektrokortikografi (ECoG) yoluyla nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladı.

Materyal ve Metod: Bu çalışma için 35 adet erkek Wistar sıçanı kullanıldı ve her biri 7 sıçandan oluşan beş gruba ayrıldı. Gruplar şu şekildeydi: Kontrol +Penisilin; sıçanlara intrakraniyal (i.c.) olarak 2.5 µL 500 IU penisilin ve intraperitoneal (i.p.) olarak 1 ml salin solüsyonu verildi, 1 mg/kg Vit B12 +Penisilin; sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak 1 mg/kg Vitamin B12 ve penisilin verildi, 2 mg/kg Vit B12 +Penisilin; sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak 2 mg/kg Vitamin B12 ve penisilin verildi, Sodyum Valproat (VPA) +Penisilin; sıçanlara intraperitoneal (i.p.) olarak 500 mg/kg sodyum valproat ve penisilin verildi, ve 2 mg/kg Vit B12 + VPA +Penisilin; sıçanlara 2 mg/kg Vitamin B12 i.p. ve 500 mg/kg sodyum valproat i.p. ve penisilin verildi, ilaçlar penisilinden 30 dakika sonra uygulandı. Uygulama sonrasında stereotaksik cihaza yerleştirilen sıçanlardan (180 dakika süreyle) ECoG kayıtları alındı.

Bulgular: Vit B12 (1 mg/kg ve 2 mg/kg), VPA ve VPA artı Vit B12 2 mg/kg'in uygulanması, sıçanlarda penisilin kaynaklı epileptiform aktivitenin spike dalga frekansında dikkate değer bir azalma meydana getirdi ($p<0,05$). Ayrıca penisilin mikroenjeksiyonunu takiben Vit B12 (1 mg/kg ve 2 mg/kg), VPA ve VPA artı Vit B12 2 mg/kg gruplarının ortalama spike amplitüdü penisilin grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$).

Sonuç: Bu sonuçlar, B12 Vitamininin akut olarak uygulamasının penisilin kaynaklı fokal başlangıçlı epileptik aktivite üzerinde antikonvülsan etkiler gösterdiğine işaret etmektedir. Çalışma ayrıca B12 vitamini tedavisinin anti-epileptojenik potansiyele sahip olabileceğini öne sürüyor.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, B12 Vitamini, Penisilin

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Ziya ÇAKIR

Department of Oral and Dental Health, Faculty of Health Services Vocational School, Tokat Gaziosmanpaşa University, Tokat, 60000, TÜRKİYE

E-mail: ziya.cakir@gop.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 21.03.2024

Accepted / Kabul tarihi: 26.06.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1456429

Introduction

Epilepsy is characterized by persistent and uncontrolled recurring seizure activity in the brain, defining it as a chronic neurological condition (1). Epilepsy impacts approximately 1% of the global population (2). Even though many antiepileptic drugs are used, they cannot prevent seizures in 20-30% of patients (3). Roughly 33% of individuals newly diagnosed with epilepsy might experience a form of the condition that proves unresponsive to standard antiepileptic medications, posing significant challenges in treatment (4). Epileptic seizures originate from abnormal synchronized electrical activity among neurons. Seizures arise from an imbalance in the synaptic transmission within brain tissue, where there's a disruption in the equilibrium between excitatory and inhibitory signals (5). Findings from studies conducted on experimental epilepsy models suggest that cellular damage occurring through apoptosis, neuroinflammation, oxidative stress and autophagy causes epilepsy. Nevertheless, the precise cause of epilepsy remains incompletely understood (6). Moreover, numerous epilepsy patients experience cognitive and psychiatric issues, including cognitive deterioration often accompanied by anxiety and depression (7). Epileptogenesis refers to a gradual sequence of molecular and cellular processes that lead to the onset of epilepsy in an otherwise healthy brain. Developing therapies and medications aimed at halting or reducing the progression of epilepsy could greatly enhance the quality of life for those impacted by the condition.

Vitamin B12, also known as cobalamin due to its cobalt-containing molecules, exhibits diverse properties including anti-nociception and neuroprotection (8). Vitamin B12 plays an important role in the first myelination of the central nervous system and the cellular metabolism of biomolecules. Additionally, it contributes to immune mechanisms within the body (9). Research indicates that vitamin B12 has the potential to promote neurite outgrowth and provide protection to cortical neurons and retinal cell cultures from glutamate excitotoxicity (10). Furthermore, studies have revealed that injection of vitamin B12 diminishes of epileptic seizures in the penicillin-induced in rats (11). Lee et al. demonstrated that this vitamin can prevent epileptogenesis by reducing neuroinflammation and oxidative damage (12). Sodium valproate (VPA) is a commonly prescribed antiepileptic medication utilized by numerous individuals to manage seizures in cases of idiopathic generalized epilepsy. Previous research has suggested that valproic acid (VPA) exhibits superior efficacy in controlling seizures associated with idiopathic generalized epilepsy (IGE) compared to newer antiepileptic drugs (AEDs) such as lamotrigine or topiramate (13). Additionally, there is evidence suggesting that the therapeutic mechanism of valproic acid (VPA) in epilepsy treatment is rooted in its interaction with neurotransmitters such as gamma-aminobutyric acid (GABA), receptor sites, and ion channels (14).

Despite the growing evidence supporting the neuroprotective properties of vitamin B12, its impact on antiepileptic ef-

fects has not been conclusively proven. This study was conducted to investigate the effect of vitamin B12 on penicillin-induced seizures. Acknowledging the importance of exploring innovative strategies in epilepsy management, our study was designed to examine the potential impact of systemic administration of vitamin B12, either independently or in conjunction with VPA, on epileptogenesis. Our objective is to assess the effects of vitamin B12 on penicillin-induced epileptic seizure activity in rats, utilizing electrocorticography (ECoG) as the primary investigative method.

Materials and Methods

Animals

This study utilized 35 adult male Wistar albino rats, aged between 4 and 5 months, with weights ranging from 200 to 250 grams. The rats were sourced from the Tokat Gaziosmanpaşa University Animal Laboratory in Tokat Gaziosmanpaşa, Turkey. They were housed under standard conditions, including a 12:12-hour light-dark cycle (lights on from 07:00 to 19:00), maintained at a controlled temperature of $23 \pm 2^\circ\text{C}$, and a humidity level of 35–60%. The rats had access to standard laboratory chow and tap water ad libitum. Experiments were conducted between 9:00 a.m. and 4:00 p.m., adhering to the guidelines established by the Tokat Gaziosmanpaşa University Ethics Committee to ensure the ethical treatment of rats (Registry Number: 2020 HADYEK-31).

Chemicals

Penicillin and vitamin B12 were purchased from Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA. Sodium valproate was purchased from Sanofi, France. Vitamin B12 and Penicillin were administered after dissolving in physiological saline. All chemical were delivered via intraperitoneal, with applied occurring 30 minutes following penicillin injection.

Experimental procedure

The animals were randomly divided into five groups, each containing seven animals, as outlined below:

Control +Penicillin: Penicillin (500 IU, 2.5 μl , i.c.) plus saline solution 1 ml intraperitoneally (i.p.) (15).

1 mg/kg Vit B12 +Penicillin: Vitamin B12 (1 mg/kg, i.p.) plus penicillin (500 IU, 2.5 μl , i.c.) (16).

2 mg/kg Vit B12 +Penicillin: Vitamin B12 (2 mg/kg, i.p.) plus penicillin (500 IU, 2.5 μl , i.c.) (17).

VPA +Penicillin: Sodium valproate (500 mg/kg i.p.) plus penicillin (500 IU, 2.5 μl , i.c.) (15).

2 mg/kg Vit B12 + VPA +Penicillin: Vitamin B12 (2 mg/kg, i.p.) plus sodium valproate (500 mg/kg i.p.) plus penicillin (500 IU, 2.5 μl , i.c.).

In our study, there was no negative control group in which penicillin was not administered and saline alone was administered. Because only the basic basal activity can be recorded in the recordings obtained from these rats and no spike activity will occur, frequency or amplitude analysis cannot be performed in the negative control group.

Surgical procedure

Following anesthesia with 1.25 g/kg urethane (Sigma-Aldrich, USA), the rats were positioned in the stereotaxic apparatus and securely immobilized (Harvard Stereotaxic Instrument). After this, an approximately 3 cm long incision (along the rostrocaudal plane) was made. Then, the soft tissue covering the left somatomotor cortex was removed, and the skull bone was delicately thinned using a rotary tool. Electrophysiological recordings were conducted using two Ag/AgCl ball electrodes, while one Ag/AgCl clamp electrode served for grounding. A positive electrode was placed bregma (1 mm anterior) and sagittal suture (2 mm lateral). The negative electrode was positioned bregma (5 mm posterior) and sagittal suture (2 mm lateral). A ground electrode was affixed to the right ear. The body temperature of the rats was maintained at 37°C throughout the experiment using a homeothermic blanket connected to a rectal probe (Harvard Instrument, USA).

The activity was recorded using electrodes connected to the MP 150-CE interface (Biopac Systems, USA), which was later upgraded to the MP 150 EEG-100C (Biopac Systems, USA), and then transferred to the data recorder. The analogue blips recorded from the brain cortex were digitized via a MP 150 system. Later signals transferred the laptop computer. Activities in the brain was visualized using (AcqKnowledge 3.9.1 software, Biopac Systems; USA). Following the registration period, the epileptic seizure activity recordings were evaluated (18).

Induction of epileptic seizure activity

First-group rats were given penicillin (2.5 µL, i.c.) and saline solution (1 ml, i.p.). After 30 minutes of penicillin (2.5 µL, i.c.), the second and third groups were given 1 and 2 mg/kg of vitamin B12, respectively, i.p. The fourth group was given sodium valproate (500 mg/kg, i.p.) after 30 minutes of penicillin (500 IU, 2.5 µL, i.c.). 30 minutes after penicillin (500 IU, 2.5 µL, i.c.) administration, vitamin B12 2 mg/kg, i.p. was given from the right, and sodium valproate 500 mg/kg, i.p. was given on the left to the 5th group (15).

Electrophysiological processes

The experimental protocols were executed within the Physiology Laboratory of Tokat Gaziosmanpaşa University's Faculty of Medicine. Recording of epileptic seizure activity, initiated following the administration of penicillin, commenced after a two-minute interval. ECoG activity was monitored for a duration of 180 minutes. The epileptic seizure activity reached a stable state after the 20th and 30th minutes following the injection of penicillin. The average spike and amplitude values recorded between the 20th and 30th minutes following the penicillin injection were regarded as the baseline values for the 1st minute. After the initial 30 minutes, the averages of spike amplitudes and frequency for 1-min intervals were computed at 10-min intervals. The 180-minute recording was segmented into 10-minute intervals. The spike count and the average spike count per minute were determined by tallying the peak-to-peak amplitudes.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the 1-minute values collected at 10-minute intervals. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 software for Windows was employed for this analysis. The differences between groups were examined using the Kruskal-Wallis test. Groups with statistically significant differences and homogeneous subgroups were analyzed using the multiple comparison method. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. The data were presented as mean ± SEM.

Results

The PowerLab system (PowerLab/8 SP ADInstruments, Australia) was used to record ECoG throughout the experiment, following the placement of electrodes. At the onset, a 10-minute baseline activity was recorded, followed by a 120-minute ECoG recording session. The data were digitized using PowerLab Chart v.7.0 software. ECoG recordings from each animal were segmented into 10-minute intervals. The data obtained were analyzed in terms of the frequency of the spike-wave and spike-wave amplitude.

Spike frequency

Following the penicillin microinjection in the acute penicillin epilepsy model, the average spike frequency recorded was 96.83 ± 6.92 spikes per minute. The mean spike frequency of the Vit B12 (1 mg/kg and 2 mg/kg) and sodium valproate plus Vit B12 2 mg/kg groups after penicillin injection significantly reduced over 180 minutes (p<0.05) (Figure 1A). The average spike frequency of epileptic seizure activity in penicillin plus 1 with 2 mg/kg Vit B12 groups were 72.62 ± 5.73 and 72.21 ± 6.36 spike/min, respectively. In addition, the average spike frequency of epileptic seizure activity in penicillin plus VPA and penicillin plus 2 mg/kg Vit B12 +VPA groups were 61.45 ± 4.75 and 63.86 ± 5.58 spike/min, respectively. The mean spike frequency of epileptic seizure activity in penicillin plus 2 mg/kg Vit B12 +VPA were higher than those in the penicillin plus VPA group, but this increase was not significant (p>0.05) (Figure 1A).

The mean spike frequency values and the percentage change in spike frequency according to the groups for 180 minutes were illustrated in Figure 2 (A-B). The first spike frequency value of the VPA and 2 mg/kg Vit B12 groups after penicillin microinjection was higher than the first spike frequency value of the control +penicillin group. The 10th-minute frequency value of the all groups was lower than the 10th-minute spike frequency mean value of the penicillin group. After the 10th min, the spike frequency value of the penicillin-administered VPA group started to decrease significantly (p<0.05). Additively, the spike frequency mean value of sodium valproate plus Vit B12 2 mg/kg administered following the microinjection of penicillin decreased compared to the penicillin group (p<0.05) (Figure 2A). After penicillin microinjection, the 110th-minute spike frequency value of the penicillin plus VPA plus Vit B12 2 mg/kg treatment group was lower than the same-minute value of the penicillin-applied

VPA group ($p>0.05$). At the same time, the spike frequency value of the all groups decreased the following 140th-minute compared to the penicillin group following penicillin microinjection. The spike frequency mean value of the Vit B12 1 and 2 mg/kg groups decreased significantly following 150th-minute after penicillin microinjection ($p<0.05$).

The spike frequency mean values of the penicillin group at all minutes were not significantly different from the first spike frequency value in the penicillin plus Vit B12 1 and 2 mg/kg groups. But, those significantly decreased compared to the first spike every 10 minutes for 180 minutes. In the VPA applied group after penicillin microinjection, the frequencies of the all-minute spike decreased compared to the baseline. Moreover the frequency of spikes significantly decreased after 60th minutes.

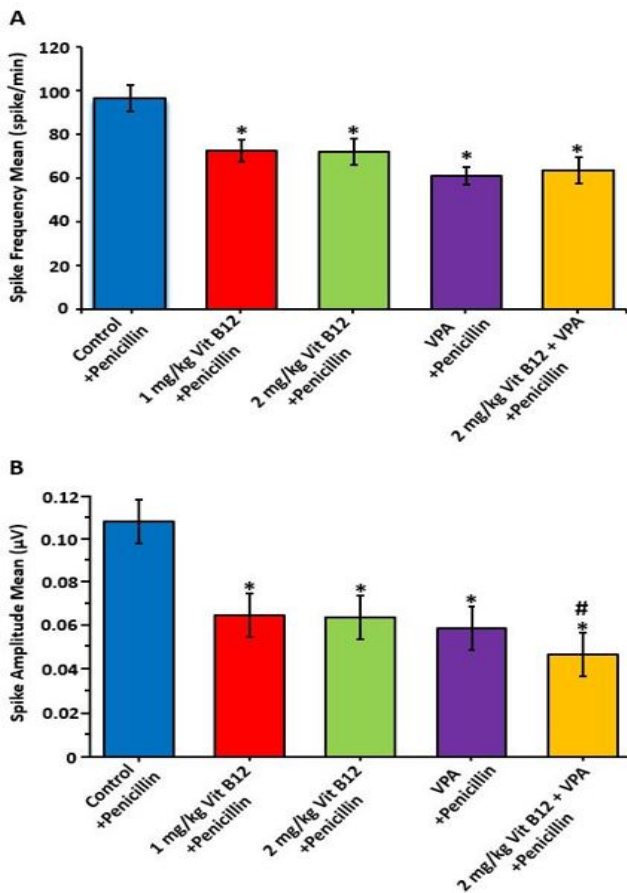


Figure 1. The spike-wave frequency (spike/min) and amplitude (μV) mean values of groups of EcoG activity. **A:** The spike frequency (spike/min) average values. **B:** The spike amplitude (μV) mean values. The vertical bars represent the mean \pm SEM. * $p<0.05$ compared to the Control +Penicillin group. # $p<0.05$ compared to the VPA +Penicillin group.

A comparison of the mean percentage spike change values of the groups is shown in Figure 2B. In the groups of VPA, Vit B12 (1 mg/kg and 2 mg/kg), and VPA plus Vit B12 2 mg/kg administered following the microinjection of penicillin, the percentage change in all spikes during 180 minutes was significantly found to be lower than in the penicillin group ($p<0.05$). However, there was no significant percentage

change in spike frequency during 180 minutes in the penicillin group (99.64 ± 5.58 spike/min), the 1 and 2 mg/kg Vit B12 groups after penicillin microinjection displayed a significant decrease in percentage spike frequency of approximately 40% and 38%, respectively in comparison with their baseline (60.14 ± 7.34 spike/min, 62.65 ± 9.83 spike/min, respectively). Furthermore, the percentage spike frequency change in the penicillin-applied VPA groups group is almost 46% compared to baseline (54.48 ± 12.60 spike/min). After penicillin microinjection, the percentage spike frequency of group VPA plus Vit B12 2 mg/kg declined by about 42% in comparison with the baseline (58.34 ± 11.23 spike/min).

Spike amplitude

The mean spike amplitude levels of the groups are shown (Figure 1B). The mean spike amplitude value for the penicillin group was significantly elevated in comparison to the other groups ($p<0.05$). Following penicillin microinjection, the mean spike amplitudes of Vit B12 (1 mg/kg and 2 mg/kg), VPA, and VPA plus Vit B12 2 mg/kg groups were significantly decreased compared to the penicillin group ($p<0.001$; $0.065\pm 0.01\ \mu\text{V}$, $0.064\pm 0.01\ \mu\text{V}$, $0.059\pm 0.01\ \mu\text{V}$, $0.047\pm 0.01\ \mu\text{V}$, respectively). Moreover, the penicillin-applied VPA plus 2mg/kg Vit B12 group mean spike amplitudes were lower than those of the penicillin plus VPA group ($p<0.05$; $0.047\pm 0,01\ \mu\text{V}$) (Figure 1B).

The mean spike amplitude values and the percentage change in spike frequency according to the groups for 180 minutes were illustrated in Figure 3 (A-B). After penicillin microinjection, the mean amplitude values of the Vit B12 (1 mg/kg and 2 mg/kg), VPA, and VPA plus Vit B12 2 mg/kg groups for 180 minutes for 10 minutes each were lower than the mean amplitude value of the penicillin group ($p<0.05$). Furthermore, the spike amplitude mean of the penicillin plus VPA plus 2 mg/kg Vit B12 group was lower than the spike amplitudes of the penicillin-administered VPA group over 180 minutes ($p<0.05$) (Figure 3A). During the entire 180-minute duration, the spike amplitude values in the penicillin group showed a notable decrease in comparison to its initial spike amplitude values ($p<0.05$). In the all groups the 10th-minute amplitude value decreased significantly compared to the first amplitude value ($p<0.05$). The decrease in the penicillin-applied VPA plus 2mg/kg Vit B12 group spike amplitude values after the 150th minute was statistically significant compared to its spike initial amplitude value of the group penicillin administered VPA ($p<0.05$) (Figure 3A).

The percent change in amplitude values of the groups over a period of 180 minutes was assessed according to time (Figure 3B). The penicillin group had a 52% change in mean amplitude value at the end of 180 minutes compared to its baseline value ($48.47\pm 8.52\ \mu\text{V}$). In addition, the 1 and 2 mg/kg Vit B12 groups after penicillin microinjection displayed a decrease in percentage spike amplitude change of approximately 46% and 47%, respectively, in comparison with their baseline $54.02\pm 8.12\ \mu\text{V}$, $53.93\pm 9.26\ \mu\text{V}$. The percentage

amplitude change in the penicillin-applied VPA group is approximately 31% compared to its baseline value ($42.86 \pm 10.15 \mu\text{V}$). After penicillin microinjection, the percentage spike

amplitude of group VPA plus Vit B12 2 mg/kg declined by about 72% in comparison with the baseline ($28.26 \pm 10.28 \mu\text{V}$).

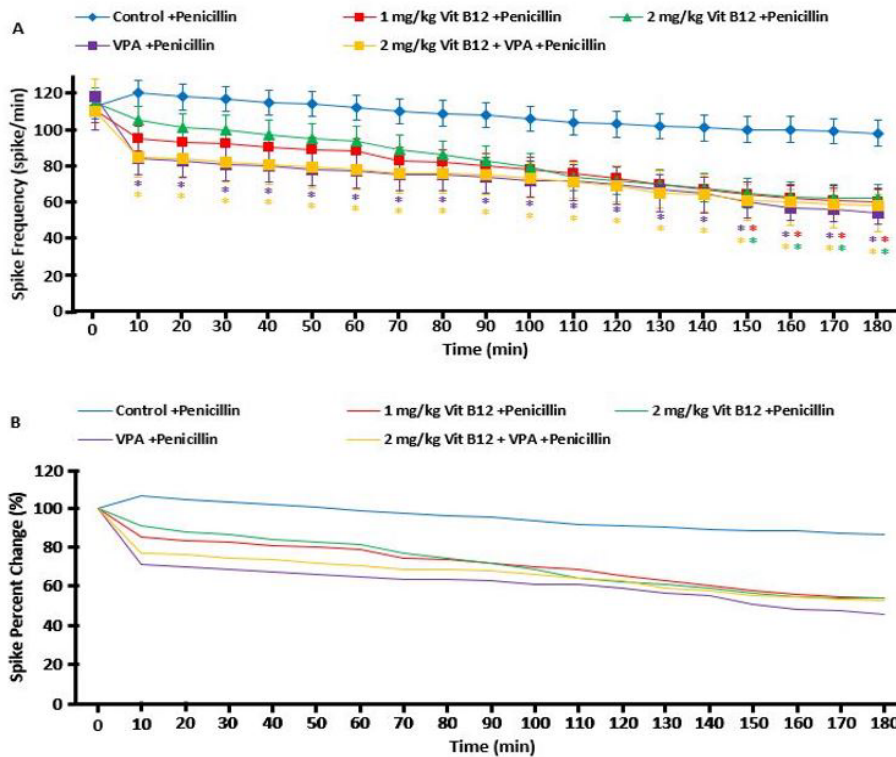


Figure 2. The spike frequency (spike/min) mean values and spike-wave frequency percentage change the graph of groups. **A:** The values of spike-wave frequency (spike/min) of groups obtained from EcoG recording after penicillin injection. * $p < 0.05$ compared to the control +penicillin group. **B:** The spike percent change graph of groups.

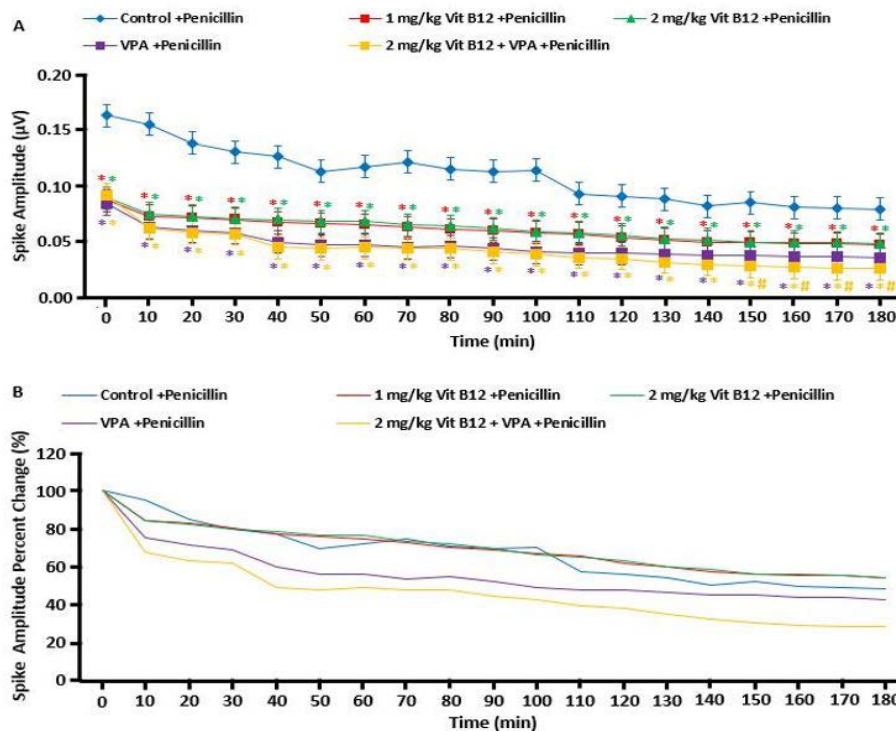


Figure 3. The spike amplitude (μV) mean values and spike amplitude percentage change the graph of groups. **A:** The values of spike amplitude (μV) of groups obtained from EcoG recording after penicillin injection. **B:** The spike amplitude percentage change graph of groups. * $p < 0.05$ compared to the Control +Penicillin group. # $p < 0.05$ compared to the VPA +Penicillin group.

Discussion

Based on recent relevant articles, in the present study represents the primary report on the curative effectiveness of vitamin B12, either lonesome or in combination VPA, on epileptic seizure activity in an experimental epilepsy model induced by penicillin. The principal findings of the existing investigation are such as: (1) the mean values of spike frequency plus amplitude significantly decreased in the groups administration of B12 vitamin application; (2) In addition, the mean spike amplitude value in the vitamin B12 plus VPA administered group decreased significantly compared to the VPA group. In general, these findings indicate that vitamin B12 alone or combined with VPA demonstrated significant neuroprotection against penicillin-induced epileptogenesis.

There is a growing belief that certain vitamins may aid in the management of specific seizure types and mitigate the adverse effects associated with antiepileptic drugs (19, 20). Several studies have demonstrated a correlation between vitamin B12 deficiency and abnormalities in electroencephalogram (EEG) readings among individuals with epilepsy (21, 22). Evidence for the neuroprotective effects of B12 vitamin in both the central and peripheral nervous systems is increasingly accumulating. This vitamin demonstrates several impacts on the neural system, encompassing neurotrophic act. Previous researchs have indicated that vitamin B12 fosters nerve cells accretion and facilitates neuron regenerateness in certain animal models (23, 24). In our present working, the reduction of induced by penicillin epileptic seizure activity following B12 precuring can be ascribed to its neuro-preservative characteristics. Aligning with our results, previous literature has documented similar findings, indicating that injection of vitamin B12 diminishes the epileptic seizure activity induced by penicillin. Furthermore, the study have demonstrated that vitamin B12 exhibits antiepileptic effects through the GABAA receptor system in the induced by penicillin experimental rat model (11). Our results imply that the GABA-A-benzodiazepine receptor complex system contributes to the antiepileptic seizure activity of vitamin B12.

Studies have assessed the neuroprotective effects of vitamin B12 in rats using models of sciatic and corneal nerve crush injuries (25, 26). In a previous study, researchers showed that vitamin B12 exhibits an anti-apoptosis influence on environmental neuronal damage by upregulating protein expression and downregulating protein expression (27). Additionally, the previous study revealed that vitamin B12 can shield in the brain cortical neurons (28). Moreover, neuroprotection holds significant importance as a hopefuling therapeutic approach for both preventative and remedia in the epilepsy (29). Our findings suggest the potential efficacy of vitamin B12 in epilepsy curative.

Our findings highlight the potential of vitamin B12 in epilepsy treatment. However, the current utilization of vitamin B12 in this context remains inadequate. Our study demonstrated that vitamin B12 prevented penicillin-induced seizures in rats. Furthermore, the mean spike-wave amplitude (μ V) value decreased in the vitamin B12 plus VPA administered

group compared to the VPA group. These results align with previous studies indicating that vitamin B12 can mitigate penicillin-induced seizures.

Conclusion

In summary, the findings of the current study demonstrate that vitamin B12 reduced epileptic seizures following penicillin-induced seizures in rats. These results show that vitamin B12 contributes to the nervous system. Additional research is necessary to ascertain the protector impact and mechanism of action of vitamin B12.

Acknowledgements

We extend our gratitude to all the experimenters who contributed to this research. We also acknowledge the Tokat Gaziosmanpaşa University, School of Medicine, DETAB Research Center, Turkey, for providing the necessary facilities to carry out this study.

Ethical Approval: This study was carried out in accordance with the rules of research and publication ethics. The study was approved by the Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Animal Experiments Local Ethics Committee, numbered 2020 HADYEK-31.

Author Contributions:

Concept: S.O., Z.C., Z.A.

Literature Review: S.O., Z.C., Z.A.

Design : S.O., Z.C., Z.A.

Data acquisition: S.O., Z.C., Z.A.

Analysis and interpretation: S.O., Z.C., Z.A.

Writing manuscript: S.O., Z.C., Z.A.

Critical revision of manuscript: S.O., Z.C., Z.A.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.






References

1. Li HH, Lin PJ, Wang WH, Tseng LH, Tung H, Liu WY, et al. Treatment effects of the combination of ceftriaxone and valproic acid on neuronal and behavioural functions in a rat model of epilepsy. *Experimental physiology*. 2021;106(8):1814-28.
2. Serikawa T, Mashimo T, Kuramoro T, Voigt B, Ohno Y, Sasa M. Advances on genetic rat models of epilepsy. *Experimental animals*. 2015;64(1):1-7.
3. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385(9971):884-98.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*. 2000;342(5):314-9.
5. Aronica E, Muhlechner A. Neuropathology of epilepsy. *Handbook of clinical neurology*. 2017;145:193-216.
6. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews Neurology*. 2011;7(1):31-40.
7. Lenck-Santini PP, Scott RC. Mechanisms Responsible for Cognitive Impairment in Epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(10).
8. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):949-60.
9. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *The New England journal of medicine*. 2013;368(21):2041-2.

10. Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Experimental neurology*. 2010;222(2):191-203.
11. Erfanparast A, Tamaddonfard E. Effects of intracortical microinjection of vitamin B12 on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2015;75(2):200-7.
12. Lee YJ, Wang MY, Lin MC, Lin PT. Associations between Vitamin B-12 Status and Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Vegetarians and Omnivores. *Nutrients*. 2016;8(3):118.
13. Mole TB, Appleton R, Marson A. Withholding the choice of sodium valproate to young women with generalised epilepsy: Are we causing more harm than good? *Seizure*. 2015;24:127-30.
14. Anyanwu E, Harding GF. The involvement of taurine in the action mechanism of sodium valproate (VPA) in the treatment of epilepsy. *Acta physiologica, pharmacologica et therapeutica latinoamericana : organo de la Asociacion Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas y [de] la Asociacion Latinoamericana de Farmacologia*. 1993;43(1-2):20-7.
15. Acungil ZK, Nacar T. Effect of Resveratrol on a Penicillin-Induced Epilepsy Model in Rats. *Arch Epilepsy*. 2022;28(2):78-84.
16. Albay C, Adanir O, Kahraman Akkalp A, Dogan VB, Gulec MA, Beytemur O. Cyanocobalamin and cholecalciferol synergistically improve functional and histopathological nerve healing in experimental rat model. *Ideggyogyaszati szemle*. 2020;73(3-4):113-20.
17. Arikan M, Togral G, Hasturk AE, Horasanli B, Helvacioğlu F, Dagdeviren A, et al. Histomorphometric and Ultrastructural Evaluation of Long-Term Alpha Lipoic Acid and Vitamin B12 Use After Experimental Sciatic Nerve Injury in Rats. *Turkish neurosurgery*. 2016;26(6):944-52.
18. Uyanikgil Y, Ozkeskek K, Cavusoglu T, Solmaz V, Tumer MK, Erbas O. Positive effects of ceftriaxone on pentylenetetrazol-induced convulsion model in rats. *The International journal of neuroscience*. 2016;126(1):70-5.
19. Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E. The effects of vitamin E on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Experimental brain research*. 2006;174(1):109-13.
20. Sawicka-Glazer E, Czuczwar SJ. Vitamin C: A new auxiliary treatment of epilepsy? *Pharmacol Rep*. 2014;66(4):529-33.
21. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, Schiaffino MC, Caruso U, Minniti G, et al. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. *Epilepsia*. 2002;43(6):616-22.
22. Incecik F, Herguner MO, Altunbasak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010;52(1):17-21.
23. Sun H, Yang T, Li Q, Zhu Z, Wang L, Bai G, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Archives of medical science : AMS*. 2012;8(5):924-30.
24. Tamaddonfard E, Farshid AA, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug research*. 2014;64(9):470-5.
25. Gan L, Qian M, Shi K, Chen G, Gu Y, Du W, et al. Restorative effect and mechanism of methylcobalamin on sciatic nerve crush injury in mice. *Neural regeneration research*. 2014;9(22):1979-84.
26. Romano MR, Biagioni F, Carrizzo A, Lorusso M, Spadaro A, Micelli Ferrari T, et al. Effects of vitamin B12 on the corneal nerve regeneration in rats. *Experimental eye research*. 2014;120:109-17.
27. Wang D, Zhang P, Li Z, Liu Y. [Effects of methylcobalamin on Bax and Bcl-2 in neurons after peripheral nerve injury]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*. 2015;33(11):841-3.
28. Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T. Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *European journal of pharmacology*. 1993;241(1):1-6.
29. Acharya MM, Hattiangady B, Shetty AK. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Progress in neurobiology*. 2008;84(4):363-404.

Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Yapılan Hastaların Patoloji Spesmenlerinde Rastlantısal Gastro İntestinal Stromal Tümör Saptama Oranımız

Our Incidental Gastro Intestinal Stromal Tumor Detection rate in pathology Specimens of Patients Who Had Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

Hasan ELKAN¹ , Mehmet Sait BERHUNİ¹ , Muhammet Emin GÜLDÜR² ,
Vedat KAPLAN¹ , Faik TATLI¹ 

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) operasyonu geçiren hastalarda rastlantısal gastrointestinal stromal tümör (GIST) saptanmasını tartıştık.

Materyal ve metod: Ocak 2015 ile Kasım 2023 tarihleri arasında kliniğimizde tek cerrah tarafından opere edilen 743 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Bu hastaların patoloji raporları incelendi.

Bulgular: 743 hastanın patoloji raporları incelendiğinde 4 hastada (%0.54) rastlantısal GIST tespit edildi. Bu hastaların ameliyat sırasında fark edilen ve GIST şüphesi uyandıran lezyonları vardı.

Sonuç: GIST normal popülasyonda oldukça nadir görülmektedir. LSG operasyonunun yaygınlaşmasıyla birlikte morbid obez hasta popülasyonunda GIST oranının normal popülasyona göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda belirlenen oranın genel literatür ile (%0.3-1.2) uyumlu olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: GIST, Morbid obezite, Sleeve gastrektomi

Abstract

Background: In this study, we discussed the incidental detection of Gastro Intestinal Stromal Tumor (GIST) in patients who underwent Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) operation in our hospital.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed the data of 743 patients operated on by a single surgeon in our clinic between January 2015 and November 2023. The pathology reports of these patients were examined.

Results: When the pathology reports of 743 patients were examined, GIST was detected incidentally in 4 patients (0.54%). These patients had lesions that were noticed during surgery and were suspicious for GIST.

Conclusions: GIST is very rare in the normal population. With the widespread use of LSG operation, it has been observed that the rate of GIST is much higher in the morbidly obese patient population than in the normal population. The rate determined in our study was found to be compatible with the general literature (0.3-1.2%).

Key Words: Pathology, GIST, Morbid obesity, Sleeve gastrectomy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hasan ELKAN

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

E-mail: dr_elkan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 29.05.2024

Kabul tarihi / Accepted: 18.07.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1491256

Giriş

Obezite, özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kronik bir hal alan ciddi bir sağlık problemidir. Obezite, hem kendisi hem de sebep olduğu hastalıkların tedavi maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle sağlık sisteminin önemli bir sorunu haline gelmektedir. Sigaradan sonra en yaygın görülen ikinci halk sağlığı sorunudur (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun yaklaşık %67'si obez iken, Avrupa ülkelerinde bu oran yaklaşık olarak %40-50'dir (2). Obezite sadece bir kilo problemi değildir, artmış yağ dokusunun neden olduğu birçok kronik hastalığın da ana sebebidir. Obez insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, uyku apne sendromu, cinsel fonksiyon bozuklukları, eklem hastalıkları gibi birçok hastalığın görülme sıklığı toplum ortalamasının çok üzerindedir (2-5).

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri uygulamalarına yetersiz yanıt veren obez hastalarda cerrahi tedavi yöntemleri söz konusu olmaktadır. Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG), diyet uygulamalarına yanıtız obez hastalarda sürekli kilo kaybı sağladığı gösterilen ve dünya üzerinde en sık yapılan bariatrik cerrahi tekniğidir (6). LSG'nin popüler bir cerrahi olması ve sık uygulanmaya başlanmasıyla birlikte histopatolojik incelemelerde rastlantısal lezyonların saptanma oranı artmıştır. Bunlardan en sık görüleni Gastro İntestinal Stromal Tümördür (GIST) (7-10). GIST'ler gastrointestinal sistemin (GIS) en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Özefagustan anüse kadar tüm GIS'de yerleşebilmektedir. GIS' de en sık mideye ve genellikle de midenin fundusuna yerleşen GIST'ler, %90 oranında iğsi hücre morfolojisi ve c-kit proteini (CD117) ekspresyonu gösterirler. Asemptomatik olan benign davranışlı küçük tümörler genellikle insidental saptanır. Gastrointestinal duvardaki yerleşim yerine göre serozal, submukozal ya da intramural nodüller şeklinde ortaya çıkabilirler. Gastroskopi esnasında submukozal olanlar tespit edilebilir, diğer lezyonlar radyolojik tetkikler sırasında rastlantısal olarak saptanabilirler (11,12).

Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde LSG uyguladığımız hastalarımızda histopatolojik olarak GIST saptanan olguları literatür bilgileri ışığında sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

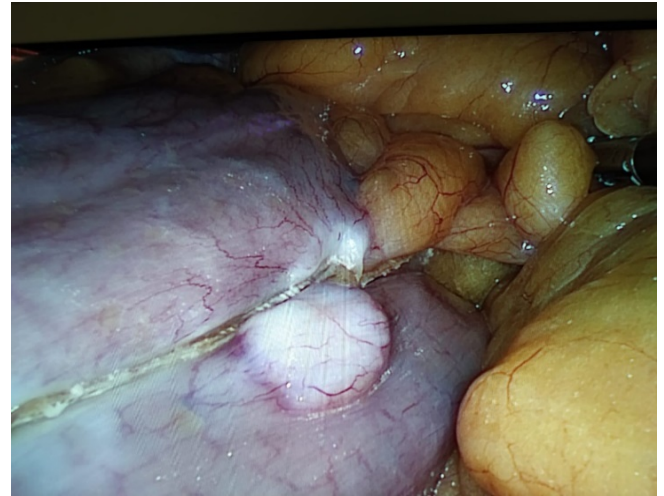
Çalışma öncesi etik onam alındı (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı (tarih:11/12/2023, karar no:HRÜ/23.23.25)). Ocak 2015-Kasım 2023 tarihleri arasında kliniğimizde LSG uygulanan hastaların dosyaları ve histopatolojik bulguları retrospektif olarak incelendi. Hastalar; yaş, cinsiyet, Body Mass İndeksi (BMI), preoperatif görüntüleme bulguları, GIST' ün mide üzerindeki yerleşimi, tümör boyutu ve tümörün histopatolojik özellikleri açısından kayıt altına alındı.

Tüm hastaların patoloji raporları incelendi. GIST tanısı konulan hastaların patoloji spesmenleri patoloji birimi ile görüşülerek tekrar değerlendirildi ve daha sonra çalışma verileri oluşturuldu.

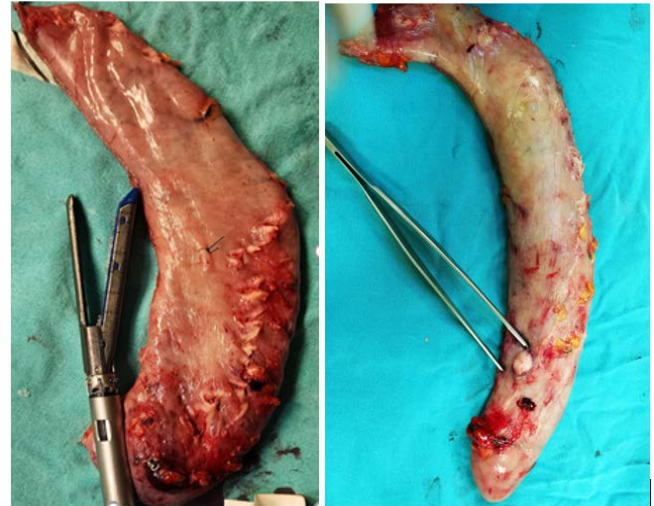
Bulgular

Çalışmamızda Ocak 2015 ile Kasım 2023 tarihleri arasında LSG operasyonu geçiren 743 hastamız mevcuttu. Dört hastamızda histopatolojik olarak GIST tanısı konuldu (0.54%).

Tanı konulan hastaların ikisi erkek ikisi kadındı. Hastaların yaş ortalaması 46,5 (41-50) idi. Dört hastanın BMI ortalaması 46,25 (40-52) idi. Hastaların hiçbirinde daha önceden tanı konulmuş herhangi bir GIS hastalığı yoktu. Hastaların preoperatif hazırlık aşamasında istenen tetkiklerinde GIST düşündürecek bir bulguya rastlanılmadı. GIST tanısı patolojik olarak konulan dört hastanın da lezyonları operasyon sırasında fark edildi. Üç hastanın GIST lezyonu midenin ön yüzündeydi. Bir hastada lezyon, mide arka yüzde yer almaktaydı (Şekil 1).



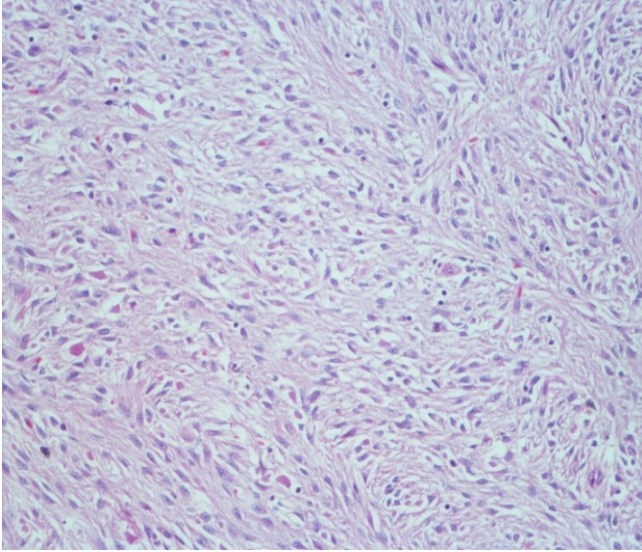
Şekil 1. Ameliyat esnasında görülen GIST lezyonunun görüntüsü



Şekil 2. Ameliyat spesmeni üzerinde GIST lezyonunun gösterilmesi

Bir hastada GIST lezyonu korpus yerleşimli, diğer üç hastada fundus yerleşimli ve tüm hastalarda büyük kurvatura daha yakın yerleşimliydi (Şekil 2). Bu durum tümörü temiz cerrahi sınırlarla çıkarmamızı daha da kolaylaştırmış oldu. Hastaların histopatolojik bulguları incelendiğinde, tümörün boyutu ortalama olarak 0,9 cm (0,4-1,5 cm) idi. (Tablo 1)

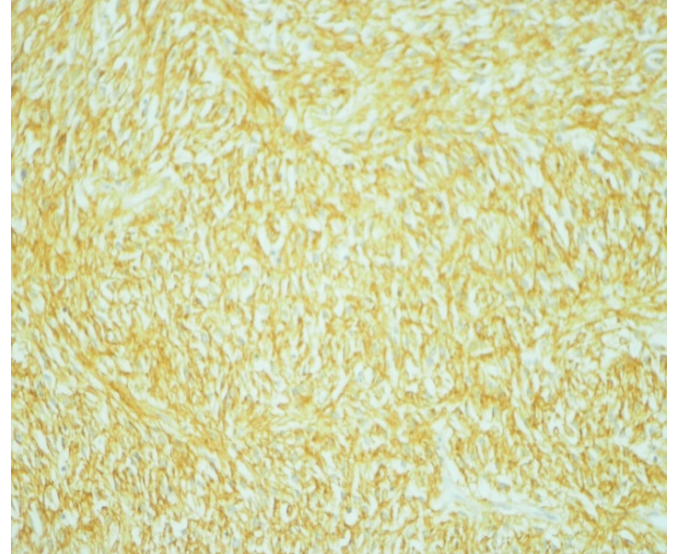
Tüm hastalarda iğsi hücreler izlendi. Spindle-oval hücrelerin bulunduğu ve seyrek mitozların görüldüğü tümöral hücreler görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Spindle-oval hücrelerden oluşan, arada seyrek mitozların izlendiği tümör izlenmektedir (H&Ex200).

Nekroz, atipi hiçbir hastada saptanmadı. İki hastada tümör intra müküler yerleşimliyken, bir hastada müküler tabakayı geçip subserozayı tutmuştu. Bir hastadaysa serozal katıda tutmuştu. Tüm hastalarda mukoza intakt, cerrahi sınırlar negatif ve tümör ekspansif görünümdeydi. Bir hastada CD34 negatif iken diğer tüm hastalarda pozitif. Literatür verilerine göre %95 oranında pozitif olması beklenen CD117 bir hastada negatif saptandı. Diğer üç hastada

CD117 ile stromal ve membranöz boyanma saptandı (Şekil 4). Tüm hastalarda desmin negatif saptandı. İki hastada aktin pozitif saptandı. S100 bir hastada pozitif iken diğer üç hastada negatif saptandı. Tüm hastalarda Ki-67 %1'in altında saptandı.



Şekil 4. GIST olgusunda CD117 ile stromal ve membranöz boyanma (CD117X200)

Fletcher CDM ve arkadaşlarının konsensüs raporundaki risk sınıflandırılmasına göre tüm hastaların tümör boyutunun 2 cm'nin altında olması ve mitoz sayısının 50 BBA (Büyütülmüş Büyük Alan) <5'in altında olması bu hastaların çok düşük risk grubunda değerlendirilmemizi sağladı (15).

Tablo 1. GIST saptanan hastaların lezyonlarının fiziki ve immunohistolojik özellikleri

	Yaş	Tümör boyutu(cm)	Tümörün mide yerleşim yeri	CD117 durumu	Mitoz	Nekroz ve Atipi
Hasta 1	41	0,7	Ön duvar-Fundusta	+	<5	Yok
Hasta 2	47	0,4	Ön duvar-Corpusta	+	<5	Yok
Hasta 3	48	1,0	Arka duvar-Fundusta	-	<5	Yok
Hasta 4	50	1,5	Ön duvar-Fundusta	+	<5	Yok

Tartışma

GIST literatür verilerine göre normal popülasyonda 1/100.000 oranında görülmektedir. Son yıllarda bariatrik cerrahinin ilerlemesi ve sık uygulanmasıyla birlikte elde edilen gastrik spesmenlerin histopatolojik incelemeleri sonucunda bu oranın bilinenden çok daha yüksek olduğu görülmüştür (1). Crouthamel ve arkadaşlarının 1415 olgu içeren çalışmasında 12(%0,8) olguda rastlantısal GIST saptanmıştır. GIST tanısı konulan hastaların yaş ortalaması 55±9,3 olarak belirtilmiştir (10). Sonja Chiappetta ve arkadaşlarının 2603 hastalık LSG vaka serisinde ise 8(%0,31) hastada midede GIST tespit edildi. Bu hastalarda ortalama yaş 54 ± 10 yıl (46-70) idi. Ortalama tümör boyutu 7,65 mm (2,5-13 mm aralığında) idi ve lezyonların çoğunluğu midenin fundusunda yerleşmişti(14) (Tablo 1). Bizim çalışmamızda saptadığımız

GIST oranımız %0,54'tür. Bu oran literatür verileriyle uyumludur. Tanı konulan hastaların yaş ortalamasının 46,5 olması literatürdeki diğer çalışmaların hasta yaş ortalamasının altında kalmaktadır.

Cajal hücreleri gastrointestinal sistem duvarında muskularis mukoza ile muskularis propria arasında bulunan mezenkimal kaynaklı hücrelerdir. İnterstiyel cajal hücreleriyle GIST'ler benzer immünohistokimyasal özellikleri nedeniyle GIST'lerin cajal hücrelerinden köken aldığı düşünülmüştür. İmmünohistokimyasal olarak GIST'lerin çoğunun CD117 ile boyandığı ve c-kit tirozin kinazın mutasyon nedeniyle aktif olduğu düşünülmektedir (15). Bu hastalara tedavide c-kit tirozin kinaz inhibitörü verilmesi nedeniyle hastaların tanı alması önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda üç hastada

CD117 pozitif saptanırken bir hastada CD117 negatif saptandı.

Yuval ve arkadaşları, çalışmamızla yaklaşık aynı hasta sayısı ile yaptığı çalışmada %0,6 oranında GİST saptamışlardır. Bu çalışmadaki GİST tanısı konulan hastaların, lezyonlarının tamamının midenin üst yarısında olması, lezyonların midenin ön ve arka duvarında yer alması ve mitoz sayısının düşük olması gibi özellikleri çalışmamızla örtüşmektedir (16). Bizim çalışmamız ile örtüşmeyen özellik olarak Yuval ve arkadaşlarının çalışmasında lezyonlar küçük kurvatura daha yakın yerleşimli olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bir hastada CD117 negatif olması ve tüm hastalarda lezyonla-

rın büyük kurvatura daha yakın olması gibi özelliklerle farklılık göstermektedir.

Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bariatrik cerrahi sonrası rastlantısal GİST saptanma oranı %0,8 olarak raporlanmıştır. Tüm hastaların lezyonunun mide ön duvarında olması, tanı konulan tüm hastaların 40 yaşından büyük olması, yapılan endoskopik ve radyolojik tetkiklerle hastalara operasyon öncesi tanı konulamaması ve lezyonların çoğunlukla mide fundusunda olması çalışmamızla benzerlik göstermektedir (17). Bir diğer çalışmada Hallak ve arkadaşlarının 305 hastalık serisinde rastlantısal GİST oranı %1,97 olarak tespit edilmiştir(18). Literatürdeki bu konuya eğilmiş çalışmaların verileri Tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 2. Literatür verileriyle çalışmamızın karşılaştırılması.

	GİST Oranı	Cinsiyet (F/M)	Hasta sayısı	Yaş
Current study	%0,54	2/2	743	46,5(range:41-50 years)
Hallak et al.(18)	%1,97	4/2	305	55,3(range:37-73 years)
Yuval, J.B et al.(16)	%0,6	1/4	827	55,4(range:47-62 years)
Sanchez B. R. et al.(17)	%0,8	1/3	517	52,75(range:42-62 years)
Viscido et al.(8)	%0,5	1/4	915	59,6(range:46-63 years)
Chiappetta et al.(14)	%0,31	4/4	2603	54,0(range:46-70 years)
Crouthamel et al.(10)	%0,8	9/3	1415	55,0(range:37-68 years)
Ortalama	%0,78	22/22	7325	54,07

Bizim çalışmamızda saptanan GİST olgularının incelenmesinde tümör boyutu 4 mm ile 15 mm arasında değişmektedir. Literatürdeki çalışmalarda da benzer bulgular aktarılmıştır. Bu çalışmalarda neredeyse tüm olgularda lezyonların mide ön duvarında olduğu bildirilse de nadir olarak mide posterior duvarda saptanan GİST de mevcuttur (16,19). Bizim çalışmamızda da bir hastada lezyon büyük kurvatura 1 cm mesafede ve midenin posteriorunda bulunmaktaydı. Bu durum operasyon sırasında mide posteriorunda kalan lezyonların atlanmaması ve negatif cerrahi sınır ile çıkarılması konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Bildirilen çalışmalar ve olgu sunumlarında lezyonların en sık fundusta ve neredeyse tamamının mide üst yarısında bulunduğu gösterilmiştir (11,16-18).

LSG sonrası tespit edilen tümörlerin çapının 2 cm 'den küçük olması ve düşük mitotik aktiviteye sahip olmaları bu lezyonları düşük riskli kılmaktadır (13). Her ne kadar temiz cerrahi sınırlarla rezeksiyon yapılmış olsa da GİST tespit edilen olguların medikal onkolojiye yönlendirilmesi gerektiği kanatındayız.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması ve preoperatif detaylı GİST taramasının yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir.

Sonuç olarak LSG yapılan morbid obez hastalarda rastlantısal GİST oranının toplumdan yüksek olması özellikle görüntüleme yöntemlerinin saptayamadığı boyuttaki lezyonlar

nedeniyle doğal karşılanabilir. Özellikle 40 yaş üzeri hasta grubunda GİST oranı çok daha yüksek gözlenmektedir. Bu nedenle 40 yaş üzeri hasta grubunda preoperatif radyolojik tetkiklerin daha dikkatli yapılması ve incelenmesi önem arz etmektedir. Bariatrik cerrahların temiz cerrahi sınırla lezyonları çıkarması ve lezyonun parçalanmadan eksizyonu önemlidir.

Etik onam: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı (tarih:11/12/2023, karar no:HRÜ/23.23.25)

Yazar Katkıları:

Konsept: H.E.

Literatür Tarama: M.S.B., H.E., V.K.

Tasarım: F.T., M.E.G.

Veri toplama: V.K.

Analiz ve yorum: H.E., M.E.G., F.T., M.S.B.

Makale yazımı: V.K., M.S.B.

Eleştirel incelenmesi: H.E., F.T., M.S.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Erdem H, Gencturk M, Emir S, Sisik A, Sozen S. Incidental detection of gastrointestinal stromal tumors during laparoscopic sleeve gastrectomy. What to do? Ann Ital Chir.

- 2022;93:536-43.
2. Dowgiatto-Gornowicz N, Sztaba K, Lech P, Botulińska A, Michalik M. The Incidence of Gastrointestinal Stromal Tumors in Obese Patients-A Large Single Center Experience. *Medicina (Kaunas)*. 2021;14;57(11):1242.
 3. Ünver B, Yılmaz S, Taş S. Diz osteoartritli hastalarda klinik semptomlar, yaş, cinsiyet, vücut kitlesi ve radyolojik şiddet arasındaki ilişkinin araştırılması. *Turk J Physiother Rehabil* 2015;26:9.
 4. Sevinçer Güzin M. "Türkiye'de obezite cerrahisinin psikiyatrik yönetimi: fikir birliği ve kılavuz ihtiyacı/Türkiye'de obezite cerrahisinde psikiyatrik değerlendirme: Uzlaşma ve kılavuz gereksinmesi." *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2016;17:2-15.
 5. Juodeikis Z, Brimas G. "Tüp mide ameliyatı sonrası uzun vadeli sonuçlar: sistematik bir inceleme", *Obezite ve İlgili Hastalıklar Cerrahisi* 2017;13:693-9.
 6. Lazzati A, Guy-Lachuer R, Delaunay V et al. Bariatric surgery trends in France: 2005-2011. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10(2):328-34.
 7. AlAli MN, Bamehriz F, Arishi H, Aldeghaither MK, Alabdullatif F, Alnaeem KA, et al. Trends in bariatric surgery and incidentalomas at a single institution in Saudi Arabia: a retrospective study and literature review. *Ann Saudi Med*. 2020;40(5):389-95.
 8. Viscido G, Signorini F, Navarro L, Campazzo M, Saleg P, Gorodner V, et al. Incidental Finding of Gastrointestinal Stromal Tumors during Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Obese Patients. *Obes Surg*. 2017;27(8):2022-5.
 9. Sawalmeh H, Makhdoom M, Khammas A. Incidental finding of Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) during Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A case report and literature review. *Pulsus J Surg Res*. 2019;3(1):87-9.
 10. Crouthamel MR, Kaufman JA, Billing JP, Billing PS, Landerholm RW. Incidental gastric mesenchymal tumors identified during laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(5):1025-8.
 11. Hashimoto K, Sakaguchi Y, Nambara S, Kudou K, Kusumoto E, Yoshinaga K et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy performed in a morbidly obese patient with gastrointestinal stromal tumor: a case report and literature review. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):208.
 12. Kasapoğlu B, Türkay C. Gastrointestinal Stromal Tümörler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 2008;12(2):106-10.
 13. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C ve diğerleri. Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Tanısı: Konsensüs Yaklaşımı. *Uluslararası Cerrahi Patoloji Dergisi*. 2002;10(2):81-9.
 14. Chiappetta S, Theodoridou S, Stier C et al. Incidental finding of GIST during obesity surgery. *Obes Surg*. 2015;25(3):579-83.
 15. Machado I, Claramunt-Alonso R, Lavernia J, Romero I, Barrios M, Safont MJ et al. ETV6::NTRK3 Fusion-Positive Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Abundant Lymphoid Infiltration (TILs and Tertiary Lymphoid Structures): A Report on a New Case with Therapeutic Implications and a Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3707.
 16. Yuval JB, Khalaileh A, Abu-Gazala M et al. The True Incidence of Gastric GIST—a Study Based on Morbidly Obese Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2014;24(12):2134-7.
 17. Sanchez BR, Morton JM, Curet MJ et al. Incidental Finding of Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) during Laparoscopic Gastric Bypass. *Obes Surg* 2005;15: 1384-8.
 18. Hallak YO, Karajeh O, Rivas H et al. Incidental Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Procedures: a Retrospective Study. *Obes Surg*. 2022;32:3-7.
 19. Ferig M, Alarcon Velasco S, Van Doren L, Saif MW. Gastrointestinal Stromal Tumors Incidentalomas: A Case Series. *Cancer Med J*. 2020;3(1):35-8.

Analysis of Hepatitis B and C Seroprevalence and Anti-HBs Antibody Titers in Type 2 Diabetic Patients with and without Diabetic Foot Ulcers

Diyabetik Ayak Ülseri Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hepatit B ve C'nin Seroprevalansı ile Anti-HBs Antikor Titrelelerinin Analizi

Huseyin KARAASLAN¹ , Ceylan KESKIN² 

¹Harran University, School of Medicine, Department of Endocrinology, Sanliurfa, TÜRKİYE

²Harran University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Sanliurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Infection with parenterally transmitted viruses, such as hepatitis B and C viruses, is thought to be more common in patients with type 2 diabetes for several reasons. Diabetic foot ulcers are a serious complication of diabetes that can lead to more frequent hospital admissions, longer hospital stays and the need for more invasive procedures. Given their complicated conditions, we hypothesized that the prevalence of hepatitis B and C infections might be higher in patients with diabetic foot ulcers.

Materials and Methods: A total of 440 patients with type 2 diabetes, 220 with diabetic foot ulcers (group 1) and 220 without (group 2), who were tested for hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-HBs and anti-hepatitis C antibodies (anti-HCV), were retrospectively included in the study. Anti-HBs titers <10 IU/mL were defined as lack of protective immunity, titers of 10-99 IU/mL were considered protective, and titers of ≥100 IU/mL were considered high immunity.

Results: HBsAg seropositivity was detected in 7 patients (3.2%), both in group 1 and group 2 (p=1.0). The presence of anti-HCV seropositivity was detected in 5 patients (2.3%) in group 1 and in 3 patients (1.4%) in group 2 (p=0.724). A titer of less than 10 mIU/mL of anti-HBs antibody was found in 118 (55.4%) patients in group 1 and in 112 (52.6%) patients in group 2 (p=0.609).

Conclusions: No significant differences were observed in HBsAg, anti-HCV, or relative anti-HBs seropositivity between type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcer. It was found that 54.0% of patients with type 2 diabetes had anti-HBs antibody titers below 10 mIU/mL.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, Hepatitis B, Hepatitis C, Anti-HBs

Öz

Amaç: Tip 2 diyabetli bireylerde, hepatit B ve C virüsleri gibi parenteral yolla bulaşan virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar daha yaygın görülebilmektedir. Diyabetik ayak ülserleri, artan sayıda hastaneye yatış ihtiyacı, invaziv prosedür gereksinimi ve uzayan yatış süreleri ile ilişkili olan diyabetin kronik ve ciddi bir komplikasyonudur. Komplike durumları göz önüne alındığında, diyabetik ayak ülserli bireylerde hepatit B ve C enfeksiyonlarının prevalansının daha yüksek olabileceğini varsayarak bu çalışmaya planladık.

Materyal ve Metod: HBV yüzey antijeni (HBsAg), anti-HBs ve anti-hepatit C antikor (anti-HCV) düzeyleri bakılmış olan 220'si diyabetik ayak ülseri olan (grup 1) ve olmayan 220 kişi (grup 2) olmak üzere toplam 440 tip 2 diyabet hastası, retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Anti-HBs titrelerinin <10 IU/mL olması bağışıklığın yokluğu, 10-99 IU/mL olması koruyucu bağışıklık ve ≥100 IU/mL titreler ise yüksek bağışıklığın varlığı olarak kabul edildi.

Bulgular: HBsAg seropozitifliği her iki grupta benzer bir şekilde 7'ser hastada (%3.2) tespit edildi (p=1.0). Grup 1'de 5 hastada (%2.3), grup 2'de ise 3 hastada (%1.4) anti-HCV seropozitifliği saptandı (p=0.724). Grup 1'de 118 (%55.4) hastada, grup 2'de ise 112 (%52.6) hastada anti-HBs antikor titrelerinin 10 mIU/mL'nin altında seyrettiği tespit edildi (p=0.609).

Sonuç: Diyabetik ayak ülseri olan ve olmayan tip 2 diyabet hastaları arasında HBsAg, anti-HCV veya göreceli anti-HBs antikor seropozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların önemli bir kısmında (%54.0) anti-HBs antikor titrelerinin düşük (10 mIU/mL'nin altında) olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, Hepatit B, Hepatit C, Anti-HBs

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Huseyin KARAASLAN
Harran University School of Medicine,
Department of Endocrinology
Osmanbey Campus, 63290,
Haliliye/Sanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: huseyinkaraaslan@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 04.04.2024

Accepted / Kabul tarihi: 11.07.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1464459

Introduction

Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the leading causes of chronic liver disease (CLD) and remains endemic in many countries despite widespread vaccination efforts. As with HBV, the hepatitis C virus (HCV) can also cause liver fibrosis, hepatocellular carcinoma (HCC), and liver-related deaths (1). In 2019, it is estimated that the global prevalence of chronic HBV infection was 4.1% and chronic HCV infection was 0.8% for all ages (2, 3). In a study conducted in Turkey in 2015, the incidence of HBV and HCV infections was reported as 4.0% and 1.0%, respectively (4). In more recent studies, the prevalence of HBV infection has been reported to be declining, with a detection rate of 2.5% in 2018 and 1.9% in 2020 (5,6). Infection with parenterally transmitted viruses, such as HBV and HCV, is believed to be more common in patients with type 2 diabetes (T2DM) for several reasons. These reasons include frequent hospitalizations and invasive procedures, regular blood tests, and the potential misuse of fingertip devices (7-14). Further, T2DM has adverse effects on HBV and HCV-related liver infections and is associated with an increased risk of hepatic fibrosis, cirrhosis, and HCC (15, 16). Diabetic foot ulcers (DFUs) usually occur as a serious complication of uncontrolled and prolonged diabetes. Patients with DFU have a higher mortality rate and require an increasing number of hospital visits, hospitalizations and invasive procedures (17). The increased prevalence of HBV and HCV infections and associated risk factors in DM patients has been well documented in many studies. Despite this, there are no data regarding the prevalence of HBV and HCV infections in patients with DFU. Given their complicated conditions, we hypothesized that the prevalence of HBV and HCV infection may be higher and anti-HBs antibody titres may be lower in patients with DFU. In addition, as there are very few studies on the seroprevalence of HBV and HCV as well as anti-HBs seropositivity in patients with DM worldwide, particularly in Turkey, we believe that our study will make a valuable contribution to the existing literature in this area.

Materials and Methods

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the clinical research ethics committee (date: 07.08.2023, number: HRÜ/23.14.22). Medical records of T2DM patients hospitalized in our endocrinology clinic from 2020 to 2022 were retrospectively reviewed. Since there were a limited number of patients with type 1 diabetes, they were excluded from the study. In addition, individuals with acute viral hepatitis, decompensated liver disease, malignancy, and those receiving immunosuppressive treatment were excluded from the study due to their potential impact on antibody responses.

Consequently, 440 patients (220 with DFU and 220 without DFU) whose HBV surface antigen (HBsAg), anti-HBs and hepatitis C antibody (anti-HCV) levels were tested as part of the viral serological examination were included in the study. Those with DFU were categorized as group 1, while those without DFU were categorized as group 2. Anti-HBs titers <10 IU/mL were defined as lack of protective immunity, titers of 10-99 IU/mL were considered protective, and titers of ≥ 100 IU/mL were considered high immunity (18). In our laboratory, the upper limit of anti-HBs titers was 1,000 IU/ml and patients with an anti-HBs titer >1,000 IU/ml were considered above the upper limit. Besides age and gender, glycated hemoglobin A1c (HbA1c), serum creatinine (sCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), sedimentation and C-reactive protein (CRP) levels were also recorded.

Statistical Analysis

The statistical analyses were conducted using SPSS (version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normality of continuous variables. According to the distribution of the data, the mean \pm standard deviation or median and interquartile range were calculated. Categorical data were represented by numbers and percentages. The continuous variables were analyzed using independent samples t-tests or Mann-Whitney U tests, based on their distribution. We compared categorical variables with the Chi-square test.

Results

The study analysed data from 440 patients with T2DM, of whom 233 (53%) were females and 207 (47%) were males. The percentage of male patients in group 1 (53.6%) was significantly higher than in group 2 (40.5%) ($p=0.006$). The mean age was 60.8 ± 9.2 years in group 1 and 59.1 ± 9.7 years in group 2 ($p=0.057$) (Table 1).

In the viral serological examination, HBsAg seropositivity was detected in seven patients (3.2%), both in group 1 and group 2. Despite anti-HCV seropositivity being detected in 5 patients (2.3%) in group 1 and in 3 patients (1.4%) in group 2, this difference was not statistically significant ($p=0.724$). Additionally, there was no significant difference in anti-HBs antibody titers between the two groups ($p=0.964$). A comparison of hepatitis B and C seroprevalence between groups is illustrated in Table 2.

A titer of less than 10 mIU/mL of anti-HBs antibody was found in 118 (55.4%) patients in group 1 and in 112 (52.6%) patients in group 2. There were no significant differences between the two groups in terms of relative anti-HBs seropositivity ($p=0.609$) (Table 3).

Table 1. Clinical characteristics of the study groups

Variables	Total (n=440)	Group 1 (n=220)	Group 2 (n=220)	p
Age (years)	59.9 \pm 9.5	60.8 \pm 9.2	59.1 \pm 9.7	.057 ^a
Gender (male), n(%)	207 (47.0)	118 (53.6)	89 (40.5)	.006 ^b

Data are expressed as the mean and standard deviation or the number (%) of patients.

A $p < 0.05$ was considered significant. Significant p values between group 1 and 2 are highlighted in bold. ^a Independent samples t-test. ^b Chi-square test.

Table 2. Comparison of hepatitis B and C seroprevalence between groups

Variables	Total	Group1	Group 2	p-value
HBsAg (+), n (%)	14 (3.2)	7 (3.2)	7 (3.2)	1.0 ^a
Anti-HBs (IU/mL)	7.2 (0.6-114)	7.7 (0.8-78)	6.2 (0.5-134)	0.964 ^b
Anti-HCV (+), n (%)	8 (1.8)	5 (2.3)	3 (1.4)	.724 ^a

Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBs, antibodies against HBsAg, anti-HCV, hepatitis C antibody

Data are expressed as the number (%) of patients or median (first and third quartile) values.

a: Chi-square test, b: Mann-Whitney U test

Table 3. Comparison of the relative levels of anti-HBs seropositivity between groups (for HBsAg-negative individuals)

Variables	Total (n=426)	Group1 (n=213)	Group 2 (n=213)	p
Anti-HBs (<10 IU/mL), n (%)	230 (54.0)	118 (55.4)	112 (52.6)	0.609 ^a
Anti-HBs (10-100 IU/mL), n (%)	85 (20.0)	44 (20.7)	41 (19.2)	
Anti-HBs (>100 IU/mL), n (%)	111 (26.0)	51 (23.9)	60 (28.2)	

Data are expressed as the number (%) of patients. A p<0.05 was considered significant.

a: Chi-square test

Discussion

This study revealed that the prevalence of HBsAg and anti-HCV seropositivity was higher in patients with T2DM compared to those in the general population screenings. It was also found that 230 (54.0%) patients with T2DM had anti-HBs antibody titers below 10 mIU/mL. No significant differences were observed in HBsAg, anti-HCV, or relative anti-HBs seropositivity between T2DM patients with and without DFU.

Vaccination is the most effective way to prevent HBV infection and its complications. It is documented that universal vaccination against HBV significantly reduces the prevalence of acute and chronic HBV infection as well as the incidence of HCC and hepatic events (19, 20). WHO recommends hepatitis B vaccination for all newborns, children up to 18 years of age, and adults at high risk of infection (21). In the United States, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends the hepatitis B vaccine for all newborns, children up to age 18, adults 19-59 years of age, and adults 60 and older who are at high-risk for infection (22). Post-vaccination immunity should be assessed using a method that allows the determination of the protective level of anti-HBs (≥ 10 mIU/mL). People with anti-HBs levels below 10 mIU/mL after receiving a full dose of HBV vaccine are recommended to re-vaccinate according to their risk status (23).

We found an overall HBsAg seropositivity of 3.2% (14/440) in the present study. A significant decrease in chronic HBV infection, particularly among children, has been observed since the introduction of the hepatitis B vaccine. It is estimated that there was a 31.3% decrease in prevalence across all ages between 1990 and 2019. Along with this significant decline over the years, there are also large regional differences in HBsAg seropositivity. The Western Pacific region had the highest prevalence of 7.1%, followed by the African region with 6.5%. The lowest prevalence of 1.1% was found in the Europe region (2). The prevalence of HBV in Turkey is higher than in European countries and is one of the countries with an intermediate prevalence of HBV (24). Following the introduction of a universal vaccination programme for

all children and high-risk groups in Turkey in 1998, a decline in prevalence has been observed (25). According to the TURHEP study conducted in 2015, HBsAg was found in 4% of 5,460 participants from both rural and urban areas, with a higher prevalence in eastern regions. In the Southeastern Anatolia Region, where our study was conducted, the HBsAg positivity rate was found to be 7.3%, notably higher than the results obtained in our study (4). This may be partly due to the general decline in HBsAg positivity rates observed over the years. In 2018, another study found that there was a 2.5% prevalence of HBsAg positivity in Turkey, based on 61,943 volunteers from 73 provinces (5). A further study published in 2020, in which 1,486 patients were screened, showed that the seropositivity rate for HBsAg was 1.9% (6). However, it's important to note that the prevalence studies mentioned above were carried out in the general adult population, not in specific patient groups. The rate of HBsAg seropositivity in our study (3.2%) was higher than that found in general population studies in recent years. It should be noted that there are very few studies evaluating HBsAg seropositivity in patients with DM in our country. A study published in 2008, compared the HBsAg seropositivity rates of 630 diabetics and 314 non-diabetics. The results showed that 5.1% of diabetics were seropositive, while only 3.8% of non-diabetics were seropositive (10). In another study published in 2017, it was found that 3.7% of diabetics and 0.8% of non-diabetics were seropositive for HBsAg (p<0.001) (11). These results are consistent with our findings and reveal a decrease in HBsAg seropositivity over the years in Turkey. Vaccination against HBV is recommended for all patients with DM who are under the age of 60. For diabetics over 60 years of age with an anti-HBs level below 10 mIU/mL, vaccination may also be recommended, depending on their physician's advice (23). Older adults have impaired vaccine responses, and this impairment is further demonstrated in older adults with DM, particularly those with comorbid kidney disease. Although patients with DM have an adequate humoral immune response to vaccination, an impaired cellular response may account for less robust antibody production

following hepatitis B vaccination (26). In a study comparing adults with and without T2DM, it was found that patients with T2DM had lower antibody response rates compared to healthy controls. Although a lower antibody response was associated with increasing age and BMI, advanced age was reported as the most clinically significant factor. For this reason, it is recommended to receive the hepatitis B vaccine as soon as possible after the diagnosis of DM (27). In our study, we found that 230 patients (54.0%) had anti-HBs antibody titers below 10 mIU/mL. However, we lacked information regarding our patients' vaccination history and did not assess anti-HBc IgG levels. As a result we were unable to determine whether this response in patients with protective anti-HBs levels (>10 mIU/mL) was triggered by the vaccine or a previous HBV infection. In a recent study conducted by Kaya et al., it was found that the rate of anti-HBs seropositivity in the general population was 54.2%. Moreover, the study revealed that this rate was approximately 70% among individuals under 30 years old, while it dropped to below 40% in those over 30 years old. It has also been observed that anti-HBs seropositivity begins to rise again after the age of 70, probably due to increased exposure to HBV (6). Another similar study published in 2016 found that the seropositivity of anti-HBs was 85.5% in the age group of 0-12, 25% in the age group of 20-50, and 41% in individuals over 50 years old. It was believed that the high anti-HBs seropositivity in the younger age group was a result of the national vaccination program initiated in Turkey in 1998. It was also thought that the higher seropositivity observed in the older age group was associated with increased exposure to HBV (28). According to data from the WHO in 2019, the estimated global prevalence of HCV infection in the general population is 0.8%. The mortality rate from hepatitis C has decreased since 2019 due to the availability of more effective antiviral treatment options. However, it is estimated that 78% of HCV infections remain undiagnosed. In this regard, screening programs have been recommended to eliminate the disease, particularly in high-risk individuals (3). In Turkey, the prevalence of HCV infection is generally estimated to be low, at about 1% (4). Evidence suggests that patients with DM are at a higher risk of HCV infection, which may be related to either the disease itself or frequent parenteral exposure (10-14). Despite this, only a limited number of studies have been conducted on the prevalence of HCV infection among DM patients in Turkey. In our study, we found that the prevalence of HCV infection in patients with DM was 1.8%. Although we observed a higher prevalence of HCV infection in patients with DFU compared to those without (2.3% versus 1.4%), this difference was not statistically significant. Our result is higher than the reported prevalence of HCV infection in the general Turkish population, which is 1% (4). According to three separate studies conducted in the Turkish population in 2008, 2015 and 2017, the prevalence of HCV infection in patients with DM was found to be 3.2%, 3.3% and 2.2%, respectively (10-12). The prevalence of HCV infection in our study (1.8%) was found to be lower than in previous studies.

The decline over the years can be explained by improved screening strategies, increased awareness of effective prevention methods, and the availability of more effective treatment options against HCV infection. However, this decrease may vary depending on the patient profiles included in the studies and regional differences.

Strengths and Limitations of the Study

Our study had some limitations. Firstly, the study is retrospective, conducted in a single center, and the number of patients included is relatively small. Secondly, since we were unable to examine the levels of anti-HBc antibodies, we could not determine whether the positivity in patients who tested positive for anti-HBs was a result of the vaccine or a previous infection. Our study stands out as one of the few studies conducted in Turkey to investigate the prevalence of HBV and HCV infection and anti-HBs levels in patients with T2DM. This study is also the first to compare viral serology between diabetic patients with and without DFU.

Conclusion

No significant differences were observed in HBsAg, anti-HCV, or relative anti-HBs seropositivity between T2DM patients with and without DFU. It was found that 54.0% of patients with T2DM had anti-HBs antibody titers below 10 mIU/mL. In addition, the rates of HBsAg and anti-HCV seropositivity in our study were higher than those reported in screenings of the general healthy population in Turkey in recent years.

Ethical Approval: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the clinical research ethics committee (Date: 07.08.2023, Number: HRÜ/23.14.22).

Author Contributions:

Concept: H.K., C.K.

Literature Review: H.K., C.K.

Design : H.K., C.K.

Data acquisition: C.K.

Analysis and interpretation: H.K.

Writing manuscript: H.K., C.K.

Critical revision of manuscript: H.K., C.K.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.





References

1. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Moriyama M, Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1358.
2. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):796-829.
3. Cui F, Blach S, Manzenigo Mingiedi C, Gonzalez MA, Sabry Alaama A, Mozalevskis A, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(4):332-342.

4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:1020–1026.
5. Tosun S, Balık İ, Tabak F, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, et al. Evaluation of risk factors associated with HBsAg and anti-HCV seropositivity: Results of a nationwide population-based epidemiological survey study in Turkey. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2018; 7: 34.
6. Kaya SY, Kaya A. Age Specific Hepatitis B Surface Antigen (Bag) and Anti-HBs Seroprevalence among Patients Admitted to a State Hospital. *Viral Hepat J.* 2020;26: 85-87.
7. Ndako JA, Nwankiti OO, Olorundare JO, Ojo SKS, Okolie CE, Olatinsu O, et al. Studies on the serological markers for hepatitis B virus infection among type 2 diabetic patients. *J Clin Lab Anal.* 2021;35:e23464.
8. Zhang X, Zhu X, Ji Y, Li H, Hou F, Xiao C, et al. Increased risk of hepatitis B virus infection amongst individuals with diabetes mellitus. *Biosci Rep.* 2019;39:BSR20181715.
9. Reilly ML, Schillie SF, Smith E, Poissant T, Vonderwahl CW, Gerard K, et al. Increased risk of acute hepatitis B among adults with diagnosed diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6:858-866.
10. Gulcan A, Gulcan E, Toker A, Bulut I, Akcan Y. Evaluation of risk factors and seroprevalence of hepatitis B and C in diabetic patients in Kutahya, Turkey. *J Investig Med.* 2008;56:858-863.
11. Gisi K, Cetinkaya A, Ozkaya M, Kantarceken B, Gisi G, Koroglu S. Hepatitis B and C seroprevalence in patients with diabetes mellitus and its relationship with microvascular complications. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(2):105-110.
12. Korkmaz H, Kesli R, Onder Pamuk B, Ipekci SH, Terzi Y, Kebapcilar L. Assessment of evidence for positive association and seroprevalence of hepatitis B and C in diabetic patients in a developing country. *J Investig Med.* 2015;63(2):251-257.
13. Jadoon NA, Shahzad MA, Yaqoob R, Hussain M, Ali N. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. *Virol J.* 2010;7:304.
14. Ba-Essa EM, Mobarak EI, Al-Daghri NM. Hepatitis C virus infection among patients with diabetes mellitus in Dammam, Saudi Arabia. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:313.
15. Saeed MJ, Olsen MA, Powderly WG, Presti RM. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Risk of Developing Decompensated Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:70–76.
16. Huang YW, Wang TC, Lin SC, Chang HY, Chen DS, Hu JT, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1695-1702.
17. Chen L, Sun S, Gao Y, Ran X. Global mortality of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:36-45.
18. Pondé RAA. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch Virol.* 2019;164:2645-2658.
19. Wong GL, Hui VW, Yip TC, Liang LY, Zhang X, Tse YK, et al. Universal HBV vaccination dramatically reduces the prevalence of HBV infection and incidence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56:869-877.
20. Miglietta A, Quinten C, Lopalco PL, Duffell E. Impact of hepatitis B vaccination on acute hepatitis B epidemiology in European Union/European Economic Area countries, 2006 to 2014. *Euro Surveill.* 2018;23:17-00278.
21. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:369-392.
22. Conners EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, Spradling PR, Hagan LM, Harris AM, et al. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations - United States, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023;72:1-25.
23. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Hepatitis B Vaccine with a Novel Adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:455-458.
24. Madihi S, Syed H, Lazar F, Ziad A, Benani A. A systematic review of the current hepatitis B viral infection and hepatocellular carcinoma situation in Mediterranean Countries. *Bio-Med Res Int.* 2020;2020:7027169.
25. Akarca US, Baykam N, Güner R, Günşar F, İdilman R, Kaymakoglu S, et al. Eliminating Viral Hepatitis in Turkey: Achievements and Challenges. *Viral Hepat J.* 2022;28:47-54.
26. Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune response of hepatitis B vaccine among persons with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care.* 2012;35:2690-2697.
27. Van Der Meeren O, Peterson JT, Dionne M, Beasley R, Ebeling PR, Ferguson M, et al. Prospective clinical trial of hepatitis B vaccination in adults with and without type-2 diabetes mellitus. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2197-2203.
28. Guclu E, Ogutlu A, Karabay O. A Study on the Age-Related Changes in Hepatitis B and C Virus Serology. *Eurasian J Med.* 2016;48:37-41.

Assessment of Comorbid Psychopathologies, Psychosocial Factors and Psychiatric Treatment Approach in Children and Adolescents with Sleep Bruxism

Uyku Bruksizimli Çocuk ve Ergenlerde Komorbid Psikopatolojilerin, Psikososyal Faktörlerin ve Psikiyatrik Tedavi Yaklaşımının Değerlendirilmesi

Elif ABANOZ¹ , Ozlem SIRELI¹ , Ilknur UCUZ² , Ayla UZUN CICEK¹ 

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, TÜRKİYE

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, İnönü University Faculty of Medicine, Malatya, TÜRKİYE

Abstract

Background: Previous studies have revealed a close relationship between a variety of psychopathologies and psychosocial factors, and bruxism. However, psychosocial factors and psychiatric difficulties in children and adolescents with bruxism have not been extensively studied. In the current study, we sought to examine the sociodemographic characteristics, psychosocial factors, and comorbid psychopathologies of children and adolescents with sleep bruxism.

Materials and Methods: The study included 67 children and adolescents between the ages of 4-17 who were diagnosed with sleep bruxism and followed up at two different Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinics between 2018 and 2024. Data on behavioral and emotional characteristics and comorbid psychiatric disorders of these patients, and treatment approaches to bruxism were retrospectively investigated.

Results: Our results indicated that 41.8% of the sample had at least one comorbid psychiatric disorder, and 10.4% had sub-threshold psychiatric symptoms. The most common comorbid psychiatric disorders were anxiety disorders, attention deficit hyperactivity disorder, nocturnal enuresis, and conduct disorders. In 41.8% of cases, bruxism was linked to psychosocial factors. Comorbid psychiatric disorders were significantly more prevalent in the school and adolescent age groups than in preschoolers. Similarly, the connection between bruxism and psychosocial factors became more evident with age. The frequency of a positive family history of bruxism was 44.8%. As treatment options for bruxism, the behavioral approach and pharmacotherapy were preferred in 88.1% of cases, and only the behavioral approach was applied to 11.9%. The most common drugs used in pharmacotherapy were hydroxyzine, tricyclic antidepressants, antipsychotics, atypical antidepressants, and melatonin. In terms of response to treatment, 83.6% of the sample responded (completely or partially), while 16.4% did not respond or were resistant to treatment.

Conclusions: This study yielded that psychiatric comorbidity is quite common in the pediatric population with sleep bruxism. The outcomes suggest that bruxism is not only a dental problem but is also associated with a variety of psychopathologies and psychosocial factors. Therefore, health professionals who may encounter bruxism should be aware of the relationship between bruxism and psychopathologies and psychosocial factors. It is recommended that children with bruxism be investigated carefully in a multidisciplinary and holistic approach from a bio-psycho-social perspective and screened for psychosocial and psychiatric difficulties.

Key Words: Sleep bruxism, Child and adolescent, Anxiety, Psychopathology, Treatment

Öz

Amaç: Önceki araştırmalar çeşitli psikopatolojiler ve psikososyal faktörler ile bruksizm arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bruksizimli çocuk ve ergenlerde psikososyal faktörler ve psikiyatrik zorluklar yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada uyku bruksizimli çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özelliklerini, psikososyal faktörlerini ve komorbid psikopatolojilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2018-2024 yılları arasında iki farklı Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğinde uyku bruksizmi tanısı konulan ve takip edilen 4-17 yaş arası 67 çocuk ve ergen dahil edildi. Bu hastaların davranışsal ve duygusal özellikleri, komorbid psikiyatrik bozuklukları ve bruksizme yönelik tedavi yaklaşımlarına ilişkin veriler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Sonuçlarımız örneklemin %41.8'inde en az bir psikiyatrik bozukluk ve %10,4'ünün eşik altı psikiyatrik belirtiler olduğunu gösterdi. En sık komorbid psikiyatrik bozukluklar anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nokturnal enürezisi ve davranım bozukluklarıydı. Olguların %41.8'inde bruksizm psikososyal faktörlerle bağlantılıydı. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar okul ve ergen yaş gruplarında okul öncesi çocuklara göre anlamlı derecede daha yaygındı. Benzer şekilde, bruksizm ile psikososyal faktörler arasındaki bağlantı yaş ilerledikçe daha da belirginleşti. Ailede pozitif bruksizm öyküsü %44.8 idi. Bruksizme tedavi seçeneği olarak, olguların %88.1'inde davranışsal yaklaşım ve farmakoterapi tercih edilirken, %11.9'una yalnızca davranışsal yaklaşım uygulandı. Farmakoterapide en sık kullanılan ilaçlar hidrokizin, trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, atipik antidepresanlar ve melatonindi. Tedaviye yanıt açısından örneklemin %83.6'sı (tam veya kısmi) yanıt verirken, %16.4'ü yanıt vermedi veya tedaviye dirençliydi.

Sonuç: Bu çalışma uyku bruksizimli pediatrik popülasyonda psikiyatrik komorbiditenin oldukça yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlar bruksizmin sadece dental bir problem olmadığını, aynı zamanda çeşitli psikopatolojiler ve psikososyal faktörlerle de ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bruksizmle karşılaşabilecek sağlık profesyonellerinin bruksizm ile psikopatolojiler ve psikososyal faktörler arasındaki ilişkinin farkında olması gerekmektedir. Bruksizimli çocukların biyo-psyko-sosyal perspektiften multidisipliner ve bütüncül bir yaklaşımla dikkatle incelenmesi ve psikososyal ve psikiyatrik zorluklar açısından taranması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uyku bruksizmi, Çocuk ve ergen, Anksiyete, Psikopatoloji, Tedavi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Elif ABANOZ

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, Yenisehir, Kayseri St, No:43, Zip Code: 58140. Sivas, TÜRKİYE

E-mail: elifabanoz_17@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 13.05.2024

Accepted / Kabul tarihi: 04.07.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1483139

Introduction

Excessive teeth grinding or jaw clenching is called bruxism, a parafunctional habit of the chewing muscles, and based on the circadian cycle, bruxism is classified into two groups: sleep (nocturnal) bruxism and awake (diurnal) bruxism (1,2). Sleep bruxism is more common and is known to be associated with both physical and/or emotional stress (1-3). The prevalence of bruxism in children ranges from 3.5% to 40.62% and its incidence decreases with age (3). The average age of onset in children is between 4 and 8 years old, with bruxism most prevalent between the ages of 5-7 (3-5). While some studies on bruxism do not report a gender difference, some studies show that girls are more prone to bruxism, and others indicate that boys are more likely to experience bruxism (3-5).

The etiology of sleep bruxism, which is considered a sleep-related movement disorder, is not fully known and it is suggested that it is a multifactorial disease including morphological, pathophysiological, and psychosocial factors (3,6,7). Bruxism has been linked to several causes, including genetic factors (the family history of bruxism), male gender, sleep disorders, gastroesophageal reflux, object biting, secondhand smoke exposure, headaches, peer relationship problems and peer pressure, and emotional stress and other mental health issues (6-8). Psychological and personality traits such as anxiety, stress, depression, disappointment, aggression, or emotional suppression are thought to be associated with bruxism (7-10). In a study of the relationship between social, emotional, and behavioral problems and bruxism in school-aged children, it was determined that social, emotional, and behavioral difficulties and peer relationship problems were all strongly associated with sleep bruxism (11). It has demonstrated that the most common emotional factor in children with bruxism is stress from constant restlessness and worry (6) and that those who experience significant amounts of stress are more prone than healthy people to develop bruxism (12). Similarly, other studies have emphasized that high stress and responsibility levels are the main causes of the occurrence of childhood sleep bruxism (13). Again, it has been determined that in comparison to controls, children with bruxism have a greater rate of psychiatric comorbidities and higher severity levels of anxiety and depression (14-16). Therefore, it is emphasized that children with bruxism should be evaluated for medical diseases such as sleep-related breathing problems and gastroesophageal reflux, as well as psychiatric conditions such as anxiety and depression, insomnia, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and irritability (6,8-16). Furthermore, a relationship between the psychiatric symptoms of parents and sleep bruxism in their children is also underlined (14,16). A recent study looking at the relationship between parents' psychiatric symptoms and their child's sleep bruxism revealed that the child's bruxism is related to the parents' psychiatric issues, particularly anxiety and stress (14).

In another study, the anxiety levels of children with sleep bruxism and their mothers were found to be high (16).

According to a review of the literature, most research is focused on adults, with very few examining psychiatric conditions related to bruxism in children in Turkey (5,14-18). However, bruxism is an important disorder that affects the quality of life, although its consequences are not life-threatening, and considering its high incidence in the child population, it is thought that it is crucial to identify bruxism and related factors. Thus, this study aimed to examine the sociodemographic characteristics, psychosocial factors, and accompanying psychopathologies of children and adolescents diagnosed with sleep bruxism and referred to the child and adolescent psychiatry clinic for psychosocial evaluation. The main hypothesis of our study is that sleep bruxism would be associated with some psychiatric symptoms and behavioral and emotional difficulties in children.

Materials and Methods

Participants

Sixty-seven children and adolescents between the ages of 4-17 who were referred to two different Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinics due to teeth grinding (bruxism) between 2018 and 2024 participated in this study. The study only included participants with idiopathic bruxism and sleep bruxism. Sleep bruxism was explored using diagnostic criteria developed by the American Academy of Sleep Medicine (19) and parents' reports. Before psychiatric admission, all participants had been examined by a dentist, general pediatrician, and otolaryngologist. Patients with iatrogenic bruxism or secondary bruxism (bruxism caused by neurological, psychiatric, sleep disorders, and medication-related conditions) were excluded from the study. Also, we did not include in the study those with intellectual disability, autism spectrum disorder, psychotic disorder, medication for any psychiatric condition, epilepsy, and a history of major head trauma. Data on sociodemographic characteristics of participants, psychiatric disorders, sleep-related movement disorders and parasomnias of children and their families, and treatment approaches to bruxism, and behavioral and emotional characteristics of children were retrospectively investigated. Initially, 75 patients were included in the study, but 8 patients were not included in the study because their data entry was incomplete. Comorbid psychiatric conditions were diagnosed by a standard psychiatric interview using The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition's (DSM-5) criteria (American Psychiatric Association 2013) (20). The approval for the study protocol was obtained from the local institutional Ethics Committee (Date/No: 2024/5687), and all procedures were conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki on biomedical research involving human patients and Good Clinical Practice procedures.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 26.0 software. The numerical and categorical data were given as mean \pm standard deviation (SD), number (n), median (min-max), and percentage (%) as appropriate. Descriptive statistics were used to summarize variables. The chi-square (χ^2) test for categorical variables was used to test group differences. For all analyses, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Sociodemographic characteristics of the sample

The study included 36 (53.7%) female participants and 31 (46.3%) male participants, with a mean age of 7.36 ± 2.96 years. Participants were divided into three age groups: preschool group (n=31, 46.3%), school-aged group (n=29, 44.3%), and adolescent group (n=7, 10.4%). The sociodemographic characteristics of the sample are displayed in Table 1.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the sample

Variables	Number (%) or mean \pm SD
Age (mean-years \pm SD)	7.36 \pm 2.96
Age groups	
Preschool group	31 (46.3)
School-age group	29 (44.3)
Adolescent group	7 (10.4)
Sex	
Male	31 (46.3)
Female	36 (53.7)
Level of education of the mother	
Primary education and lower	7 (10.4)
Upper primary education	60 (89.6)
Regular job of the mother	
Yes	28 (41.8)
No	39 (58.2)
Level of education of the father	
Primary education and lower	4 (6.0)
Upper primary education	63 (94.0)
Regular job of the father	
Yes	59 (88.1)
No	8 (11.9)
Family income level	
The minimum wage/less than minimum wage	26 (38.8)
Above the minimum wage	41 (61.2)
Family type	
Nuclear	51 (76.1)
Single-parent	10 (14.9)
Extended	6 (9.0)

*Descriptive statistics were used.

Psychiatric disorders, sleep-related movement disorders, and parasomnias in children and their family members

In our sample, 32 patients (47.8%) had no co-occurring psychiatric problems, 14 patients (20.9%) had one co-occurring psychiatric disorder, and 14 patients (20.9%) had two or

more co-occurring psychiatric disorders. Subthreshold psychiatric symptoms were seen in 7 (10.4%) patients, and all of them were subthreshold anxiety symptoms. Any anxiety disorder (n=13, 19.4%), ADHD (n=12, 17.9%), nocturnal enuresis (n=10, 14.9%), oppositional defiant disorder (ODD)/conduct disorder (CD) (n=8, 11.9%), post-traumatic stress disorder (n=2, 3.0%), and major depressive disorder (n=1, 1.5%), respectively were the most often occurring comorbid psychiatric conditions. Also, 2 patients (3.0%) experienced other sleep-related movement disorders (both were restless legs syndrome) and 13 patients (19.4%) suffered from parasomnias.

Ten mothers (14.9%) had psychiatric disorders (except for sleep disorders), 12 (17.9%) had any sleep-related movement disorders (including bruxism), 8 (11.9%) had bruxism, and 20 (29.9%) experienced any parasomnia. As for fathers, 8 (11.9%) had psychiatric disorders (except for sleep disorders), 25 (37.3%) had sleep-related movement disorders (including bruxism), 18 (26.9%) had bruxism, and 28 (41.8%) had any parasomnia. When all first-degree family members are taken into account, the frequency of sleep-related movement disorders (including bruxism) was 52.2% (n=35), the frequency of bruxism was 44.8% (n=30) and the frequency of parasomnia was 56.7% (n=38).

Data on psychiatric disorders, sleep-related movement disorders, and parasomnias in children and their family members are given in Table 2.

Clinical features of bruxism and treatment approaches to bruxism

The average age of onset of bruxism was 5.14 ± 1.56 years. Eighteen (26.9%) patients had substantial tooth wear or loss due to bruxism. Cases with tooth wear or loss were identified through interviews with patients and their families by an expert child and adolescent psychiatrist. The relationship between bruxism and psychosocial factors (such as stress, frustration, anxiety, social and family relationship problems or duty-related anxiety) was reported in 28 patients (41.8%). While the behavioral approach + pharmacotherapy was preferred as treatment in 59 (88.1%) patients, only the behavioral strategy was applied to 8 (11.9%). In the following order of frequency of usage, the agents utilized in psychopharmacotherapy: hydroxyzine (alone or as an adjunct to other medications) (n=27, %40.3), tricyclic antidepressants (TCAs) (n=19, %28.4), antipsychotics (in addition to other medications) (n=10, 14.9), atypical antidepressants (mirtazapine, only n=8, %11.9), melatonin (in addition to other medications) (n=6, %9.0). In terms of how well patients responded to treatment, 20 patients (29.9%) showed a complete response, 36 patients (53.7%) showed a partial response to treatment, and 11 patients (16.4%) were unresponsive/resistant to treatment. The results are shown in Table 3.

Table 2. Evaluation of children and their families in terms of psychiatric disorders, sleep-related movement disorders, and parasomnias

Variables	Number (%)
Current comorbid psychopathology in the children	
No	32 (47.8)
Subthreshold psychiatric symptoms*	7 (10.4)
Only one comorbid psychiatric disorder	14 (20.9)
At least two comorbid psychiatric disorders	14 (20.9)
Concomitant psychiatric disorder(s) in the children (alone or together)	
Any anxiety disorder	13 (19.4)
ADHD	12 (17.9)
Nocturnal Enuresis	10 (14.9)
CD/ODD	8 (11.9)
PTSD	2 (3.0)
MDD	1 (1.5)
The presence of other sleep-related movement disorders in the children**	2 (3.0)
The presence of parasomnia(s) in the children	13 (19.4)
The presence of psychiatric disorder in the mother (except for sleep disorders)	10 (14.9)
The presence of sleep-related movement disorders in the mother (including bruxism)	12 (17.9)
The presence of bruxism in the mother	8 (11.9)
The presence of parasomnia(s) in the mother	20 (29.9)
The presence of psychiatric disorder in the father (except for sleep disorders)	8 (11.9)
The presence of sleep-related movement disorders in the father (including bruxism)	25 (37.3)
The presence of bruxism in the father	18 (26.9)
The presence of parasomnia(s) in the father	28 (41.8)
The presence of sleep-related movement disorders in all family members (including bruxism)	35 (52.2)
The presence of bruxism in all family members	30 (44.8)
The presence of parasomnia(s) in all family members	38 (56.7)

Abbreviations: ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder; CD: Conduct disorder, MDD: Major depressive disorder; ODD: Oppositional defiant disorder; PTSD: Post-traumatic stress disorder. *All subthreshold psychiatric symptoms were symptoms of subthreshold anxiety. **The other sleep-related movement disorders in children were both restless legs syndrome. ***Descriptive statistics were used.

Table 3. Clinical features of bruxism

Variables	Number (%) or mean±SD
Age of first occurrence of bruxism (mean-years±SD)	5.14±1.56
The presence of substantial tooth wear or loss	18 (26.9)
An association between bruxism and psychosocial factors	28 (41.8)
Current treatment approach for bruxism	
Behavioral approach, only	8 (11.9)
Behavioral approach + Pharmacotherapy	59 (88.1)
Currently prescribed medications for bruxism	
Hydroxyzine (alone or as an adjunct to other medications)	27 (40.3)
Tricyclic antidepressants (TCAs)	19 (28.4)
Antipsychotics (in addition to other medications)	10 (14.9)
Atypical Antidepressants (Mirtazapine, only)	8 (11.9)
Melatonin (in addition to other medications)	6 (9.0)
Response to current treatment	
Complete response	20 (29.9)
Partial response	36 (53.7)
No response (resistance to treatment)	11 (16.4)

*Descriptive statistics were used.

Behavioral and emotional characteristics of children with bruxism

Also, the behavioral and emotional characteristics of patients with bruxism were evaluated based on parent reports, self-report, and clinical observation. Accordingly, among children with bruxism, 14 (20.9%) of children exhibited significant hyperactivity, 22 (32.8%) showed attention deficits, 14 (20.9%) exhibited irritability, 14 (20.9%) displayed aggression and quarrelsomeness, and 14 (20.9%) exhibited disobedience and defiance of rules.

Furthermore, among children with bruxism, marked restlessness was found at a frequency of 38.8% (n=26), sadness and unhappiness were at a frequency of 9% (n=6), worries,

anxiety, and fears were at a frequency of 28.4% (n=19), and somatic complaints were at a frequency of 11.9% (n=8). The behavioral and emotional characteristics of children with bruxism are presented in Table 4.

Comparison of clinical features of bruxism and comorbid conditions between age groups

When psychiatric disorder comorbidity frequencies were compared across age groups, children with bruxism had comorbid psychiatric conditions that increased with age. Patients in the adolescent-age and school-age groups had significantly higher psychiatric disorder comorbidity rates than those in the preschool-age group (p<0.001). Again, there was a significant increase in the frequency of a link

between bruxism and psychosocial factors with age ($p < 0.001$). Accordingly, while the relationship between bruxism and psychosocial factors was 100% in adolescents, it was 55.2% in school-age children and 16.1% in preschool-age children. However, there were no significant differ-

ences in the frequency of sleep-related movement disorders, bruxism, and parasomnia among first-degree family members according to age groups (all p -values > 0.05). The results are seen in Table 5.

Table 4. Behavioral and emotional characteristics of children with bruxism

Variables	Number (%) or mean \pm SD
Hyperactivity in the child	
Rarely	29 (43.3)
Sometimes	24 (35.8)
Usually	14 (20.9)
Inattention in the children	
Rarely	12 (17.9)
Sometimes	33 (49.3)
Usually	22 (32.8)
Irritability in the child	
Rarely	29 (43.3)
Sometimes	24 (35.8)
Usually	14 (20.9)
Aggression and quarrelsomeness in the child	
Rarely	49 (73.1)
Sometimes	4 (6.0)
Usually	14 (20.9)
Disobedience and defiance of rules in the child	
Rarely	37 (55.2)
Sometimes	16 (23.9)
Usually	14 (20.9)
Restlessness in the child	
Rarely	25 (37.3)
Sometimes	16 (23.9)
Usually	26 (38.8)
Sadness and unhappiness in the child	
Rarely	39 (58.2)
Sometimes	22 (32.8)
Usually	6 (9.0)
Worries, anxiety, and fears in the child	
Rarely	35 (52.2)
Sometimes	13 (19.4)
Usually	19 (28.4)
Somatic complaints in children	
Rarely	42 (62.7)
Sometimes	17 (25.4)
Usually	8 (11.9)

Descriptive statistics were used

Table 5. Comparison of clinical features of bruxism and comorbid conditions between age groups

	Preschool group (n=31)	School age (n=29)	Adolescent group (n=7)	p-value*
Current comorbid psychopathology in the child (n,%)				
Yes	5 (16.1)	18 (62.1)	5 (71.4)	
Subthreshold psychiatric symptoms	1 (3.3)	5 (17.2)	1 (14.3)	
No	25 (80.6)	6 (20.7)	1 (14.3)	<0.001
An association between bruxism and psychosocial factors (n,%)				
Yes	5 (16.1)	16 (55.2)	7 (100)	
No	26 (83.9)	13 (44.8)	0 (0)	<0.001
The presence of sleep-related movement disorders in all family members (including bruxism) (n,%)				
Yes	17 (54.8)	15 (51.7)	3 (42.9)	
No	14 (45.2)	14 (48.3)	4 (57.1)	0.846
The presence of bruxism in all family members				
Yes	13 (41.9)	14 (48.3)	3 (42.9)	
No	18 (58.1)	15 (51.7)	4 (57.1)	0.880
The presence of parasomnia(s) in all family members				
Yes	16 (51.6)	17 (58.6)	5 (71.4)	
No	15 (48.4)	12 (41.4)	2 (28.6)	0.610

Discussion

In this study, psychiatric conditions and psychosocial factors were investigated in children and adolescents with sleep bruxism who were referred to the child psychiatry clinic for psychosocial evaluation, and noteworthy findings were achieved.

Firstly, our results revealed that a sizable portion of sample had at least one comorbid psychiatric disorder, and a lesser percentage had subthreshold psychiatric symptoms (all were symptoms of subthreshold anxiety). The most common psychiatric disorders were any type of anxiety disorder, ADHD, nocturnal enuresis, and ODD/CD, respectively. Also, around 20% of these children had additional sleep disorders such as parasomnia and other sleep-related movement disorders. Consistent with our findings, previous studies have demonstrated that children with sleep bruxism frequently exhibit psychiatric symptoms and disorders, including anxiety, stress, sleep disorders, ADHD, enuresis, and conduct disorder (12-16). More specifically, it has been reported that bruxism and separation anxiety disorder in children are closely related (14). Another recent study found that children with bruxism also had higher scores for separation anxiety, social anxiety, and school fear in addition to their overall anxiety score (16). Since this study did not categorize anxiety disorders, we could not produce any data regarding which type of anxiety disorder would be more common in children with bruxism. Numerous previous studies have also documented a connection between bruxism and ADHD in children, and it was observed that the prevalence of sleep bruxism increased in children with ADHD compared to controls (21,22). Another study revealed a strong positive correlation between bruxism and ODD and ADHD (23). It has also been reported that children with conduct disorder are more likely to experience bruxism and sleep disturbances, and this condition is linked to stress (24). As for the relationship between nocturnal enuresis and sleep bruxism, it has been highlighted that nocturnal enuresis is more prevalent in children with sleep bruxism and that nocturnal enuresis, which can cause emotional stress and lack of self-confidence, is a factor that predicts sleep bruxism in children (25,26). In conclusion, the majority of studies suggest that children with bruxism experience more psychiatric symptoms and disorders, and that especially stress and anxiety trigger bruxism.

An important finding of this study was that the frequency of comorbid psychiatric disorders was significantly higher in the school and adolescent age groups than in the preschool-age group. Also, we determined that the link between bruxism and psychosocial factors becomes more evident with age. A reasonable explanation for the increase in the frequency of comorbid psychiatric disorders accompanying bruxism with age could be that children and adolescents experience physical and social change more rapidly as they age, and young people, particularly as they enter adolescence, face a variety of mental health issues. Among school-

age children and in particular adolescents, the most common problems and concerns in the psychological field are managing emotions, establishing relationships, strengthening social skills, and dealing with peer pressure (27). Therefore, given the tendency of bruxism to coexist with many psychiatric diseases such as anxiety disorder, ADHD, behavioral problems, and depression, we can conclude that an increase in the comorbidity of psychiatric disorders accompanying bruxism in school-age and in particular adolescents is an expected situation. Nevertheless, more studies are needed to examine the clinical features of bruxism and comorbid psychiatric disorders according to age.

This study also looked into the behavioral and emotional characteristics of children with bruxism. At least 20% of the sample reported psychiatric symptoms such as restlessness, attention deficit hyperactivity, worries, anxiety, and fears, irritability, aggression, quarrelsomeness, and rule-breaking. Existing research on this topic supports our findings that anxiety, stress, restlessness and worry, aggression, attention and behavioral problems, and oppositional behavior predict bruxism; that children's behaviors influence the development of bruxism; and that children with aggressive, anxious, shy, and nervous personality traits are more likely to develop bruxism (6, 11-16, 21-24, 28-30). For example, in a study of the relationship between stress, personality traits, and sleep bruxism in children, it was discovered that children with high stress levels and a sense of responsibility are twice as likely to develop sleep bruxism (13). Also, in a study of the relationship between social, emotional, and behavioral problems and bruxism in school-aged children, it was determined that social, emotional, and behavioral difficulties, emotional symptoms, and peer relationship problems were all significantly associated with sleep bruxism (11). However, it has been demonstrated that sleep bruxism has no relationship with psychosocial factors in children under the age of five, but only with psychological factors in children over the age of six (28). In our study, the relationship between bruxism and psychosocial factors (such as stress, frustration, anxiety, social and family relationship problems or duty-related anxiety) was reported in 41.8% of the cases, and as in previous studies, the relationship between bruxism and psychosocial factors became significantly more pronounced with age. As a result, when the existing literature and our findings are combined, we can conclude that restlessness, worry, anxiety, stress, and psychosocial factors play a role in the development of sleep bruxism in children.

In addition, it is well known that children with sleep bruxism while sleeping frequently experience sleep disorders, and parasomnias and restless legs syndrome are particularly common (25,29,31-33). In this study, it was discovered that parasomnias and other sleep-related movement disorders were co-occurring in 19.4% and 3% of the sample, respectively, and other sleep-related movement disorders consisted only of restless legs syndrome. Similar to our finding,

in their research of 500 children with sleep bruxism between the ages of 6-12, Us et al. found that a sizable percentage of children with bruxism also had parasomnias (32). While our results seem in line with previous research, more long-term investigations into the connection between bruxism and other sleep problems are obviously required to better understand our findings.

In this study, the frequency of a positive family history of bruxism was 44.8%. Additionally, the frequency of a positive family history of sleep-related movement disorders was 52.2% and the frequency of a positive family history of parasomnia was 56.7%. Previous studies have revealed that the frequency of teeth clenching or grinding habits in any family member of children with bruxism is higher than in children without bruxism, and the presence of sleep bruxism in other members of the family is the most important genetic risk factor for bruxism (14,32,33). Researchers have claimed that the presence of bruxism in parents and the parent's psychiatric symptoms may be potentially related factors to the emergence of sleep bruxism in their children (14). A recent study reported that 47.8% of family members of children with sleep bruxism had a history of bruxism, compared to 16.7% in the control group (32). Another study documented that 71% of parents of children with sleep bruxism suffer from the condition themselves (33). The different results associated with the presence of a positive history of sleep bruxism in family members of children with bruxism could be attributed to heterogeneity in study settings and methodological differences.

Furthermore, numerous studies have demonstrated that parents' anxiety, depression levels, and psychiatric symptom profiles affect the occurrence of sleep bruxism in their children (14,16,34). The majority of studies investigating the relationship between parental psychopathology and bruxism in children discovered a link between depression, anxiety symptoms, and stressful events in parents and bruxism in children (14,16,34). Our study yielded that 14.9% of mothers and 11.9% of fathers had a psychiatric disorder. However, because we did not categorize the psychopathologies in the parents, we were unable to draw any conclusions about which types of psychiatric conditions are more common in the parents of children with bruxism. Existing evidence and our findings suggest that in clinical approaches and therapy practices for children with bruxism, the psychopathology of the parents of these children should also be considered.

Regarding the sociodemographic characteristics of children with bruxism in this study, it was observed that the majority of bruxism patients were preschoolers and the average age was 7.36 ± 2.96 years, with a mean age of onset of 5.14 ± 1.56 years. Consistent with our findings, previous studies have shown that bruxism emerges most frequently in children aged 4 to 8, is most frequently seen between the ages of 5-7 and its incidence decreases with advancing age (3-5). Again, in this study, although the difference was not very

evident, the female gender was more prevalent in our sample, and the majority of parents had relatively high education levels and family income levels. On the other hand, previous studies have produced findings that male gender, low parental education level, and low family income are risk factors for bruxism (8,32). Conflicting results may be due to factors related to the methodology of the studies, such as the source of cases, sample size, criteria used for bruxism, highly variable exclusionary criteria, and age group included, and factors that influence the actual risk of bruxism, such as gender or sociodemographic status.

Finally, as a treatment approach for bruxism, this study found that both the behavioral approach and pharmacotherapy were preferred in 88.1% of cases, and only the behavioral approach was applied in 11.9%. The most common drugs used in pharmacotherapy were hydroxyzine, tricyclic antidepressants, antipsychotics, atypical antidepressants, and melatonin. In terms of response to treatment, 83.6% of the sample responded (completely or partially), while 16.4% did not respond or were resistant to treatment. Since bruxism has a multifactorial etiology and is associated with a wide range of psychosocial and medical variables, different treatment options are available, and treatment practices differ depending on detectable etiological factors and accompanying medical and psychological conditions. The treatment includes drugs such as hydroxyzine and trazodone, medicinal extracts of *Melissa officinalis*-L, occlusal appliances, orthodontic treatments, psychiatric approaches, and physical therapy (6,17,35-37). In psychiatric approaches, personalized cognitive and behavioral therapies and drug treatments are applied to improve sleep hygiene and quality, manage stress, anxiety, and other psychiatric symptoms, change unwanted habits, and raise awareness (6,17,35-37). Several studies have indicated that the use of drugs in various groups is increasing in the pharmacological treatment of bruxism, and among psychiatric and other medical drugs, hydroxyzine, tricyclic antidepressants, other antidepressants, benzodiazepines, anticonvulsants, beta-blockers, and dopamine agents are commonly used and effective (6,17,35-37). However, it is underlined that evidence-based data on the treatment of bruxism in children is quite sparse and that appropriately designed drug studies with large sample sizes are required (36).

This study is one of the few studies to look at the psychosocial characteristics and psychiatric comorbidities of childhood sleep bruxism. Using strict exclusion criteria, the clinical characteristics, familial characteristics, and treatment approaches of preschool, school-age, and adolescent sleep bruxism cases were also thoroughly examined in the study, and notable results that expanded the literature data were obtained. Despite the significant findings, this study also has some limitations. Our study's limitations include a small sample size, wide age range (4-17 years), no control group, clinic-recruited sample, no scale to assess children's behavioral and emotional characteristics, and a retrospective design. These weaknesses make it difficult to generalize our

findings. Therefore, future prospective studies with large samples and a control group will be extremely valuable in the future.

Conclusion

In conclusion, this study provides comprehensive information about the clinical features of bruxism and treatment approaches for bruxism, the behavioral and emotional characteristics and psychopathologies of children with bruxism, and the psychosocial and familial factors in bruxism. The findings of the present study add evidence to the existing literature by revealing that psychosocial and emotional factors and psychopathology, including sleep disorders, are quite common in children and adolescents with sleep bruxism, and support the argument that behavioral and emotional problems may be risk factors for bruxism in childhood. Our finding that there is a very high rate of positive family history of sleep-related movement disorders (including bruxism) also strengthens the results of studies emphasizing the genetic aspect of bruxism. These outcomes suggest that bruxism is not only a dental problem but is also associated with a variety of psychopathologies and psychosocial factors. Therefore, dentists, pediatricians, family physicians, child psychiatrists, and other health professionals who may encounter bruxism should be aware of the link between bruxism and psychopathologies and psychosocial factors. This awareness would help in the early detection and intervention of mental health issues that may accompany and thus improve the quality of life and potentially prevent or attenuate long-term damage. From this point of view, it is recommended that children with bruxism be investigated carefully in a multidisciplinary and holistic approach from a bio-psycho-social perspective and screened for psychosocial and psychiatric difficulties.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the adolescents and their families who participated in this study.

Ethical Approval: This study was approved by the local Ethics Committee of the Medical Faculty of İnönü University (2024/5687)

Author Contributions:

Concept: E.A., Ö.Ş., İ.U., A.U.Ç.

Literature Review: E.A., Ö.Ş.

Design : İ.U., A.U.Ç.

Data acquisition: E.A., Ö.Ş., İ.U., A.U.Ç.

Analysis and interpretation: İ.U., A.U.Ç.

Writing manuscript: E.A., Ö.Ş.

Critical revision of manuscript: : İ.U., A.U.Ç.

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

Financial Disclosure: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K, Lavigne GJ, et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil.* 2013;40(1):2-4. doi: 10.1111/joor.12011.
2. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil.* 2018;45(11):837-844. doi: 10.1111/joor.12663.
3. Manfredini D, Restrepo C, Diaz-Serrano K, Winocur E, Lobbezoo F. Prevalence of sleep bruxism in children: a systematic review of the literature. *J Oral Rehabil.* 2013;40(8):631-42. doi: 10.1111/joor.12069.
4. Friedman Rubin P, Erez A, Peretz B, Birenboim-Wilensky R, Winocur E. Prevalence of bruxism and temporomandibular disorders among orphans in southeast Uganda: A gender and age comparison. *Cranio.* 2018;36(4):243-249. doi: 10.1080/08869634.2017.1331784.
5. Yıldırım G, Özçelik C, Oğhan Türkoğlu M, Çelik Güven M. Evaluation of the Prevalence of Bruxism and Parents Awareness in Children Aged 4-7: A Cross-Sectional Clinical Study. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci.* 2022;28(4):825 - 831. doi: 10.5336/dentalsci.2022-88813.
6. Abaklı İnci M, Özer H, Koç M. The Childhood Bruxism: Literature Review. *Curr Res Dent Sci.* 2023;33(4):256-260. doi:10.5152/CRDS.2023.4795.
7. Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. *J Can Dent Assoc.* 2015;81:f2.
8. Guo H, Wang T, Niu X, Wang H, Yang W, Qiu J, et al. The risk factors related to bruxism in children: A systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol.* 2018;86:18-34. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.11.004.
9. Manfredini D, Lobbezoo F, Giancrustofaro RA, Restrepo C. Association between proxy-reported sleep bruxism and quality of life aspects in Colombian children of different social layers. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):1351-1358. doi: 10.1007/s00784-016-1901-5.
10. de Alencar NA, Leão CS, Leão ATT, Luiz RR, Fonseca-Gonçalves A, Maia LC. Sleep Bruxism and Anxiety Impacts in Quality of Life Related to Oral Health of Brazilian Children and their Families. *J Clin Pediatr Dent.* 2017;41(3):179-185. doi: 10.17796/1053-4628-41.3.179.
11. Brancher LC, Cademartori MG, Jansen K, da Silva RA, Bach S, Reyes A, et al. Social, emotional, and behavioral problems and parent-reported sleep bruxism in schoolchildren. *J Am Dent Assoc.* 2020;151(5):327-333. doi: 10.1016/j.adaj.2020.01.025
12. Chemelo VDS, Né YGS, Frazão DR, de Souza-Rodrigues RD, Fagundes NCF, Magno MB, et al. Is There Association Between Stress and Bruxism? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:590779. doi: 10.3389/fneur.2020.590779.
13. Serra-Negra JM, Paiva SM, Flores-Mendoza CE, Ramos-Jorge ML, Pordeus IA. Association among stress, personality traits, and sleep bruxism in children. *Pediatr Dent.* 2012;34(2):e30-4.
14. Korkmaz C, Bellaz İB, Kılıçarslan MA, Dikicier S, Karabulut B. Influence of psychiatric symptom profiles of parents on sleep bruxism intensity of their children. *Acta Odontol Scand.* 2024;82(1):33-39. doi: 10.1080/00016357.2023.2254374.
15. Türkoğlu S, Akça ÖF, Türkoğlu G, Akça M. Psychiatric disorders and symptoms in children and adolescents with sleep bruxism. *Sleep Breath.* 2014;18(3):649-54. doi: 10.1007/s11325-

- 013-0928-y.
16. Yazıcıoğlu İ, Ray PÇ. Evaluation of Anxiety Levels in Children and Their Mothers and Appearance of Sleep Bruxism in Turkish Children and Associated Risk Factors: A Cross-Sectional Study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2022;36(2):147-154. doi: 10.11607/ofph.3011.
 17. Geniş B, Hocaoğlu Ç. Comorbid Psychiatric Disorders and Treatment Options in Temporomandibular Disorders and Bruxism. *Current Approaches in Psychiatry*. 2020;12(2):205-231. doi:10.18863/pgy.570861.
 18. Yağcı İ, Taşdelen Y, Kıvrak Y. Childhood Trauma, Quality of Life, Sleep Quality, Anxiety and Depression Levels in People with Bruxism. *Arch Neuropsychiatry* 2020;57:131-135. doi: 10.29399/npa.23617.
 19. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
 20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association Publishing, 2013.
 21. Roy A, Ferraz Dos Santos B, Rompré P, Nishio C. Dental malocclusion among children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2020;158(5):694-699. doi: 10.1016/j.ajodo.2019.10.016.
 22. Alessandri-Bonetti A, Guglielmi F, Deledda G, Sangalli L, Brogna C, Gallenzi P. Malocclusions, Sleep Bruxism, and Obstructive Sleep Apnea Risk in Pediatric ADHD Patients: A Prospective Study. *J Atten Disord*. 2024;28(6):1017-1023. doi: 10.1177/10870547231226139.
 23. Ghanizadeh A. ADHD, bruxism and psychiatric disorders: does bruxism increase the chance of a comorbid psychiatric disorder in children with ADHD and their parents? *Sleep Breath*. 2008;12(4):375-80. doi: 10.1007/s11325-008-0183-9.
 24. Baad RK, Jagtap K. The study of role of stress in children with behavior disorders and orofacial lesions. *J Contemp Dent Pract*. 2012;13(4):559-61. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1186.
 25. Ozkan S, Durukan E, Iseri E, Gürocak S, Maral I, Ali Bumin M. Prevalence and risk factors of monosymptomatic nocturnal enuresis in Turkish children. *Indian J Urol*. 2010;26(2):200-5. doi: 10.4103/0970-1591.65387.
 26. Muthu K, Kannan S, Muthusamy S, Sidhu P. Sleep bruxism associated with nocturnal enuresis in a 6-year-old child. *Cranio*. 2015;33(1):38-41. doi: 10.1179/2151090314Y.0000000006.
 27. Çelikkalp Ü, Yalçın Irmak A. Risk Factors Related to Psychosocial Problems in Adolescents. *Sakarya Med J*. 2022;12(2):245-254. doi:10.31832/smj.1016192.
 28. De Luca Canto G, Singh V, Conti P, Dick BD, Gozal D, Major PW, et al. Association between sleep bruxism and psychosocial factors in children and adolescents: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(5):469-78. doi: 10.1177/0009922814555976.
 29. da Costa SV, de Souza BK, Cruvinel T, Oliveira TM, Lourenço Neto N, Machado MAAM. Factors associated with preschool children's sleep bruxism. *Cranio*. 2024;42(1):48-54. doi: 10.1080/08869634.2021.1903663.
 30. Ferreira-Bacci Ado V, Cardoso CL, Díaz-Serrano KV. Behavioral problems and emotional stress in children with bruxism. *Braz Dent J*. 2012;23(3):246-51. doi: 10.1590/s0103-64402012000300011.
 31. Bulanda S, Ilczuk-Ryputa D, Nitecka-Buchta A, Nowak Z, Baron S, Postek-Stefańska L. Sleep Bruxism in Children: Etiology, Diagnosis, and Treatment-A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9544. doi: 10.3390/ijerph18189544.
 32. Us MC, Us YO. Evaluation of the relationship between sleep bruxism and sleeping habits in school-aged children. *Cranio*. 2023;41(6):569-577. doi: 10.1080/08869634.2021.
 33. Serra-Negra JM, Ribeiro MB, Prado IM, Paiva SM, Pordeus IA. Association between possible sleep bruxism and sleep characteristics in children. *Cranio*. 2017;35(5):315-320. doi: 10.1080/08869634.2016.
 34. Goetttems ML, Poletto-Neto V, Shqair AQ, Pinheiro RT, Demarco FF. Influence of maternal psychological traits on sleep bruxism in children. *Int J Paediatr Dent*. 2017;27(6):469-475. doi: 10.1111/ipd.12285.
 35. Chisini LA, San Martin AS, Cademartori MG, Boscato N, Correa MB, Goetttems ML. Interventions to reduce bruxism in children and adolescents: a systematic scoping review and critical reflection. *Eur J Pediatr*. 2020;179(2):177-189. doi: 10.1007/s00431-019-03549-8.
 36. Ilerardo G, Mazur M, Luzzi V, Calcagnile F, Ottolenghi L, Polimeni A. Treatments of sleep bruxism in children: A systematic review and meta-analysis. *Cranio*. 2021;39(1):58-64. doi: 10.1080/08869634.2019.1581470.
 37. Rahmati M, Moayedi A, Zakery Shahvari S, Golmirzaei J, Zahirinea M, Abbasi B. The effect of hydroxyzine on treating bruxism of 2- to 14-year-old children admitted to the clinic of Bandar Abbas Children Hospital in 2013-2014. *J Med Life*. 2015;8(Spec Iss 4):241-244.

Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Mortality in the Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis

Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Sürekli Renal Replasman Tedavisinin Mortalite üzerine Etkisi: Retrospektif Analiz

Metin YILDIZ¹, Evren BÜYÜKFIRAT², Ahmet ATLAS², Mahmut Alp KARAHAN³, Nuray ALTAY²

¹Gaziantep City Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Gaziantep, TÜRKİYE

²Harran University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³University of Health Sciences, Şanlıurfa Mehmet Akif Inan Health Practice And Research Center, Department of Anesthesiology and Reanimation, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: In this study, we aimed to retrospectively evaluate the demographic data, clinical diagnoses, laboratory values and scoring systems that may be effective in predicting mortality in patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) in our intensive care unit.

Materials and Methods: The data of patients who underwent CRRT in our tertiary intensive care unit were retrospectively analyzed. Digital archive data of Intensive Care Units, patients' medical history, laboratory results and nurse observation forms were analyzed. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Glasgow Coma score (GCS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Crp/Albumin ratio were analyzed at four time points (during ICU admission, before CRRT, after CRRT and discharge) and their effects on mortality were compared.

Results: A total of 107 patients were included in our study between 2017 and 2022 and 101 of these cases resulted in mortality. The change in CRP/Albumin values and GCS scores after CRRT compared to before CRRT was not significant ($p>0.05$), but the decrease in APACHE II ($p<0.01$) and SOFA ($p<0.01$) scores were found to be significant in predicting mortality. No significant difference was found in terms of gender and body mass index measurements, use of inotropic agents, length of intensive care unit stay, length of hospital stay and comorbidities ($p>0.05$). However, age was found to be a risk factor for mortality ($p<0.01$).

Conclusion: Although CRRT is performed in intensive care unit patients for many underlying causes and can improve APACHE II and SOFA scores, no statistically significant relationship was found between CRP/Albumin ratio in predicting the effect of CRRT on mortality

Key Words: Continuous renal replacement therapy, Acute kidney injury, Intensive care, CRP/Albumin ratio

Öz

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitemizde sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) uygulanan hastaların demografik verilerini, klinik tanıları ve mortaliteyi öngörmeye etkili olabilecek laboratuvar değerlerini ve skorlama sistemlerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Üçüncü basamak yoğun bakım ünitemizde SRRT uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Yoğun Bakım Üniteleri'ne ait dijital arşiv verileri, hastaların doktor anamnezi, laboratuvar sonuçları ve hemşire gözlem formları incelendi. Hastalara dört zaman diliminde (yoğun bakım yatışında, SRRT öncesinde, SRRT sonrası ve taburculuk) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Glasgow Koma skoru (GKS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Crp/Albümin oranı incelenip, mortaliteye olan etkileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 2017-2022 yılları arasında toplam 107 hasta dahil edildi ve bu olguların 101'i mortalite ile sonuçlanmıştır. SRRT öncesine göre SRRT sonrası CRP/Albümin değerlerinde ve GKS skorlarında değişim anlamlı bulunmamış ($p>0,05$), ancak APACHE II ($p<0,01$), ve SOFA ($p<0,01$) skorlarındaki düşüşün ise mortaliteyi öngörmeye anlamlı bulunmuştur. Mortaliteye göre olguların cinsiyeti ve vücut kitle indeksi ölçümleri, inotropik ajan kullanımı, yoğun bakımda yatış süresi, hastanede kalış süresi ve ek hastalık açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak yaşın mortalite açısından risk faktörü olduğu saptandı ($p<0,01$).

Sonuç: SRRT yoğun bakım hastalarında birçok altta yatan sebep nedeniyle uygulanmakta, APACHE II ve SOFA skorlarını iyileştirebilmekle beraber; CRP/Albümin değerinin SRRT işleminin mortalite üzerindeki etkisini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Sürekli renal replasman tedavisi, Akut böbrek hasarı, Yoğun bakım, CRP/Albümin

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Metin YILDIZ

Gaziantep City Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: drmtnyldz@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 31.05.2024

Accepted / Kabul tarihi: 25.07.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1493571

This study was derived from the medical specialty thesis of Dr. Metin YILDIZ (YÖK thesis no: 838168)

Introduction

Renal failure is a common problem in patients in intensive care units. Renal replacement therapies (RRT) are needed for the treatment of this pathological condition characterized by decreased renal function. Inotropic agents are needed in the follow-up of patients diagnosed with acute or chronic renal failure because hypotension is common. Patients may not be able to undergo intermittent hemodialysis due to unstable hemodynamics. For this reason, continuous renal replacement therapies (CRRT), which allow long-term treatment even at very low blood flow rates, are more popularly used today (1).

C Reactive Protein (CRP) and albumin are important parameters for assessing mortality and morbidity in critically ill patients (2,3). The ratio of CRP to albumin has been used to predict the course of diseases such as sepsis or septic shock, especially in recent years, and it is thought to be related to mortality (4). Crp/Albumin ratio effectively indicates both malnutrition and inflammation and is a useful biochemical parameter in predicting prognosis in severely ill patients (5).

Due to the high cost of CRRT and the high mortality rate among patients with severe acute kidney injury, many studies have been conducted on mortality scoring systems and factors that may influence them to carefully identify patients who would benefit from CRRT (6,7).

In our study, we aimed to retrospectively evaluate the demographic data, clinical diagnoses, laboratory values and scoring systems that may be effective in predicting mortality in patients who underwent CRRT in our 3rd level intensive care unit between 2017 and 2022.

Materials and Methods

This study was planned retrospectively and the approval of Harran University Clinical Research Ethics Committee (decision dated 08.08.2022 and numbered 2022/15/05) was obtained before the study.

A total of 107 patients over the age of 18 who were hospitalized in the intensive care unit of the Department of Anesthesiology and Reanimation, Harran University Research and Application Hospital between 01.01.2017 and 31.12.2022 and underwent CRRT were included in the study.

CRRT initiation and termination decisions were determined according to the patient's clinical condition and acute kidney injury scoring systems (RIFLE and KDIGO).

Digital archive data, laboratory results and observation forms of the patients were analyzed. Demographic characteristics of the patients (gender, age, height and weight), comorbidities, reasons for intensive care unit hospitalization, use of inotropic agents, nutritional status, and mechanical ventilation needs were analyzed. Discharge and mortality status of the patients were evaluated. The total length of stay in the intensive care unit and hospital (days), the number and duration of CRRT sessions (hours), and the

amount of fluid used in the CRRT procedure (ml) were recorded.

APACHE II, GKS, SOFA, acute kidney injury scoring systems (RIFLE and KDIGO) and laboratory values were evaluated in 4 time periods (intensive care unit admission, pre-CRRT, post-CRRT and discharge). Crp/albumin ratio was calculated by dividing Crp by albumin.

Statistical analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) was used for statistical analysis of the data obtained. Quantitative variables were represented by mean, standard deviation, median, min and max values, and qualitative variables were represented by descriptive statistical methods such as frequency and percentage. Shapiro Wilks test and Box Plot graphs were used to evaluate the conformity of the data to normal distribution.

Student t-test was used for quantitative two-group evaluations with normal distribution and Mann Whitney-U test was used for those without normal distribution. Srise Chi-Square test, Fisher Exact test and Fisher's Freeman Halton test were used to compare qualitative data. In intragroup comparisons, Repeated Measures test was used for variables with normal distribution and Bonferroni test was used for post hoc comparisons; Friedman test was used for variables without normal distribution and Bonferoni Dunn test was used for post hoc comparisons. The results were evaluated at 95% confidence interval and significance was evaluated at $p < 0.05$ level.

Results

The study was conducted in Harran University Research and Application Hospital between 01.01.2017 and 31.12.2022 with a total of 107 patients, 43% (n=46) female and 57% (n=61) male.

The mean age of the included patients was 66.00 ± 16.00 years (min:19, max:93) (Table 1).

When the indications for intensive care unit hospitalization were analyzed; 28% (n=30) COVID-19 pneumonia, 23.4% (n=25) respiratory failure, 21.5% (n=23) cardiac arrest, 9.3% (n=10) cerebrovascular accident, 7.5% (n=8) general condition disorder, 1.9% (n=2) alcohol intoxication, 0.9% (n=1) acute renal failure, 0.9% (n=1) aortic aneurysm, 0.9% (n=1) encephalitis, 0.9% (n=1) food poisoning, 0.9% (n=1) ileus, 1.9% (n=2) heart failure, 0.9% (n=1) postoperative care after liver transplantation and 0.9% (n=1) myocardial infarction. Of the cases, 5.6% (n=6) were discharged and 94.4% (n=101) were exitus (Table 1).

Inotropic agents were not used in 17.8% (n=19), 43.9% (n=47) used norepinephrine, 5.6% (n=6) used dopamine and 32.7% (n=35) used norepinephrine and dopamine together, 97.2% (n=104) were followed up with mechanical ventilation and 2.8% (n=3) did not need mechanical ventilation (Table 2).

Table 1. Distribution of Descriptive Characteristics of Patients and Reasons for Intensive Care Unit Hospitalization

		n (%)	Mean ± SD Median (Min-Max)
Gender	Female	46 (43,0)	
	Male	61 (57,0)	
Age (years)			66,00 ± 16,00
Height (cm) (n=36)			69 (19 - 93)
			169,72 ± 7,851
Weight (kg) (n=36)			170 (160 - 190)
			77,31 ± 15,291
BMI (n=36)			76,50 (60 - 120)
			26,79 ± 4,82
Reason for intensive care admission			25,35 (20,76 - 41,52)
	AKI		1 (0,9)
	Alcohol intoxication		2 (1,9)
	Aortic aneurysm		1 (0,9)
	COVID-19		30 (28,0)
	Encephalitis		1 (0,9)
	General condition disorder		8 (7,5)
	Food poisoning		1 (0,9)
	Ileus		1 (0,9)
	Heart failure		2 (1,9)
	Liver transplant		1 (0,9)
	Cardiac arrest		23 (21,5)
	Myocardial infarction		1 (0,9)
	Cerebrovascular event		10 (9,3)
Respiratory failure		25 (23,4)	
Discharge status	Discharged		6 (5,6)
	Exitus		101 (94,4)

SD: standard deviation; min: minimum; max: maximum; BMI: body mass index; AKI: Acute kidney injury; cm: centimeter; kg: kilogram COVID-19: Coronavirus disease 19

Table 2. Characteristics of Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy

		n (%)	Mean±Sd
Use of inotropic agents (during CRRT)	No	19 (17,8)	
	Norepinephrine	47 (43,9)	
	Dopamine	6 (5,6)	
	Norepinephrine/dopamine	35 (32,7)	
Need for mechanical ventilation (during CRRT)	Yes	104 (97,2)	
	No	3 (2,8)	
Duration of intensive care unit stay (days)			27,00 ± 29,00
Length of hospital stay (days)			16 (2 - 176)
			30,00 ± 31,00
Number of CRRTs			18 (2 - 176)
			2,00 ± 2,00
CRRT duration (hours)			1 (1 - 14)
			46,00 ± 52,00
Nutrition (during CRRT)			32 (2 - 310)
	None	22 (20,6)	
	Enteral	73 (68,2)	
	Parenteral	8 (7,5)	
	Enteral and Parenteral	4 (3,7)	

CRRT: continuous renal replacement therapy; SD: standard deviation; min: minimum; max: maximum;

Table 3. Comparison of APACHE II, GCS, SOFA Scores and Crp/Albumin Values According to Intensive Care Unit Hospitalization, Before-Post CRRT and Discharge

	APACHE II Score	
	Mean±SD	Median (Min-Max)
¹ Intensive care hospitalization	22,00 ± 9,00	23 (2 - 39)
² Before CRRT	31,00 ± 6,00	32 (11 - 42)
³ After CRRT	29,00 ± 6,00	29 (9 - 44)
⁴ Discharged	30,00 ± 7,00	31 (0 - 44)
<i>P</i>	^a 0,001**	
Change Δ	Mean±SD	<i>P</i>
1-2	9,70 ± 8,94	^{aa} 0,001**
1-3	7,55 ± 9,47	^{aa} 0,001**
1-4	8,98 ± 9,92	^{aa} 0,001**
2-3	-2,15 ± 4,76	^{aa} 0,001**
2-4	-0,72 ± 5,40	^{aa} 1,000
3-4	1,43 ± 3,63	^{aa} 0,001**
	GCS	
	Mean±SD	Median (Min-Max)
¹ Intensive care hospitalization	9,00 ± 5,00	8 (3 - 15)
² Before CRRT	5,00 ± 3,00	3 (1 - 15)
³ After CRRT	5,00 ± 3,00	3 (3 - 15)
⁴ Discharged	4,00 ± 3,00	3 (3 - 15)
<i>P</i>	^b 0,001**	
Change Δ	Mean±SD	<i>P</i>
1-2	-4,20 ± 5,02	^{bb} 0,001**
1-3	-4,37 ± 5,21	^{bb} 0,001**
1-4	-5,32 ± 5,77	^{bb} 0,001**
2-3	-0,18 ± 1,87	^{bb} 0,634
2-4	-1,12 ± 2,96	^{bb} 0,001**
3-4	-0,94 ± 2,23	^{bb} 0,005**
	SOFA Score	
	Mean±SD	Median (Min-Max)
¹ Intensive care hospitalization	6,00 ± 3,00	6 (0 - 11)
² Before CRRT	10,30 ± 2,10	11 (3 - 14)
³ After CRRT	9,70 ± 2,30	10 (3 - 15)
⁴ Discharged	11,70 ± 2,70	12 (0 - 17)
<i>P</i>	^b 0,001**	
Change Δ	Mean±SD	<i>P</i>
1-2	4,62 ± 3,22	^{bb} 0,001**
1-3	4,09 ± 3,39	^{bb} 0,001**
1-4	6,01 ± 3,60	^{bb} 0,001**
2-3	-0,53 ± 1,61	^{bb} 0,001**
2-4	1,39 ± 1,85	^{bb} 0,001**
3-4	1,93 ± 1,07	^{bb} 0,001**
	Crp/Albumin	
	Mean±SD	Median (Min-Max)
¹ Intensive care hospitalization	2,76 ± 2,50	2,4 (0 - 8,5)
² Before CRRT	6,14 ± 4,44	5,2 (0,1 - 22,2)
³ After CRRT	5,59 ± 4,13	4,6 (0,1 - 20,2)
⁴ Discharged	7,86 ± 10,84	6,7 (0 - 107,9)
<i>P</i>	^b 0,001**	
Change Δ	Mean±SD	<i>P</i>
1-2	3,37 ± 4,91	^{bb} 0,001**
1-3	2,83 ± 4,68	^{bb} 0,001**
1-4	5,10 ± 10,92	^{bb} 0,001**
2-3	-0,54 ± 4,06	^{bb} 0,234
2-4	1,73 ± 10,71	^{bb} 0,354
3-4	2,27 ± 10,11	^{bb} 0,034*

a: Repeated Measures Test & *aa* Bonferroni Test & *b* Friedman Test & *bb* Dunn's test with Bonferroni correction ***p*<0.01 CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, GCS: Glasgow Coma score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, Mean: mean; SD: standard deviation; min: minimum; max: maximum

Table 4. Diagnostic Screening Tests and ROC Curve Results for Crp/Albumin (Intensive Care Hospitalization) by Mortality

Diagnostic Screening				ROC Curve			
Cut- off	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive	95% Confidence		
					Alan		
Crp/Albu min							
Crp/Albumin (Intensive Care Hospitalization)							
			< 0,41 (n=29)	> 0,41 (n=78)			<i>p</i>
Use of inotropes	No		4 (14,3)	15 (19,0)			<i>d</i> 0,775
	Yes		24 (82,8)	64 (81,0)			
Duration of intensive care unit stay (days)	Mean±Ss		37,00 ± 39,00	24,00 ± 24,00			<i>c</i> 0,171
	Median (Min-						
Length of hospital stay (days)	Mean±Ss		38,00 ± 39,00	27,00 ± 28,00			<i>c</i> 0,256
	Median (Min- Max)						
Additional disease	No		8 (28,6)	15 (19,0)			<i>g</i> 0,289
	There is		20 (71,4)	64 (81,0)			
Discharge Status	Discharged		4 (14,3)	2 (2,5)			<i>d</i> 0,039*
	Eks		24 (85,7)	77 (97,5)			

*c*Mann-Whitney-U Test *d* Fisher Exact Test **p*<0.05 ***p*<0.01

Table 5. Comparison of Age, Sex, and Body Mass Index by Mortality

		Mortality		<i>P</i>
		Discharged (n=6)	Exitus (n=101)	
Age (years)	Ort±Ss	43,00±13,00	67,00±15,00	<i>c</i> 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	45 (28-61)	70 (19-93)	
Gender	Kadın	2 (33,3)	44 (43,6)	<i>d</i> 0,698
	Erkek	4 (66,7)	57 (56,4)	
BMI	Ort±Ss	23,83±0,55	26,96±4,91	<i>c</i> 0,350
	Medyan (Min-Maks)	23,8 (23,4-24,2)	25,9 (20,8-41,5)	

*c*Mann-Whitney-U Test

*d*Fisher Exact Test ***p*<0,01 BMI: Body Mass Index

Table 6. Comparison of Variables by Mortality

		Mortality		<i>P</i>
		Discharged (n=6)	Exitus (n=101)	
Use of inotropes	No	3 (50,0)	16 (15,8)	<i>d</i> 0,068
	Yes	3 (50,0)	85 (84,2)	
Duration of intensive care stay (days)	Ort±Ss	23,00±12,00	27,00±30,00	<i>c</i> 0,735
	Medyan (Min-Maks)	27 (5-33)	15 (2-176)	
Length of hospital stay (days)	Ort±Ss	31,00±19,00	30,00±32,00	<i>c</i> 0,448
	Medyan (Min-Maks)	33 (8-58)	18 (2-176)	
Comorbidity	No	2 (33,3)	21 (20,8)	<i>d</i> 0,607
	Yes	4 (66,7)	80 (79,2)	

*c*Mann-Whitney-U Test

*d*Fisher Exact Test

The mean length of intensive care unit stay was 27.00 ± 29.00 days (min:2, max:176); the mean length of hospital stay was 30.00 ± 31.00 days (min:2, max:176); the mean number of CRRT sessions was 2.00 ± 2.00 (min:1, max:14); the mean amount of CRRT fluid used was 1675.00 ± 2708.00 ml; the mean duration of CRRT was 46.00 ± 52.00 hours (min:2; max: 310) hours.

The change in Crp/Albumin values and GCS scores after CRRT compared to before CRRT was not significant (*p*>0.05), but the decrease in APACHE II (*p*=0.001; *p*<0.01)

and SOFA (*p*=0.002; *p*<0.01) scores was significant (Table 3). No significant difference was found in terms of gender and body mass index measurements, use of inotropic agents, duration of intensive care unit stay (days), duration of hospitalization and comorbidities (*p*>0.05). When Crp/Albumin ratio was evaluated according to mortality, the change in Crp/Albumin values of the patients in the exitus group before (*p*=0.014; *p*<0.05) and after (*p*=0.003; *p*<0.01) CRRT was statistically significantly higher than the discharge group (*p*=0.014; *p*<0.05) (Figure-1).

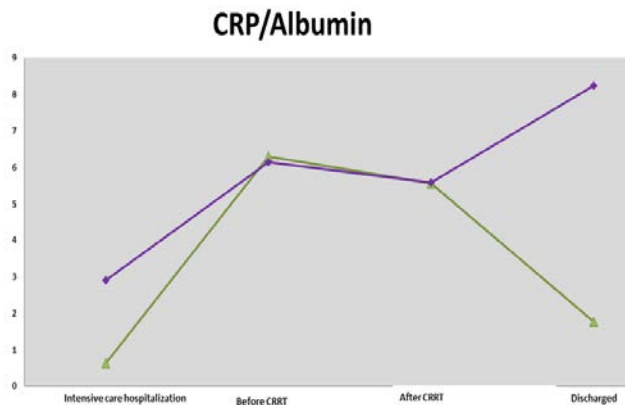


Figure 1. Distribution of Crp/Albumin values according to mortality (CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy)

In the ROC analysis of Crp/Albumin ratio (intensive care unit admission) according to mortality, 0.41 was accepted as the cut-off value (sensitivity 76.24%; specificity 83.33%; positive predictive value 98.70% and negative predictive value 17.20%). Patients with a Crp/Albumin ratio above 0.41 (95% CI: 1.106-37.227; AUC: 77.1%) had a 6.417-fold higher mortality risk (95% CI: 1,106-37,227) ($p=0.039$; $p<0.05$) (Table 4) (Figure 2), while there was no statistically significant difference ($p>0.05$) with age, gender, use of inotropic agents, duration of intensive care unit stay (days), duration of hospitalization and comorbidity status of the patients according to the value of 0.41 (Table 4).

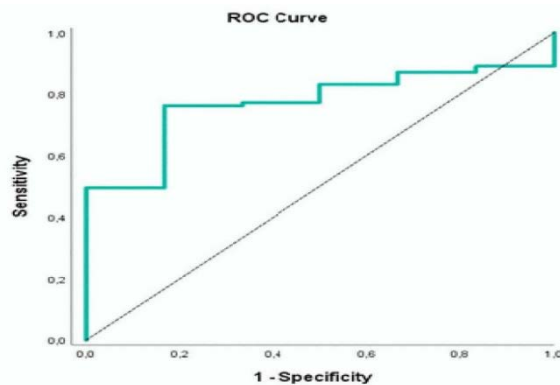


Figure 2. ROC curve for Crp/Albumin (Intensive Care Hospitalization) by Mortality

When the demographic variables of the patients were compared according to mortality; the age of the patients with exitus was found to be statistically significantly higher than those who were discharged ($p=0.001$; $p<0.01$), but there was no significant difference in terms of gender and body mass index ($p>0.05$) (Table 5).

According to mortality, inotrope use, length of intensive care unit stay, length of hospital stay, and comorbidity status were not statistically significant ($p>0.05$) (Table 6).

Discussion

In this study, we aimed to retrospectively evaluate patients

who underwent CRRT in our intensive care unit in terms of mortality. 101 of a total of 107 patients in our study resulted in mortality.

Several studies have investigated the impact of RRT on mortality in critically ill patients. It was found that CRRT was associated with shorter survival within 60 days and longer duration of mechanical ventilation and vasopressor support compared to intermittent hemodialysis (IHD). This association persisted after adjustment for confounders through propensity scores methods. The study also showed that the difference in outcome was mainly due to the poorer outcome of less severely ill patients allocated to CRRT compared to those allocated to IHD (4).

It is known that the frequency of acute kidney injury (AKI) in patients hospitalized in intensive care units is as high as 50%. In case of severe AKI, RRT is performed at rates ranging between 8-23.5% (8). Another study analyzed the survival of patients who required CRRT in a surgical intensive care unit. The study found that the overall mortality rate was 53.7%, and that the duration of CRRT did not independently correlate with mortality(9).

In 2015, Hoste et al. reported the prevalence of AKI in intensive care units as 57.3% in the AKI-EPI study on AKI in seriously ill patients. In the same study, they found that the need for RRT was around 23.5% (8).

Wang et al. investigated the efficacy of APACHE II and SOFA scoring to predict the prognosis of critically ill patients undergoing CRRT for AKI. They found that the mean APACHE II score was 27.53 ± 7.9 and the mean SOFA score was 12.51 ± 3.52 and that the SOFA score was positively correlated with mortality in these patients, but there was no significant correlation between APACHE II score and mortality (10). In a similar study, the mean APACHE II score at admission to the intensive care unit was 26.1 and the mean SOFA score was 11.58 in patients who underwent CRRT (11).

Gjyzari et al. reported that APACHE II score did not change significantly before and after CRRT in terms of mortality in patients undergoing CRRT (7).

In our study, the mean APACHE II score was 22.00 ± 9.00 during intensive care unit hospitalization and 31.00 ± 6.00 before CRRT; the mean SOFA score was 6.00 ± 3.00 during intensive care unit hospitalization and 10.30 ± 2.10 before CRRT. In our study, no relationship could be established between APACHE II score during intensive care unit hospitalization and mortality. However, the APACHE II scores of the patients in the exclusion group before CRRT, after CRRT and at discharge were statistically significantly higher than those of the discharged patients. In our study, the SOFA scores of the patients before intensive care unit hospitalization and CRRT did not differ statistically according to mortality. In our study, there was no statistical difference in Crp/Albumin values of patients before and after CRRT according to mortality. However, we found that mortality increased in patients with a Crp/Albumin ratio above 0.41 during intensive care unit admission.

Bellomo et al. found that 82.5% of all patients undergoing

CRRT received vasopressor support during treatment (12). In our study, when the use of inotropic agents in patients who underwent CRRT was analyzed, 17.8% (n=19) did not use inotropes, 43.9% (n=47) used norepinephrine, 5.6% (n=6) used dopamine and 32.7% (n=35) used both norepinephrine and dopamine together. Since vasopressin was not available in our hospital, only norepinephrine and dopamine were used.

When we examined the literature in terms of treatment duration, Claire et al. reported that serious patients who underwent CRRT had a mean treatment duration of 24 hours(13). In our study, the duration of treatment was 46.00 ± 52.00 hours.

Age is a parameter in the APACHE II system and is considered an important risk factor independent of disease severity (14). In our study, we found that the ages of the patients who were exitus were statistically significantly higher than those who were discharged.

Intensive care mortality is significantly increased in the presence of AKI, mortality can be up to 90% in cases where CRRT is needed (15). In this regard, mortality was evaluated in the ELAIN study evaluating severe patients who underwent CRRT with a diagnosis of AKI and mortality was found in 47.1% of 231 patients included in the study(16). In our study, the mortality rate in patients who underwent CRRT was 94.4%. The reasons for the high mortality rate in our study were the high APACHE II, GCS and SOFA scores at the time of intensive care unit admission, the fact that the majority of the patients received inotropic agents and mechanical ventilation support, the high number of comorbidities, and the fact that the study was conducted in a tertiary intensive care unit.

In a study conducted in Korea on patients hospitalized in intensive care between 2015 and 2017, it was found that high Crp/Albumin ratio was associated with increased mortality and morbidity in intensive care patients (17). Karagöz et al. found that high Crp/Albumin ratio values had 72% sensitivity and 70% specificity in predicting mortality in the intensive care unit population in their study in intensive care unit patients (18). In a study conducted in hypertensive COVID-19 patients, the Crp/Albumin ratio was found to be significantly higher in patients with exitus compared to survivors ($p < 0.001$)(19). In another similar study, it was reported that Crp/Albumin ratio could be used as an independent predictor of in-hospital mortality in the same patient group (20).

Our study has some limitations. First, the study was planned retrospectively. The mortality rate of 94.4% and the inability to perform subgroup analyses also limited the examination of mortality-related parameters. Complications related to CRRT were not evaluated in our study due to insufficient data.

Beyond the retrospective evaluation of patients receiving CRRT hospitalized in the intensive care unit, we aimed to provide a detailed perspective on CRRT application in the light of the information in the literature. We think that our

study may be a guide for different parameters in terms of mortality and morbidity in the application of CRRT in intensive care units.

In conclusion, CRRT is applied for many underlying reasons, and can improve APACHE II and SOFA scores in intensive care patients, although there is no statistically significant relationship in predicting the effect of CRP/Albumin ratio on mortality of CRRT procedure, also age is found as independent risk factor.

Ethical Approval: This study was planned retrospectively and the approval of Harran University Clinical Research Ethics Committee (decision dated 08.08.2022 and numbered 2022/15/05) was obtained before the study.

Author Contributions:

Concept: M.Y., E.B.

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

Design : M.Y., E.B.

Data acquisition: M.Y., E.B., M.A.K.

Analysis and interpretation: M.Y., A.A. N.A.

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

Critical revision of manuscript: E.B., N.A., M.A.K.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest related to this article.

Financial Disclosure: This article has not benefited from any financial resources.








References

1. Boyacı Dünder NB. Yoğun Bakımda Renal Replasman Tedavileri ve Uygulama İlkeleri. In: Altıntaş ND, Özyılmaz E, Feriçolak L, Editors. Temel Yoğun Bakım Kitabı. Ankara: Bayt; 2022; 85-90.
2. Braig D, Nero TL, Koch HG, Kaiser B, Wang X, Thiele JR, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nat Commun.* 2017;8:14188.
3. Devran O, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin OY, Balcı MK, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):47.
4. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109.
5. Oh TK, Song IA, Lee JH. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):14977.
6. Medina-Liabres KRP, Jeong JC, Oh HJ, An JN, Lee JP, Kim DK, et al. Mortality predictors in critically ill patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(3):401–10.
7. Gjyzari A, Muzi L, Morabito S. Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Renal Failure in Critically Ill Patients and Early Predictive Factors. *BANTAO J.* 2007;5(2):58–60.
8. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med [Internet].* 2015;41(8):1411–23.
9. Tatum JM, Barmparas G, Ko A, Dhillon N, Smith E, Margulies

- DR, et al. Analysis of Survival After Initiation of Continuous Renal Replacement Therapy in a Surgical Intensive Care Unit. *JAMA Surg.* 2017;152(10):938–43.
10. Wang H, Kang X, Shi Y, Bai ZH, Lv JH, Sun JL, et al. SOFA score is superior to APACHE-II score in predicting the prognosis of critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy. *Ren Fail.* 2020;42(1):638–45.
 11. Katayama S, Uchino S, Uji M, Ohnuma T, Namba Y, Kawarazaki H, et al. Factors predicting successful discontinuation of continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(4):453–7.
 12. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1627–38.
 13. Claure-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):467–75.
 14. Goldhill DR, Sumner A. Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med [Internet].* 1998;26(8):1337–45.
 15. Oruc A, Ersoy A, Hoyrazli A, Altinay T, Aktas N, Yildiz A, et al. Should Hemodialysis for Renal Replacement Treatment in Hospitalized Patients with Acute Kidney Injury be Intermittent or Continuous. *Turkish Nephrol Dial Transplant [Internet].* 2012;21(01):72–7.
 16. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 315(20):2190–9.
 17. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2018; 7(10):333.
 18. Karagoz I, Ozer B, Ital I, Turkoglu M, Disikirik A, Ozer S. C-reactive protein-to-serum albumin ratio as a marker of prognosis in adult intensive care population. *Bratisl Lek Listy.* 2023;124(4):277–9.
 19. Özdemir İH, Özlek B, Özen MB, Gündüz R, Çetin N, Özlek E, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in hypertensive COVID-19 patients. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(7):683–9.
 20. Saylik F, Akbulut T, Kaya S. Can C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predict In-Hospital Death Rate Due to COVID-19 in Patients With Hypertension? *Angiology.* 2021;72(10):947–52.

May Recovered COVID-19 Patients Have Impaired Myocardial Work?

İyileşen COVID-19 Hastalarında Miyokard Çalışması Bozulmuş Olabilir mi?

Mesut KARATAS¹ , Kenan TOPRAK² , Nursen KELES³ , Kemal Emrecan PARSOVA⁴ 
Mehmet Baran KARATAS³ , Erkan KAHRAMAN³ , Cevdet Ugur KOCOGULLARI⁵ 

¹University of Health Sciences, Kartal Kosuyolu Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, TÜRKİYE

²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, TÜRKİYE

³University of Health Sciences, Dr Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, TÜRKİYE

⁴Koc University Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, TÜRKİYE

⁵University of Health Sciences, Dr Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate whether there are sequelae in left ventricular (LV) systolic function by comparing LV function in fully recovered COVID-19 patients with pulmonary involvement and healthy controls without COVID-19 by conventional echocardiography and myocardial work.

Materials and Methods: 55 healthy volunteers and 61 patients hospitalized with COVID-19 with pulmonary involvement were included. Patients did not need non-invasive or invasive mechanical ventilation support during hospitalization. Patients were included in the study if they were asymptomatic for at least six months after recovery from COVID-19. Transthoracic echocardiography (TTE) was performed. Demographic and clinical characteristics and laboratory test results were collected. Clinical characteristics, blood tests, TTE, speckle-tracking echocardiography (STE) and myocardial work results were compared.

Results: No statistically significant differences were found in the longitudinal strain parameters of the LV among the study groups. The patient group exhibited notably reduced levels of global work index (GWI), global constructed work (GCW), and global work efficiency (GWE). The patient group exhibited a notably elevated global wasted work (GWW).

Conclusions: The group of fully recovered asymptomatic COVID-19 patients with pulmonary involvement showed significantly lower values for GWI, GCW, and GWE, while GWW showed a significantly higher value. Myocardial work parameters may be useful in determining myocardial sequelae.

Key Words: COVID-19, Myocardial Work, Longitudinal strain, Speckle-tracking echocardiography

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı tamamen iyileşmiş akciğer tutulumlu COVID-19 hastalarında sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunda sekel olup olmadığını, COVID-19 geçirmemiş sağlıklı kontrol grubundaki kişilerle geleneksel ekokardiyografi ve miyokard çalışması ile karşılaştırarak incelemektir.

Materyal ve Metod: 55 sağlıklı gönüllü ve akciğer tutulumlu COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışı yapılan 61 hasta dahil edildi. Hastaların hastanede yatışları sırasında non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaçları olmadı. Hastalar COVID-19'dan iyileştikten sonra en az altı ay süreyle semptomsuzlarsa çalışmaya dahil edildi. Transtoraksik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Demografik ve klinik özellikler ile laboratuvar test sonuçları toplandı. Klinik özellikler, kan testleri, TTE, STE ve miyokardiyal çalışma sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grupları arasında LV'nin strain parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubunda global çalışma indeksi (GWI), global yapılandırılmış çalışma (GCW) ve global çalışma verimliliği (GWE) düzeylerinde belirgin derecede azalma izlendi. (tüm p değerleri < 0.001) Hasta grubunda anlamlı derecede yüksek global boşa giden çalışma (GWW) düzeyi izlendi. (p=0.009)

Sonuç: Tamamen iyileşmiş, semptomsuz akciğer tutulumlu COVID-19 hastalarında GWI, GCW ve GWE anlamlı olarak düşük değerler gösterirken, GWW anlamlı olarak daha yüksek değerler gösterdi. Miyokardiyal çalışma parametreleri miyokardiyal sekelleri belirlemede yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Miyokardiyal iş, Uzunlamasına zorlanma, Benek izleme ekokardiyografi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Kenan TOPRAK

Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, TÜRKİYE

E-mail: kentoprak@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 02.05.2024

Accepted / Kabul tarihi: 01.07.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1474384

Introduction

The emergence of the coronavirus disease-2019 (COVID-19) on a global scale has led to a pandemic that has had a widespread impact on all nations, resulting in substantial rates of morbidity and mortality on a global scale (1). Today, variants emerging in different parts of the world are causing outbreaks and causing concerns about whether it will lead to a worldwide lockdown again (2). While previous research has demonstrated the existence of myocardial injury in patients with COVID-19 and its correlation with mortality (3, 4), there is a scarcity of data regarding the persistence of myocardial sequelae in patients recovered from COVID-19.

There are several cardiac presentations in COVID-19, such as acute myocardial infarction, myocarditis, acute heart failure, malignant arrhythmias, and pulmonary thromboembolism (5, 6). Approximately 8% of COVID-19 patients were found to have cardiac injury (7). The pathogenesis of myocardial injury is not fully understood, but theories include viral replication within cardiomyocytes (8), a direct role for the angiotensin converting enzyme 2 receptor (9), hypoxia due to pulmonary involvement (10), and a cytokine storm (10). Transthoracic echocardiography (TTE) is the primary method used to assess the systolic function of the left ventricle (LV). Despite its numerous limitations, such as interobserver variability and the inability to detect early abnormalities in left ventricular systolic function, left ventricular ejection fraction (LVEF) continues to be the predominant parameter utilized for evaluating systolic function (11, 12). Echocardiography is constantly advancing through the development of advancements in hardware and software systems. Two-dimensional (2D) speckle-tracking echocardiography (STE) has been developed to offer precise and consistent evaluation of myocardial function, with reduced angle and operator dependency. Due to its ability to detect subclinical impairment of cardiac function even when LVEF is in the normal range (13, 14), 2D STE has been widely used to investigate LV function in various diseases (15-18). However, it is limited by its load dependence. Increased afterload may decrease global longitudinal strain (GLS) and may cause inaccurate conclusions about LV systolic function (19). Another recent echocardiographic technique, myocardial work (MW), has appeared to provide a non-invasive measure of the LV pressure-strain relationship. Myocardial work assesses LV performance and incorporates afterload determination using blood pressure, providing a more load-independent measure compared to GLS (12, 20, 21).

In this study, it was investigated whether there are sequelae in LV systolic function by comparing LV function in fully recovered COVID-19 patients with pulmonary involvement and healthy controls without COVID-19 by conventional TTE and myocardial work.

Materials and Methods

It is a prospective observational cohort study of 55 healthy volunteers and 61 patients diagnosed with severe acute

respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) by reverse transcription-polymerase chain reaction from upper respiratory tract swabs. The participants had no history of chronic diseases. The control group was selected from volunteers who applied to the cardiology outpatient clinic for a check-up examination, had no complaints, had no known chronic disease and agreed to participate in the study. The patients had been hospitalized with COVID-19 with pulmonary involvement. Patients did not require non-invasive or invasive mechanical ventilation support. Patients had negative smear test results at the end of the isolation period. Patients were included in the study if they were asymptomatic for at least six months after recovery from COVID-19. After the patients were included in the study, transthoracic echocardiography (TTE) was performed, and demographic and clinical characteristics and laboratory test results were collected. Clinical characteristics, blood tests, TTE, STE and myocardial work results were compared. The ethics committee approved the study. All participants gave informed consent.

Echocardiography

TTE was done with a GE Vivid E95 echocardiography device (GE Healthcare; Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) with an M5S probe (frequency range: 1.5-4.6 MHz). A single lead rhythm was recorded during the examination. Non-invasive measurement of blood pressure using a cuff was used in the MW calculation. Conventional echocardiographic parameters were obtained according to the recent recommendations (22). LVEF calculation was performed using a modified biplane Simpson technique. LV systolic strain parameters were calculated using EchoPAC version 202. The semi-automated Autostrain 3P endocardial boundary tracking approach was used to calculate global longitudinal strain (GLS) from the apical 4-chamber, apical 2-chamber and apical long-axis views. If LV endocardial boundaries were insufficient for assessment, manual adjustments were made. A bull's eye plot was then generated to show the global MW index and global LV work efficiency for all seventeen segments and all MW component values. The application also displayed a pressure-strain loop characterized by a global work index (GWI) equivalent to the LV GWI. The screen shows all the MW values and bars illustrating the correlation between constructive and wasted work, both on a global and segmental scale. After completing the main steps, the variables GWI, global work efficiency (GWE), global wasted work (GWW), and global constructed work (GCW) were automatically calculated (Figure 1).

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 22 for Windows was utilized for data analysis. The nominal variables were expressed in numerical form and expressed as percentages. Continuous variables were represented using the mean and standard deviation (SD). The median and interquartile range were used to

represent variables that did not follow a normal distribution. The chi-squared test or Fisher's exact test was used to compare nominal variables. The Student's t-test was employed for continuous parametric variables. To compare continuous non-parametric variables, the Mann-Whitney U test was utilized. A p-value below 0.05 was considered to be a statistically significant result.

Results

The study enrolled 61 patients and 55 healthy volunteers. Table 1 displays the baseline characteristics and laboratory results of the study group. The study groups exhibited similar baseline characteristics and laboratory results.

Table 2 presents the echocardiographic findings of the study cohorts. The patient group exhibited a significantly larger left ventricular end-systolic diameter (LVESD) (30.52 ± 2.57 vs 27.40 ± 3.00, p<0.001). The other 2D TTE parameters were comparable between the study groups. There were no significant differences observed in the longitudinal strain parameters of the study groups. The patient group exhibited significantly lower levels of GWI (1584 (1481-2017) vs 2406 (2270-2540), p<0.001), GCW (2305 (1889-2526) vs 2719 (2604-2885), p=0.009), and GWE (88 (85-92) vs 93 (91-94) respectively, p<0.001). The patient group exhibited a significantly higher GWW (223 (215-353) vs 213 (203-226), p<0.001).

Table 1. Clinical characteristics of the patients, and laboratory data

	Patient group (n=61)	Control group (n=55)	p value
Patient characteristics			
Age (years)	41.6 ± 10.3	42.0 ± 9.9	0.809
Gender			0.318
Male (n, %)	39 (72.2%)	34 (61.8%)	
Female (n, %)	15 (27.8%)	21 (38.2%)	
BMI (kg/m ²)	25.92 ± 2.72	26.1 ± 4.34	0.444
Systolic blood pressure (mmHg)	116.5 ± 13.3	119.5 ± 10.6	0.198
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.0 ± 7.2	76.8 ± 7.4	0.340
Laboratory Data			
Hemoglobin, g/dL	14.3 ± 1.2	13.7 ± 1.4	0.068
White blood cell count (10 ³ /μl)	7.1 ± 1.5	7.5 ± 3.3	0.423
Serum creatinine (mg/dL)	0.80 ± 0.05	0.80 ± 0.14	0.219
Glucose (mg/dL)	97.0 ± 25.6	105.6 ± 21.1	0.659
Sodium (mEq/L)	139.3 ± 2.2	136.4 ± 1.5	0.155
AST (unit/L)	21.0 ± 7.5	23.9 ± 7.9	0.259
ALT (unit/L)	24.2 ± 12.8	25.3 ± 8.7	0.130
Thyroid stimulating hormone (TSH) (mIU/L)	1.6 ± 1.3	1.6 ± 0.7	0.999

BMI, body mass index

Table 2. Echocardiography results

	Patient group (n=61)	Control group (n=55)	p value
LVEDD (mm)	45.4 ± 3.3	45.3 ± 2.9	0.890
LVESD (mm)	30.52 ± 2.57	27.40 ± 3.00	<0.001
LAV max	40.7 ± 10.1	38.8 ± 9.6	0.288
LVEF (%)	59.8 ± 9.4	61.2 ± 4.2	0.261
IVS (mm)	10.0 ± 1.1	9.2 ± 0.9	0.378
E/A ratio	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.665
Em lateral (cm/s)	0.15 ± 0.04	0.18 ± 0.02	0.074
Am lateral (cm/s)	0.12 ± 0.04	0.14 ± 0.13	0.197
TAPSE (mm)	23.4 ± 3.4	24.1 ± 3.2	0.091
LV-LS 4 chamber (%)	19.60 (19.00 - 20.47)	19.10 (18.00 - 20.05)	0.051
LV-LS 2 chamber (%)	21.63 (20.00 - 22.10)	21.10 (19.30 - 23.00)	0.767
LV-LS 3 chamber (%)	18.17 (18.00 - 21.30)	19.60 (18.10 - 21.70)	0.400
LV-GLS (%)	20.00 (20.00 - 20.00)	20.17 (18.71 - 20.92)	0.923
GWI (%mmHg)	1584 (1481 - 2017)	2406 (2270 - 2540)	<0.001
GCW (%mmHg)	2305 (1889 - 2526)	2719 (2604 - 2885)	<0.001
GWW (%mmHg)	223 (215 - 353)	213 (203 - 226)	0.009
GWE (%mmHg)	88 (85 - 92)	93 (91 - 94)	<0.001

LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LAV max, left atrium maximum volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; IVS, interventricular septum thickness; E, mitral inflow early diastolic velocity; A, mitral inflow late diastolic velocity; Em, mitral inflow early diastolic tissue velocity; Am, mitral inflow late diastolic tissue velocity; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; LV, left ventricle; LS, longitudinal strain; GLS, global longitudinal strain; GWI, global work index; GCW global constructed work; GWW, global wasted work; GWE, global work efficiency

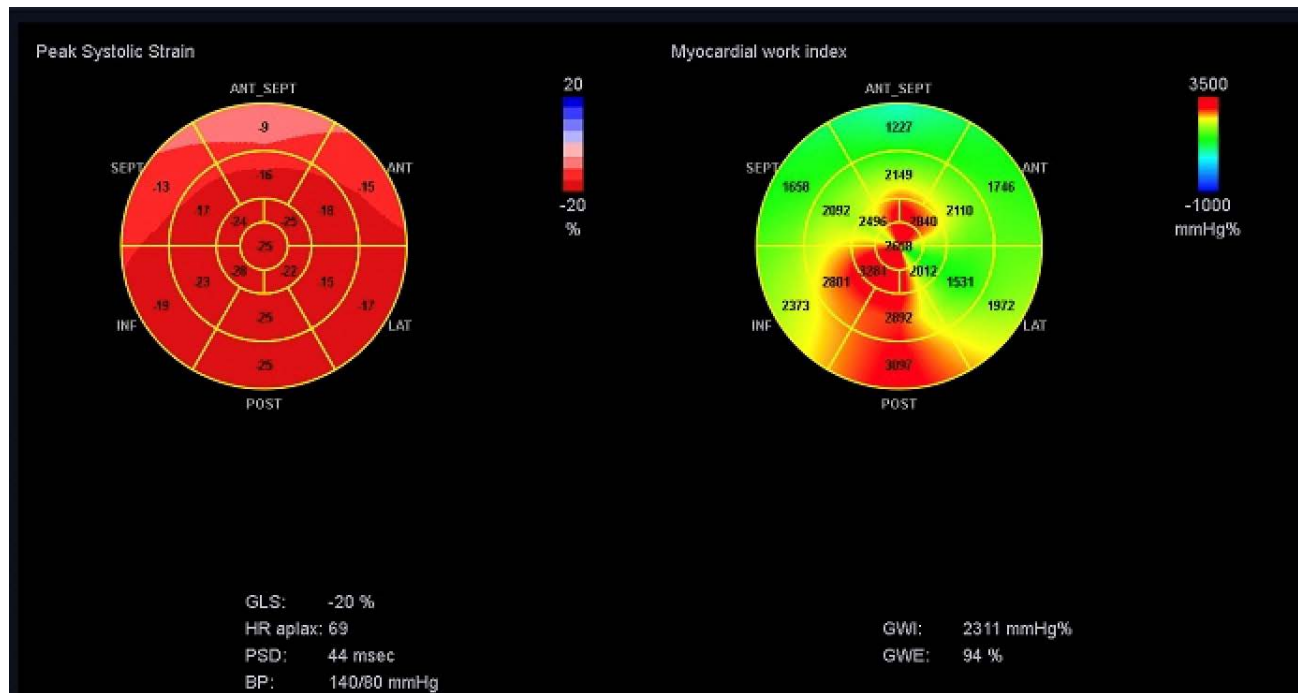


Figure 1. A 43-year-old male patient with healed COVID-19 underwent echocardiographic examination. A bulls-eye plot of global myocardial work index and global left ventricular work efficiency for all 17 segments is shown.

Discussion

New variants of COVID-19 emerging in different parts of the world continue to have a negative impact on human and public health. Today, we have a lot of information about the acute course of the disease and the cardiovascular (CV) complications it can cause, and we know that higher morbidity and mortality rates are seen in patients with CV complications. (23–26). Direct effects of the virus on the cell with angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2), indirect effects of the virus with severe cytokine release and cytokine storm, respiratory failure inducing hypoxic injury, and atherosclerotic plaque complications (such as plaque rupture) have been shown as potential mechanisms of myocardial injury (27, 28). However, our knowledge of whether the myocardial damage that can develop in the course of COVID-19 leaves myocardial sequelae after the disease has healed is limited.

Our study included 61 patients with COVID-19 pneumonia who did not require intensive care or non-invasive mechanical ventilation support and a control group of 55 healthy volunteers without COVID-19.

The study comprised a cohort of 61 individuals diagnosed with COVID-19 pneumonia who did not necessitate intensive care or non-invasive mechanical ventilation assistance. Additionally, a control group consisting of 55 healthy volunteers without COVID-19 was included in the study. The patients did not have overt myocarditis. Patients were enrolled six months after healing from COVID-19. Participants were assessed by conventional TTE and STE. Our study demonstrated for the first time that LV myocardial work parameters were impaired six months after recovery from

COVID-19 pneumonia, although there were no significant changes in conventional TTE parameters. Myocardial work may be of greater importance in the assessment of myocardial sequelae after COVID-19 pneumonia.

TTE is a cheap, rapid and widely available method of assessing cardiac function. LVEF is widely employed as the primary conventional metric for assessing left ventricular systolic function. However, LVEF is not sufficient to detect sub-clinical changes in many heart diseases (12, 29). Therefore, new echocardiographic techniques have been developed. GLS is one of the alternative parameters that have been developed to assess LV systolic function. The fact that GLS has lower inter- and intra-observer variability and can detect very mild LV systolic function changes before LVEF deteriorates in many cardiac diseases has increased its usefulness in clinical practice in recent years. However, the fact that GLS, like LVEF, is load dependent and can be affected by changes in pre- or after-load (12, 14, 30, 31).

A recent study followed 42 individuals who had recovered from COVID-19 but still had symptoms and 42 healthy individuals for a median of 112 days. The patient group showed a significant reduction in LV-GLS regardless of comorbidities. Both hospitalized and non-hospitalized patients exhibited impaired LV strain, indicating these changes are not related to COVID-19 severity. (32) Another study with 214 hospitalized COVID-19 patients and 214 controls also found a significant decrease in LV-GLS, even after adjusting for cardiac risk factors, and linked LV-GLS to mortality. (33) The studies revealed a notable decrease in LV-GLS levels among the patient group, although the values fell within the normal range. (31, 32). In our study, 6 months after recovery

from COVID-19 pneumonia, there were no significant differences in LV longitudinal strain parameters between the study groups. The fact that LV-GLS remains within the normal range prevents it from being used in the echocardiographic assessment of any sequelae that may develop in the myocardium.

Myocardial work obtained by 2D-STE is a novel parameter for non-invasive assessment of the LV pressure-strain relationship and LV myocardial performance. It examines the impact of afterload and myocardial deformation on left ventricular systolic function. Recent studies have proposed the utilization of myocardial work in different cardiac diseases because of its reduced load dependence and consequently greater sensitivity in identifying subclinical myocardial dysfunction compared to LVEF and GLS alone (12, 20, 34). A study of 249 COVID-19 patients showed that elevated troponin levels were linked to a significant decrease in GWI, which correlated with higher oxygen demand and mortality. (35) Another study followed 66 individuals without prior cardiopulmonary conditions for one year post-COVID-19 recovery. Among them, 24 experienced dyspnea. While LVEF was similar between those with and without dyspnea, the dyspnea group had lower GCW and GWI, indicating an inverse relationship between these parameters and dyspnea. (36) In this study, it is demonstrated that GWI, GCW and GWE were significantly lower in the patient group, and GWW was significantly higher in the patient group. These findings in our study suggest that although overt myocarditis does not develop during the course of COVID-19 pneumonia, subclinical sequelae changes may develop in the myocardium even in an asymptomatic state after the disease recovers. LVEF, one of the most commonly used conventional parameters in the clinic, is not sufficient to detect these sequelae. LV-GLS is within the normal range, which prevents it from being used to screen for sequelae. Myocardial work parameters may be used to show detect long-term myocardial performance decrease and subclinical cardiac dysfunction.

Study Limitations

The study is a single-centre study. The study was conducted on a small group. Our results do not reflect acute COVID-19 patients. TTE results of patients before COVID-19 are not available. Evaluation of these results with multi-centre, larger studies may give more accurate results. Patients in the study were not followed up for a longer period of time, and research is needed to determine whether myocardial function improves or worsens in later years.

Conclusion

Significant reductions in GWI, GCW, and GWE were observed in fully recovered asymptomatic COVID-19 patients with pulmonary involvement, while GWW exhibited a significant increase. Although myocarditis does not develop during the course of COVID-19 disease, myocardial sequelae may remain after the disease recovers. Myocardial work

parameters may be the useful echocardiographic parameters in determining these myocardial sequelae.

Ethical Approval: This study was approved by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Reference number: HNEAH-KAEK 2021/75-3301, dated 15.03.2021).

Author Contributions:

Concept: M.K., K.T., N.K.

Literature Review: K.E.P., M.B.K.

Design : E.K., C.U.K, M.K.

Data acquisition: M.K., N.K., K.E.P.

Analysis and interpretation: M.K., K.T., N.K.

Writing manuscript: M.K., K.T., K.E.P., M.B.K.

Critical revision of manuscript: M.K., K.T., N.K.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koymfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022;54:46-57. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.028.
2. Parums DV. Editorial: A Rapid Global Increase in COVID-19 is Due to the Emergence of the EG.5 (Eris) Subvariant of Omicron SARS-CoV-2. *Med Sci Monit.* 2023;29:e942244. doi: 10.12659/MSM.942244.
3. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020;253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
5. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Mol Cell Biol.* 2021;13(3):161-167. doi: 10.1093/jmcb/mjaa064.
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Massoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
7. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
8. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18.
10. Paternoster G, Bertini P, Innelli P, Trambaiolo P, Landoni G, Franchi F, et al. Right Ventricular Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(11):3319-3324. doi: 10.1053/j.jvca.2021.04.008.

11. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation*. 2017;135(8):717-719.
12. Ilardi F, D'Andrea A, D'Ascenzi F, Bandera F, Benfari G, Esposito R, et al, On Behalf Of The Working Group Of Echocardiography Of The Italian Society Of Cardiology Sic. Myocardial Work by Echocardiography: Principles and Applications in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2021;10(19):4521. doi: 10.3390/jcm10194521.
13. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91. doi: 10.1016/j.echo.2012.10.008.
14. Cameli M, Mandoli GE, Sciacaluga C, Mondillo S. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography*. 2019;36(5):958-970. doi: 10.1111/echo.14339.
15. Yuda S. Current clinical applications of speckle tracking echocardiography for assessment of left atrial function. *J Echocardiogr*. 2021;19(3):129-140. doi: 10.1007/s12574-021-00519-8.
16. Gunasekaran P, Panaich S, Briasoulis A, Cardozo S, Afonso L. Incremental Value of Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Functional Assessment and Characterization of Subclinical Left Ventricular Dysfunction. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(1):32-40. doi: 10.2174/1573403x12666160712095938.
17. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol*. 2020;2(5):677-689. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.011.
18. Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL, et al. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(10):937-946.e6. doi: 10.1016/j.echo.2017.06.016.
19. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-1056. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
20. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehs016. Epub 2012 Feb 6.
21. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(12):1372-1379.
22. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
23. Bieber S, Kraechan A, Hellmuth JC, Muenchhoff M, Scherer C, Schroeder I, et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. *Infection*. 2021;49(3):491-500. doi: 10.1007/s15010-020-01572-8.
24. Smilowitz NR, Jethani N, Chen J, Aphinyanaphongs Y, Zhang R, Dogra S, et al. Myocardial Injury in Adults Hospitalized With COVID-19. *Circulation*. 2020;142(24):2393-2395. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050434.
25. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
26. Toprak K, Kaplangoray M, Palice A, Taşcanov MB, İnanır M, Memioğlu T, et al. SCUBE1 is associated with thrombotic complications, disease severity, and in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Thromb Res*. 2022;220:100-106. doi: 10.1016/j.thromres.2022.10.016.
27. Terzic CM, Medina-Inojosa BJ. Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease-2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023;34(3):551-561. doi: 10.1016/j.pmr.2023.03.003.
28. Jones EAV. Mechanism of COVID-19-Induced Cardiac Damage from Patient, In Vitro and Animal Studies. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(5):451-460. doi: 10.1007/s11897-023-00618-w.
29. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2360-2379. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162. PMID: 30384893.
30. van Dalen BM, Soliman OI, Vletter WB, Kauer F, van der Zwaan HB, ten Cate FJ, et al. Feasibility and reproducibility of left ventricular rotation parameters measured by speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(5):669-76. doi: 10.1093/ejehocardiography/jep036.
31. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351-69; quiz 453-5. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.015.
32. Stefani L, Brown P, Gerges M, Emerson P, Ferkh A, Kairaitis K, Gilroy N, Altman M, Thomas L. Echocardiographic Assessment in Patients Recovered from Acute COVID-19 Illness. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(8):349. doi: 10.3390/jcdd10080349.
33. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB, et al. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4189-4197. doi: 10.1002/ehf2.13044.
34. Huang H, Fu L, Ruan Q, You Z, Yan L. Segmental and global myocardial work in hypertensive patients with different left ventricular geometry. *Cardiovasc Ultrasound*. 2023;21(1):11. doi: 10.1186/s12947-023-00310-y.
35. Olsen FJ, Lassen MCH, Skaarup KG, Christensen J, Davidovski FS, Alhakak AS, et al. Myocardial Work in Patients Hospitalized With COVID-19: Relation to Biomarkers, COVID-19 Severity, and All-Cause Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(19):e026571. doi: 10.1161/JAHA.122.026571.
36. Luchian ML, Motoc A, Lochy S, Magne J, Belsack D, De Mey J, Roosens B, Van den Bussche K, Boeckstaens S, Chameleva H, Geers J, Houard L, De Potter T, Allard S, Weytjens C, Droogmans S, Cosyns B. Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients with Persistent Dyspnea One Year after COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12(1):57. doi: 10.3390/diagnostics12010057.

Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet (WALANT) Tekniği ile Yapılan Ortopedik Üst Ekstremité Cerrahilerinin Klinik ve Fonksiyonel Sonuçları

Orthopedic Upper Extremity Surgeries Performed with Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet (WALANT) Technique: Clinical and Functional Outcomes

Baki Volkan ÇETİN¹ , Ahmet Yiğit KAPTAN¹ , Mehmet Akif ALTAY¹ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet (WALANT) yöntemi lokal anestezi altında turnikesiz olarak ekstremité cerrahilerinde kullanılan bir tekniktir. Bu araştırmanın amacı, üst ekstremité cerrahilerinde WALANT tekniğinin etkinliğini ve kemik ve yumuşak doku cerrahilerinin karşılaştırmasını incelemektir.

Materyal ve metod: Mayıs 2021 ile Nisan 2023 arasında, WALANT tekniği kullanılarak üst ekstremité cerrahisi geçiren 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: grup A yumuşak doku ameliyatları ve grup B kemik doku ameliyatları. Gruplar arasında postoperatif ağrı başlangıç zamanı, ağrı skoru, intraoperatif kanama, ek solüsyon gereksinimi, koter kullanımı ve cerrahi alanındaki kanama miktarı açısından karşılaştırma yapıldı. Cerrahi işlem sırasında ağrı seviyelerini değerlendirmek için Görsel Analog Skala (VAS) kullanıldı.

Bulgular: İki grup arasında yaş, cinsiyet ve operasyon yapılan taraf açısından belirgin farklılık bulunmadı. Her iki grup hastalarında, cerrahin değerlendirmesine göre ameliyat sırasında benzer bir kanama miktarı izlendi. Ek solüsyon ihtiyacı, koter kullanımı, ağrı başlangıç zamanı ve VAS skorları açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi.

Sonuç: WALANT tekniği, uygun şekilde seçilmiş hastalarda üst ekstremité kemik ve yumuşak doku operasyonlarında kullanılabilen etkili ve güvenli bir yöntemdir. Genel veya geniş bölgesel anestezi yerine lokal anestezi altında turnike olmaksızın kanamasız bir ameliyat cerrah ve hasta konforu açısından etkilidir. Tekniğin uygun bir şekilde uygulanması, olası komplikasyonları önlemek açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Lokal anestezi, Üst ekstremité, Uyanık turnikesiz lokal anestezi

Abstract

Background: The Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet (WALANT) method is a technique used in extremity surgeries under local anesthesia without the use of a tourniquet. The aim of this study is to examine the effectiveness of the WALANT technique in upper extremity surgeries and compare it with outcomes related to bone and soft tissue.

Materials and Methods: Between May 2021 and April 2023, 39 patients who underwent upper extremity surgery using the WALANT technique were included in the study. The patients were divided into two groups: Group A for soft tissue surgeries and Group B for bone tissue surgeries. A comparison was made between the groups regarding postoperative pain onset time, pain scores, intraoperative bleeding, additional solution requirements, cautery usage, and the amount of bleeding in the surgical field. The Visual Analog Scale (VAS) was used to assess pain levels during the surgical procedure.

Results: There were no significant differences between the two groups in terms of age, gender, and the side of the operation. According to the surgeon's assessment, both groups exhibited similar amounts of bleeding during the surgery. Additionally, there were no differences between the two groups regarding the need for additional solutions, the use of cautery, the onset of pain, and VAS scores.

Conclusions: The WALANT technique is an effective and safe method that can be used for bone and soft tissue surgeries of the upper extremity in appropriately selected patients. Performing surgery under local anesthesia without a tourniquet is beneficial for both the surgeon and the patient, as it results in a bloodless operation. Proper application of the technique is crucial to prevent potential complications.

Key Words: Local anesthesia, Upper limb, Wide-awake local anesthesia with no tourniquet

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Baki Volkan ÇETİN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: bvolkanc1@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.06.2024

Kabul tarihi / Accepted: 25.07.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1505672

Giriş

Üst ekstremitte cerrahileri ortopedi ve travmatolojide yaygın prosedürlerdir. Başarılı bir cerrahi için önemli faktörlerden biri cerrahi alanda kanamanın minimal olmasıdır ve cerrahin ameliyat sırasında sağlıklı görüşü için gereklidir. Geleneksel olarak, kan kaybını önlemek için turnike kullanılır ve üst ekstremitte cerrahisinde iki anestezi tekniği uygulanmaktadır; İntravenöz Bölgesel Anestezi (İVBA) ve Genel Anestezi (GA). İVBA, sıklıkla turnikeye bağlı ağrılara neden olabilmektedir (1). Bunun yanında ekstremitte cerrahilerinde turnike kullanımı, ameliyat sonrası lokal ekimoz, damar ve sinir hasarı, pıhtı oluşumu ve reperfüzyon yaralanmaları dahil çeşitli komplikasyonlara neden olabilir (2-3).

WALANT'ta, turnike kullanılmaması genellikle lokal anesteziyle birlikte adrenalın eklenerek telafi edilir. Tarihsel olarak, üst ekstremitelerde adrenalın kullanımının iskemik komplikasyona yol açacağı tartışmasına rağmen, çalışmalar buna karşıt yönde güçlü kanıtlar sunmakta ve kan akışını azaltarak kan kaybını azaltma ve anestezi süresini artırma gibi net faydaları vurgulamaktadır (1,4).

Son yıllarda kullanımı artan bir teknik olan WALANT yöntemi, turnike ihtiyacı olmadan, çeşitli ekstremitte cerrahilerini mümkün kılmıştır (5,6). Bu teknikte, cerrahi bölgedeki kanama minimal olduğundan cerraha operasyonda kolaylık sağlamaktadır. Operasyon sırasında hasta uyanık ve ağrısız olduğu için motor muayenesine de izin vermektedir. Periooperatif olarak, WALANT, sedasyon yan etkilerinin yokluğu nedeniyle hasta takibini önemli ölçüde kolaylaştırır ve daha az değerlendirme gerektirir ve ayrıca postoperatif dönemde hastanede kalım süresini kısaltır (1,4,7).

Bu çalışmada, üst ekstremitede uygulanan WALANT tekniğinin üst ekstremitte cerrahilerindeki etkinlik ve güvenliğini araştırmayı ayrıca kemik ve yumuşak doku operasyonlarında karşılaştırmalı olarak klinik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Etik kurulu onayının (tarih: 26.04.2021, HRU/21.09.24) ardından, 2021-2023 yılları arasında kliniğimizde WALANT tekniği kullanılarak üst ekstremitte patolojisi nedeniyle ameliyat geçiren hastalar çalışmaya dahil edildi. 15 yaşın altındakiler, ciddi kalp sorunları olanlar, periferik vasküler hastalığı olanlar ve lidokaine aşırı duyarlı hastalar, ek anestezi yöntemi ihtiyacı, tedaviye uyumsuzluk, WALANT ile ilgili olmayan komplikasyon gelişen hastalar çalışmadan dışlandı. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra, çalışmaya 39 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: Üst ekstremitte yumuşak doku ameliyatı geçirenler A grubu, kemik doku ameliyatları ise B grubu olarak tanımlandı. Gruplar arası demografik veri dağılımı Tablo 1'de sunulmaktadır.

Çalışmada, hastayla ve cerrahiyle ilgili parametreler değerlendirildi. Bunlar içinde postoperatif ağrı başlangıç zamanı, ağrı şiddeti, cerrahi sırasında kanama miktarı, ek solüsyon ihtiyacı, koter kullanımı, anestezi yönteminden hasta memnuniyeti, komplikasyon varlığı ve hastaların bu yöntemi önerip önermeyeceği değerlendirildi. Ameliyat sonrası dönemde,

hastalardan uygulanan anestezi işleminden memnuniyet düzeylerini 0 (hiç memnun olmadım) ile 10 (çok memnunuz) arasında puanlamaları istendi. Bu puanlara göre memnuniyet şu şekilde gruplandı: çok yüksek (>7), yüksek (6 veya 7), orta (4 veya 5) ve düşük (<4) (6). Memnuniyet puanı <4 olan hastalar WALANT uygulamasından memnun değil şeklinde yorumlandı. Cerrahin kanamayı değerlendirmesi; kanama yok (1), az kanama (2), kanama var ancak cerrahi engel oluşturmuyor (3) ve kanlı alan (4) şeklinde değişiyordu (8). Ameliyat sırasında ağrı seviyelerini değerlendirmek için Visual Analog Skala (VAS) kullanıldı.

Tablo 1. Cerrahi Grupların Demografik Verileri

	Grup A (n=22) Ortalama±SS	Grup B (n=17) Ortalama±SS	p
Yaş (yıl)	34.63±9.30	30.64±13.18	0.103
Cinsiyet (kadın/erkek)	9/13	7/10	0.291
Taraf (sağ/sol)	14/8	10/7	0.641
Cerrahi	Yumuşak Doku	Kemik	

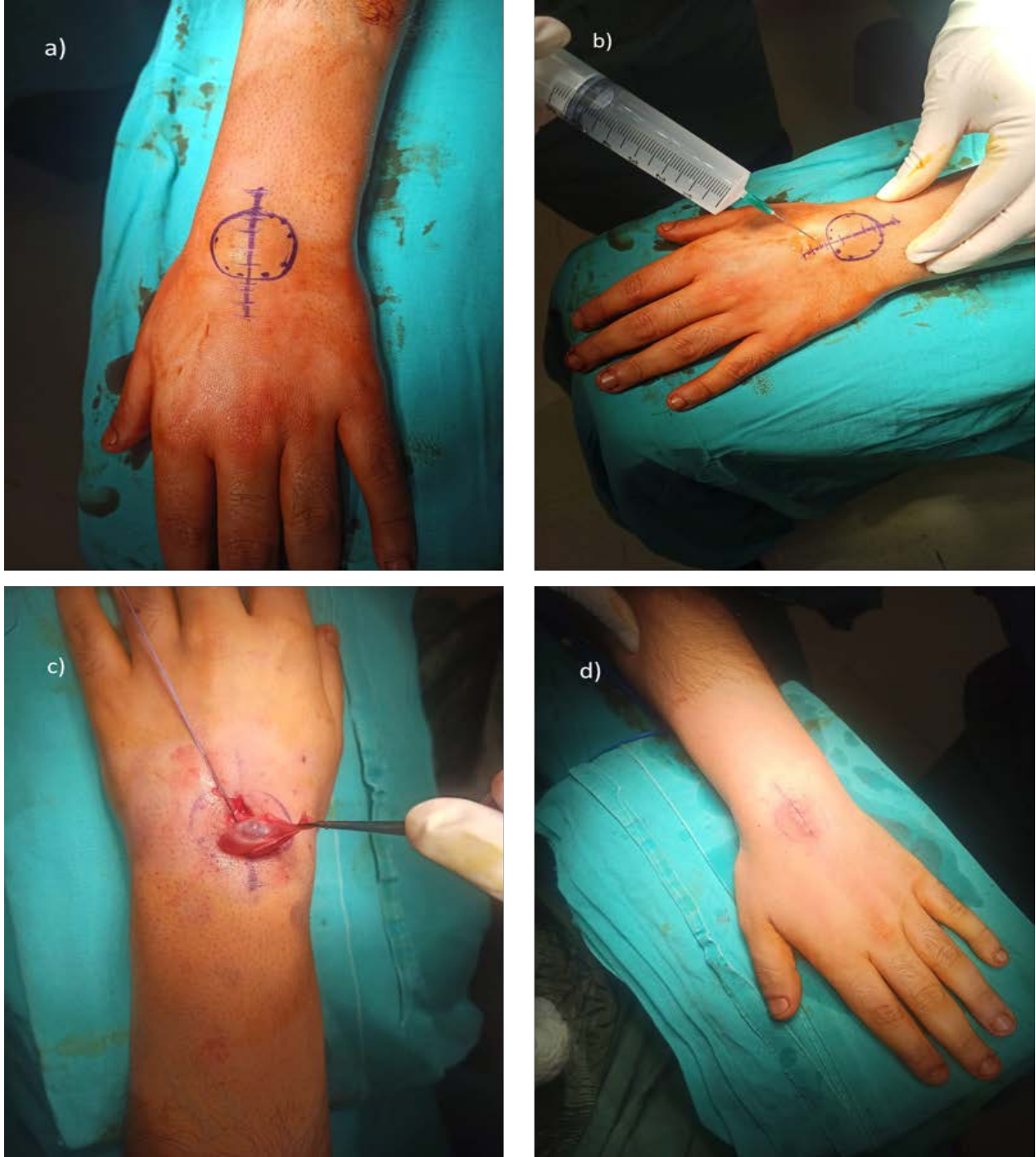
SS: Standard Sapma

WALANT Tekniğinin Uygulanması

Üst ekstremitte cerrahisinde kullanılan WALANT 50cc'lik çözeltisi; %2 lidokain (25cc), 1:100.000 epinefrin (1cc), %84 bikarbonat (5cc) ve izotonik çözelti (0.9% NaCl-19cc) ile elde edildi. Çözelti içindeki epinefrin ve lidokain miktarları daha önce yapılan çalışmalarla güvenli bulunan miktarlarda uygulandı (9-11). Cerrahi alan cerrahi kalem kullanılarak belirlendi ve enjeksiyon noktaları 1 cm aralıklarla işaretlendi (Şekil 1a). İğne derinin altına dikey olarak yerleştirilerek her belirlenen noktaya 1-2cc WALANT çözeltisi enjekte edilerek uygulandı (Şekil 1b). Eğer cerrahi işlem kemik dokuyu içeriyorsa, aynı noktalardan periost hedeflendi ve daha sonra enjeksiyona periost altına doğru devam edildi. İğne hareket halindeyken lokal anestezi alanı içinde kalması önemlidir (blow slow before you go). Sefazolin 1 gram verildikten sonra çözeltinin etki göstermesi için 30 dakika bekleyerek ağrı kontrolü yapıldı. Ardından cerrahi müdahaleye geçildi (12-14).

İstatistiksel yöntem

Veri analizleri, IBM SPSS Inc. tarafından Chicago, IL, ABD'de bulunan SPSS 23.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler sayısal olarak temsil edildi (n). Mann Whitney U testi, eşleştirilmiş grupları karşılaştırmak için kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Analizde %95 güven aralığı (CI) kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 1. WALANT tekniği uygulanarak el bileğinden gangliyon kisti eksizyonu
 a) Cerrahi alanın kalem ile işaretlenmesi; b) WALANT solüsyonunun işaretli bölgeye uygulanması; c) WALANT uygulaması sonrası cerrahi prosedürün yapılması; d) Cerrahi prosedürün tamamlanması

Bulgular

Çalışmada, A grubunda 22 hasta (9 kadın, 13 erkek) ve B grubunda 17 hasta (7 kadın, 10 erkek) bulunmaktaydı. Ortalama yaş gruplarına göre sırasıyla 34.63 ± 9.30 ve 30.64 ± 13.18 yıldır. Yaş ($p:0.103$), cinsiyet ($p:0.291$) ve taraf ($p:0.641$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktaydı. Her iki grupta gerçekleştirilen cerrahi işlemler Tablo 2'de sunulmuştur. Her

iki gruptaki ameliyatlar turnike kullanılmadan yapıldı. İki grup arasında, cerrahın değerlendirmesine dayalı olarak intraoperatif kanama açısından anlamlı fark bulunmadı ($p:0.805$). Grup A'da 1 hastaya, grup B'de ise 2 hastaya ek solüsyon ihtiyacı oluştu ($p:0.062$). Cerrahiler sırasında Grup A'da 6 hastada ve Grup B'de 5 hastada koter kullanıldı ($p:$

0.290) (Tablo 3). Gruplar arasında postoperatif ağrı başlangıç zamanı (p:0.632) ve VAS skorları (p:0.087) açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Grup A'daki tüm hastalar ve Grup B'deki bir hasta dışında tüm hastalar anestezi yönteminden memnun olduklarını bildirdiler (p:0.792). Ek solüsyon ihtiyacı duyan bir hasta dışında, tüm hastalar yöntemi tavsiye

edebileceklerini bildirdiler. Grup A'da, iki hasta cerrahi alanda uyuşmadan yakınırken iki hasta WALANT bölgesinde sertlikten şikayetçi oldu. Grup B'de, iki hastada devam eden ağrı ve hassasiyet tespit edildi. Çekinilen komplikasyon olarak cilt nekrozu hiçbir hastada gelişmedi. Komplikasyonlar ve cerrahi endikasyonlar da Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Cerrahi Gruplara göre operasyon şekli ve komplikasyonlar

No	Grup A (Yumuşak doku, n=22)			Grup B (Kemik, n=17)		
	Taraf	Cerrahi	Komplikasyon	Taraf	Cerrahi	Komplikasyon
1	El	FDP yaralanma/onarım	Sertlik	Dirsek	Opere lateral kondil kırığı/ plak ve vida çıkarma	
2	Omuz	Yumuşak doku tümör eksizyonu		El	5. parmak osteokondroma eksizyonu	
3	El	Karpal Tünel gevşetme		El	1. Metakarp kırığı/kapalı redüksiyon ve K teli ile tespit	Devam eden ağrı ve hassasiyet
4	El bileği	Gangliyon kist eksizyonu		Dirsek	Zuggurtung yöntemiyle opere olekranon kırığı/implant çıkarma	
5	El bileği	Gangliyon kist eksizyonu		El	5. proksimal falanks kırığı/kapalı redüksiyon ve K teli ile tespit	
6	El bileği	Gangliyon kist eksizyonu		Omuz	Plak ve vida ile opere klavikula kırığı/implant çıkarma	
7	El	Karpal Tünel gevşetme		Dirsek	Zuggurtung yöntemiyle opere olekranon kırığı/implant çıkarma	
8	El bileği	Gangliyon kist eksizyonu		Omuz	Plak ve vida ile opere klavikula kırığı/implant çıkarma	
9	El	4. tetik parmak	Sertlik	El	5. proksimal falanks kırığı/kapalı redüksiyon ve K teli ile tespit	
10	El	4. tetik parmak		Önkol	Distal radiustan osteokondroma eksizyonu	
11	El	Karpal Tünel gevşetme		Dirsek	Zuggurtung yöntemiyle olekranon kırığı tespiti	
12	El bileği	Gangliyon kist eksizyonu		Önkol	Plak ve vida ile opere distal radius/implant çıkarma	
13	El	Karpal Tünel gevşetme		El	1. Metakarp kırığı/kapalı redüksiyon ve K teli ile tespit	Devam eden ağrı ve hassasiyet
14	El	4. parmak Dupuytren kontraktürü cerrahisi	Uyuşma	Öl	3. proksimal falankstan osteokondroma eksizyonu	
15	El	5. parmak Dupuytren kontraktürü cerrahisi		Önkol	Plak ve vida ile opere distal radius/implant çıkarma	
16	El bileği	Gangliyon kist eksizyonu		Dirsek	Plak ve vida ile opere distal humerus/implant çıkarma	
17	El	Karpal Tünel gevşetme		El	İkinci ve üçüncü metakarp kırığı/kapalı redüksiyon ve K teli ile tespit	
18	El	1. tetik parmak	Uyuşma			
19	El	Karpal Tünel gevşetme				
20	El	Karpal Tünel gevşetme				
21	Omuz	Proksimal humerus üzerinde yumuşak doku tümör eksizyonu				
22	Sırt	Skapula üzerinde yumuşak doku tümör eksizyonu				

FDP: Flexor Digitorum Profundus

Tablo 3. WALANT tekniğiyle opere edilen grupların operasyon sırasında ve sonrası parametrelerin karşılaştırması

	Grup A (n=22) Ortalama±SS	Grup B (n=17) Ortalama±SS	p değeri
Postoperatif ağrı başlangıcı (dak)	149,73±53,47	154,09±60,57	0,632
VAS ağrı skoru	0,27±0,45	0,82±1,47	0,087
Intraoperatif kanama	1,03±0,96	1,18±1,16	0,805
Ek solüsyon ihtiyacı (+/-)	1/21	2/15	0,062
Koter kullanımı (+/-)	6/16	5/12	0,290
Anestezi metodundan memnuniyet (memnun değil < 4/10)	22/0	16/1	0,792
Hasta önerisi (+/-)	22/0	16/1	0,268
Komplikasyonlar (+/-)	4/18	2/15	0,598
Turnike kullanımı (+/-)	yok	yok	

SS: Standard Sapma

Tartışma

Bu çalışmada, WALANT tekniği, üst ekstremitte yumuşak doku ve kemik cerrahilerinde turnike ihtiyacı olmadan düşük kanama oranı ile yüksek hasta memnuniyeti göstermektedir. Ayrıca, erken postoperatif dönemde etkili olmaya devam ederek hasta konforunu artırmaktadır.

Yöntemin kolay uygulanabilir olması nedeniyle, son yıllarda çeşitli üst ekstremitte ameliyatlarında kullanımı artmaktadır. Literatürde WALANT tekniğinin üst ekstremitte yumuşak doku cerrahilerinde kullanımına yönelik birçok başarılı sonuçlar bildirilmiştir (15-17). Olumlu sonuçlar tekniğin kemik doku cerrahilerinde de kullanımına cesaret vermiş ve yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar ve düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir (5,18,19). Tekniğin alt ekstremitte yumuşak doku ve kemik cerrahilerinde kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlı olsa da sonuçlar umut vericidir (3,20-22). Ancak yine de epinefrinin ekstremitte nekroza neden olabileceği endişesi tekniğin el cerrahisinde kullanımını sınırlamaktadır. Konuyla ilgili yayınlanmış iki geniş seride komplikasyon oranlarının kabul edilebilir düzeylerde olduğu raporlanmaktadır (9,10). WALANT yöntemi, hızlı ve basit uygulaması, yüksek hasta memnuniyeti ve sağlık maliyetlerinde azalma nedeniyle değerli bir yöntem olarak kabul edilir.(17)

Genel anestezi açısından yüksek risk grubundaki hastalarda olumlu cerrahi başarı elde edildiği bildirilmiştir (19). Kemik cerrahisinde rejyonel anesteziyle karşılaştırıldığında operasyon sonrası daha kabul edilebilir ağrı düzeyleri tespit edilmiş ve bu nedenle hastanede kalım süresi kısalmıştır (18). Turnike kullanımına bağlı operasyon sonrası görülen ağrı ve paralizisi gibi komplikasyonların görülmemesi ve iyi cerrahi sonuçlar nedeniyle alternatif bir metod olarak bildirilmiştir (5). Karpal tünel sendromu cerrahisi ve tendon onarımı gibi yumuşak doku operasyonlarında da tekniğin etkili ve güvenilir olduğu raporlanmaktadır (15,16).

Bizim çalışmamızda hem yumuşak doku hem de kemik operasyonlarında uyguladığımız tekniğin cerrahi başarısının olumlu olduğunu gördük. Düşük komplikasyon hızı nedeniyle güvenilir olarak uygulandı. Hastaların ağrı düzeylerinin kabul edilebilir olması nedeniyle aynı gün veya bir günlük yatışı takiben taburcu edildi.

Çalışma başlangıcında COVID19 pandemisi nedeniyle hastaneye hasta kabulü ve elektif cerrahiler ileri derece sınırlandırılmıştı. Yöntemle ilgili başarılı sonuçlar nedeniyle, özellikle anestezi açısından riskli hastalarda ve uzak bölgelerden gelenlerde ve nispeten kısa süreli cerrahilerde, kısa anestezi süreciyle opere edebildiğimiz için çalışma konusunda bize cesaret ve fırsat verdi. Literatürle uyumlu olacak şekilde kliniğimizde; tekniğin uygun şekilde yapıldığında etkili ve güvenli olduğunu gözlemledik.

Turnike kullanılmadan yeterli hemostaz kontrolü sağlandı. Her iki grup için yapılan operasyonlarda kanama kontrolü için koter kullanımı yeterli oldu. Operasyon sırasında ve sonrasında ağrı kontrolü yeterli düzeyde yapılabilir. Operasyon sırasında hasta uyanık olduğu için ağrı kontrolü hasta iletişimiyle sağlandı ve üç hastada ek solüsyon ihtiyacı oldu. Operasyon sonrasında ise ağrı başlangıcı yaklaşık üç saat sonra ve analjezik ile kontrol altına alındı. Hem yumuşak doku hem de kemik grubu hastalarda ağrı skorları ve hasta memnuniyetleri benzer şekildeydi.

Cerrahi sırasında ağrısız devam edebilmek için ek solüsyon ihtiyacı olabilmektedir. Özellikle kemik operasyonları yapılan hastalarla ilgili çalışmalarda ek solüsyon ihtiyacı bildirilmiştir (21,22). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ek solüsyon kullandığımız üç hasta oldu. Tendon onarımı yapılan bir hastada ve metakarp kırığı nedeniyle redüksiyon ve tespit sırasında sürecin uzaması ve hastanın ağrı tariflemesi nedeniyle ek solüsyon kullanıldı. Ağrı ortadan kalktığı için operasyonlar başarılı şekilde sonlandırıldı.

WALANT tekniğiyle ilişkili komplikasyonlar sanılanın aksine oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Yüzeysel enfeksiyon, uyuşma ve uygulama bölgesinde sertlik, devam eden ağrı ve hassasiyet ve cilt nekrozu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Çoğunluğu kontrol altına alınabilen ve geçici komplikasyonlardır. Tamamı kemik operasyonlarının incelendiği bir çalışmada sadece iki yüzeysel enfeksiyon bildirilmiştir (6). Kemik ve yumuşak doku operasyonlarının yapıldığı bazı çalışmalarda yöntemle ilişkili komplikasyon bildirilmemiştir (21,22). Konuyla ilgili yapılmış 3110 hastalık çok merkezli bir çalışmada ve geniş kapsamlı bir taramada cilt nekrozu ve infarksiyon gelişiminin nadir ve kontrol edilebilir durumlar olduğu bildirilmiştir (9,10). Bizim çalışmamızda kemik operasyonu yapılan iki hastada operasyon sonrası ağrı ve hassasiyetin

devam ettiğini, yumuşak doku operasyonu yapılan iki hastada uyuşma hissinin başka iki hasta da WALANT uygulanan bölgede sertlik tespit ettik. Bir gün hasta takibi sonrası tüm hastaların şikayetlerinin azaldığını veya kaybolduğunu gördük.

Çalışmamızın limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma gruplarında yapılan ameliyatlara tam olarak homojen olmamıştır. Vakaların bir kısmı implant çıkarma operasyonları kalan kısmı ise hastaların ilk operasyonlarıdır. Ancak çalışmamızda cerrahi türü veya şekli incelenmemektedir. Anestezi şekli ve etkinliğini değerlendirmekteyiz. Her ne kadar operasyonlar farklı cerrahlar tarafından yapıldıysa da kanama miktarı ve diğer değişkenler çalışma yürütücüsü tarafından değerlendirilmiştir. Son olarak operasyon süresinin ağrı ve kanama miktarı üzerine olan etkisini değerlendirmedik. Hastalar özellikle dahil edilirken operasyonların nispeten kısa ve kompleks olmaması konusunda dikkatli davrandık. Ancak yine de kabul edilecektir ki aynı cerrahiler için dahi olsa süreç hakkında kesin konuşmak mümkün değildir.

Sonuç

Sonuç olarak WALANT yöntemi özellikle seçilmiş ve görece kısa vakalarda etkili ve güvenlidir. Turnike kullanmadan lokal anestezi, minimal kanama ile cerrahi müdahale için etkili bir seçenektir ve hem cerrah hem de hasta için konfor sağlar. Bu, hastane kalış süresini azaltmaya yardımcı olur ve uzun anestezi sürecinden ve olası komplikasyonlardan korur. Potansiyel komplikasyonları önlemek için tekniği doğru bir şekilde uygulamak çok önemlidir.

Etik onam: Çalışma yerel etik kurul onayı almıştır (tarih: 26.04.2021, HRU/21.09.24). Tüm katılımcılar çalışma prosedürü hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma, 1964 Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi'nin etik standartlarına uygun olarak yürütülmüştür.

Yazar Katkıları:

Konsept: B.V.Ç.

Literatür Tarama: B.V.Ç., A.Y.K.

Tasarım: B.V.Ç.

Veri toplama: B.V.Ç.

Analiz ve yorum: B.V.Ç., A.Y.K., M.A.A.

Makale yazımı: B.V.Ç., A.Y.K., A.Y.K.

Eleştirel incelenmesi: M.A.A.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- O'Neill N, Abdall-Razak A, Norton E, et al. Use of Wide-Awake Local Anaesthetic No Tourniquet (WALANT) in upper limb and hand surgery: A systematic review protocol. *Int J Surg Protoc.* 2020;20:8-12.
- Pinsornsak P, Pinitchanon P, Boontanapibul K. Effect of Different Tourniquet Pressure on Postoperative Pain and Complications After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty.* 2021;36(5):1638-44.
- Kukreja P, Lehtonen E, Pinto MC, Patel HA, McKissack HM, Shah A. Postoperative Tourniquet Pain in Patients Undergoing Foot and Ankle Surgery. *Cureus.* 2018;10(12):e3678.
- Connors KM, Guerra SM, Koehler SM. Current Evidence Involving WALANT Surgery. *J Hand Surg Glob Online.* 2022;4(6):452-455.
- Arık HO, Baz AB, Yüncü M, Yapar A, Köse Ö. Comparison of infralavicular brachial plexus block versus wide-awake local anesthesia no-tourniquet technique in the management of radial shortening osteotomy. *Jt Dis Relat Surg.* 2022;33(1):109-16.
- Pamuk Ç. Metatarsal osteotomy for hallux valgus under wide-awake local anesthesia with no tourniquet technique. *Jt Dis Relat Surg.* 2022;33(2):367-73.
- Degreef I, Lalonde DH. WALANT surgery of the hand: state of the art. *EFORT Open Rev.* 2024;9(5):349-356.
- Ruxasagulwong S, Kraissarin J, Sananpanich K. Wide awake technique versus local anesthesia with tourniquet application for minor orthopedic hand surgery: a prospective clinical trial. *J Med Assoc Thai.* 2015;98(1):106-10.
- Lalonde D, Bell M, Benoit P, Sparkes G, Denkler K, Chang P. A multicenter prospective study of 3,110 consecutive cases of elective epinephrine use in the fingers and hand: the Dalhousie Project clinical phase. *J Hand Surg Am.* 2005;30(5):1061-7.
- Denkler K. A comprehensive review of epinephrine in the finger: to do or not to do. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108(1):114-24.
- Huang YC, Hsu CJ, Renn JH, Lin KC, Yang SW, Tarng YW, et al. WALANT for distal radius fracture: Open reduction with plating fixation via wide-awake local anesthesia with no tourniquet. *J Orthop Surg Res* 2018;13:195.
- Tan E, Bamberger HB, Saucedo J. Incorporating office-based surgery into your practice with WALANT. *J Hand Surg Am* 2020;45:977-81.
- Rafiqi K, Kamil S, Benzmane K. Wide-awake local anesthesia for osteotomy of distal radius malunion. *Hand Surg Rehabil* 2020;39:339-40.
- Abdullah S, Tokiran MF, Ahmad AA, Soh EZF, Makpol S, Sapuan J. Safety of Lidocaine During Wide-Awake Local Anesthesia No Tourniquet for Distal Radius Plating. *J Hand Surg Glob Online.* 2023;5(2):196-200.
- Kuzucu Y, Ayhan E, Tuna Z, Ersan Ö. Zone 1-2 Flexor Tendon Repair Results With WALANT. *Hand and Microsurgery* 2021;10(3):219
- Ayhan E, Akaslan F. Patients' Perspective on Carpal Tunnel Release with WALANT or Intravenous Regional Anesthesia. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145(5):1197-203.
- Kurtzman JS, Etcheson JI, Koehler SM. Wide-awake Local Anesthesia with No Tourniquet: An Updated Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021;9(3):e3507.
- Abitbol A, Merlini L, Masmajejean EH, Gregory T. Applying the WALANT technique to surgical treatment of distal radius fractures. *Hand Surg Rehabil.* 2021;40(3):277-82.
- Ahmad AA, Sabari SS, Ruslan SR, Abdullah S, Ahmad AR. Wide-Awake Anesthesia for Olecranon Fracture Fixation. *Hand (NY).* 2021;16(3):402-6.
- Bilgetekin YG, Kuzucu Y, Öztürk A, Yüksel S, Atilla HA, Ersan Ö. The use of the wide-awake local anesthesia no tourniquet technique in foot and ankle injuries. *Foot Ankle Surg.* 2021;27(5):535-8.
- Li YS, Chen CY, Lin KC, Tarng YW, Hsu CJ, Chang WN. Open reduction and internal fixation of ankle fracture using wide-awake local anaesthesia no tourniquet technique. *Injury.* 2019;50(4):990-4.
- Çetin BV, Kaptan AY, Orhan Ö, Altay MA, Altay N, Demir S, Demir M. Comparison of the effectiveness of the WALANT method in soft tissue and bone tissue surgeries in lower extremities. *Jt Dis Relat Surg.* 2023 May 12;34(2):439-444.

Endometrium Kanseri Servikal Kanal Tutulumunu Belirlemede Fraksiyoneküretaj ve LEEP'in Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of the Efficacy of Fractionated Curettage and LEEP in Determining Cervical Canal Involment in Endometrial Cancer

Senem ALKAN AKALIN¹ , Mehmet GÖKÇÜ² , Yusuf YILDIRIM³ ,
Veysel TOPRAK⁴ , Mert Ulaş BARUT⁵ 

¹Özel Senem ALKAN AKALIN Muayenehanesi, Bursa, TÜRKİYE

²Özel Medikal Point Hastanesi, İzmir, TÜRKİYE

³Özel Yusuf Yıldırım Muayenehanesi, İzmir, TÜRKİYE

⁴Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁵Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, endometrium kanserinde servikal tutulumun preoperatif değerlendirilmesinde LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) işleminin etkinliğinin saptanması ve yapılacak olan cerrahi prosedürün planlanmasına katkısını değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Prospektif olarak incelenen ve histopatolojik sonuçları endometrial kanserle uyumlu gelen 75 hasta endoservikal küreaj ve LEEP yapılmak üzere iki gruba ayrıldı. tüm hastalara basit histerektomi/radikal histerektomi ve pelvik, paraaortik lenf nodu örnekleme, omentektomi, sitoloji alımını içeren cerrahi evreleme prosedürü uygulandı. Evreleme FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemine göre yapıldı. Hastaların preoperatif uygulanan ECC ve LEEP prosedürlerinden elde edilen histopatolojik bulgular, operasyon patolojileriyle karşılaştırılarak, servikal tutulumu belirlemedeki doğruluk oranları, sensitivite ve spesivitelerinin belirlenmesi amaçlandı.

Bulgular: Endoservikal küreaj örneklerinin patoloji sonuçlarıyla operasyon patolojileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu, fakat doğruluk oranının 58.7% olduğu belirlendi. Loop Electrosurgical Excision procedure uygulanan Hastalardan alınan örnekler ameliyat patolojileriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ve doğruluk oranının %93.5 olduğu görüldü ($p=0.037$).

Sonuç: LEEP işlemi ile servikal tutulumu belirleme, sıklıkla uygulanmakta olan endoservikal küreaja spesivite, pozitif prediktivite ve doğruluk oranı açısından üstündür.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kanser, Endoservikal küreaj, LEEP

Abstract

Background: The aim of this study is to determine the effectiveness of the LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) procedure in the preoperative evaluation of cervical involvement in endometrial cancer and to evaluate its contribution to the planning of the surgical procedure.

Materials and Methods: 75 patients who were examined prospectively and whose histopathological results were compatible with endometrial cancer were divided into two groups to undergo endocervical curettage and LEEP. All patients underwent simple hysterectomy/radical hysterectomy and a surgical staging procedure including pelvic, para-aortic lymph node sampling, omentectomy, and cytology collection. Staging was done according to the FIGO 2009 surgical staging system. The aim was to determine the accuracy rates, sensitivity and specificity in determining cervical involvement by comparing the histopathological findings obtained from the preoperative ECC (Endocervical Curettage) and LEEP procedures of the patients with the operation pathologies.

Results: When the pathology results of endocervical curettage samples were compared with the operation pathologies, it was determined that it was statistically significant, but the accuracy rate was 58.7%. When the samples taken from the patients who underwent the Loop Electrosurgical Excision procedure were compared with the surgical pathologies, it was found to be statistically significant and the accuracy rate was found to be 93.5% ($p = 0.037$).

Conclusions: Determining cervical involvement with the LEEP procedure is superior to the frequently applied endocervical curettage in terms of specificity, positive predictivity and accuracy.

Key Words: Endometrial cancer, Endocervical curation, LEEP

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Veysel TOPRAK

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.toprakk@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.10.2023

Kabul tarihi / Accepted: 23.07.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1374643

Bu makale tıpta uzmanlık tezinden
üretimiştir. (YÖK Tez no.821237)

Giriş

Endometrium kanseri, en sık karşılaşılan jinekolojik malignite olarak bildirilmiştir (1). Endometrium kanseri genellikle postmenopozal kadınlarda ortalama 60'lı yaşların başlarında görülür. Hastaların %70'ini postmenopozal kadınlar oluşturmaktadır; ancak, %25'i premenopozal, hatta %5'i 40 yaş öncesindedir (2). Epidemiyolojik ve prognozadaki farklılıklara dayanarak endometrium kanseri, Tip 1 ve Tip 2 olarak iki gruba ayrılmaktadır. Hastaların %80'i Tip 1 endometrium kanseri kapsamındadır. Bu hastalar tanı esnasında uterus korpusuna sınırlı, iyi veya orta derecede diferansiyasyon gösteren endometrioid adenokarsinomlardır. Tip 2 endometrium kanseri grubunda yüksek grade'li karsinomlar (clearcell ve seröz karsinom gibi) bulunur, bu grup tüm endometrium kanseri olgularının %15-20'lik kısmını oluştururlar. İkinci grubun prognozu daha kötü olduğundan, tanıyı koyan patoloğun hastanın tedavisinin planlanması açısından önemi daha da artmaktadır. Son 20 yıldır, prognostik önemlerini ortaya koymak için histolojik tip, histolojik grade, cerrahi-patolojik evreleme, myometrial invazyonun derinliği, vasküler invazyon ve servikal tutulumu içeren cerrahi ve patolojik parametreler üzerinde çalışmalar yapılmıştır (3-6).

Prognostik faktörlerden biri olan servikal tutulum, ilk defa 1941'de Heyman tarafından tanımlanmıştır ve tüm endometrial kanserli hastaların %10-15'ini oluşturmaktadır. Endometrial karsinomanın servikal yayılımı pelvik lenf nodu metastaz riskini arttırmaktadır (7, 8). Dolayısıyla 5 yıllık sağ kalım oranlarını düşürdüğünden servikal tutulum saptanan vakalarda genişletilmiş bir cerrahi prosedür uygulanması önerilmektedir (7, 9, 10). Servikal tutulumun değerlendirilmesinde bugüne kadar endoservikal küretaj, görüntüleme teknikleri (MR,USG,CT) gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılmıştır.

Bu prospektif çalışmada Endometrium kanserli hastalarda servikal kanal tutulumunu değerlendirmede Endoservikal küretaj (ECC) ile Loop Electrosurgical Excision Procure (LEEP)'nü karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu prospektif kohort çalışma 2009-2011 tarihleri arasında ileri tetkik ve tedavi merkezi olan Hastanemize çeşitli nedenlerle başvuran ve yapılan endometrial örnekleme histopatolojik sonuçları endometrium kanseri (endometrioid veya nonendometrioid) ile uyumlu gelen 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar Preoperatif endoservikal tutulumun değerlendirilmesi amacıyla ECC ve LEEP yapılan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar rastgele oluşturuldu. 29 hastaya ECC, 46 hastaya LEEP işlemi uygulandı. Bu hastalar endoservikal tutulumun değerlendirilmesi amacıyla ECC (Endoservikal küretaj) ve LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procure) uygulanmak üzere iki gruba ayrıldı.

Tüm hastalara LEEP ve ECC prosedürleri sonrası 2-4 hafta sonra endometrium kanserine yönelik cerrahi tedaviler olarak Laparatomik cerrahi ile Tip 1 ve Tip 2 Histerektomi ve pelvik + paraaortik lenf nodu örnekleme, omentektomi ve sitoloji alımını içeren cerrahi evreleme prosedürü uygulandı. Evreleme FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemine göre yapıldı. Elde edilen preoperatif histopatolojik sonuçlarla postoperatif histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldı. ECC ve LEEP'in servikal kanal tutulumunu belirlemedeki doğruluk oranları, sensitivite ve spesivitelere hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19 programından yararlanılmıştır. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve homojenliği Levene testi ile incelenmiş olup; normal dağılım ve homojen varyanslara sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım ve homojen varyansa sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlerden, bağımsız grupların gruplar arası karşılaştırılmasında Independent t testi kullanılmıştır. Nonparametrik yöntemlerden, bağımsız grupların gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi kullanılmıştır. Hastalara uygulanan medical testlerin sensitivity (duyarlılık), specificity (özgüllük), Pozitif Tanımlama Oranı (Pozitif Kestirim, Positive Predictivity), Negatif Tanımlama Oranı, (Negatif Kestirim, Negative Predictivity) ve Doğruluk Oranı (Tanı Değeri, Diagnostic value, Accuracy) incelenip tablo şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-square, Chi-square, Continuity Correction, Fisher's exact ve One Sample Kolmogorov Smirnov (uniform) testleri kullanılmıştır. Kategorik veriler (n) ve (%) ile ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten büyükse anlamsız 0,05 ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş dağılımı 34-76 arasında olup, yaş ortalaması 56.99±9.41 (ortalama±SS) olarak saptandı. Hastaların %74.7'sinin postmenopozal, %25.3'ünün premenopozal dönemde olduğu görüldü. Hastaların en sık başvuru şikayeti postmenopozal kanama olarak belirlendi. Hastalar vücut kitle indeksine göre değerlendirildiğinde %56 hastada obezite (BMI > 30 kg/m²) saptandı. Hastalar ek hastalıklar açısından incelendiğinde %21.3'ünde diabetes mellitus, %34.7'sinde hipertansiyon ve %5.3'ünde (4 olguda) meme kanseri öyküsü olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Demeografik Ve Klinik Özellikler

Yaş	n	%
40 Yasın Alında	2	2,7
40-50 Yas	15	20,0
50-60 Yas	28	37,3
60-70 Yas	21	28,0
70 Yas Ustu	9	12,0
Total	75	100,0
Menopoz		
Menopozda	56	74,7
Menopozda Degil	19	25,3
Total	75	100,0
Sıkayet		
Postmenopozal Kanama	54	72,0
Menometroraji	19	25,3
Diger	2	2,7
Total	75	100,0
Obezite		
Bmı>30	42	56,0
Bmı<30	33	44,0
Total	75	100,0
Diyabet		
Var	16	21,3
Yok	59	78,7
Total	75	100,0
Hipertansiyon		
Var	26	34,7
Yok	49	65,3
Total	75	100,0
Operasyon		
Tip 1 Histerektomi	62	82,7
Tip 2 Histerektomi	13	17,3
Total	75	100,0
Evre		
IA	33	44,0
IB	28	37,3
II	7	9,3
III	1	1,3
IIIA	1	1,3
IIIB	1	1,3
IIIC	2	2,7
IVB	2	2,6
Total	75	100,0
Operasyon Patoloji		
Servikal Tutulum VAR	10	13,3
Servikal Tutulum YOK	65	86,7
Total	75	100,0

Hastaların %82.7'sine (62 olguya) tip 1 histerektomi, %17.3'üne (13 olguya) tip 2 histerektomi uygulandı. Operasyon süreleri açısından bakıldığında; tip 1 histerektomi prosedürü uygulanan hasta grubunda ortalamasının 160.16±34.41 dakika olduğu, tip 2 histerektomi prosedürü uygulanan grupta ise ortalamasının 189.23±29.21 dakika olduğu saptandı. Olgulardan %5.3'ünde (4 olguda) ameliyat sonu spesmenlerde rezidü tümör saptanmamıştır. Olguların %5.3'ünde (4 olguda) pelvik lenf nodu metastazı, %1.3'ünde (1 olguda) pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır.

Olgular evrelerine göre değerlendirildiklerinde Evre IA'da 33, Evre IB'de 28, Evre II' de 7, Evre IIIA'da 1, Evre IIIB'de 1, Evre IIIC'de 2, Evre IVB'de 2 olgu saptandı. Hastaların operasyon patolojileri incelendiğinde evre göz önüne alınmaksızın tüm hastaların %13.3'ünde (10 olguda) servikal tutulum saptanmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalara tümüne preoperatif dönemde servikal tutulumu değerlendirmek amacıyla uygulanan endoservikal küretaj örneklerinin patoloji sonuçlarıyla; operasyon patolojileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu, fakat doğruluk oranının 58.7% olduğu belirlendi. Hastalardan 46 olguya ise, endoservikal kanal tutulumunu belirlemek amacıyla LEEP işlemi uygulandı. Hastalardan alınan örnekler ameliyat patolojileriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ve doğruluk oranının %93.5 olduğu görüldü. ($p=0.037$)

Tartışma

Endometrium kanserinde servikal tutulumun olması; pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz riskinin artması, myometrial invazyonun derinliği, özellikle parametrial tutulum için önemli bir belirteç olan lenfovasküler alan invazyon riskini artması ile ilişkili olduğundan, preoperatif belirlenmesi yapılacak cerrahinin önceden planlanabilmesine olanak sağlamaktadır.

Endometrium kanserinde servikal tutulumu belirlemede çeşitli preoperatif diagnostik metodlar kullanılmıştır. Bunlar arasında; endoservikal küretaj, transvajinal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, histereskopi, manyetik rezonans görüntüleme ve intraoperatif makroskopik değerlendirme yer almaktadır. Bunlarda endoservikal küretaj %40-50'lere varan yanlış pozitiflik ve düşük doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmiştir (10). İntraoperatif makroskopik değerlendirme ise; Yuyan Mao ve arkadaşlarının 424 endometrium kanser olgusu ile yaptıkları bir çalışmada; servikal tutulumu belirlemede sensitivitesinin %32.6, spesivitesinin %99.0 olması nedeniyle endometrium kanseri için servikal tutulumu değerlendirmede ideal bir yöntem olmadığını bildirmişlerdir (11). Birçok çalışmada MR görüntüleme, %72 sensitivite ve %93.2 spesivite ile preoperatif servikal tutulumun değerlendirilmesinde ideal bir modalite olarak bildirilmiştir (12-

16). Fakat özellikle gelişmekte olan ülkeler düşünüldüğünde, MR görüntüleme maliyet etkin ve uygun bir yöntem gibi gözükmemektedir. Fakat en iyi protokolün ne olduğu konusundaki tartışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda, Tablo 2 de görüldüğü gibi endoservikal küretajın doğruluk değeri %58.7 olarak saptanırken, LEEP işleminin doğruluk değeri %93.5 olarak saptanmıştır. Bu nedenle; LEEP işlemi, daha geniş ve derin doku örnekleme sağlar, bu da servikal tutulumun daha doğru bir şekilde belirlenmesine olanak tanır. Endoservikal küretajda elde edilen örnekler yüzeysel olabilir ve tümörün derin yerleşimli bölgelerini kaçırabilir.

Tablo 2. ECC VE LEEP sensitivite ve spesifite değerleri

	ECC (n:29)	LEEP (n:46)
Duyarlılık (Sensitivite) Oranı	80%	77.8%
Özgüllük (Spesivite) Oranı	55.4%	97.3%
Pozitif Tanımlama (Pozitif Prediktif) Oranı	21.6%	87.5%
Negatif Tanımlama (Negatif Prediktif) Oranı	94.7%	94.7%
Doğruluk Oranı	58.7%	93.5%

Endometrium kanserlerinde önemli prognostik faktörlerden biri olan servikal tutulum, endometrium kanseri olgularının yaklaşık %10 ila 15'inde görülmektedir. Servikal tutulumun 5 yıllık sağkalım oranlarını düşürdüğü (17), pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz, lenfovasküler alan invazyon riskini arttırdığı ve myometrial invazyon ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir (18, 19).

Endometrial tümörün endoservikal yayılımı; paraservikal alanın lenfatik yapılardan zengin olması nedeniyle, pelvik lenf nodu tutulum riskini arttırmaktadır (18, 19). Turan T. ve arkadaşlarının 149 hastaya ait verilerin retrospektif analiziyle yaptıkları bir çalışmada; tümörün servikse yayıldığı durumda pelvik lenf nodu metastazının %12.7'den %35.5'e, paraaortik lenf nodu metastazının ise %9.3'ten %19.4'e yükselmekte olduğunu belirlemişlerdir (20). Mariani ve arkadaşlarının intraoperatif patoloji konsültasyonu ile evreleme cerrahisi uyguladıkları 566 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, servikal invazyon varlığının paraaortik lenf noduna hastalığın yayılımında belirleyici bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (21).

Morrow ve arkadaşları servikal tutulum, myometrial invazyon, grade 3 tümörler gibi yüksek risk faktörlerinin paraaortik metastazlar ile olan ilgisini ortaya koymuş ve bu grup hastalar için paraaortik lenf nodlarının durumlarının belirlenmesinin çok önemli olduğunu vurgulamıştır. Çünkü, okült paraaortik hastalığın extended-field radyoterapi ile tedavi edilebileceğini savunmuşlardır (19). Bizim çalışmamızda; 4 (% 5) hastada pelvik lenf nodu metastazı görüldü. Bunlardan 2 olguda operasyon patolojilerinde servikal tutulum saptandı. Pelvik lenf nodu metastazı olmayan 71 olgudan ise sadece 8 olguda servikal tutulum saptandı. Servikal tutulum ile pelvik lenf nodu metastazı arasındaki ilişki, literatür ile uyumlu şekilde anlamlı idi ($p=0.027$).

Tablo 3. Operasyon patolojisi ile ECC ve LEEP oranlarının karşılaştırılması

		Operasyon patolojisi		p
		Servikal tutulum(+)	Servikal tutulum (-)	
ECC	Pozitif	1 (%1,33)	9 (%12)	p=0.037
	Negatif	0 (%0)	19 (%25,33)	
LEEP	Pozitif	7 (%9,33)	1 (%1,33)	P=0.000
	Negatif	2 (%2,56)	36 (%48)	

LEEP işlemi ile servikal tutulumun pozitif olarak belirlendiği 8 hastadan ise, 2 olguda pelvik lenf nodu metastazı saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Paraaortik lenf nodu tutumu ise 1 (%1.3) hastada saptanmıştır. Bu olgunun LEEP patoloji sonucu ve operasyon patolojisinde servikal tutulum saptanmıştır (Tablo 3).

Endometrium kanserinde önemli prognostik faktörlerden biri olan myometrial invazyonun derinliği arttıkça, servikal tutulum riski artmaktadır (18). Lee TS ve arkadaşlarının yaptığı 121 servikal tutulumu olan endometrium kanseri olgusunun değerlendirildiği analizde; endometriuma sınırlı hastalığı olan olguların hiçbirinde servikal tutulum izlenmezken, servikal stromal tutulumu olan hastaların % 71'inde derin myometrial invazyon saptanmıştır (p= 0.001). Sunulan bu çalışma da literatür ile uyumlu olarak; endometriuma sınırlı hastalığı olan 10 olgudan sadece 1 olguda operasyon patolojisinde servikal tutulum saptanırken, operasyon patolojisinde servikal tutulum olan 10 olgudan 9'unda derin myometrial invazyon saptanmıştır. LEEP patoloji sonuçlarına bakılacak olursa; endometriuma sınırlı hastalığı olan 7 olgudan 1 tanesinde servikal tutulum saptanırken, servikal tutulumu olan 8 olgudan 7'sinde derin myometrial invazyon saptanmıştır.

Endometrial tümörün diferansiyasyon derecesi azaldıkça derin myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu, lokal nüks ve uzak metastaz riski artmaktadır (19, 22). Sunulan bu çalışmada da; operasyon patolojisi histolojik grade 1 olarak bildirilen 34 hastadan sadece 1 (%2) olguda servikal tutulum saptanırken, histolojik grade 2 olan 24 olgudan 2 (%8)'sinde, histolojik grade 3 olan 9 olgudan 5 (%55)'inde, nonendometrioid histolojili 8 olgudan 2 (%25)'sinde servikal tutulum saptanmıştır (p=0.001).

LEEP patoloji sonuçlarına göre; operasyon patolojisi histolojik grade 1 olan 18 olgunun 1(%5)'inde, histolojik grade 2 olan 14 olgudan 2 (%14)'sinde, histolojik grade 3 olan 8 olgunun 3 (%37)'ünde, nonendometrioid histolojili 5 olgunun 2(%40)'sinde servikal tutulum saptanmıştır (p=0.131).

Lenfovasküler alan invazyonunun yüksek nüks riski ve kötü prognoz ile birlikte olduğu bildirilmektedir(23). Hanson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada servikal tutulumu olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonunun

belirgin olarak sık görüldüğü bildirilmiştir (%85.7) (24). Çalışmamızda; operasyon patolojisinde servikal tutulum olan 10 hastanın 7'sinde lenfovasküler alan invazyonu izlenirken(p=0.000), LEEP patolojisinde servikal tutulum olan 8 hastanın 4'ünde lenfovasküler alan invazyonu izlenmiştir (p=0.178).

Sonuç

Çalışmamızda 10 hasta da servikal tutulum izlenmiş olup LEEP hastaların 7 sinde operasyon patolojisi ile uyumlu sonuç verirken ECC grubunda yalnızca 1 kişide pozitif sonuç vermiştir. LEEP işlemi ile Endometrium kanserlerinde servikal tutulumu belirleme, sıklıkla uygulanmakta olan ECC'ye spesivite, pozitif prediktivite ve doğruluk oranı açısından üstündür.

Etik onam: Bu makale tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir. (YÖK Tez no.821237)

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.Y., S.A.A.

Literatür Tarama: S.A.A., M.G.

Tasarım: S.A.A., M.G.

Veri toplama: S.A.A., M.G.

Analiz ve yorum: S.A.A., M.G., Y.Y.

Makale yazımı: S.A.A., M.G., V.T.

Eleştirel incelenmesi: M.G., Y.Y., M.U. B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.



Kaynaklar

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277-300. doi: 10.3322/caac.20073. Epub 2010 Jul 7. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011;61(2):133-4.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet. 2005;366(9484):491-505.
- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol. 1984;63(6):825-32.
- DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer.

- Am J Obstet Gynecol. 1985;151(8):1009-15.
5. Buldanlı N, Uslu T, Saygılı U, Çağlıyan E, Pırpanlar S. JİNEKOLOJİK Tümörlerde Sağkalım ve Buna Etki Eden Faktörler: Dejoj Serisi. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2006;9:67-74.
 6. Yardım T, Yüce M, Özyılmaz F, Yorulmaz F, Kurtul M, Sayın C. Endometrium kanseri olgularımızda sağkalım süresine etki eden prognostik faktörler ve klinik deneyimimiz. 1999;9: 141 - 148.
 7. Morimura Y, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Ohwada M, Yamada H, Yanagida K, Sato A. The value of pre-operative diagnostic procedures for cervical involvement in uterine corpus carcinoma. Fukushima J Med Sci. 2000;46(1-2):1-11.
 8. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Nori D, Mychalczak B, Chapman D, Lewis JL Jr. Management of endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. Gynecol Oncol. 1992;45(3):294-8.
 9. Toki T, Oka K, Nakayama K, Oguchi O, Fujii S. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. Br J Obstet Gynaecol. 1998 May;105(5):512-6.
 10. Cosa-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Pelvic lymphadenectomy in high risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 1996;6:102-107.
 11. J. S. Berek and N. F. Hacker, "Practical Gynecologic Oncology", 4th Edition, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
 12. Mao Y, Wan X, Chen Y, Lv W, Xie X. Evaluation of the accuracy of intra-operative gross examination for the surgical management of endometrial cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Dec;141(2):179-82.
 13. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, Price J, McCluggage WG, Grey A. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(2):431-4.
 14. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, Jacobs I, Reznick RH. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):188-96.
 15. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. Eur J Gynaecol Oncol. 2007;28(3):193-5.
 16. Vasconcelos C, Félix A, Cunha TM. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. J Obstet Gynaecol. 2007 Jan;27(1):65-70.
 17. Trimble EL, Jones HW 3rd. Management of stage II endometrial adenocarcinoma. Obstet Gynecol. 1988;71(3 Pt 1):323-6.
 18. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
 19. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1991 Jan;40(1):55-65.
 20. Turan T, Gündoğdu B, Karabük E, Sarıcı S, Boran N, Tulunay G, Özfuttu A, Köse MF. Endometrium Kanserinde Lenf Nodu Metastazını Belirleyen Faktörler. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2010;13(3):61-7.
 21. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. Gynecol Oncol. 2004 Mar;92(3):833-8.
 22. Lee TS, Kim JW, Kim DY, Kim YT, Lee KH, Kim BG, McMeekin DS. Necessity of radical hysterectomy for endometrial cancer patients with cervical invasion. J Korean Med Sci. 2010 Apr;25(4):552-6. doi: 10.3346/jkms.2010.25.4.552.
 23. Patsner B, Mann WJ, Cohen H, Loesch M. Predictive value of preoperative serum CA 125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1988;158(2):399-402.
 24. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. Cancer. 1985;55(8):1753-7.

Bebek Ruh Sağlığı Polikliniğine İleri Değerlendirme Amacıyla Yönlendirilen Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Referred to the Infant Mental Health Polyclinic for Further Evaluation

Fatma COŞKUN¹ , Mustafa Kubilay KAYA¹ 

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Beyin gelişimiyle ilgili yapılan çalışmalar yaşamın ilk yıllarının yaşamın diğer tüm zamanlarından anlamlı derecede önemli olduğunu göstermektedir. Konuşma, öğrenme ve sosyal iletişim becerilerini etkileyen nörogelişimsel bozuklukların ilk belirtileri bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülmekte ve sıklıkla okul öncesi dönemde tanı konmaktadır. Yaşamın erken dönemi, yaşamın diğer dönemlerine göre dış çevreye oldukça bağımlı olunan bir dönemdir. Bu dönemdeki deneyimler ve gelişen psikiyatrik bozuklukların beyni şekillendirerek yaşam boyu ruh sağlığını, davranışları ve öğrenmeyi etkilediği belirtilmektedir. Küçük çocukların beyinleri çevresel strese karşı son derece esnek olduğu ve geri dönüşüm ilk yıllarda en yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, bebek ruh sağlığı polikliniğine ileri, ayrıntılı değerlendirme için yönlendirilen bebek ve küçük çocukların, klinik, sosyodemografik ve günlük ekran kullanım özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamıza bebek ruh sağlığı polikliniğine ayrıntılı değerlendirme amacıyla yönlendirilen 0-6 yaş arası 175 bebek ve küçük çocuk dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri ve DSM-5'e göre psikiyatrik bozukluk tanıları için klinik dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen hastaların %80'i (n=140) psikiyatrik bozukluk tanısı almıştır. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 32,06 ay (SS=10,66) olarak bulunmuştur. Hastaların %49,7'si (n=87) Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), %12'si (n=21) Entelektüel Yeti Yitimi (EYY), %8,6'sı (n=15) İletişim Bozukluğu (İB), %5,1'i (n=9) EYY+OSB, %4,6'sı (n=8) EYY+İB tanısı almış ve hastaların %5,1'inde (n=9) psikiyatrik bozukluk tanısı almasa da silik otizm belirtileri olduğu saptanmıştır. Hastaların ortalama günlük ekran maruziyet sürelerinin 4,28 (SS=2,64) saat olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bebek ve küçük çocukluk dönemi beyin gelişimi açısından en temel ve en kritik dönemdir. Bu dönemde görülen psikiyatrik bozuklukların erken dönemde saptanması ve müdahale edilmesi hem bozuklukların prognozu hem de beyin gelişimini olumsuz etkileyebilecek risk faktörlerinin azaltılması için çok önemlidir. Çalışmamızın bebek ve küçük çocuk ruh sağlığı alanında yapılacak çalışmalar ve müdahale yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda katkı sunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bebek, Çocuk, Otizm spektrum bozukluğu, İletişim bozuklukları, Entelektüel yeti yitimi

Abstract

Background: Studies on brain development show that the first years of life are significantly more important than all other times of life. The first symptoms of neurodevelopmental disorders that affect speech, learning and social communication skills are seen in infancy and early childhood and are often diagnosed in the preschool period. The early period of life is a period in which there is a great deal of dependence on the external environment compared to other periods of life. It is stated that the experiences and developing psychiatric disorders during this period shape the brain and affect lifelong mental health, behavior, and learning. It is stated that since the brains of young children are extremely resilient to environmental stress, interventions made during this period are more effective than later interventions, and the return is highest in the early years. This study aimed to retrospectively evaluate the clinical, sociodemographic and daily screen media use characteristics of infants and young children who were referred to the infant mental health clinic for further, detailed evaluation.

Materials and Methods: Our study included 175 infants and young children between the ages of 0-6 who were referred to the infant mental health clinic for detailed evaluation. Clinical files of the patients, including their sociodemographic and clinical characteristics and psychiatric disorder diagnoses according to DSM-5, were evaluated retrospectively.

Results: 80% (n=140) of the evaluated patients were diagnosed with a psychiatric disorder. The average age of patients at diagnosis was 32.06 months (SD = 10.66). 49.7% (n=87) of the patients had Autism Spectrum Disorder (ASD), 12% (n=21) had Intellectual Disability (ID), 8.6% (n=15) had Communication Disorder (CD), %5.1 (n=9) of the patients were diagnosed with ID+ASD, 4.6% (n=8) were diagnosed with ID+CD, and 5.1% (n=9) of the patients were found to have autistic trait even though they were not diagnosed with a psychiatric disorder. The average daily screen exposure time of the patients was found to be 4.28 (SD = 2.64) hours.

Conclusions: The period of infancy and early childhood is the most fundamental and critical period in terms of brain development. Early detection and intervention of psychiatric disorders seen in this period is very important for both the prognosis of the disorders and the reduction of risk factors that may negatively affect brain development. It is thought that our study will contribute to the development of studies and intervention methods in the field of infant and young child mental health.

Key Words: Infant, Child, Autism spectrum disorder, Communication disorders, Intellectual disability

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Fatma COŞKUN
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi
Anabilim Dalı,42010, Konya, TÜRKİYE

E-mail: mdcoskun@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.05.2024

Kabul tarihi / Accepted: 07.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1487144

Araştırmamız 10-13 Mayıs 2023 tarihinde İstanbul'da düzenlenen 32. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde SB-41 bildiri numarasıyla sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Bebek ruh (zihinsel) sağlığı ya da “bebek beyin sağlığı”, çocuğun doğumdan beş yaşına kadar yakın ve güvenli yetişkin ve akran ilişkileri kurma, tüm duyguları deneyimleme, yönetme ve ifade etme, çevreyi keşfetme ve öğrenme kapasitesinin aile, toplum ve kültür bağlamında gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Beyin gelişimi ile ilgili yapılan çalışmalar, yaşamın ilk yıllarının nitelik ve nicelik açısından yaşamın diğer zamanlarından farklı olduğunu göstermektedir (2). Erken deneyimler beyni şekillendirerek yaşam boyu sağlığı, davranışı ve öğrenmeyi etkilemektedir (3). Bu dönem gelişimsel açıdan büyüme ve gelişme için dış çevreye en fazla bağlı olunan dönemdir ve beyinleri çevresel strese karşı hâlâ son derece esnek olan çok küçük çocuklar da dış strese daha büyük çocuklardan farklı tepkiler vermektedir (2). Daha sonraki müdahaleler de etkili ve gerekli olmakla birlikte, müdahalelerin geri dönüşü ilk yıllarda en yüksek seviyededir (2). Yaşamın erken dönemlerindeki ruh sağlığı sorunları, bireyin gelecekteki ruh sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğundan, bu kritik dönemde ruhsal bozuklukların tespit edilmesi ve tedavisine yönelik müdahalelerin yapılması çok önemlidir (3). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, bebek ve küçük çocuklarda ruh sağlığı bozukluklarının yaygınlığı belirlenmiştir. Erken çocukluk dönemindeki ruhsal bozukluklar ile ilgili toplum ve klinik örnekleme yapılmış araştırmalar taranarak yapılmış bir gözden geçirme çalışmasında 1-5 yaş arası çocuklar arasında ruh sağlığı bozukluklarının %16-18 arasında olduğu ve bu çocukların yaklaşık yarısının ciddi şekilde etkilendiği belirtilmektedir (4). Bir doğum kohort çalışması, 12-18 aylık bebeklerin neredeyse %35'inin, gelişimsel gecikmeler ve sorunlu davranışların değerlendirilmesi amaçlı yapılan testlerde yüksek puan aldığı ortaya koyarken (5), başka bir çalışmada ise 18 aydan itibaren çocukların %16-18'inin, bir veya daha fazla ruhsal veya gelişimsel bozukluk tanısına yönelik kriterleri karşıladığı saptanmıştır (6). Bebek ve küçük çocukluk döneminde en sık saptanan ruhsal bozuklukların ise nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında yer alan bozukluklar olduğu belirtilmektedir (7).

Nörogelişimsel bozukluklar; gelişim döneminde başlayan ve işlevsellikte bozulmaya neden olan, Entelektüel Yeti Yitimi (EYY), İletişim Bozuklukları (İB), Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Özgül Öğrenme bozukluğu ve Tik Bozuklukları gibi Nörogelişimsel Motor Bozukluklar dahil olmak üzere atipik beyin gelişiminden kaynaklanan bir grup tanıyı içermektedir (8). Nörogelişimsel bozukluklar ile ilgili kesin epidemiyolojik veriler eksik olmakla birlikte, yakın tarihli bir araştırmada, nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkili gelişimsel gecikmelerin 2009-2017 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 3-7 yaş arası çocuklarda görülme sıklığının %16,2'den %17,8'e yükseldiği bildirilmiş ve nörogelişimsel bozukluklar pediatrik popülasyonda en sık görülen tanılardan biri haline gelmiştir (7, 9).

Nörogelişimsel bozukluklarda erken tanı ve müdahale, beyin gelişimi erken dönemlerde çok hızlı olduğu ve müdahale programlarına daha iyi yanıt alındığı için çok önemlidir (10).

Nörogelişimsel bozuklukların erken dönemde başlaması, potansiyel olarak bunların erken tespit edilmesine ve nöral plastisitenin çok iyi olduğu bir zaman aralığında müdahalenin başlatılmasına olanak tanımaktadır (10). Ancak nöral plastisitenin altında yatan hızlı gelişimsel değişiklikler erken teşhise engel olmaktadır (11). Nörogelişimsel bozukluklarda belirtiler zamanla, gelişimsel süreç içerisinde ortaya çıkmakta ve farklı klinik görünümde kendini gösterebilmektedir (11). Bu yüzden bebek ve küçük çocuklarda rutin psikiyatrik değerlendirmelerin dışında, risk taşıyan olgularda ayrıntılı değerlendirme yapmak çok önemli görünmektedir.

Bebek ve küçük çocuklarda özellikle nörogelişimsel bozukluğu olanlarda beyin gelişimini olumsuz etkileyebilecek, müdahale programlarının aksamasına neden olacak faktörleri klinik değerlendirme aşamasında sorgulamak çok önemlidir. Ebeveyn ile çocuğun etkileşiminin kalitesi, aile dinamikleri, eğitimsel destek programlarının içeriği, ailenin tedaviye uyumu, çocuk üzerinde stres yaratabilecek durumların öğrenilmesi ve buna uygun müdahalelerin yapılması çocuğun klinik gidişatını önemli oranda etkileyebilmektedir (12). Görüşme esnasında sorgulanması gereken faktörlerden birisi de ekran maruziyeti süresidir. Yoğun ekran maruziyetinin, çocuklarda ciddi olumsuz sonuçlara yol açabileceği, özellikle nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda bu riskin daha fazla olduğu düşünülmektedir (13). Yoğun ekran maruziyetinin nörogelişimsel bozukluğu olan çocukların bilişsel işlevlerini, sosyal ve adaptif gelişimlerini kısıtlayabileceği bildirilmektedir (13).

Bu çalışmada, bebek ruh sağlığı polikliniğine ileri, ayrıntılı değerlendirme için yönlendirilen bebek ve küçük çocukların, DSM-5'e (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. Baskısı) göre yapılan tanısal görüşmeleri ile klinik, sosyodemografik ve günlük ekran kullanımı özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bebek ruh sağlığı polikliniğine ileri, ayrıntılı değerlendirme amacıyla yönlendirilen hastaların klinik dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek 0-6 yaş arası 175 bebek ve küçük çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10/02/2023-2023/4193:(12917) tarih ve numarasıyla izin alınmıştır. Çalışmamızın yürütülmesinde Helsinki Deklarasyonu ilkeleri esas alınmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların klinik muayene ve sosyodemografik bilgilerine ilişkin verilerin elde edilmesinde hastaların bilgilerinin kaydedildiği muayene formlarını içeren klinik dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların psikiyatrik tanıları bebek ruh sağlığı polikliniğinde Crowell gözlemi baz alınarak aynalı odada anne-bebek çiftinin izlenmesi, DSM-5 tanı ölçütlerine göre klinik muayene ve psikometrik testler kullanılarak konulmuştur. Hastaların psikiyatrik tanılarının konulmasında

çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları öğretim üyesi tarafından bebek ruh sağlığı polikliniği aynalı muayene odasında, anne-bebek çiftinin gözlemi ile klinik değerlendirmesi yapılarak olguların sosyal, bilişsel, davranışsal, adaptif becerileri değerlendirilmiş ve klinik gözlem ve muayeneler gerekli görülen olgularda psikometrik testler ile desteklenmiştir. Hastaların gelişimsel değerlendirilmesi için psikometrik araçlardan Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) kullanılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri ve Klinik Muayene Formu

Çalışmamıza katılan hastaların klinik muayene ve sosyodemografik bilgilerine ilişkin verilerin elde edilmesi için; polikliniğimizde rutin olarak kullanılan, hastaların baş tutma, oturma, yürüme, konuşma, tuvalet alışkanlığı kazanma gibi gelişimsel becerilerini, geçirilmiş travma veya operasyon, ek hastalıklar, günlük ekran kullanım sürelerini, hastaların ailelerinin yaş, eğitim düzeyi, akrabalık ilişkisi, psikiyatrik hastalık durumu ve hastanın değerlendirme sonucu psikiyatrik tanı ve tedavi planlaması gibi bilgilerinin kaydedildiği muayene formlarını içeren klinik dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Çalışmamızda psikometrik değerlendirme araçlarından AGTE, gerekli görülen olguların gelişim düzeylerini değerlendirmek için kullanılmıştır (14). AGTE, 0-6 yaş arası çocukların sosyal beceri-öz bakım, dil-bilişsel, ince motor, kaba motor ve olmak üzere dört alandaki gelişimsel becerileri ve genel gelişimlerinin anneden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirildiği 154 maddelik soru, "evet", "hayır" ve "bilmiyorum" şeklinde yanıtların olduğu bir gelişimsel değerlendirme testidir (14).

Ebeveyn Bebek Oyun Etkileşimi ve Crowell Yöntemi

Crowell Prosedürü, 12 ila 60 ay arasındaki çocukların değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntemdir (15). Prosedür, ebeveyn-bebek ikilisinin düzenli ilişki kalıplarını ve etkileşim rutinlerini sergilemesine olanak tanıyan yapılandırılmamış görevleri (serbest oyun gibi) ve yapılandırılmış görevleri (bulmaca gibi) içermektedir. İşlem aynı zamanda bir ayrılma-buluşma aşamasıyla da sona ermektedir. Uygulamanın ardından ebeveynler, kendilerinin ve çocuklarının uygulama odasındaki davranışlarının günlük yaşamla ne ölçüde karşılaştırılabilir olduğu ve uygulamayı yapan kişiye ne ölçüde güven duydukları konularına ilişkin bir anket formunu doldurmaktadırlar. Yapılandırılmamış serbest oyun bölümü, ikilinin oyuna olan aşinalıklarını ve zamanı eğlence odaklı kullanabilme durumlarını ortaya çıkarmaktadır. Prosedür ayrıca gözlem ortamlarında çeşitliliği ve etkileşimde stresi teşvik etmek için tasarlanmış geçişleri de içermektedir. Prosedür videoya kaydedilmekte ve çocuklar ve ebeveynlerin davranışlarının başka klinisyenler tarafından da tekrar değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (15). Crowell Prosedürü, belirli bir etkileşim ortamında hem çocuğun hem de ebeveyn davranışının değerlendirilmesini sağlamaktadır (16). Çalışmamızda olguların tamamına Crowell Prosedürü uygulanmış,

serbest oyun, oyun materyallerini içeren oyun, ebeveynlerden ayrılma, tekrar buluşma tüm katılımcılara uygulanmış ama prosedürde bazı aşamalar (ebeveynin uygulamayı değerlendirmesi, bazı oyun aşamaları gibi) uygulanmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin, istatistiksel analizi Statistical Program for Social Sciences SPSS for Windows, Version 26.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak analiz edilmiştir. Bulgular tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sonucunda elde edilen verilerden sayısal olanlar ortalama, standart sapma (SS), kategorik veriler yüzde olarak belirtilmiştir. Mevcut sonuçların yaş ve cinsiyet açısından farklılık gösterip göstermediği ki-kare ve bağımsız örneklem t testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Değerlendirmeye alınan 175 hastanın %77,1'inin (n=135) erkek, %22,9'unun (n=40) kız olduğu saptanmıştır. Olguların ortalama yaşı 40,55 ay (SS=11,15) bulunmuştur. Erkeklerde ortalama yaş 41,00 ay (SS=11,16), kızlarda 39,05 ay (SS=11,14) olarak saptanmıştır ($p=0.33$) (Tablo 1).

Değerlendirilen hastaların %80'i (n=140) psikiyatrik bozukluk tanısı almıştır. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 32,06 ay (SS=1,66) olarak bulunmuştur. Hastaların %49,7'si (n=87) OSB, %12'si (n=21) EYY, %8,6'sı (n=15) İB, %5,1'i (n=9) EYY+OSB, %4,6'sı (n=8) EYY+İB tanısı almış ve hastaların %5,1'inde (n=9) psikiyatrik bozukluk tanısı almasa da silik otizm belirtileri olduğu saptanmıştır. Tanı kategorilerinde cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Fakat toplam psikiyatrik bozukluk sayısı erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,02$). Hastaların %19,4'ünde (n=34) ek fiziksel hastalık saptanmıştır. En sık saptanan ek fiziksel hastalık kategorisinin nörolojik hastalıklar %7,4 (n=13) olduğu bulunmuştur. Fiziksel hastalıklar açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,11$) (Tablo 2).

Hastaların desteksiz yürümeye başlama zamanları ortalama 14,4 ay (SS=4,50), desteksiz oturmaya başlamaları ortalama 6,9 ay (SS=2,76) olarak hesaplanmıştır. Değerlendirme esnasında %11,8'inde (n=19) henüz hiç anlamlı kelime, %66,2'sinde (n=98) ise henüz cümlelerin başlamadığı bulunmuştur. Anlamlı kelimelerin başlama yaşı ortalama 15,46 ay (SS=6,65), iki kelimelik cümlelerin başlama yaşı ise 27,70 ay (SS= 11,22) olarak belirlenmiştir. Toplam 69 hastanın günlük ekran maruziyet sürelerine ulaşılabilmektedir. Hastaların ortalama günlük ekran süreleri 4,28 saat (SS=2,64) olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Ebeveynlere ait bilgiler değerlendirildiğinde ortalama anne yaşının 31,19 yıl (SS=5,68), ortalama baba yaşının 34,54 yıl (SS=5,85) olduğu bulunmuştur. Anne ve babaların eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde annelerde toplam 92, babalarda toplam 94 hastanın eğitim durumu bilgilerine ulaşılabilmektedir. Annelerin %20,7'sinin (n=19) ilkököl, %22,8'sinin (n=21)

ortaokul, %16,32'sinin (n=15) lise, %22,8'inin (n=21) üniversite, %17,4'ünün (n=16) yüksek lisans ve üstü eğitime sahip olduğu görülmüştür. Babaların ise %13,8'sinin (n=13) ilkokul, %11,7'inin (n=11) ortaokul, %21,3'ünün (n=20) lise,

%29,8'inin (n=28) üniversite, %23,4'ünün (n=22) yüksek lisans ve üstü eğitime sahip olduğu görülmüştür. Ebeveynler arasındaki akrabalık oranı %4,6 (n=8) olarak hesaplanmıştır. Hastaların %13,1'inde (n=23) ailede psikiyatrik hastalık olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik özellikleri

	Ort	SS	p
Yaş (ay)	40,55	11,15	
Yaş (Erkek/Kız)	41,00/39,05	11,16/11,14	0,33*
	%	n	
Cinsiyet (Erkek/Kız)	77,1/22,9	135/ 40	
Ailede Psikiyatrik Hastalık	13,1	23	
Ebeveynlerde Akraba Evliliği	4,6	8	
	Ort	SS	
Anne Yaş	31,19	5,68	
Baba Yaş	34,54	5,85	
Anne Eğitim Durumu	%	n	
İlkokul	20,7	19	
Ortaokul	22,8	21	
Lise	16,32	15	
Üniversite	22,8	21	
Yüksek Lisans ve üstü	17,4	16	
Baba Eğitim Durumu	%	n	
İlkokul	1,8	13	
Ortaokul	11,7	11	
Lise	21,3	20	
Üniversite	29,8	28	
Yüksek Lisans ve üstü	23,4	22	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: olgu sayısı, p=istatistiksel anlamlılık değeri, *:Bağımsız örneklem t testi

Tablo 2. Hastaların Tanı Dağılımları

	Erkek n (%)	Kız n (%)	Total n (%)	p
OSB	71 (52,6)	16 (40)	87(49,7)	0,16*
EYY	15 (11,1)	6 (15)	21 (12)	0,50*
İB	14 (10,4)	1 (2,5)	15 (8,6)	0,11*
OSB+ EYY	6 (4,4)	3 (7,5)	9 (5,1)	0,44*
EYY+İB	7 (5,2)	1 (2,5)	8 (4,6)	0,47*
Silik Otizm Belirtileri	5 (3,7)	4 (10)	9 (5,1)	0,11*
Toplam Psikiyatrik Bozukluk	113 (83,7)	27 (67,5)	140 (80)	0,02*
Fiziksel Hastalık	20	14	34 (19,4)	0,11*

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu EYY: Entelektüel Yeti Yitimi İB: İletişim Bozukluğu n: olgu sayısı, p=istatistiksel anlamlılık değeri, *:ki-kare testi

Tablo 3. Hastaların Gelişimsel Özellikleri ve Ekran Maruziyet Süreleri

	Ort (ay)	SS
Oturma	6,9	2,76
Yürüme	14,4	4,50
Kelime	15,46	6,65
Cümle	27,70	11,22
Ekran Maruziyeti	Ort (saat)	SS
	4,28	2,64
	%	n
Kelime Kullanımı Olmayanlar	11,8	19
Cümle Kullanımı Olmayanlar	66,2	98

Ort: Ortalama, n: olgu sayısı

Tartışma

Bu çalışmamızda bir üniversite hastanesi bebek ruh sağlığı polikliniğinde bir yıl boyunca ileri, ayrıntılı muayene amacıyla değerlendirilmesi yapılan olguların geriye dönük olarak sosyodemografik, klinik özellikleri ve ekran maruziyet durumları araştırılmıştır. Ülkemizde çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kliniklerinde bebek ruh sağlığı polikliniği maalesef her klinikte bulunmamaktadır. Bu yüzden bebek ruh sağlığı polikliniklerinde görülen hastalara ilişkin veriler azdır (17).

Çalışmamızda yer alan 175 olgunun %77,1'i erkeklerden oluşmuştur. 2003 yılında yurtdışında yapılan bir çalışmada bebek ruh sağlığı polikliniklerine başvuran olguların %59'unun erkek olduğu görülmüştür (18). 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada ise oranın %60,1 olduğu saptanmıştır (19). Ülkemizde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde ise Uslu ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada oran %69,3 bulunmuştur (20). Yakın tarihli Uytun ve ark. yaptığı çalışmada ise oran %70 bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızın bulguları da ülkemizde yapılan diğer çalışmalara yakın olmakla birlikte hem ülkemizde yapılan, hem yurtdışındaki çalışmalarda bildirilen oranlardan yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin bizim bebek ruh sağlığı polikliniğimizde genellikle nörogelişimsel bozukluklar ile ilgili ayırıcı veya ileri tanı yapılması amacıyla yönlendirilen olguların yer almasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Örnekleminin ortalama yaşı 40,55 ay, tanı alma yaşı 32 ay olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olguların bazılarının daha öncesinde bebek ruh sağlığı polikliniğinde tanı alan ve klinik prognozun takibi amaçlı belirli aralıklarla görülen olgular olmasıdır. Tanı alma yaşları açısından diğer çalışmalara değerlendirildiğinde ise başka ülkelerde yapılan çalışmalara göre tanı alma yaşı çalışmamızda yüksek bulunmuştur. Corderio ve ark. Portekiz'de bebek ruh sağlığı ünitesine başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada tanı alma yaşı 26 ay bulunmuştur (21). Çalışmada sıklıkla konulan tanılar duygudurum ile ilişkili bozukluklar, genel gelişimsel gecikme, regülasyon sorunları olduğu saptanmıştır. Mothander ve ark. 2008 yılında Norveç'te okul öncesi dönem ruh sağlığı polikliniğine başvuran hastaları değerlendirerek yaptıkları çalışmada ise tanı alma yaşı 24 ay bulunmuştur (19). En sık konulan tanılar ise duygudurum ile ilişkili bozukluklar, regülasyon sorunları, travma ile ilişkili bozukluklar olmuştur. Ülkemizde Uytun ve ark. bebek ruh sağlığı ünitesinde değerlendirilen hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada ise tanı alma yaşı 36 ay olarak belirtilmiştir (17). Çalışmada en sık konulan tanılar OSB, gelişimsel gecikme ve gelişimsel dil bozukluğu olmuştur. Bizim çalışmamızda tanı alma yaşının Uytun ve ark. benzer şekilde yüksek çıkmasının nedeninin ülkemizde bebek ve küçük çocuklarda gelişimsel gecikmelerle ilgili şikayetler olduğunda genellikle ilk olarak genel pediatri veya çocuk nöroloji polikliniklerine başvurulması olduğunu düşünüyoruz.

Olguların tanı dağılımı değerlendirildiğinde en sık aldıkları tanı OSB (%49,7) olmuştur. Bu tanıyı EYY (%12) ve İB (%8,6) takip etmiştir. Uytun ve ark. Bebeklik ve Erken Çocukluk Dö-

nemi Ruh Sağlığı ve Gelişimsel Bozuklukların Tanısal Sınıflandırması: Gözden Geçirilmiş Baskısı (DC:0-5) kriterlerini (22) kullanarak yaptıkları çalışmada ise en sık tanılarının genel gelişimsel gecikme (%47,4) ve OSB (%31,3) olduğu bulunmuştur. Uytun ve ark. yaptığı çalışma pandemi döneminde yürütülmüştür. Pandemi döneminde yapılan çalışmalara bakıldığında önceki dönemdeki çalışmalara göre psikiyatrik bozukluk sıklığı daha fazla bulunmuştur (23,24). Kılıçaslan ve ark. COVID-19 pandemisinin okul öncesi dönem çocuklarına etkisini değerlendirdikleri çalışmada da vakaların %83,5'inde psikiyatrik bozukluk olduğu, en sık tanının da Genel Gelişimsel Gecikme (GGG) olduğu ve diğer dönemlere göre pandemi döneminde psikiyatrik bozuklukların arttığını belirtmişlerdir (25). Mothander ve ark. Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Ruh Sağlığı ve Gelişimsel Bozukluklarının Tanısal Sınıflandırması (DC 0-3)'na (26) göre tanı koydukları, Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği ve Bebek Çocuk Hassasiyet Kontrol Listesi'ni kullanarak yaptıkları çalışmada olguların %41'inin tanı almadığı, en sık tanının da regülasyon bozuklukları (%19) olduğu saptanmıştır (15). Corderio ve ark. DC-03'e (26) göre tanı koydukları ve Global Anne-Bebek İlişkisi Değerlendirme Ölçeği'ni kullanarak yaptıkları çalışmada ise olguların %23,32'sinin tanı almadığı, en sık tanının ise duygudurum ile ilişkili bozukluklar %26,24 olduğu bulunmuştur (21). Çalışmamızda da oranların ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki gibi yüksek çıkmasının nedeninin çalışmaların veri toplama sürecinin pandemi döneminde olması sonucu pandeminin psikiyatrik bozukluklar üzerindeki olumsuz etkisinin yansımaları ve ülkemizde bebek ruh sağlığı polikliniğine değerlendirilmesi için yönlendirilen vakaların çoğunlukla nörogelişimsel bozukluklar özellikle OSB açısından şüphelenilen vakalar olması nedeniyle olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda olguların %19,4'ünde komorbid fiziksel hastalığın olduğu, en sık fiziksel hastalık kategorisinin de nörolojik hastalıklar %7,4 olduğu saptanmıştır. Yapılan son araştırmalarda, Nörogelişimsel Bozukluk tanısı alan çocukların sıklıkla fiziksel sorunlara da sahip olduğu gösterilmiştir (27,28). Erken çocukluk döneminde sık konulan tanılardan OSB, EYY gibi nörogelişimsel bozukluklarda sıklıkla epilepsi, gastrointestinal problemler, astım, alerji, çeşitli otoimmün hastalıklar ve sedef hastalığı gibi fiziksel hastalıkların komorbid olarak eşlik edebileceği bildirilmiştir (29–32). Ülkemizde yapılan yakın tarihli bir çalışmada OSB tanılı olguların demografik özellikleri ve eşlik eden psikiyatrik ve fiziksel komorbid hastalıkları değerlendirilmiştir. Tüm örneklemin beşte birinden fazlasında (%22,8) fiziksel komorbiditeler olduğu ve en yaygın komorbiditelerin epilepsi (%19,0), serebral palsi (%1,7) ve iştme kaybı (%1,3) olduğu saptanmıştır (33).

Çalışmamızda hastaların aldığı tanılar ve ek fiziksel hastalıklar cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında psikiyatrik bozukluk tanı kategorileri ve fiziksel hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da toplam psikiyatrik bozukluk sayısı erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Kılıçaslan ve ark. yaptıkları çalışmada erkeklerde OSB tanısı anlamlı olarak

daha fazla bulunmuştur (25). Sevgen ve ark. yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde nörogelişimsel bozukluklar erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (34).

Çalışmamızda hastaların ortalama günlük ekran süreleri 4,2 saat olarak bulunmuştur. Lin ve arkadaşlarının 2019 yılında 2-5 yaş, toplam 367 nörogelişimsel bozukluğu olan çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama ekran maruziyetinin 3,98 saat olduğu saptanmıştır (35). Coutinho ve ark. 2020 yılında 0-60 aylık nörogelişimsel bozukluk tanısı olan çocukların mobil telefonlar üzerinden ekran maruziyetlerini değerlendirdikleri çalışmada ortalama ekran maruziyeti süresinin 92 dakika olduğu ve en yoğun ekran maruziyetin OSB grubunda olduğu bildirilmiştir (36). Okul öncesi çocuklarda yoğun ekran maruziyetin etkilerine yönelik yapılan bir çalışmada, ekran maruziyeti fazla olan çocukların öğrenmede gecikmeler gösterdiği, problem çözme, dil ve motor becerilerdeki bazı gelişimsel dönüm noktalarını karşılayamadığı saptanmıştır (37). Bu bulgularla bağlantılı olarak, çocuklarda olumsuz bilişsel, davranışsal ve fiziksel sonuçlar ortaya çıktığı bildirilmiştir (37). Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda bu alanlarla ilgili kalıtsal olarak gelişimsel aksamalar bulunduğundan bu çocuklarda ekran maruziyetinin sınırlandırılması çok daha önemli görünmektedir (36).

Çalışmamızda ebeveynler arasında akrabalık oranının %4,6 olduğu bulunmuştur. Uytun ve ark. yaptıkları çalışmada ise %13,1 bulunmuştur. Akraba evliliklerinden doğan çocuklarda, hem genetik nedenlerle ilişkili metabolik, zihinsel, fiziksel birçok hastalık hem de genç anne yaşının getirebileceği olumsuz sonuçlar nedeni ile de artmış risk olduğu düşünülmektedir (38). Ülkemizde yapılan, 0-3 yaş çocukların gelişimlerini etkileyen değişkenlerin değerlendirildiği bir çalışmada akraba evliliği yapan ailelerin çocuklarının, akraba evliliği yapmayan ailelerin çocukları ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha fazla gelişimsel gecikme gösterdiği bulunmuştur (39).

Çalışmamız bebek ve küçük çocukluk döneminde sık görülen tanılar, olguların sosyodemografik, klinik özellikleri ve ekran maruziyet durumları gibi konularda literatüre katkı sunmakla birlikte bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamız retrospektif desende planlanmış ve veriler geriye dönük olarak hasta dosyalarının incelenmesiyle edinilmiştir. Tanı koyma aşamasında herhangi bir yapılandırılmış görüşme formu kullanılmamıştır. Son olarak sadece tek bir merkezden veriler elde edilmiştir ve kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmaya alınan hastaların psikiyatrik tanılarının bebek ruh sağlığı polikliniğinde Crowell gözlemi baz alınarak aynalı odada anne-bebek çiftinin izlenmesi, DSM-5 tanı ölçütlerine göre klinik muayene ve psikometrik testler kullanılarak yapılması ise çalışmamızın güçlü yönleridir.

Sonuç olarak; son dönemlerde yapılan çalışmalarla artan kanıtlar, bebek ve küçük çocukluk dönemi zihin gelişiminin yaşamın diğer dönemlerine kıyasla çok daha hızlı olduğunu ve bu dönemde yapılacak müdahalelerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde gelişebilecek sorunları önlemede oldukça etkili

olduğunu göstermektedir. Büyüme ve gelişme için dış çevreye diğer dönemlere göre oldukça fazla bağımlı olunan erken dönemlerdeki psikiyatrik bozukluklar ve deneyimlerin beyni şekillendirerek yaşam boyu ruh sağlığını, davranışları ve öğrenmeyi etkilediği belirtilmektedir. Beyinleri çevresel strese karşı son derece esnek olan küçük çocukların daha sonraki müdahaleler de etkili ve gerekli olmakla birlikte, yapılan müdahalelere geri dönüşü ilk yıllarda en yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle bu dönemde yaşanan gelişimsel zorlukların erken dönemde tespit edilip hızlı bir şekilde müdahale edilmesi çok önemli görünmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının bebek ve küçük çocukluk döneminde sık görülen ruhsal bozuklukların saptanması, tedavi planlarının oluşturulması ve erken tanı ve müdahaleye yönelik uygun stratejilerin geliştirilmesinde katkı sunacağı düşünülmektedir.

Etik onam: Çalışma prosedürleri Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma için etik onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10/02/2023-2023/4193:(12917) numarasıyla alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.C., M.K.K.

Literatür Tarama: F.C., M.K.K.

Tasarım: F.C., M.K.K.

Veri toplama: F.C., M.K.K.

Analiz ve yorum: F.C., M.K.K.

Makale yazımı: F.C.

Eleştirel incelenmesi: F.C., M.K.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Frankel K, Gleason M-M, Lieberman A, Egger HL, Zeanah CH. DC:0-5TM Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood: An Overview. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2018;57:S333.
2. Clinton J, Feller AF, Facpm F, Williams RC, Frcpc MD, Cm F, et al. The importance of infant mental health. Paediatr Child Health. 2016;21(5):239-41.
3. Lewis AJ, Galbally M, Gannon T, Symeonides C. Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders. BMC Med. 2014; 12:1-15.
4. Klitzing K von, Döhnert M, Kroll M, Grube M. Mental Disorders in Early Childhood. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(21-22):375-86.
5. Horwitz SMC, Hurlburt MS, Heneghan A, Zhang J, Rolls-Reutz J, Landsverk J, et al. Persistence of mental health problems in very young children investigated by US child welfare agencies. Acad Pediatr. 2013;13(6):524-30.
6. Skovgaard AM, Houmann T, Christiansen E, Landorph S, Jørgensen T, Olsen EM, et al. The prevalence of mental health problems in children 1(1/2) years of age - the Copenhagen Child Cohort 2000. J Child Psychol Psychiatry. 2007;48(1):62-70.
7. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United States: 2009-2017. Pediatrics. 2019;144(4).

8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013.
9. Trauner DA. Editorial: Neurodevelopmental disabilities. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(4):610.
10. Inguaggiato E, Sgandurra G, Cioni G. Brain plasticity and early development: Implications for early intervention in neurodevelopmental disorders. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence.* 2017;65(5):299–06.
11. Cioni G, Inguaggiato E, Sgandurra G. Early intervention in neurodevelopmental disorders: underlying neural mechanisms. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58:61–66.
12. Scattolin MA de A, Resegue RM, Rosário MC do. The impact of the environment on neurodevelopmental disorders in early childhood. *J Pediatr.* 2022; 98:66–72.
13. Gwynette MF, Sidhu SS, Ceranoglu TA. Electronic Screen Media Use in Youth With Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* W.B. Saunders. 2018;27(2):203–19.
14. Savaşır I, Erol N, Sezgin N. Ankara gelişim tarama envanteri el kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Birliği. 1994.
15. Crowell JA, Feldman SS. Mothers' Internal Models of Relationships and Children's Behavioral and Developmental Status: A Study of Mother-Child Interaction. *Child Dev JSTOR.* 1988;59:1273-85.
16. Zeanah CH, Boris NW, Heller SS, Hinshaw-Fuselier S, Larrieu JA, Lewis M et al. Relationship Assessment in Infant Mental Health. 1997;18(2):182–97.
17. Çıkılı Uytun M, Yüksel AMG, Yürümez E, Öztöp DB. Bebek Ruh Sağlığı Ünitesinde Takip Edilen Hastaların DC: 0-5 Tanımları ve Psikososyal Zorluklarının Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health.* 2021;28(3):182–90.
18. Keren M, Feldman R, Tyano S. A five-year Israeli experience with the DC: 0–3 classification system. *Infant Ment Health J.* 2003;24(4):337–48.
19. Mothander PR, Grette Moe R. Infant Mental Health Assessment: The use of DC 0-3 in an outpatient child psychiatric clinic in Scandinavia. *Scand J Psychol.* 2008;49(3):259–67.
20. Uslu R, Özalp O, Bilgiç A, Erdoğan G. Bebek Ruh Sağlığı Polikliniğine Başvuran Hastalarda TS:-3YB Tanı Dağılımı'na İlişkin Bir Ön-Çalışma. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Özel Dergisi.* 2007; 3:8–13.
21. Cordeiro MJ, Caldeira Da Silva P, Goldschmidt T, Egger H, Gleason MM, Keren M et al. Diagnostic classification: Results from a clinical experience of three years with DC: 0–3. *Infant Ment Health J.* 2003; 24(4):349–64.
22. Zeanah CH, Carter AS, Cohen J et al. Diagnostic Classification Of Mental Health And Developmental Disorders Of Infancy And Early Childhood Dc:0–5: Selective Reviews From A New Nosology For Early Childhood Psychopathology. *Infant Ment Health.* 2016;37(5):471–75.
23. Glynn LM, Davis EP, Luby JL, Baram TZ, Sandman CA. A predictable home environment may protect child mental health during the COVID-19 pandemic. *Neurobiol Stress.* 2021;14:100291.
24. Liu Z, Tang H, Jin Q, Wang G, Yang Z, Chen H, et al. Sleep of preschoolers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *J Sleep Res.* 2020;30(1):e13142.
25. Kılıçaslan F, Bakırcı B, Ayaydın H, Kütük MÖ. The Effects of the COVID-19 Pandemic on Pre-School Age Children: A Retrospective Study. *Neuropsychiatr Invest.* 2022;60(2):32-37.
26. Zero-to-Three/National Center for Clinical Infant Programs. Diagnostic classification of mental and developmental disorders of infancy and early childhood. DC: 0–3. 1994. Arlington, VA: Author.
27. Alabaf S, Gillberg C, Lundström S, Lichtenstein P, Kerekes N, Råstam M, et al. Physical health in children with neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2019; 49:83–95.
28. Schieve LA, Gonzalez V, Boulet SL, Visser SN, Rice CE, Braun KVN et al. Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, National Health Interview Survey, 2006–2010. *Res Dev Disabil Pergamon;* 2012; 33(2):467–76.
29. Zerbo O, Leong A, Barcellos L, Bernal P, Fireman B, Croen LA. Immune mediated conditions in autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun Academic Press;* 2015; 46:232–36.
30. Kotey S, Ertel K, Whitcomb B. Co-occurrence of Autism and Asthma in a Nationally-Representative Sample of Children in the United States. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44:3083–88.
31. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:1117–27.
32. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RFMC, Aylett SE, Burch V, et al. Neurobehavioral Comorbidities in Children With Active Epilepsy: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2014;133(6): e1586–93.
33. Kılıçaslan F, Tufan AE. Autism spectrum disorder: Comorbidity and demographics in a clinical sample, *International Journal of Developmental Disabilities,* 2024;70:2, 241-250.
34. Sevgen FH, Altun H. Presenting complaints and psychiatric diagnoses in children aged 0-5 years presented to a child psychiatry and adolescent clinic. *J Mood Disord.* 2017;7(4): 205-211.
35. Lin J, Magiati I, Chiong SHR, Singhal S, Riard N, Ng IHX, et al. The Relationship among Screen Use, Sleep, and Emotional/Behavioral Difficulties in Preschool Children with Neurodevelopmental Disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics.* 2019;40(7):519–29.
36. Coutinho F, Saxena G, Shah A, Tilak S, Desai N, Udani V. Mobile media exposure and use in children aged zero to five years with diagnosed neurodevelopmental disability. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2022;17(6):645–51.
37. Madigan S, Browne D, Racine N, Mori C, Tough S. Association Between Screen Time and Children's Performance on a Developmental Screening Test. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):244–50.
38. Maguire A, Tseliou F, O'Reilly D. Consanguineous Marriage and the Psychopathology of Progeny: A Population-wide Data Linkage Study. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(5):438–46.
39. Kahraman ÖG, Ceylan Ş, Korkmaz E. 0-3 yaş arası çocukların gelişimsel değerlendirmelerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;9(2):60-9.

Gender Estimation from 2D:4D Ratio and Hand Morphometry by Using Machine Learning Algorithms

Makine Öğrenimi Algoritmalarını Kullanarak 2D:4D Oranından ve El Morfometrisinden Cinsiyet Tahmini

Ahmet KURTOGLU¹ , Rukiye CIFTCI² 

¹ Bandırma Onyedi Eylül University, Faculty of Sports Sciences, Department of Coaching, Bandırma, Balıkesir, TURKIYE

² Gaziantep Islam Science and Technology University, Department of Anatomy, Gaziantep, TURKIYE

Abstract

Background: The present study was conducted to estimate gender from 2D:4D ratio and hand morphometry taken from participants by using machine learning (ML) algorithms.

Materials and Methods: The study was conducted retrospectively on 88 men and 96 women between the ages of 18 and 30 who did not have any pathology, deformity or surgical interventions on their hands. Hand width (HW), hand length (HL), second digit length (2D), and fourth digit length (4D) of the individuals were measured as the right (R) and left (L) side by using digital calliper and recorded in Excel. In addition, the ratio between the second digit and fourth digit (2D:4D) of each individual was also recorded.

Results: As a result of ML modelling, 0.92 accuracy was obtained with Random forest (RF) algorithm. With RF algorithm, all of the 16 women and 18 of the 21 men in the test set were estimated accurately. With SHAP analyzer of RF algorithm, HW-L parameter was found to have the highest contribution in estimating gender. The accuracy rates of the other ML models used in the study were found to vary between 0.78 and 0.89.

Conclusions: It was found that 2D:4D ratio and hand morphometry measurements, which are frequently preferred in gender determination, have higher accuracy rate when examined with ML algorithms. In our study, we concluded that using 2D:4D ratio and hand morphometry in estimating gender provides accurate and reliable data.

Key Words: 2D:4D ratio, Hand morphometry, Machine learning algorithms, Gender estimation

Öz

Amaç: Bu çalışma, makine öğrenimi (ML) algoritmaları kullanılarak katılımcılardan alınan 2D:4D oranından ve el morfometrisinden cinsiyet tahmini yapmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve Metod: Çalışma, ellerinde herhangi bir patoloji, deformite veya cerrahi müdahale bulunmayan, yaşları 18-30 arasında değişen 88 erkek ve 96 kadın üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Bireylerin el genişliği (HW), el uzunluğu (HL), ikinci parmak uzunluğu (2D) ve dördüncü parmak uzunluğu (4D) dijital kumpas kullanılarak sağ (R) ve sol (L) taraf olarak ölçüldü ve kayıt altına alındı. Ayrıca her bireyin ikinci parmağı ile dördüncü parmağı arasındaki oran (2D:4D) de kaydedildi. ML modellerinin girişinde elde edilen ölçümler kullanılarak cinsiyet tahmini yapılmıştır.

Bulgular: ML modelleme sonucunda Random Forest (RF) algoritması ile 0,92 doğruluk elde edildi. RF algoritması ile test setindeki 16 kadın ve 21 erkekte 18'inin tamamı doğru tahmin edilmiştir. RF algoritmasının SHAP analizörü ile cinsiyet tahmininde en yüksek katkıyı HW-L parametresinin sağladığı görülmüştür.

Sonuç: Cinsiyet belirlemede sıklıkla tercih edilen 2D:4D oranı ve el morfometri ölçümlerinin ML algoritmaları ile incelendiğinde doğruluk oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamızda cinsiyet tahmininde 2D:4D oranı ve el morfometrisinin kullanılmasının doğru ve güvenilir veri sağladığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: 2D:4D oranı, El morfometrisi, Makine öğrenme algoritmaları, Cinsiyet tahmini

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Rukiye CIFTCI

Gaziantep Islam Science and Technology University, Department of Anatomy, Gaziantep, TURKIYE

E-mail: rukiyekelesciftci@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 29.04.2024

Accepted / Kabul tarihi: 05.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1475317

Introduction

Gender has long been one of the leading topics of research for forensic anthropology. Determination of gender is critical in identifying a body that is not complete (1). While researching for reports of missing persons for an identification process, gender estimation has been found to reduce the parameters to be searched approximately by 50% (2). Accuracy and reliability of forensic medicine studies is critical for the evaluation of forensic cases. The first step in identifying bodies is determining gender. For this reason, it is important for the method used in identifying gender to be practical and reliable (3). While DNA analysis and recently machine learning (ML) algorithms have been used in gender determination, new methods based on hand morphology have also become a source of interest (4).

The ratio of second-fourth digit length (2D:4D ratio) is determined during the fetal period and becomes constant throughout life starting from the age of 2 (5). It can be seen that 2D:4D ratio is used in many different research areas, especially in areas where gender discrimination can be observed (6). There is a consistent relationship between 2D:4D ratios between men and women and between prenatal testosterone concentrations and 2D:4D ratios (7, 8). As a result of fetal testosterone exposure, 2D:4D ratio has a dimorphic feature and while it is lower in men, it is higher in women (9). 2D:4D ratio, which is one of the main analysis factors in gender analysis, occurs after birth. It does not change in adolescence and stays the same during the individual's life. For this reason, it does not change with growth and age (10).

While it has been known for more than a century that men's ring fingers are longer than their index fingers, this sexual sign was not a subject of interest to researchers until the last quarter of the last century (11). According to researchers, testosterone has an effect on the development of fourth finger, while oestrogen has an effect on the development of the second finger (12).

These days, machine learning (ML) algorithms are employed not only in the domains of engineering and health but also in crucial anthropological definitions like height, age, and gender estimate. ML categorizes algorithms into three groups: reinforcement learning, unsupervised learning, and supervision. Unsupervised learning matches the characteristics of data about which there is no knowledge, whereas supervised learning matches the link between input and output. Algorithms for reinforcement learning match input data with desired attributes (13).

The aim of our study is to make gender estimation with ML algorithms by using the 2D:4D ratios and hand morphometry of the participants.

Materials and Methods

Between the ages of 18 and 30, 88 men and 96 women who had no pathology, deformity, or surgical intervention in their hands participated in the study. Using a digital calli-

per, the subjects' hand width (HW), hand length (HL), second digit length (2D), and fourth digit length (4D) were measured on the right (R) and left (L) sides and entered into Excel. Furthermore, every person's 2D:4D ratio—the ratio between their second and fourth digits—was noted. By the Gaziantep Islam Science and Technology University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee 2024/384, the study was given approval. Furthermore, the study was carried out on volunteers in compliance with the Declaration of Helsinki's tenets.

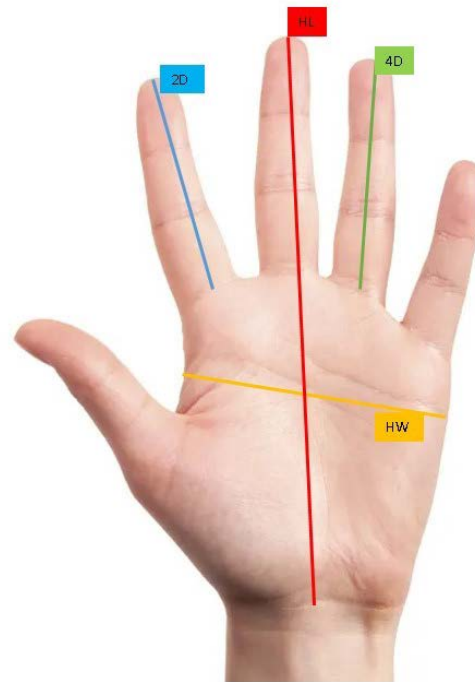


Figure 1. Measurements taken with a digital calliper

Machine Learning Algorithms Modelling

The study's favored machine learning models were K-Nearest Neighbors (k-NN), Linear Discriminant Analysis (LDA), Quadratic Discriminant Analysis (QDA), Decision Tree (DT), Extra Tree Classifier (ETC), Random Forest (RF), and Gaussian Naive Bayes (GaussianNB). 20% was used as a test set and 80% was used for training the models. A PC running the i5 operating system and equipped with 8GB of RAM was used to create the models. The RF algorithm's SHAP analyzer was chosen to display how each parameter affected the final outcome. In the study, K-Fold Cross Validation method was used to evaluate the performance of the model and to increase its generalisability.

As a result, the average accuracy score for gender prediction was calculated as approximately 89.18% with a standard deviation of 5.27%. The outputs of Accuracy (Acc), Specificity (Spe), Sensitivity (Sen), and F1 score (F1) were obtained in order to assess the models' power. The following formulae

were used to determine the True Positive (TP), False Positive (FP), True Negative (TN), and False Negative (FN) values from the data in the confusion matrix.

$$Acc = \frac{TP}{TP+FN+FP+TN}$$

$$Sen = \frac{TP}{TP+FN}$$

$$Spe = \frac{TN}{TN+FP}$$

$$F1 = 2 \frac{Precision \times Recall}{Precision + Recall}$$

Equation 1.

In our study, in which gender was estimated from hand measurements, the data cleaning process was carried out in the following steps: Firstly, the general characteristics of the dataset were analyzed, and missing data were identified. Missing data were filled by using the mean or mode value of the relevant features. Erroneous or illogical values were identified and removed from the data set. Outliers were identified using the Z-score method and managed appropriately so that these values do not adversely affect the accuracy of the model. Inconsistent data formats and units were standardized and all data were converted into formats suitable for analysis and modeling. These data cleaning steps were meticulously implemented to improve the accuracy.

Statistical Analysis

p<0.05 was considered significant in statistical analyses and Minitab 17, SPSS 21 package programs were used. Normality of data was tested with Anderson Darling test. Mean±standard deviation was used in normally distributed descriptive statistics, while median (minimum-maximum) values were used in descriptive statistics that were not normally distributed. In gender comparisons, Two Simple T test was used for normally distributed data, while Mann Whitney-U test was used for data that were not normally distributed. The correlation between parameters and the degree of correlation were tested with Spearman rho correlation test for data that were not normally distributed. ROC analysis was conducted to find out the contribution of each parameter. Non-Interventional Clinical Research/2021/9/3).

Results

In this study which was conducted by using the hand measurements of 88 men and 96 women between the ages of 18 and 30, mean age of female and male participants was found as 19 (18-30). As a result of the Anderson Darling test, it was found that 2D-R parameter was normally distributed, while all the other parameters were not normally distributed. 2D-R parameter was found to be 72.659±4.808 mm in men and 66.660±3.511 mm in women. 2D-R parameter was found to be longer in men when compared with women

(p=.000). Significance and descriptive statistics of non-normally distributed parameters in terms of gender is shown in Table 1. All parameters except for 2D:4D-R, 2D:4D-L parameters were found to be statistically higher in men (p=.000).

Table 1. Comparison of non-normally distributed parameters in terms of gender

Parameters	Gender	Median (Min.-Max.)	P value**
Age (Years)	Male	19 (18-30)	.770
	Female	19 (18-30)	
HW-R (mm)	Male	86.350 (73.300-94.900)	.000
	Female	75.250 (64.600-86.500)	
HW-L (mm)	Male	85.150 (72.000-99.100)	.000
	Female	73.950 (65.600-85.100)	
HL-R (mm)	Male	190.000 (161.500-214.000)	.000
	Female	174.000 (148.000-192.800)	
HL-L (mm)	Male	190.000 (160.000-215.000)	.000
	Female	172.650 (149.600-194.000)	
4D-R (mm)	Male	73.150 (60.300-85.200)	.000
	Female	66.350 (59.000-83.800)	
2D:4D-R	Male	0.986 (0.856-1.135)	.054
	Female	0.997 (0.858-1.124)	
2D-L (mm)	Male	72.350 (62.500-82.100)	.000
	Female	65.950 (58.200-86.700)	
4D-L (mm)	Male	73.600 (60.800-85.100)	.000
	Female	66.100 (58.400-84.900)	
2D:4D-L	Male	0.976 (0.917-1.098)	.003
	Female	0.991 (0.931-1.145)	

**Mann Whitney-U test

The correlation and degree of correlation between non-normally distributed data are shown in Table 2. Very high positive and significant correlation was found between HW-L and HW-R and HL-L and HL-R parameters (p<0.05).

Table 2. Spearman rho correlation table

Parameters	r/p	Age	HW-R	HW-L	HL-R	HL-L	4D-R	2D:4D-R	2D-L	4D-L	2D:4D-L
Age	r p 1										
HW-R	r p .158 ^a .032		1								
HW-L	r p .124 .094		.926 ^e .000	1							
HL-R	r p .144 .051		.757 ^d .000	.770 ^d .000	1						
HL-L	r p .138 .062		.774 ^d .000	.787 ^d .000	.952 ^e .000	1					
4D-R	r p .141 .057		.703 ^d .000	.699 ^c .000	.846 ^d .000	.872 ^d .000	1				
2D:4D-R	r p -.078 .291		-.159 ^a .032	-.172 ^a .019	-.233 ^a .001	-.216 ^a .003	-.358 ^b .000	1			
2D-L	r p .158 ^a .032		.695 ^c .000	.707 ^d .000	.805 ^d .000	.828 ^d .000	.865 ^d .000	-.083 .265	1		
4D-L	r p .146 ^a .048		.727 ^d .000	.741 ^d .000	.862 ^d .000	.883 ^d .000	.930 ^e .000	-.238 ^a .001	.899 ^d .000	1	
2D:4D-L	r p .039 .601		-.223 ^a .002	-.226 ^a .002	-.284 ^b .000	-.288 ^b .000	-.307 ^b .000	.427 ^b .000	.004 ^a .954	-.372 ^b .000	1

a: Very weak correlation, b: Weak correlation, c: Moderate correlation, d: High correlation, e: Very high correlation

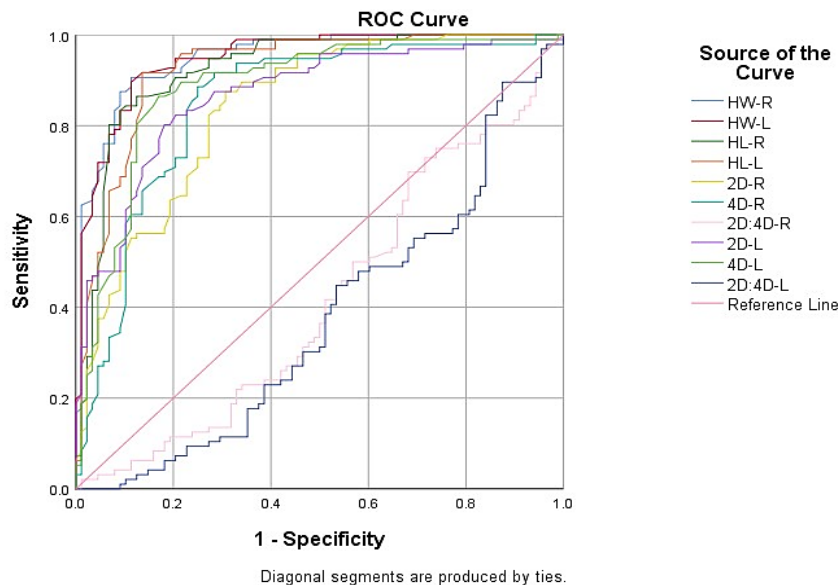


Figure 2. ROC graph

As a result of ROC analysis, HW-R parameter was found to have the highest contribution in the determination of gender (Figure 2).

Table 3 shows the performance criteria obtained as a result of ROC curve. The two parameters with the highest contribution to gender estimation were found as HW-R and HW-L.

As a result of the ML algorithms used to estimate gender,

the highest Acc rate was found as 0.92 with RF algorithm. Acc rate of other algorithms were between 0.78 and 0.89 (Table 4).

As a result of RF algorithm, only 3 of the 21 men in the test set were estimated incorrectly, while all of the women were estimated correctly (Table 5).

The effect of parameters on the overall result was also examined with SHAP analyser of RF algorithm and the highest

3 contributes were provided by HW-L, HL-L and HL-R, respectively (Figure 3).

Table 3. ROC curve performance scores

Parameters	AUC (95%)	Cut off	p	Sen	Spe
HW-R	0.949 (0.919-0.979)	80.65	.000	88.5	88.6
HW-L	0.948 (0.917-0.978)	78.45	.000	88.5	88.6
HL-R	0.924 (0.883-0.964)	178.75	.000	86.5	87.5
HL-L	0.924 (0.884-0.964)	178.55	.000	85.4	86.4
2D-R	0.839 (0.782-0.896)	69.05	.000	72.9	72.7
4D-R	0.849 (0.790-0.908)	69.25	.000	78.1	77.3
2D:4D-R	0.418 (0.335-0.501)	0.99	.054	45.8	45.5
2D-L	0.866 (0.813-0.918)	68.45	.000	80.2	80.7
RD-L	0.886 (0.835-0.936)	68.9	.000	84.4	84.1
2D:4D-L	0.375 (0.294-0.456)	0.98	.003	44.8	44.3

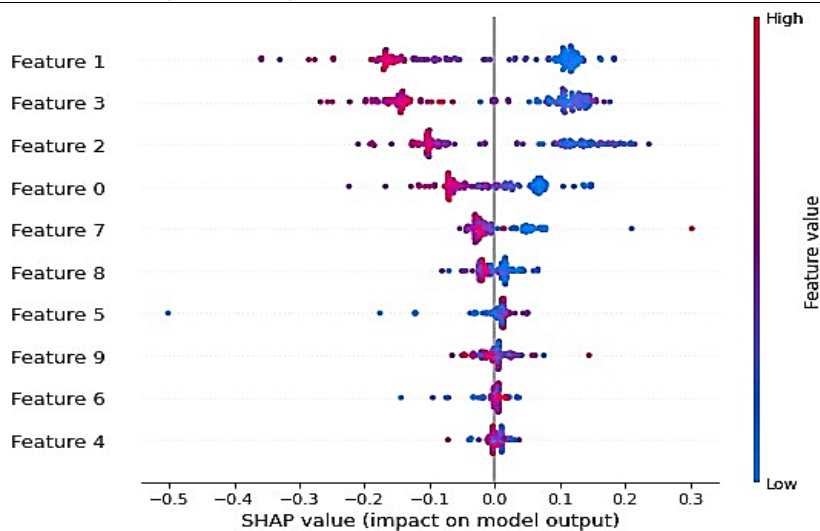
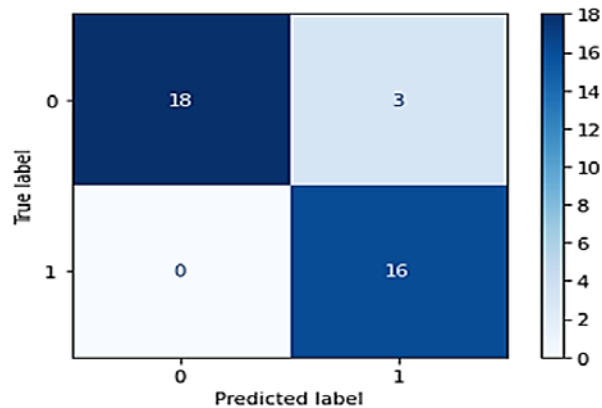


Figure 3. SHAP analyser of RF algorithm (Feature 0: HW-R, Feature 1: HW-L, Feature 2: HL-R, Feature 3: HL-L, Feature 4: 2D-R, Feature 5: 4D-4, Feature 6: 2D:4D-R, Feature 7: 2D-L, Feature 8: 4D-L, Feature 9: 2D:4D-L).

Table 4. Values of machine learning models

Algorithms	Acc	Spe	Sen	F1
LDA	0.86	0.90	0.86	0.86
QDA	0.78	0.78	0.78	0.78
LR	0.89	0.91	0.89	0.89
ETC	0.89	0.91	0.89	0.89
DT	0.81	0.87	0.81	0.81
RF	0.92	0.93	0.92	0.92
GaussianNB	0.89	0.91	0.89	0.89
k-NN	0.89	0.91	0.89	0.89

Table 5. Confusion matrix table of Random Forest algorithm



Discussion

In the present study in which gender was estimated by using ML algorithms with parameters obtained from 2D:4D digit ratio and hand morphometry, the highest Acc rate was found as 0.92 with RF algorithm. Acc rate of other algorithms were between 0.78 and 0.89. In the test set of RF algorithm which had the highest rate of accuracy, 18 of 21 males were estimated correctly, while all 16 females were estimated correctly. In addition, the contribution of the parameters used in estimating gender was evaluated with SHAP analyser of RF algorithm and it was found that HW-L parameter had the highest contribution to determine gender. This was also evaluated with basic ROC analysis and HW-L parameter was found to have the second highest contribution and there was a difference of 0.001 AUC (95%) with the parameter that had the highest contribution. 2D:4D ratio was found to be higher in women, as in literature.

2D:4D ratio is a matter of scientific curiosity and it has been examined in literature in a wide spectrum including sports activities, gender dysphoria, hand preference, visual, auditory and verbal abilities, schizophrenia, diabetes, motor skills, hyperactivity, attention deficit, purchase attitudes and gender, with remarkable results (14-21). Gender related change in 2D:4D ratio is thought to be due to gender hormones prenatal testosterone and oestrogen. It is thought that prenatal high oestrogen causes the individual to gain feminine features in the postnatal period, while high testosterone causes the individual to gain masculine features (22, 23).

In a study they examined the 2D:4D ratio of women and men between the ages of 19 and 25, Sivakumar et al. found that 2D-R, 2D-L, 4D-R, 4D-L values were higher in men, while 2D:4D-R and 2D:4D-L values were higher in women and they reported that all parameters showed significant difference in terms of gender ($p < 0.05$) (24). In a study Sağlam et al. conducted on 99 individuals with sexual dysphoria and 116 individuals without sexual dysphoria, they found that 2D:4D-L and 2D:4D-R values of women in the group without sexual dysphoria was higher than those of men. They also examined 2D:4D ratio on the right and left side in terms of gender and found that it was statistically significant ($p < 0.05$) (20). In a study they conducted on 400 individuals with Type 2 diabetes (200 women, 200 men) and 400 healthy individuals (200 women, 200 men) between the ages of 20 and 80, Özkan et al. found that HW-R, HW-L, HL-R and HL-L parameters in the healthy group were higher in men when compared with women (21). In the present study, we found that 2D-R, 2D-L, 4D-R, 4D-L, HW-R, HW-L, HL-R and HL-L parameters were higher in men, while 2D:4D-R, 2D:4D-L parameters were higher in women. It was also found that all parameters except 2D:4D-R showed statistical difference in terms of gender. We think that the difference here may be due to population, number of differences or gender dysphoria undefined by the individual.

ML algorithms are engineering based algorithms and they have recently begun to be seen in the field of medicine (in forensic medicine, forensic anthropology, anatomy, surgical and clinical sciences). In studies conducted on different bones and bone pieces, it has been reported that ML algorithms give results with higher accuracy and reliability since some of the data are evaluated as test set and they are computer based (25-29). ML algorithms were preferred in our study to get reliable and highly accurate gender estimation results and a high Acc rate of 0.92 was found with the parameters obtained.

In the present study which we set out with the hypothesis that gender estimation can be made from 2D:4D ratio and hand morphometry by using ML algorithms, when the high Acc rate that was found with the parameters we determined by using RF algorithm is considered, we believe that the present study will contribute to and strengthen studies conducted on gender estimation.

Ethical Approval: Gaziantep Islam Science and Technology University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee 2024/384.

Author Contributions:

Concept: A.K., R.C.

Literature Review: A.K., R.C.

Design : A.K., R.C.

Data acquisition: A.K., R.C.

Analysis and interpretation: A.K., R.C.

Writing manuscript: A.K., R.C.

Critical revision of manuscript: A.K., R.C.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Krishan K, Sharma A. Estimation of stature from dimensions of hands and feet in a North Indian population. *Journal of forensic and legal medicine*. 2007;14(6):327-32.
2. Spradley MK. Metric methods for the biological profile in forensic anthropology: sex, ancestry, and stature. *Academic forensic pathology*. 2016;6(3):391-9.
3. Aboul-Hagag KE, Mohamed SA, Hilal MA, Mohamed EA. Determination of sex from hand dimensions and index/ring finger length ratio in Upper Egyptians. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*. 2011;1(2):80-6.
4. Kurtoglu A, Ciftci R. Relationship between 2d: 4d ratio, handgrip strength, and hamstring muscle length in different sports: a study of volleyball, football and basketball branches. *Physical Education of Students*. 2023;27(1):17-23.
5. Manning JT, Trivers IV R, Thornhill R, Singh D. The 2nd: 4th digit ratio and asymmetry of hand performance in Jamaican children. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2000;5(2):121-32.
6. Hönekopp J. Digit Ratio 2 D: 4 D in Relation to Autism Spectrum Disorders, Empathizing, and Systemizing: A Quantitative Review. *Autism Research*. 2012;5(4):221-30.
7. Fink B, Neave N, Manning J. Second to fourth digit ratio, body mass index, waist-to-hip ratio, and waist-to-chest ra-

- tio: their relationships in heterosexual men and women. *Annals of human biology*. 2003;30(6):728-38.
8. Malas MA, Dogan S, Evcil EH, Desdicioglu K. Fetal development of the hand, digits and digit ratio (2D: 4D). *Early human development*. 2006;82(7):469-75.
 9. Manning JT, Barley L, Walton J, Lewis-Jones D, Trivers R, Singh D, et al. The 2nd: 4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success: evidence for sexually antagonistic genes? *Evolution and Human Behavior*. 2000;21(3):163-83.
 10. Kanchan T, Krishan K. Anthropometry of hand in sex determination of dismembered remains-A review of literature. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2011;18(1):14-7.
 11. Manning J, Callow M, Bundred P. Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. *Medical Hypotheses*. 2003;60(3):340-3.
 12. Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2007;21(3):415-30.
 13. Krems R. Bayesian machine learning for quantum molecular dynamics. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2019;21(25):13392-410.
 14. Bilgiç M, Biçer M, Özdal M. Farklı branşlarda spor yapan 11-13 yaş grubu çocukların 2D: 4D parmak oranlarının sportif performansla ilişkisinin incelenmesi. *Gaziantep Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*. 2016;1(1):48-56.
 15. Sağlam T, Bakay H, Gökler ME, Turan Ş. Cinsiyet Hoşnutsuzluğu Olan Bireylerde 2D: 4D Parmak Uzunluğu Oranları. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2020;31(2):84-9.
 16. Turan S, Demirel ÖF. İkizi erkek olan kadından-erkeğe cinsiyet disforisi olgusu: Cinsiyet disforisinin etiolojisinde prenatal cinsiyet hormonlarına maruz kalmanın rolü/A case report of opposite sex twin pairs in which one had female to male gender dysphoria: the role of prenatal exposure to sex hormones in the etiology of gender dysphoria. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017;18:36.
 17. Öztaşan N, Kutlu N. Sağlıklı Bireylerde Parmak Uzunluk Oranlarının (2d: 4d); El Tercihi, Nonverbal Zeka, Görsel, İşitsel Ve Verbal Yetenekler, Motor Beceri Ve Serebral Lateralizasyon İle İlişkisi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;3(1):11-5.
 18. Demirci EÖ, DB Ö, editors. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan erkek çocuk ve ergenlerde agresyon, empati ve 2D: 4D parmak oranlarının ilişkisi. *Yeni Symp*; 2015.
 19. Şentürk EE, Tarakçı H. Alışverişte Seni Kim Yönlendiriyor? Testosteron Mu Östrojen Mi? *Journal of Humanities and Tourism Research*. 2020;10(4):978-94.
 20. Han Y, Deng W, Lei W, Lin Y, Li Y, Li M, et al. Association between the 2D: 4D ratio and schizophrenia. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(6):0300060520929148.
 21. Özkan G, Akkoç RF, Ögetürk M. İkinci ve dördüncü parmak oranının (2p: 4p) tip-2 diabetes mellitus ile ilişkisi. *FÜ Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 2018;32(1):1-5.
 22. Ertuğrul B, İlhan O. Cinsiyete özgü vücut morfolojisi ile elin ikinci ve dördüncü parmak uzunluk oranları arasındaki ilişki. *İnsanbilim Dergisi*. 2012;1(2):94-107.
 23. Demirtaş-Madran HA. Cinsiyet ve saldırganlık ilişkisi: Görgül ve kuramsal çalışmalara güncel bir bakış. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2020;23(45):97-114.
 24. Sivakumar N, Bansal D, Narwal A, Kamboj M, Devi A. Gender determination analysis using anthropometrical dimensions of 2D: 4D, foot index and mandibular canine index. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*. 2020;24(3):510.
 25. Secgin Y, Oner Z, Turan MK, Oner S. Gender prediction with the parameters obtained from pelvis computed tomography images and machine learning algorithms. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2022;71(3):204-9.
 26. Senol D, Secgin Y, Duman BS, Toy S, Oner Z. Sex and age estimation with machine learning algorithms with parameters obtained from cone beam computed tomography images of maxillary first molar and canine teeth. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*. 2023;13(1):1-9.
 27. Şenol D, Secgin Y, Şeyma T, Serkan Ö, Zülal Ö. Can Typical Cervical Vertebrae Be Distinguished From One Another By Using Machine Learning Algorithms? *Radioanatomic New Markers. Konuralp Medical Journal*. 2023;15(2):210-8.
 28. Toy S, Secgin Y, Oner Z, Turan MK, Oner S, Senol D. A study on sex estimation by using machine learning algorithms with parameters obtained from computerized tomography images of the cranium. *Scientific Reports*. 2022;12(1):4278.
 29. Senol D, Bodur F, Seçgin Y, Bakıcı R, Sahin N, Toy S, et al. Sex prediction with morphometric measurements of first and fifth metatarsal and phalanx obtained from X-ray images by using machine learning algorithms. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023;82(3):704-711.

Comparison of the Distance of the Erector Spinae Muscle from the Skin at Different Thoracal Levels and Different Positions Under Ultrasonography

Ultrasonografi Eşliğinde Erektör Spina Kasının Farklı Torakal Seviyelerde ve Farklı Pozisyonlarda Cilde Olan Uzaklığının Karşılaştırılması

Muhammed Halit SATICI¹ , Orhan BİNİCİ² 

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Health Sciences University, Konya City Hospital, Konya, TURKIYE

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Harran University Faculty of Medicine, Sanliurfa, TURKIYE

Abstract

Background: The erector spinae plane block can be executed at various thoracic levels and in different positions. Our study aimed to determine the optimal distance of the erector spinae muscle from the skin and to identify the best ultrasonography imaging quality across different thoracic levels and positions.

Materials and Methods: The erector spinae muscle was located using a high-frequency 10-15 MHz linear ultrasound probe at distinct thoracic levels (T1-T2, T5-T6, T11-T12) and in various positions (lateral, sitting, and prone).

Results: The proximity of the erector spinae muscle to the skin was found to be significantly closer at the T5-T6 level compared to the T1-T2 and T11-T12 levels ($p = 0.001$; $p < 0.01$). In the prone position, the distance of the erector spinae muscle to the skin was significantly lower than in the lateral and sitting positions ($p = 0.001$; $p < 0.01$).

Conclusions: In an ESPB to be applied at the T5-T6 thoracal level and in the prone position, the erector spinae muscle is closer to the skin, and the ultrasound image is better.

Key Words: Erector spinae plane block, peripheral nerve block, ultrasonography

Öz

Amaç: Erektör spina düzlem bloğu çeşitli torasik seviyelerde ve farklı pozisyonlarda gerçekleştirilebilir. Çalışmamız, Erektör spina kasının deriden optimal mesafesini belirlemeyi ve farklı torakal seviye ve pozisyonlarda en iyi ultrasonografi görüntüleme kalitesini belirlemeyi amaçladı.

Materyal ve Metod: Erektör spina kası, yüksek frekanslı 10-15 MHz doğrusal ultrason probu kullanılarak farklı torakal seviyelerde (T1-T2, T5-T6, T11-T12) ve çeşitli pozisyonlarda (yan, oturma ve yüzüstü) konumlandırıldı.

Bulgular: Erektör spina kasının cilde yakınlığının T1-T2 ve T11-T12 seviyelerine göre T5-T6 seviyesinde anlamlı olarak daha yakın olduğu görüldü ($p=0.001$; $p<0.01$). Yüzüstü pozisyonda erektör spina kasının cilde mesafesi yan ve oturma pozisyonlarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.001$; $p<0.01$).

Sonuç: T5-T6 torakal seviyede ve yüzüstü pozisyonda uygulanacak erektör spina plan bloğunda erektör spina kası cilde daha yakın olup ultrason görüntüsü daha iyidir.

Anahtar Kelimeler: Erektör spina düzlem bloğu, Periferik sinir bloğu, Ultrasonograf

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Muhammed Halit SATICI
Akabe, Adana Çevre Yolu Cd. No:135/1,
42020, Konya, TURKIYE

E-mail: halit_satici@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 23.05.2024

Accepted / Kabul tarihi: 07.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1489020

*This study is derived from a graduate thesis.
Date: 2023 year No: 805424 (taken from the
national thesis center).*

Introduction

Interfascial plane blocks, such as the erector spinae plane block (ESPB), have become more common with the increased use of ultrasonography (USG). First used by Forero et al. in 2016 for thoracic neuropathic pain, ESPB is now applied for analgesia in thoracotomy, breast surgery, cardiac surgery, vertebral surgery, cholecystectomy, and inguinal hernia repair across cervical, lumbar, and thoracic levels (1, 2). USG-guided ESPB involves identifying the target level, visualizing the trapezius, rhomboid, erector spinae muscles, and vertebral transverse process (TP), and injecting a local anesthetic between the lower wall of the erector spinae muscle and TP (1). ESPB can be administered as a continuous infusion with a catheter or as a single shot and can be performed in various positions such as sitting, lateral, and prone (3, 4). The success of nerve blocks depends on the position and other factors, with few studies exploring different positions for ESPB. The primary objective of this study is to determine the thoracic level at which the erector spinae muscle is closest to the skin for the clearest ultrasound imaging. The secondary objective is to identify the position that provides the most favorable ultrasound imaging results for the erector spinae muscle.

Materials and Methods

Ethical Approval and Registration

Harran University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (Decision Date: 06.09.2021, Number: 21.15.13) approved the study. Participants in the study were provided with detailed information regarding the research objectives and the methodology employed. Informed consent was secured through both oral and written agreements. Universal ethical rules and the Declaration of Helsinki conducted this study.

Inclusion and Exclusion Criteria

This study included participants aged 18 to 65 who were classified under ASA (American Society of Anesthesiologists) levels I–II and scheduled for surgeries such as cholecystectomy, mastectomy, inguinal hernia repair, or thoracic operations. The exclusion criteria encompassed individuals unwilling to participate, those for whom peripheral nerve blocks were contraindicated, uncooperative individuals, patients with disabilities that could interfere with the procedure, emergency cases, individuals with scoliosis, pregnant or breastfeeding women, those with trauma or surgical scars, and patients classified as ASA III, IV, or V.

Study Protocol

Patient demographic characteristics were documented, and participants were situated in the preoperative anesthesia room without receiving any premedication.

A high-frequency linear probe, ranging from 10 to 15 megahertz (MHz), from the ultrasound machine [Esaote My Lab 30 Gold (USA)] was positioned on the dorsal surface of the patients. The patients were firstly examined with their

hands tied around the umbilicus and their right sides in an upright sitting position, secondly with their right sides in the lateral decubitus position lying on their left sides with their hands at their sides, and thirdly with their right sides in the prone position with their hands extended to their sides and their heads turned to the left.

The C7 vertebra was counted by palpation, and T1-T2 vertebrae were determined by using the linear probe of USG immediately below it, the T4 vertebra was determined anteriorly corresponding to the nipple, and T5-T6 vertebrae were determined immediately below it, the T10 vertebra was determined anteriorly reaching to the umbilicus, and T11-T12 vertebrae were determined immediately below it. After identifying the spinous processes of the relevant vertebrae (T1-T2, T5-T6, and T11-T12) in the sitting, lateral, and prone positions, these locations were marked 3 cm laterally on the patients' backs. Subsequently, the transverse processes of these vertebrae were visualized. The high frequency 10-15 MHz linear probe of USG was placed in the sagittal position, and the subcutaneous tissue, rhomboid, trapezius, and erector spinae muscles were identified on the USG screen. After the erector spinae muscle and the process connected to the relevant vertebra were identified, the most prominent image was obtained, the USG was frozen, and the distance from the upper center point of the screen to the vertebral process was measured and recorded.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS software (version 21; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistical methods including mean, standard deviation, median, frequency, and percentage were employed to analyze the study data, which will be reported as mean \pm standard deviation, ratios, or rates. For categorical variables, the chi-square test was utilized. The normality of quantitative data was assessed using the Shapiro-Wilk test and visual methods. The Student-t test was applied to compare two groups with normally distributed quantitative variables. For non-normally distributed quantitative variables within a group, the Friedman test was used, and pairwise comparisons were conducted using the Wilcoxon signed-ranks test with a Bonferroni correction. Pearson correlation analysis was employed to examine the relationships between quantitative variables. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 86 patients, comprising 43 females and 43 males, were initially assessed for eligibility in this study. However, three female patients were excluded due to refusal to give consent, and three male patients were excluded following the development of vagal stimulation during a position change. The study encompassed a total of 80 participants, with an equitable gender distribution consisting of 50% females (n=40) and 50% males (n=40). (Figure 1).

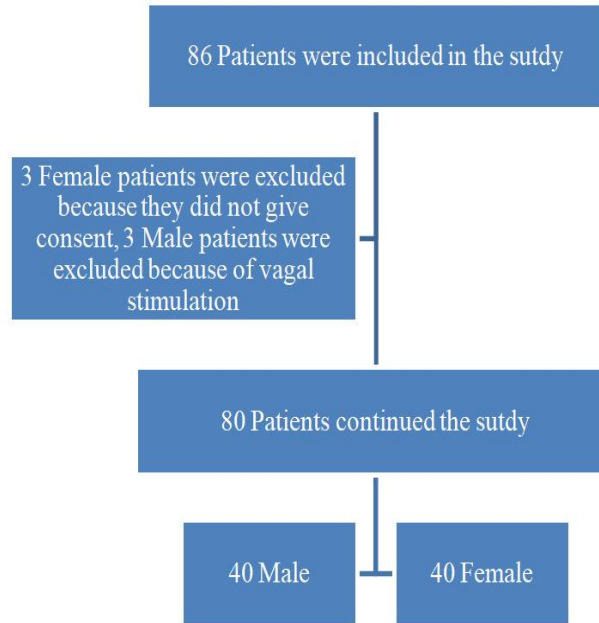


Figure 1. Consort flow diagram

As body mass index (BMI) measurements of the participants increased, there was a notable expansion in the distance from the erector spinae muscle to the skin. This was observed in various positions (sitting, lateral, and prone)

and at different thoracic levels (T1-T2, T5-T6, and T11-T12). The correlation between higher BMI and increased muscle-skin distance was found to be statistically significant ($p = 0.002$; $p < 0.01$) (Table 1).

Table 1. Distribution of Demographic Characteristics

Age	Mv \pm Sd	34.94 \pm 12.15
	Median (Min - max)	34 (18 - 65)
Gender	Female	40 (50.0)
	Male	40 (50.0)
Weight	Mv \pm Sd	71.15 \pm 13.31
	Median (Min - Max)	70.5 (44 - 95)
Height	Mv \pm Sd	168.45 \pm 8.44
	Median (Min - Max)	169 (152 - 187)
BMI	Mv \pm Sd	25.05 \pm 4.28
	Median (Min - Max)	24.9 (16.9 - 34.9)

Mv: Mean value, Sd: Standard deviation BMI: Body mass index

A statistically significant variation was observed in the distance from the skin to the thoracic levels among patients in sitting, lateral, and prone positions ($p = 0.001$; $p < 0.01$). Pairwise comparisons revealed that the distance to the skin at thoracic levels T5-T6 was significantly shorter compared

to the distances at thoracic levels T1-T2 and T11-T12 ($p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.01$; respectively). Additionally, the distance to the skin at thoracic levels T1-T2 was found to be significantly shorter than at thoracic levels T11-T12 ($p = 0.001$; $p < 0.01$) (Table 2).

Table 2. Posture Positions Evaluations According to Thoracal Level

The distance of the erector spinae muscle from the skin		Thoracal Level			p	
		T1 - T2	T5 - T6	T11 - T12		
Posture Position	Sitting	Mv \pm Sd	23.83 \pm 4.59	20.67 \pm 4.89	28.37 \pm 4.87	^b 0.001
		Median (Min - Max)	23.9 (10.7 -37.7)	20.6 (10 -36.8)	28.5 (16.8 -39.3)	
	Lateral	Mv \pm Sd	22.65 \pm 5.15	20.48 \pm 4.74	27.74 \pm 5.08	^b 0.001
		Median (Min - Max)	22.7 (12 -39.9)	20.1 (10.9 -37.8)	27.95 (15.1 -40.3)	
	Prone	Mv \pm Sd	20.45 \pm 4.90	18.23 \pm 4.59	24,12 \pm 4.79	^b 0.001
		Median (Min - Max)	19.9 (9.7 -33.5)	17.7 (8.2 -32.7)	23.9 (12.8 -40.4)	

^bFriedman Test, $p < 0.01$, Mv: Mean value, Sd: Standard deviation Min: Minimum, Max: Maximum.

Statistically significant differences were observed in the measurements at thoracic levels T1-T2, T5-T6, and T11-T12, depending on the posture of the patients ($p = 0.001$; $p < 0.01$).

Pairwise comparison results indicated that the distance from the skin in patients in a prone position was signifi-

cantly less than that in patients who were in sitting or lateral positions ($p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.01$; respectively). Likewise, the results revealed that the distance to the skin in patients positioned laterally was significantly shorter compared to those in a sitting position ($p = 0.007$; $p < 0.01$) (Table 3).

Table 3. Thoracal Level Assessments According to Posture Position

Distance of the erector spinae muscle from the skin		Posture Position			p	
		Sitting	Lateral	Prone		
Thoracal Level	T1-T2	Mv ± Sd	23.83 ± 4.59	22.65 ± 5.15	20.45 ± 4.90	^b 0.001
		Median (Min - Max)	23.9 (10.7 -37.7)	22.7 (12 -39.9)	19.9 (9.7 -33.5)	
	T5-T6	Mv ± Sd	20.67 ± 4.89	20.48 ± 4.74	18.23 ± 4.59	^b 0.001
		Median (Min - Max)	20.6 (10 -36.8)	20.1 (10.9 -37.8)	17.7 (8.2 -32.7)	
	T11-T12	Mv ± Sd	28.37 ± 4.87	27.74 ± 5.08	24.12 ± 4.79	^b 0.001
		Median (Min - Max)	28.5 (16.8 -39.3)	27.95 (15.1 -40.3)	23.9 (12.8 -40.4)	

^bFriedman Test, $p < 0.01$, Mv: Mean value, Sd: Standard deviation Min: Minumum, Max: Maximum.

In our study, if we interpret the image quality as 1 (bad), 2 (good), and 3 (perfect), we reach the best image quality in the prone position. Good image quality is achieved in the lateral position, and mediocre image quality is achieved in the sitting position (Figure 2). In our study, if we interpret the image quality as 1 (bad), 2 (good) and 3 (perfect), we reach the best image quality at the T5-T6 thoracal level. Good image quality is achieved at the T1-T2 thoracal level and mediocre image quality is achieved at the T11-T12 thoracal level (Figure 3).

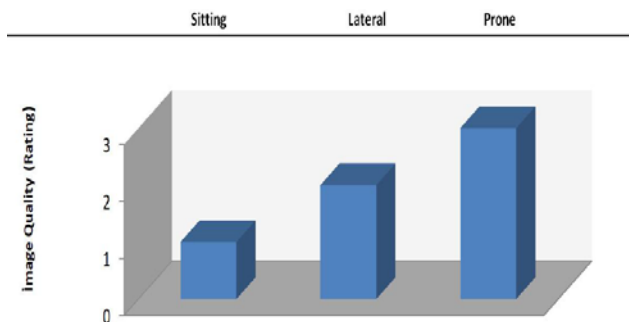


Figure 2. Distribution of Image Quality Ratings According to Posture Positions

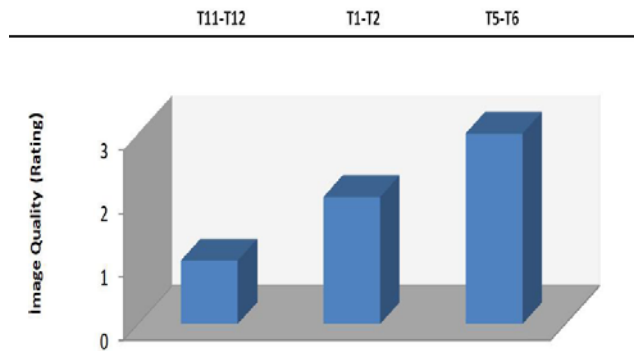


Figure 3. Distribution of Image Quality Scores According to Thoracic Levels

Discussion

Like various other peripheral nerve blocks, the ESPB can be administered at multiple thoracic levels and in different body positions. In our investigation, we assessed the proximity of the erector spinae muscle to the skin at thoracic levels T1-T2, T5-T6, and T11-T12, and in different positions (sitting, lateral, and prone) using ultrasound guidance in a cohort of 80 patients. This study aimed to determine at which thoracic level, and in which position the erector spinae muscle is closest to the skin and where the ultrasound imaging quality is most favorable.

As a result, in our research, we found that the erector spinae muscle was closer to the skin at T5-T6 thoracal levels and in the prone position, and the image quality was better on the USG screen, and we found it significant. As with other peripheral nerve blocks, the practitioners can perform ESPB at various vertebral levels according to the type of surgery, the location of the surgical incision, and the dermatomal area to be affected. It has been emphasized that ESPB provides analgesia up to C7-L2-L3, depending on the level of application (5, 6). In some studies, Dautzenberg et al. Dautzenberg et al. investigated the dermatomal distribution of local anesthesia with a block applied at the T2 and T8 levels, another study was the ESPB used by Schwartzmann et al. at the T10 level to learn the mechanism of action of ESPB, and another study was the block applied by Sharma et al. at the T5 level to reduce the pain of total mastectomy in the postop period (7-9). The superiority, advantages, and disadvantages of ESPB performed at different levels were compared in almost none of the studies.

In contrast to the studies previously discussed, our measurements focused on the distance of the erector spinae muscle to the skin at thoracic levels T1-T2, T5-T6, and T11-T12. We observed that, irrespective of the patient's position, the erector spinae muscle was nearest to the skin at the T5-T6 level. Additionally, the ultrasound imaging quality was superior at this level. As a result, it will be easier to apply an ESPB at the T5-T6 level.

ESPB may affect the quality of the block when performed from different regions and levels. Studies have shown differences in the quality of lumbal and thoracal in ESPB (10).

ESPB is usually applied in prone, lateral decubitus, and sitting positions (4). Although the practitioners generally preferred the sitting position in the early days, they also used ESPB in the prone and side-lying positions after the surgical operation was completed (11, 12). In a study, Ueshima et al. performed bilateral ESPB at the T6 level in the prone position in two pediatric patients undergoing pectus excavatum repair (13). In another study, Hernandez et al. Hernandez et al. performed an ESPB at the T6 level in a 2-month-old infant in the side - lying position (14). In these two studies, ESPB was performed in only one position, and the advantages and disadvantages of ESPB in different positions were not seen. In contrast to these two studies, we compared ESPB in different positions. We found that ESPB in the prone position is easier to perform and has a much better USG image quality than other positions.

Compared to the side-lying and sitting positions, the prone position allows the patient to be more stable without moving. It also allows the practitioner to tilt the USG probe comfortably. For these reasons, the prone position provides an advantage to the practitioner while performing the block. Of course, the prone position also has disadvantages. Especially in patients under general anesthesia, patients may be physically harmed while changing position. An intubation tube may come out; the mechanical ventilation circuit may be disconnected. Change of position may cause fractures anywhere, especially in elderly patients, and obese patients may have problems (15).

In our study, when we placed the USG probe on the bodies of the patients, we found that the USG probe remained more stable when the patients were in the prone position, our passive hand could be used more functionally, and we could see the trapezius, rhomboid major and erector spinae muscle together with the related transverse process very quickly on the USG screen and that the USG screen image could be obtained best in the prone position. We also observed that the worst position for the practitioner was the sitting position, and the worst USG screen image was obtained in the sitting position.

To obtain the ideal image in an ESPB to be performed from the lumbar region in the prone position, the patient's two arms should be suspended from the side, and the position to be given by placing a roller under the chest is thought to be the most ideal. In patients who have been given a sedative agent, the perfect position is believed to be the lateral decubitus position, with the patient lying on their side (3). In our study, when we gave prone position to the patients, we asked them to extend both arms to their sides; we did not put a pillow under the chest because we thought that it would affect our measurements incorrectly, and we performed our study this way.

In another study similar to our research but performed in the upper extremity, Ababou et al. investigated the effect of

the position given to the extremity on block success, block duration, and block onset time by giving abduction and adduction positions to the arm in axillary block (16). Another similar study is the one conducted by Zaragoza et al., which investigated the relationship between the angle of arm positioning and the quality of ultrasound imaging. They reported that the USG image quality was the best when the tip to the arm increased (90 degrees) and the worst when the arm angle was 0 degrees (17). In the limited number of studies, the evaluation of peripheral nerve blocks in different positions was generally performed for upper extremity blocks. While a linear probe improves image quality in the upper and middle thoracal regions, a convex probe improves image quality as it approaches the lumbar region (18, 19). However, we used the linear probe in all thoracal regions to ensure equal working conditions. In contrast to other limited numbers of studies, we evaluated different positions in ESPB, which is one of the trunk blocks. And in our study, we obtained the best USG image in the prone position, which shows us that it is easier to reach the erector spinae muscle in the prone position, and its applicability will be more straightforward.

Conclusion

The erector spinae muscle is closest to the skin in the prone position and at the T5-T6 thoracal level and the USG image is best at this position and level. We can quickly tell the practitioners who will perform the block that in an ESPB to be completed in the prone position and at the T5-T6 level, we hope that the block will be easier to apply because the erector spinae muscle is closer to the skin and the screen image on USG is better. More studies on this subject are needed.

Ethical Approval: This study was approved by Harran University Faculty of Medicine clinical research ethics committee (Date: 06.09.2021, Number: 21.15.13)

Author Contributions:

Concept: M.H.S., O.B.

Literature Review: M.H.S., O.B.

Design : M.H.S., O.B.

Data acquisition: M.H.S., O.B.

Analysis and interpretation: M.H.S., O.B.

Writing manuscript: M.H.S., O.B.

Critical revision of manuscript: M.H.S., O.B.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique In Thoracic Neuropathic Pain. *Regional Anesthesia Pain Medicine*. 2016;41(5):621–627.
2. Tsui BCH, FonsecaA, MunshyF, McFadyenG, Caruso TJ. The erector spinae plane (ESP) block: A pooled review of 242 cases. *Journal of clinical anesthesia*. 2019;53:29-34.
3. KotP, Rodriguez P, Granell M, Cano B, Rovira L, Moraleset J,

- et al. The erector spinae plane block: A narrative review. *Korean journal of Anesthesiology*. 2019;72(3):209-220.
4. Luis-Navarro JC, Seda-Guzmán M, Luis-Moreno C, Chin KJ. Erector spinae plane block in abdominal surgery: Case series. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2018;62(7):549-54.
 5. Tulgar S, Selvi O, Kapakli MS. Erector Spinae Plane Block for Different Laparoscopic Abdominal Surgeries: Case Series. *Case Rep Anesthesiol*. 2018;18:2108:3947281.
 6. Chin KJ, Adhikary S, Sarwani N, Forero M. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia*. 2017;72(4):452-460.
 7. Dautzenberg KHW, Zegers MJ, Bleeker CP, Tan ECT, Vissers KCP, Van Geffen GJ, et al. Unpredictable Injectate Spread of the Erector Spinae Plane Block in Human Cadavers. *Anesthesia Analgesia*. 2019;129(5):e163-e166.
 8. Schwartzmann A, Peng P, Maciel MA, Forero M. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2018;65(10):1165-1166.
 9. Sharma S, Arora S, Jafra A, Singh G. Efficacy of erector spinae plane block for postoperative analgesia in total mastectomy and axillary clearance: A randomized controlled trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2020;14(2):186-191.
 10. Kose HC, Kose SG, Thomas DT. Lumbar versus thoracic erector spinae plane block: Similar nomenclature, different mechanism of action. *Journal of clinical anesthesia*. 2018; 48:1.
 11. Ahiskalioglu A, Alici HA, Ari MA. Ultrasound guided low thoracic erector spinae plane block for management of acute herpes zoster. *Journal of clinical anesthesia*. 2018; 45:60-61.
 12. Chin KJ, Forero M, Adhikary SD. Reply to Dr Ueshima and Dr Murouchi. *Regional Anesthesia Pain Medicine*. 2017;42(1):124-125.
 13. Ueshima H, Otake H. Clinical experiences of ultrasound-guided erector spinae plane block for thoracic vertebra surgery. *Journal of clinical anesthesia*. 2017;38:137.
 14. Hernandez MA, Palazzi L, Lapalma J, Cravero J. Erector spinae plane block for inguinal hernia repair in preterm infants. *Paediatric Anaesthesia*. 2018;28(3):298-299.
 15. Aksu C, Gürkan Y. Aksu approach for lumbar erector spinae plane block for pediatric surgeries. *Journal of clinical anesthesia*. 2019;54:74-75.
 16. Ababou A, Marzouk N, Mosading A, Sbihi A. The effects of arm position on onset and duration of axillary brachial plexus block. *Anesthesia Analgesia*. 2007;104(4):980-1.
 17. Zaragoza-Lemus G, Hernández-Gasca V, Espinosa-Gutiérrez A. Ultrasound-guided continuous infraclavicular block for hand surgery: technical report arm position for perineural catheter placement. *Cir Cir*. 2015;83(1):15-22.
 18. Alici HA, Ahiskalioglu A, Aydin ME, Ahiskalioglu EO, Celik M. High volume single injection lumbar erector spinae plane block provides effective analgesia for lower extremity herpes zoster. *Journal of clinical anesthesia*. 2019;54:136-137.
 19. De Cassai A, Andreatta G, Bonvicini D, Boscolo A, Munari M, Navalesi P. Injectate spread in ESP block: A review of anatomical investigations. *Journal of clinical anesthesia*. 2020;61:109669.

The Effect of Two Different Nasal Interfaces Used in Post-Extubation Non-Invasive Respiratory Support on Extubation Success in Newborns

Yenidoğanlarda Ekstübasyon Sonrası Non-İnvaziv Solunum Desteğinde Kullanılan İki Farklı Nazal Arayüzün Ekstübasyon Başarısına Etkisi

Mehmet Fatih DEVECİ¹ , İsmail Kursat GOKCE² 

¹ Neonatal Intensive Care Unit, Sanliurfa Training and Research Hospital, Sanliurfa, TURKIYE

² Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Inonu University School of Medicine, Malatya, TURKIYE

Abstract

Background: Non-invasive ventilation support is frequently used in newborns after extubation. The efficiency of non-invasive ventilation support is associated to type of nasal interface used. We aimed to investigate the effect of nasal interface type in our study on extubation success.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated a total of 105 term and preterm patients who were extubated to non-invasive ventilation. We divided the patients into two groups according to nasal interface type: RAM cannula or short binasal prongs (SBPs). We examined extubation failure between the two groups.

Results: While 63 of the patients were in RAM cannula group, 42 of them were in SBPs group, and the demographic characteristics of the patients were similar. There was no statistically significant difference in the extubation failure rates between the groups (RAM; %44.4 vs SBPs; %38.1, $p=0.518$). The Ram cannula group had a higher beginning median positive end-expiratory pressure value (7.0 vs 6.5 cmH₂O, $p=0.038$; respectively) and a lower median respiratory rate (60 vs 62/minute, $p=0.032$; respectively) than the SBPs group.

Conclusions: We believe that the easy-to-use RAM cannula can be used in selected patients, especially by setting the PEEP value approximately 1 cmH₂O higher.

Key Words: RAM cannula, Short binasal prongs, Nasal interface, Extubation success, Non-invasive ventilation

Öz

Amaç: Yenidoğanlarda ekstübasyon sonrası non-İnvaziv ventilasyon desteği sıklıkla kullanılmaktadır. Non-İnvaziv ventilasyon desteğinin etkinliği, kullanılan nazal arayüzün tipiyle ilişkilidir. Çalışmamızda nazal arayüz tipinin ekstübasyon başarısına etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Non-İnvaziv ventilasyona ekstübe edilen toplam 105 term ve preterm hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaları, kullanılan nazal arayüz tipine göre; RAM kanül veya kısa binazal prong (KBP) olarak iki gruba ayırdık. İki grup arasındaki ekstübasyon başarısızlığını inceledik.

Bulgular: Hastaların 63'ü RAM kanül grubunda, 42'si KBP grubunda olup hastaların demografik özellikleri benzerdi. Gruplar arasında ekstübasyon başarısızlık oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (RAM; %44.4 vs KBP; %38.1, $p=0.518$). RAM kanül grubu KBP grubuna göre; daha yüksek başlangıç ortanca pozitif ekspirasyon sonu basınç (positive end expiratory pressure=PEEP) değerine (7.0 ve 6.5 cmH₂O, $p=0.038$; sırasıyla) ve daha düşük ortanca solunum hızına (60 ve 62/dakika, $p=0.032$; sırasıyla) sahipti.

Sonuç: Kullanımı daha kolay RAM kanülünün seçilmiş hastalarda özellikle PEEP değerinin yaklaşık olarak 1 cmH₂O daha yüksek ayarlanmasıyla kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: RAM kanül, Kısa binazal prong, Nazal arayüz, Ekstübasyon başarısı, Non-İnvaziv ventilasyon

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mehmet Fatih DEVECİ
Neonatal Intensive Care Unit, Sanliurfa Training and Research Hospital, Yenice, Akcakale St. No:1, 63250 Eyyubiye/Sanliurfa, TURKIYE

E-mail: dr-mfd@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 14.03.2024

Accepted / Kabul tarihi: 07.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1452759

Introduction

Although mechanical ventilation and intubation are life-saving procedures for neonates suffering respiratory distress; they may cause adverse effects in long-term, such as bronchopulmonary dysplasia, sepsis, neurologic impairment, and retinopathy of prematurity (1, 2). In order to protect intubated patients from these risks, extubation should be aimed as soon as possible. Since two-thirds of infants born before 29 weeks of pregnancy require extubation, physicians should be well-versed in mechanical ventilation methods and successful extubation strategies (3). Methylxanthines, using steroids, post-extubation non-invasive respiratory support are the strategies which increase the success of extubation (4-6).

Non-invasive ventilation (NIV) provides positive pressure respiratory support without intubation to patients who have sufficient respiratory effort by using various nasal interfaces. NIV can be used in a multiple of ways, including nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and nasal intermittent positive-pressure ventilation (NIPPV). NCPAP has been successfully implemented for more than 40 years (7). According to the meta-analysis, implementing NIPPV after extubation reduces re-intubation, surfactant requirement and airleakages compared to NCPAP (8). Although the types of interfaces used vary between units, short binasal prongs (SBPs) and nasal masks are the most common (9, 10). The type of interfaces used may influence the success of extubation by affecting effective delivery of adjusted pressure to the lungs (11).

RAM cannulas are becoming more common in neonatal units because they are more comfortable for patients, connect directly to all mechanical ventilator circuitries, are easily bindable and have a practical design. Furthermore, the RAM cannula has been approved for nasal oxygen treatment, but there has not been enough research on its use as a NIV interface. In this study, we aimed to evaluate the effects of two different nasal interfaces which are used in post-extubation non-invasive respiratory support (RAM cannula, SBPs) on extubation success.

Materials and Methods

Our study was conducted after approval by İnönü University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (number: 2021/ 1618). We conducted our study by retrospectively examining the files of patients hospitalized in our neonatal intensive care unit between January 1, 2019 and December 31, 2020. In our unit, all intubated patients are extubated as soon as they are fit to be. Extubation to nasal respiratory support that is a successful extubation strategies is preferred in all patients. The study included patients who had been intubated for at least 12 hours and then extubated to NIPPV mood non-invasive ventilation. Patients who had not been extubated to NIV and had received sedation within the last 24 hours before extubation, as well as those with severe central nervous system anomalies and

congenital heart defects, were not include to the study. Patients who had developed cardiac arrest within 72 hours after extubation and had to be reintubated for surgery were excluded from the study.

Initial ventilation values and vital signs with the changes done afterward, the used value of fraction of inspired oxygen (FiO₂), and oxygen saturation values watched by pulse oximeter of the patients receiving invasive and NIV support in our unit are recorded under nurse observation. Core clinic data (the indication of intubation, intubation duration, extubation time and NIV cannula type) and demographic data (gender, birth weight, gestational age, mode of delivery) of the patients were obtained from the patients' folders. In addition, pre-extubation mechanical ventilator pressure values and oxygen necessities, pro-extubation NIV pressure values and blood gas measurements were recorded. Patients were divided into two groups according to the type of nasal interface used after extubation as RAM cannula (NeoTech TM, Valencia, CA) and SBPs (Hudson Respiratory Care Inc, Temecula, CA and easy Flow nCPAP systems, Stephan, Germany or Easy Flow bi-nasal prong Fritz Stephan GmbH Gackebach Germany) The patients who were re-intubated in the 72 hours after extubation were accepted as extubation failure.

Non-invasive Extubation Protocol

Almost all of our intubated patients in our unit receive NIV support in the mode of NIPPV to reduce the frequency of re-intubation after they are extubated when they no longer need intubation. While the patients were monitored in synchronized intermittent mandatory pressure mode, while the respiratory rates were reduced to 30 in a minute and their FiO₂ needs were below 0.30 they were extubated if their oxygen saturation ranges were above 90%-95%. NIV support is provided with pressure controlled conventional neonatal ventilator. Patients are getting NIV support with RAM cannula or SBPs according to the appropriateness of ventilator and the choice of responsible physicians. In our clinic, initial NIPPV values are as follows; positive end-expiratory pressure (PEEP) as 5-8 cmH₂O, peak inspiratory pressure (PIP) as 15-20 cmH₂O, respiratory rate as 20-30 in a minute, inspiration time as 0.4 seconds and FiO₂ as 0.21-0.50 depending to the aimed oxygen saturation range (90%-95%). These settings are then adjusting according to the patients' clinical situation, chest radiography and blood gas values. Except for uncommon conditions, venous or capillary blood gas analysis is used. During follow-up, patients are gradually decompressed and weaned from nasal respiratory support. This procedure differs depending on the patient's clinic.

The patients who are re-intubated in our clinic in general as following: Patients with clinical signs of severe respiratory distress with NIV support and appropriate PEEP, patients with a PCO₂ value above 60 mmHg, patients with persistent FiO₂ requirement of more than 0.50 to reach target oxygen saturation level, patients experiencing frequent episodes of

apnea or needing positive pressure ventilation more than twice a day.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 21.0 software. Shapiro Wilk test was used in the eligibility check of continuous variables to normal distribution. Independent student t test was used in the normally distributed variables' 2 independent groups comparison. Mann Whitney U test was used in the non-normally distributed variables' 2 independent groups comparison. While normal continuous data were stated as mean±standard deviation; nonnormal continuous data were stated as median (minimum-maximum). Chi squared and Fischer Exact Analysis were used in the test of association among categorical variables. *P*<0.05 was accepted as significant statistically.

Results

During the study, 136 patients had required intubation and mechanical ventilation support in our clinic. Two patients who were operated for esophageal atresia did not receive NIV support post-extubation. Five patients had either severe

central nervous system anomalies or hypertonicity, two patients had cardiac disease and chromosomal abnormality resulting congestive heart failure, and 22 patients had missing data on their files were not evaluated. The data of 105 patients [SBP group (n=42) and RAM cannula group (n=63)] were evaluated in the study. The median birth weight of SBP group patients was 1522 gram (530-4620) and the median gestational age was 30.5 week (25-39). The median birth weight of the RAM cannula group was 1760 gram (500-4900) and the median gestational age was 32.0 week (24-41). Both groups were similar regarding the distribution of demographic characteristics and intubation indications (Table 1. and Table 2.). There was no statistically significant difference in the rate of extubation failure between the groups (RAM cannula %44.4 vs SBP %38.1, *p*=0.518) (Table 1.). When comparing the ventilator parameters of the both of the groups; the PEEP value in the RAM cannula group was statistically significantly higher than in the SBPs group (7.0 vs 6.5 cm H20, *P*= 0.038; respectively). It was found that median respiration rates of the patients in Ram cannula group on NIV support is lower than the patients inSBP group (60 vs 62 /minute, *p*=0.032; respectively) (Table3).

Table 1. Demografic and clinical features of patients

	Short Binasal Prong Group (n=42)	RAM Cannula Group (n=63)	p value
Male (n (%))	21 (50)	30 (47.6)	0.811
Birth weight (gram)	1522 (530-4620)	1760 (500-4900)	0.355
Gestational age (week)	30.5 (25-39)	32.0 (24-41)	0.471
Cesarean of delivery (n (%))	40 (95.2)	51 (80.9)	0.035
Duration of invasive mechanical ventilation (hour)	52 (12-432)	39 (12-744)	0.778
Extubation time (day)	3 (0-19)	3 (0-62)	0.861
Extubation failure (n (%))	16 (38.1)	28 (44.4)	0.518

Table 2. Distribution of intubation indications of all patients based on groups

	Short Binazal Prong Group (n=42)	RAM Cannula Group (n=63)	p value
Respiratory distress syndrome (n (%))	25 (59.5)	26 (41.3)	
Pneumonia (n (%))	2 (4.8)	7 (11.1)	
Transient tachypnea of the newborn (n (%))	9 (21.4)	10 (15.9)	0.092
Others (n (%))	6 (14.3)	20 (31.7)	

Table 3. Blood gas measurements and the ventilatör values of pre and post extubation

	Pre-Extubation			Post-Extubation		
	SBP (n=42)	RAM (n=63)	P value†	SBP (n=42)	RAM (n=63)	P value†
MAP (cmH ₂ O)	7 (5-10)	7 (4-10)	0.156	9 (5.5-12)	9 (7-13)	0.354
PIP (cmH ₂ O)	16 (11-23)	16 (11-26)	0.200	18 (12-25)	19 (14-30)	0.243
PEEP (cmH ₂ O)	5 (4-7)	5 (4-7)	0.357	6.5 (4-8)	7 (5-8.5)	0.038
Rate (minute)	33.5 (20-45)	31 (14-46)	0.060	30 (20-36)	30 (20-45)	0.347
FiO ₂ (%)	30 (21-60)	27 (21-60)	0.055	35 (21-60)	30 (21-100)	0.054
PH	7.32±0.08	7.37±0.08	0.003	7.31±0.07	7.35±0.08	0.008
PCO ₂ (mmHg)	44.8±8.9	38.1±10.1	0.001	46.6±12.3	40.4±10.8	0.597
HCO ₃ (mmol/L)	21 (13-35)	22 (14-40)	0.546	21 (16-33)	21 (13-32.90)	0.708
BE (mmol/L)	-1.79±5.56	-2.63±4.71	0.649	-3.04±3.84	-2.59±4.90	0.629
Respiratory rate (minute)				62 (50-72)	60 (34-80)	0.032

SBP: Short binazal prong, RAM: RAM cannula group, MAP: Mean airway pressure, PIP: Peak inspiratory pressure, PEEP: positive end-expiratory pressure, FiO₂: fraction of inspired oxygen PCO₂: partial pressure of carbon dioxide, HCO₃: bicarbonate, BE: Base excess

Discussion

In our study which we had evaluated the effectiveness of two different NIV interfaces in neonatal post-extubation; a statistically significant difference was not found on extubation failure rate between the RAM cannula and SBP groups (%44.4 & %38.1, $p=0.518$; respectively). Also, median PEEP value of the patients in RAM Cannula group was found higher.

Post-extubation NIV support increases to extubation success in neonatal period. In the literature, there are studies compare NIV support with RAM cannula as a beginning ventilatory support in the premature babies with respiratory distress syndrome. At the same time, a few studies are researching only small groups on the effect of RAM cannula usage as nasal interface in the post-extubation (12-14). Claassen et al. reported that the rate of extubation failure in VLBW newborns who received with NIV support by RAM cannula via Bubble CPAP device was 35% (13). Similarly, in the study of Nezugwu et al., extubation failure rate was found to be 37% in newborns who received NIV support with a RAM cannula (14). In our study, the rate of extubation failure in the RAM cannula group was found as 44%, similar to previous studies.

The effective transmission of the applied pressure to the lungs is closely related to the clinical effectiveness of NIV. Transmission of the pressure to lungs is dependent on type of nasal interface, loss of pressure from mouth and the resistance of airways and ventilator circuit (11). Ramathan et al. reported that all babies tolerated the Ram cannula well and the reintubation rate was 8% in their study, which included 70 patients who were given nasal IMV support with a Ram cannula (15). In Ramathan's study in which the group of patients is very heterogeneous between 1st-81st days of postnatal, it has been used more high PIP value and comparatively longer inspirium time like 0.5 seconds. In this way, the losses in flow and pressure transmitted to the lungs with a ram cannula have been reduced and lower reintubation rates may have been obtained by providing the transmission of higher pressures to the lungs.

RAM cannula provides easiness and comfort for patients and healthcare providers with its long, thin and can be connected directly to the ventilator's respiration circuit (13-15). Our study found that the median respiratory rate of patients in the RAM cannula group statistically lower than the SBP group. We think that this is related to increased patient comfort and decreased agitation resulting from the design of the cannula.

The longer and thinner tube through which the air flows, the resistance is greater. The RAM cannula leads to more resistance to air flow with its design. In the studies done by artificial lung models, when it is compared with short binasal prongs at the same pressure settings, it is found that the pressure reaching to lungs is lower with RAM cannula (16, 17). When the same pressure is applied with different nasal interfaces, the average air flow pressure which goes to

lungs may change significantly. The relation between resistance and flow affects pressure directly (17-19). In the study conduct with three different nasal interfaces by Sharma et al. it was determined that the adjusted CPAP pressure transmitted oropharynx less in the RAM cannula group and it is predicted that high adjusted pressures and velocity of flow increase the success (20). In a six year retrospective study by Claassen et al.; they found that in the CPAP pressure of patients who received NIV support with a RAM cannula increased from year to year in clinical practice and in correlation with this increasing pressure, the failure of CPAP and the rate of intubation in the delivery room is decreased (21).

Considering our previous study and the results of the studies performed on artificial lung models with RAM cannula, we adjust PEEP value 1- 2 cmH₂O higher in the patients who NIV support by RAM cannula in our unit. Therefore, the initial PEEP value applied in the RAM cannula group is found higher in our study. We believe that the higher pressure values which are used increases the success of extubation by overcoming the high resistance arisen from the design of the RAM cannula and increasing the pressure reaching to the lungs.

One of the limitations of our study is that it is a single-center and retrospective study. In addition, although there was no statistically significant difference between the groups in terms of clinical characteristics, the fact that the mean gestational age and birth weight of the patients in the RAM cannula group were higher is another limitation of our study.

Conclusion

The type of nasal interface used is a significant step in the successful extubation strategy. RAM cannula is increasingly becoming more used in clinics, because it is comfortable for patients and causes less nasal injury, also is more practical and to easily bindable by users. Due to the design of the RAM cannula, we argue that applying higher pressures according to SBP will increase success rate of RAM cannula in clinical practice. However, there are not enough studies which compare the effectiveness of RAM cannula with short binasal prongs in extubation success. As a result, there is a need for randomized controlled trials which evaluating the effectiveness of RAM cannula against commonly used NIV interfaces in more homogeneous groups.

Ethical Approval: İnönü University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee granted approval for this study (number: 2021/ 1618).

Author Contributions:

Concept: M.F.D, I.K.G.

Literature Review: M.F.D, I.K.G.

Design : M.F.D, I.K.G.

Data acquisition: M.F.D.

Analysis and interpretation: M.F.D.

Writing manuscript: M.F.D, I.K.G.

Critical revision of manuscript: I.K.G.

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










Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Reid DH, Tunstall ME, Mitchell RG. A controlled trial of artificial respiration in the respiratory-distress syndrome of the newborn. *Lancet*. 1967;1(7489):532-3.
2. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-8.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
4. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database SystRev*. 2010;8(12):CD000139.
5. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database SystRev*. 2001; (4); CD000308.
6. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(1):14-20.
7. Wung JT, Driscoll JM Jr., Epstein RA, Hyman AI. A new device for CPAP by nasal route. *Crit Care Med*. 1975;3(2):76-8.
8. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database SystRev*. 2017;1(2) :CD003212.
9. Ramanathan R. Nasal respiratory support through henares: its time has come. *J Perinatol*. 2010;30:67-72.
10. Ilhan O, Bor M. Randomized trial of mask or prongs for nasal intermittent mandatory ventilation in term infants with transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Int* 2020;62(4):484-91.
11. Bailes SA, Firestone KS, Dunn DK, McNinch NL, Brown MF, et al. Evaluating the effect of flow and interface type on pressures delivered with bubble CPAP in a simulated model. *RespirCare* 2016;61(3):333-9.
12. Gokce IK, Kaya H, Ozdemir R. A randomized trial comparing the short binasal prong to the RAM cannula for noninvasive ventilation support of preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(12):1868-74.
13. Claassen CC, Hillman NH, Brown K, Williams HL, Strand ML. Comparison of Bubble CPAP Devices Using RAM Cannula for Extubation Failure in Very Low Birth Weight Infants: Randomized and Cohort Studies. *Neonatology*. 2019;115(1):28-35.
14. Nzegwu NI, Mack T, DellaVentura R, Dunphy L, Koval N, Levit O, et al. Systematic use of the RAM nasal cannula in the Yale-New Haven Children's Hospital Neonatal Intensive Care Unit: a quality improvement project. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(6):718-21.
15. Ramanathan R, Andaya S, Smeeta S, Cayabyab RG, Garingo A. Nasal ventilation in preterm infants: a novel means of delivering time-cycled, pressure and flow-limited intermittent mandatory ventilation via nasal cannula in newborn infants. *Neonatology*. 2010;97:395.
16. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: physiology and comparison of devices. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(3): 204-11.
17. Mukerji A, Belik J. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation efficacy and lung pressure transmission. *J Perinatol*. 2015;35(9):716-9.
18. Singh N, J McNally M, A Darnall R. Does the RAM Cannula Provide Continuous Positive Airway Pressure as Effectively as the Hudson Prongs in Preterm Neonates? *Am J Perinatol*. 2019;36(8):849-54.
19. De Paoli AG, Morley CJ, Davis PG, Lau R, Hingeley E. In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(1):F42-5.
20. Sharma D, Murki S, Maram S, Pratap T, Kiran S, Venkateshwarlu V, et al. Comparison of delivered distending pressures in the oropharynx in preterm infant on bubble CPAP and on three different nasal interfaces. *Peidatr Pulmonol*. 2020;55(7):1631-9.
21. Claassen CC, Teli MI, Williams HL, Hillman NH. Use of the RAM Cannula with Early Bubble Continuous Positive Airway Pressure Requires Higher Pressures: Clinical and In vitro Evaluations. *Am J Perinatol*. 2021;38(11):1167-73.

ARHGAP42 rs604723 Gene Polymorphism Is Associated With Pulse Wave Speed In Hypertension Diagnosed Subjects

ARHGAP42 rs604723 Gen Polimorfizmi Hipertansiyon Tanısı Konulan Kişilerde Nabız Dalga Hızı ile İlişkilidir

Buket KOSOVA¹ , Hale GÜLER KARA^{1,2} , Elton SOYDAN³ , Duygu Döndü AYGÜNEŞ JAFARI¹ 
Aslı TETİK VARDARLI¹ , Gökhan ATAY⁴ , Mehmet ÖZKAHYA⁴ , Vildan BOZOK⁴ , Meltem SEZİŞ DEMİRCİ^{1,4} 

¹Department of Medical Biology, Ege University School of Medicine, Izmir, TURKIYE

²Department of Medical Biology, Harran University School of Medicine, Şanlıurfa, TURKIYE

³Department of Cardiology, Ege University School of Medicine, Izmir, TURKIYE

⁴Department of Internal Medicine, Ege University School of Medicine, Izmir, TURKIYE

Abstract

Background: Hypertension is a systemic disease characterized by high blood pressure and an important threat for the population, as it is common and can cause serious complications. Genetic and environmental factors are involved in its development like the recently defined genetic risk factor *ARHGAP42* that encodes the Rho GTPase activating protein 42. In this study, the intronic rs604723 (C/T) gene polymorphism of *ARHGAP42* was investigated in relation to arterial stiffness.

Materials and Methods: Peripheral blood samples, taken from 63 study group subjects with hypertension and 100 healthy subjects as control, were analyzed for the presence of the *ARHGAP42* rs604723 gene polymorphism by a real-time PCR method following DNA isolation. Demographic data of the study group subjects were recorded and blood pressure, ambulatory blood pressure and arterial stiffness values were measured.

Results: The heterozygous polymorphic CT (~2-fold) and homozygous polymorphic TT (~1.6-fold) genotypes were found to be higher in study group subjects when compared to the control group subjects, whereby the increase of the CT genotype was statistically significant ($p = 0.002$). Similarly, the frequency of the polymorphic T allele was found to be higher (~1.9-fold) and statistically significant ($p = 0.003$) in the study group subjects. In addition, the heterozygous polymorphic CT and homozygous polymorphic TT genotypes were determined to be associated with carotid-femoral pulse velocity, which is a measure of arterial stiffness ($p = 0.025$).

Conclusions: In this study, the *ARHGAP42* rs604723 (C/T) gene polymorphism was found to be associated with pulse wave speed in subjects with hypertension. It will be of interest, to investigate its association with any specific drug or drugs commonly used in anti-hypertensive therapy. Thus, it would be possible to select the appropriate drug or drugs according to the hypertensive subjects' genotype to carry out personalized medicine in future.

Key Words: Hypertension, blood pressure, arterial stiffness, *ARHGAP42*, rs604723

Öz

Amaç: Hipertansiyon, yüksek tansiyonla karakterize sistemik bir hastalık olup, yaygın olması ve ciddi komplikasyonlara neden olabilmesi nedeniyle toplum için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Gelişiminde, Rho GTPase aktive edici protein 42'yi kodlayan ve yakın zamanda tanımlanan genetik risk faktörü *ARHGAP42* gibi genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Çalışmada *ARHGAP42*'nin intronik rs604723 (C/T) gen polimorfizminin arteriyel sertlik ile ilişkisi araştırıldı.

Materyal ve Metod: Çalışma grubundaki 63 hipertansiyonlu birey ve 100 sağlıklı kontrol grubundan alınan periferik kan örnekleri, DNA izolasyonunun ardından real time PCR yöntemi ile *ARHGAP42* rs604723 gen polimorfizmi varlığı açısından analiz edildi. Çalışma grubundaki kişilerin demografik verileri kaydedilerek kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı ve arteriyel sertlik değerleri ölçüldü.

Bulgular: Heterozigot polimorfik CT (~2-kat) ve homozigot polimorfik TT (~1.6-kat) genotiplerinin çalışma grubundaki bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, CT genotipindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p = 0.002$). Benzer şekilde çalışma grubundaki bireylerin polimorfik T alelinin sıklığı daha yüksek (~1.9-kat) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). Ayrıca heterozigot polimorfik CT ve homozigot polimorfik TT genotiplerinin arteriyel sertliğinin bir ölçüsü olan karotis-femoral nabız hızı ile ilişkili olduğu belirlendi ($p = 0.025$).

Sonuç: Bu çalışmada *ARHGAP42* rs604723 (C/T) gen polimorfizminin hipertansiyonlu bireylerde nabız dalga hızı ile ilişkili olduğu belirlendi. Anti-hipertansif tedavide yaygın olarak kullanılan herhangi bir spesifik ilaç veya ilaçlarla ilişkisinin araştırılması ilgi çekici olacaktır. Böylece gelecekte kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için hipertansif bireylerin genotipine göre uygun ilaç veya ilaçların seçilmesi mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, kan basıncı, arteriyel sertlik, *ARHGAP42*, rs604723

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Buket KOSOVA

Department of Medical Biology, Ege University School of Medicine, Bornova, Izmir 35100, TURKIYE

E-mail: buket.kosova@ege.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 23.01.2024

Accepted / Kabul tarihi: 13.06.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1424247

Introduction

Hypertension is a life-shortening disease of women and men as it has a vast impact on the development of serious complications like heart attack, stroke, congestive heart failure and renal failure. Since hypertension is a multifactorial disease many environmental, genetic, vascular, neuro-endocrine and demographic risk factors are found to be involved in its progression. One recently discovered genetic risk factor is a common genetic variation in the Rho GTPase activating protein 42 encoding *ARHGAP42* gene mainly leading to alterations in blood pressure (BP) (1). *ARHGAP42* is selectively expressed in smooth muscle cells (SMCs) and controls BP by regulating the vascular tone (2,3). The BP-associated genetic variation of *ARHGAP42* (rs604723) results from a C to T transition in its first intronic sequence, which at the same time constitutes its regulatory element, and exerts SMC-selective activity. The presence of the minor T allele enhances the activity of the regulatory element by creating a low-affinity binding site for serum response factor (SRF), a transcription factor known to be critical for SMC-specific gene expression. Deletion of this regulatory element in human bronchial SMCs resulted in significantly decreased *ARHGAP42* mRNA expression. On the other hand, cell stretch, hypertension and RhoA-dependent agonists were shown to upregulate *ARHGAP42* expression in vascular SMCs, suggesting that expression of this particular GTPase might act as a negative feedback mechanism to limit excessive vessel constriction. Increased susceptibility of *ARHGAP42*-deficient mice to deoxycorticosterone acetate-salt-mediated hypertension supported this point of view (4).

Arterial stiffness describes the gradual loss of elastic fibres in arteries and the accumulation of stiffer collagen fibres, that occurs as a consequence of biological aging and arteriosclerosis. Since it leads to the development of diseases such as hypertension, chronic kidney disease and stroke it composes another important risk factor for human health (5,6). It is believed that the non-invasive measurement of arterial stiffness is a potentially valuable tool in the detection of early vascular changes that precede hypertension, which could serve to reinforce early life style changes to prevent the development of cardiovascular events and help to direct the most appropriate anti-hypertensive therapy (7).

In this study, we investigated the well-established hypertension risk factor *ARHGAP42* rs604723 gene polymorphism in relation to arterial stiffness.

Materials and Methods

Subjects

Ethical Approval: This study protocol was reviewed and approved by Ege University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics, approval number 19-7T/66, date: 31/07/2019

Subjects who applied to Ege University Faculty of Medicine

Nephrology and Cardiology outpatient clinic between the years 2018 and 2019 with essential hypertension were included into this study. Exclusion criteria for subjects were secondary causes of hypertension (endocrine, cardiovascular, nephrological and drug-related) and diabetes. Power analysis and sample size estimation were calculated with the GPower 3.1 software; hereunder, for a power of 0.8 the sample size was 63 individuals per group (Table 2). Therefore, our study group consisted of 20 men and 43 women ($n = 63$), while the control group consisted of 47 healthy men and 53 women ($n = 100$). Inclusion criteria for the study group subjects were diagnosis of hypertension, systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or the use of anti-hypertensive medication. Exclusion criteria, on the other side, were coronary heart disease, heart valve disease, cardiomyopathy, kidney or endocrine disorders which are common causes of secondary hypertension. Healthy control group subjects were matched to the study group subjects by gender and age. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) of the control group was not significant.

Blood Pressure Measurements

Demographic data of the study group subjects were recorded and blood pressure, ambulatory blood pressure and arterial stiffness values were measured. Blood pressure was measured by specialised medical personnel after the participants had rested for 10 minutes in a quiet environment. Blood pressure measurements were repeated 3-times before the average of systolic and diastolic blood pressures was recorded. Systolic blood pressure of <140 mmHg and diastolic blood pressure of <90 mmHg were accepted as normal blood pressure, while ≥ 140 mmHg systolic blood pressure and/or ≥ 90 mmHg diastolic blood pressure values were accepted as hypertension. Ambulatory blood pressure (ABP) was recorded with the Spacelabs Medical DPI; V2.0.6 device every 30 minutes between 08:00 and 23:00 and every hour between 23:00 and 08:00. After measurements were taken, day and night systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (OCP) and heart rate values for 24 hours were obtained.

Arterial Stiffness Measurements

Pulse wave analysis and PWV measurements were done following the methodology described in our previous study (8). All measurements were made in the supine position, heart rate was monitored at the time of measurement, and only portions with stable sinus rhythm were analyzed. Carotid femoral pulse wave velocity was also measured by a cardiologist with Doppler echocardiography. Vivid E9, GE W healthcare Doppler echocardiography with a linear array probe and electrocardiography synchronized was used for measurements. Two examination areas were used: 1. the common right carotid and 2. the common right femoral artery. Pulse wave Doppler samples were performed at the

two relating arteries. The pulsed wave Doppler sample volume was set to 5.07 mm the low velocity filter reduced in order to get the beginning of the wave adjacent with the base line. Electrocardiography gating mode was a prerequisite for assessing the time travel of the pulse wave. Time travel was measured as the time interval between the peak R to the onset of the pulse wave in the common carotid artery and the peak R to the onset of the pulse wave of the common femoral artery. The difference of these time intervals represented the time that it took for the pulse wave to travel from the common carotid artery to the common femoral artery. A sweep speed of 100 m/sec was used to record the mean of six Doppler waveforms. Using a flexible measuring tape, the distance between two Doppler recording spots was determined over the body surface. The distance from the suprasternal notch to the umbilicus was pieced in the extension from the umbilicus to the right groin. An experienced echocardiographer conducted both the Doppler echocardiography and the distance measures.

Bioelectrical impedance analysis

Bioelectrical impedance analysis was performed at four frequencies (5, 50, 100 and 200 kHz) with a Quadscan 4000 (BodyStat, UK) multifrequency device on the right calf of the study group in the supine position after draining the dialysis solutions. BIA was used to measure extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), TBW, and total body fat (9).

Carotid artery intima-media thickness measurement

The common carotid arteries were the subject of ultrasonographic examinations using high-resolution color Doppler ultrasound (Sonoline Antares, Siemens, Germany, equipped with VFX 13–5 transducer). The single operator performed all procedures on both sides of two longitudinal images of each common carotid artery. The mean CA-IMT was calculated using the average of four values obtained from measurements of the carotid bulb and distal common carotid artery on each side. The intraobserver coefficient of variation was 2.5%.

Polymorphism Analysis

DNA was isolated from peripheral blood leucocytes of all subjects by using the High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Cat. #11796828001). DNA purity and concentration were measured with the NanoDrop ND-1000 instrument. For the determination of the cytosine to thymine transition (C→T or C/T) of the rs604723 gene polymorphism located in the first intron of the *ARHGAP42* gene, specific primers and a probe mixture (LightSNiP Assay, TIB MOLBIOL) were used together with the LightCycler® DNA Master HybProbe (Roche, Cat # 12015102001) kit and studied on the real-time PCR LightCycler 480 Instrument II (Roche).

Melting curve analysis was used to determine the alleles which was $51 \pm 2^\circ\text{C}$ for the C allele and $58 \pm 2^\circ\text{C}$ for T allele.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using IBM SPSS 21.0. All variables were checked for normality using probability plots and Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests. Results were expressed as means - standard deviations or median - interquartile range (IQR) for normally or non-normally distributed variables. The differences in genotype distribution were assessed by Chi-square test. Differences between means were tested by t-test, ANOVA, or Kruskal-Wallis test, where appropriate. Multiple comparisons were performed using Bonferroni or Dunnett's T3 post hoc tests. The level of significance was accepted as $p < 0.05$.

Results

Study Group Characteristics

The study group subjects were older than the control group subjects with mean ages of 54.16 ± 11.841 and 51.62 ± 7.326 , respectively ($p < 0.01$). Rates of anti-hypertensive drug usage by the study group subjects were; angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) 58 %, diuretics 23 %, calcium channel blockers (CCBs) 19 % and beta-blockers 12. 5 %. Whereas, number of subjects and rates of anti-hypertensive drugs used were as follows; subjects using one drug 35.4 %, two drugs 14.6 %, three drugs 10.4 %, and four drugs 4.2 %. Eventually, the rate of study group subject that did not use any anti-hypertensive drug was 35.4 % (data not shown). Study group characteristics are given in detail in Table 1.

ARHGAP42 rs604723 Genotype Distribution and Allele Frequency

Genotype distribution and allele frequency of the *ARHGAP42* rs604723 (C/T) gene polymorphism are given in Table 2. According to this, 73 subjects in the control group carried the homozygous wild type CC (73 %), 22 subjects the heterozygous polymorphic CT (22 %) and 5 subjects the homozygous polymorphic TT (5 %) genotype. Whereas, in the study group 30 subjects carried the homozygous wild type CC (47.6 %), 28 subjects the heterozygous polymorphic CT (44.4 %), and 5 subjects the homozygous polymorphic TT (8 %) genotype. A statistically significant increase in the heterozygous polymorphic CT genotype was observed in the study group compared to the control group when the two groups were compared ($p = 0.002$). Similarly, when the allele frequency between the control and study groups was examined, again a statistically significant increase of the polymorphic T allele frequency in the study group could be shown ($p = 0.003$).

ARHGAP42 rs604723 in Relation with Clinical and Biochemical Parameters

In order to determine the relationship of the *ARHGAP42* rs604723 (C/T) gene polymorphism with clinical and biochemical parameters, statistical analyzes were performed based on the genotypes of the study group subjects (Table 3). According to this, the correlation of the heterozygous polymorphic CT genotype with intracellular fluid volume

(ICW), nutrition and body cell mass (BCMASS) parameters were found to be statistically significant ($p < 0.05$). Genotypes of the subjects were not associated with diabetes (DM), thyroid disease, alcohol and smoking consumption, left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) and hyperlipidemia (HLP) ($p > 0.05$; data not shown). Again, no statistically significant difference was found between the geno-

types of the subjects that used and did not use anti-hypertensive drugs ($p = 0.132$). However, when the subjects with the heterozygous polymorphic CT and homozygous polymorphic TT genotypes were compared with those with the homozygous wild-type CC genotype, although statistically not significant anti-hypertensive drug usage was found to be increased ($p = 0.057$; OR: 4.05).

Table 1. Hypertension Study Group Characteristics

	Mean \pm SD	Median-IQR	
Age	54 \pm 11		
Sex (F, %)	70		
WHRATIO	0.86 \pm 0.08		
BMI	29.3 \pm 4.5		
Smoking (%)	28		
Duration of HT (years)	9.6 \pm 8.2		
Antihypertensive drug Use (%)		Antihypertensive drug Number (%)	
ACEI/ARB	58	1 drug	35.4
Diuretics	23	2 drugs	14.6
CCBs	19	3 drugs	10.4
BB	12.5	4 drugs	4.2
SP (mmHg)	131 \pm 20		
DP (mmHg)	85 \pm 12		
PP (mmHg)	51 \pm 15		
AI (%)	34 - 15		
AIHR75 (%)	32 - 13		
ED	314 \pm 26		
C_MEANP	103 \pm 14		
C_SVI	147 \pm 32		
HR	72 \pm 14		
PWV (m/s)	7.6 \pm 1.3		
Echocardiography and Pulse Wave Analysis			
VKI	29.2 \pm 4.9	IVS	9 - 2
LA	34.3 \pm 4.6	RV	25 - 5
LVEDD	44.8 \pm 5.6	LVEF	60 - 0.00
LVESD	31.11 \pm 5.1	LVMI	66 - 26
LVPW	8.60 \pm 1.46	SPAP	25 - 0
LVM (GR)	129 \pm 40	CCAANTIMT	0.63- 0.14
CCAPOSTIMT	0.69 \pm 0.15	C-F PWV(MS)	9.9 - 4.3
Bioimpedance Analysis			
THIRDSPACE	0.75 \pm 1.15	BCMASS	28.4- 6.6
		FAT	26.2- 11.5
		LEAN	44.7- 13.1
		WATER	35.5- 7.5
		DRY	10.3- 3.5
		ICW	19.9- 4.6
		NORMECW	15.5- 5.2
		TBW	36.8- 8.2
		NORMNUTR	0.40- 0.03
		IMPIDX	0.78- 0.05

SD: Standard Deviation, IQR: Interquartile Range, BMI: Body Mass Index, BB: Beta-blocker, SP: Systolic Blood Pressure, DP: Diastolic Blood Pressure, PP: Pulse Pressure, ED: Ejection Duration, CMEANP: Central Mean Pressure, C_SVI: Central Subendocardial Viability Index, HR: Heart Rate, NORMICW: Normalized Intracellular Volume, ECW: Extracellular Volume, PWV: Pulse Wave Velocity, WHRATIO: Waist-Hip Ratio, BCMASS: Body Cell Mass, AI: Augmentation Index, AIHR75: Augmentation index adjusted to heart rate of 75, ICW: Intracellular Fluid Volume, NORMECW: Normalized Extracellular Volume, TBW: Total Body Volume, NORMNUTR: Normalized Nutrition, IMPIDX: Impedance Index, VKI: vena cava inferior diameter, LA: Left Atrium, LVEDD: Left Ventricular End Diastolic Diameter, LVESD: Left Ventricular End Systolic Diameter, LVPW: Left Ventricular Posterior Wall Thickness, LVM: Left Ventricular Mass, CCAPOSTIMT: Common Carotid Artery Posterior Intima Media Thickness, IVS: Interventricular Septal Wall Thickness, RV: Right Ventricle, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, LVMI: Left Ventricular Mass Index, SPAP: Systolic Pulmonary Artery Pressure, CCAANTIMT: Common Carotid Artery Anterior Intima Media Thickness, C-F PWV: Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.

Table 2. Genotype Distribution and Allele Frequency of the rs604723 Polymorphism

	Genotype/ Haplotype	Control n = 100 (%)	HWE	HT n = 63 (%)	OR	95% CI	p
rs604723	CC	73 (73.0)	0.069451	30 (47.6)	1		
	CT	22 (22.0)		28 (44.4)	3.097	1.535-6.248	0.002
	TT	5 (5.0)		5 (8.0)	2.433	0.656-9.022	0.184
	C	168 (84.0)		88 (69.8)	2.267	1.326 - 3.876	0.003
	T	32 (16.0)		38 (30.2)			

Power (1- β err prob) of the study was 0.9512656 with critical χ^2 :10.8306014, α :err prob: 0.004448, noncentrality parameter λ : 23.2523498. HWE: Hardy-Weinberg Equilibrium, HT: Hypertension, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval.

Table 3. rs604723 in Relation with Clinical and Biochemical Parameters in Hypertension Study Group

rs604723	Genotype			p value
	CC	CT	TT	
BMI	29.862 ± 3.27	28.55 ± 5.21	32.14 ± 6.67	0.340
SP	130.09 ± 21.39	132.04 ± 20.12	137.67 ± 12.22	0.820
DP	84.04 ± 11.41	87.17 ± 14.85	89.33 ± 8.08	0.643
P_MEANP	101.22 ± 12.45	104.46 ± 17.06	109.00 ± 2.64	0.591
C_SVI	142.48 ± 32.01	151.96 ± 34.49	158.00 ± 5.57	0.528
HR	75.26 ± 17.47	70.54 ± 12.65	69.33 ± 4.72	0.518
AI (%)	26.08 ± 15.93	32.25 ± 10.42	38.00 ± 6.08	0.159
AIHR75 (%)	27.23 ± 9.72	30.08 ± 10.40	35.33 ± 5.50	0.341
C_SP	121.39 ± 19.56	124.75 ± 20.36	131.67 ± 10.78	0.648
C_DP	85.26 ± 11.81	88.29 ± 15.09	90.67 ± 7.64	0.661
C_MEANP	101.22 ± 12.45	104.46 ± 17.06	109.00 ± 2.64	0.591
PWV	7.59 ± 0.94	7.71 ± 1.62	8.33 ± 1.17	0.664
FAT	27.22 ± 7.83	27.79 ± 8.35	32.23 ± 16.73	0.656
LEAN	52.92 ± 11.41	46.29 ± 8.92	44.43 ± 6.05	0.087
WATER	39.85 ± 7.11	35.71 ± 5.23	35.97 ± 3.13	0.095
DRY	13.063 ± 4.80	10.57 ± 3.99	8.47 ± 3.17	0.097
WHRATIO	0.87 ± 0.08	0.8473 ± 0.09	0.85 ± 0.04	0.562
ICW	22.86 ± 4.17	19.80 ± 3.79	20.80 ± 2.14	0.049
NORMICW	25.32 ± 4.35	22.38 ± 4.95	23.90 ± 3.58	0.141
ECW	17.70 ± 2.56	16.64 ± 2.09	16.47 ± 1.20	0.303
NORMECW	17.94 ± 4.13	15.18 ± 3.86	16.67 ± 2.39	0.092
TBW	40.56 ± 6.48	36.43 ± 5.83	37.27 ± 3.09	0.101
NORMTBW	43.27 ± 8.44	37.55 ± 8.77	40.57 ± 5.76	0.113
NUTRITION	0.44 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.005
NORMNUTR	0.41 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.41 ± 0.02	0.100
BCMASS	32.65 ± 5.95	28.28 ± 5.42	29.70 ± 3.03	0.049
IMPIDX	0.75 ± 0.07	0.79 ± 0.03	0.78 ± 0.03	0.077

BMI: Body Mass Index, SP: Systolic Blood Pressure, DP: Diastolic Blood Pressure, C_SVI: Central Subendocardial Viability Index, HR: Heart Rate, AI: Augmentation Index, AIHR75: Augmentation index adjusted to heart rate of 75, CMEANP: Central Mean Pressure, PWV: Pulse Wave Velocity, WHRATIO: Waist-Hip Ratio, ICW: Intracellular Volume, NORMICW: Normalized Intracellular Volume, ECW: Extracellular Volume, NORMECW: Normalized Extracellular Volume, TBW: Total Body Volume, NORMTBW: Normalized Total Body Volume, NORMNUTR: Normalized Nutrition, BCMASS: Body Cell Mass, IMPIDX: Impedance Index.

ARHGAP42 rs604723 in Relation with Cardiovascular Parameters

In order to determine the relationship of the ARHGAP42 rs604723 (C/T) gene polymorphism with cardiovascular parameters, statistical analyzes were performed based on the genotypes of the study group subjects (Table 4). When

subjects with the heterozygous polymorphic CT and homozygous polymorphic TT genotypes were compared with those with the homozygous wild-type CC genotype the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) value, which is used to assess arterial stiffness and measured by echocardiography was found to be statistical significantly increased ($p = 0.025$).

Table 4. rs604723 in Relation with Cardiovascular Parameters Hypertension Study Group

rs604723	Genotype			p value
	CC	CT	TT	
VKI	29.79 ± 3.72	27.96 ± 5.01	34.60 ± 7.21	0.124
SYSTOLIC	128.18 ± 18.86	125.17 ± 16.19	144.00 ± 5.65	0.349
DIASTOLIC	81.18 ± 11.04	75.33 ± 12.88	83.50 ± 4.95	0.300
HR	77.71 ± 14.82	72.39 ± 14.13	72.50 ± 3.536	0.536
HTD (years)	9.941 ± 9.73	7.083 ± 8.93	7.000 ± 1.41	0.644
LA	34.00 ± 4.11	35.17 ± 5.33	38.00 ± 9.89	0.517
LVEDD	43.94 ± 3.68	43.39 ± 6.80	47.50 ± 0.71	0.600
LVESD	30.71 ± 3.67	28.94 ± 5.33	31.00 ± 9.89	0.535
IVS	10.06 ± 2.51	9.06 ± 1.55	8.50 ± 0.71	0.287
LVPW	8.53 ± 1.32	8.89 ± 1.41	10.00 ± 0.00	0.323
RV	23.41 ± 5.85	24.39 ± 2.95	25.00 ± 0.00	0.774
LVEF	60.00 ± 0.00	59.17 ± 2.57	60.00 ± 0.00	0.389
LVM (GR)	127.53 ± 36.57	128.00 ± 43.76	150.50 ± 3.53	0.737
LVMi	64.94 ± 15.75	71.72 ± 23.85	81.00 ± 5.65	0.428
SPAP	26.47 ± 4.24	28.72 ± 9.77	32.00 ± 8.48	0.509
SOLCCAPOSTIMT	0.73 ± 0.15	0.73 ± 0.15	0.60 ± 0.02	0.464
SOLCCAANTIMT	0.66 ± 0.14	0.66 ± 0.11	0.67 ± 0.03	0.984
CFPWV (MS)	9.45 ± 2.09	11.05 ± 2.52	14.30 ± 6.29	0.025

VKI: vena cava inferior diameter, HR: Heart Rate, HTD: hypertension duration, LA: Left Atrium, LVEDD: Left Ventricular End Diastolic Diameter, LVESD: Left Ventricular End Systolic Diameter, IVS: Interventricular Septal Wall Thickness, LVPW: Left Ventricular Posterior Wall Thickness, RV: Right Ventricle, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, LVMASS: Left Ventricular Mass, LVMi: Left Ventricular Mass Index, SPAP: Systolic Pulmonary Artery Pressure, CCAPOSTIMT: Common Carotid Artery Posterior Intima Media Thickness, CCAANTIMT: Common Carotid Artery Anterior Intima Media Thickness, CFPWV: Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.

Discussion

The Rho GTPase activating protein 42 (*ARHGAP42*) gene, which is located at chromosome 11q22.1, encodes a member of the Rho GTPase activating protein (RhoGAP) family. *ARHGAP42* was first identified as a protein synthesized in SMCs with a function in controlling BP by regulating the vascular tone (9). It has been demonstrated that *ARHGAP42* expression functions as a pressure-sensitive rheostat to control vascular tone by reducing Ca²⁺-sensitivity and limiting the expression of specific contractile proteins in SMCs supporting this function (3,10,11). The fact that four single nucleotide polymorphisms (rs604723, rs633185, rs607562, rs667575) in its first intronic sequence were found to be associated with hypertension, underpinned its potential therapeutic value in hypertension control (4,12,13). In a detailed functional study, the DNase-hypersensitivity region 2 (DHS2) in its first intronic sequence has been shown to regulate its expression and that it is actually the rs604723 (C/T) gene polymorphism located into this DHS2 that is associated with BP. According to this, the presence of the minor T allele creates a consensus binding element for SRF, a transcription factor known to be critical for SMC-specific gene expression, whereas the major C allele inhibits SRF binding to this sequence (4,14).

Large artery walls, especially the aorta, lose elasticity over time leading to arterial stiffness. Increased arterial stiffness, on the other hand, is closely linked to increased risk of developing hypertension, chronic kidney disease and stroke

(6,15). Nevertheless, by measuring the structural and functional properties of blood vessels the preclinical stage of vascular disorders can be assessed. Recent research has shown that arterial stiffening precedes the development of high BP and can be used to estimate future cardiovascular events. Since several experimental models of various conditions proved that arterial stiffness is reversible, this knowledge can be used to prevent the development of hypertension or other diseases. Therefore, understanding the biological mechanisms of arterial stiffening and investigating potential therapeutic interventions to modulate arterial stiffness is essential and requires reliable parameters, devices and standardized arterial stiffness measurement protocols (5). Since, the minor T allele of the *ARHGAP42* rs604723 gene polymorphism was shown to be associated with reduced diastolic BP in subjects with untreated borderline hypertension, we wanted to investigate if this allele is also associated with arterial stiffness in subjects diagnosed with hypertension.

When we analysed the genotype distribution of the *ARHGAP42* rs604723 gene polymorphism the heterozygous polymorphic CT and homozygous polymorphic TT genotypes were found to be more frequent in the study group subjects with hypertension than in the healthy control group subjects, with increase of the CT genotype being statistically significant. Also, statistically significant the frequency of the polymorphic T allele was found to be increased in the study

group subjects. These results once more confirmed the association of the *ARHGAP42* rs604723 polymorphic T allele with hypertension.

The relationship of hypertension with age is well known and documented, i.e. the risk of developing hypertension disease increases with age (16,17). Similarly, hypertension is also associated with gender; in other words, diastolic hypertension is more common in men of all age ranges, while high systolic blood pressure is more common in women aged > 60 years (18). Since, attention was paid that age and gender distributions of study and control group subjects were balanced, no association was found between these parameters and the *ARHGAP42* rs604723 gene polymorphism in our study. In addition, genotypes of the hypertension study group subjects were not found to be associated with diabetes, thyroid disease, alcohol or cigarette consumption, left ventricular diastolic dysfunction and hyperlipidemia parameters. However, correlation of the heterozygous polymorphic CT genotype with intracellular fluid volume, nutrition and body cell mass parameters was statistically significant. It was also noticed that use of anti-hypertensive drugs was higher and statistically significant in study group subjects with heterozygous polymorphic CT and homozygous polymorphic TT genotypes compared to those with homozygous wild type CC genotypes. Although not statistically significant, study group subjects with the heterozygous polymorphic CT and homozygous polymorphic TT genotypes were found to use more anti-hypertensive drugs which might be associated with increased arterial stiffness. It is argued that different anti-hypertensive drug classes may have different effects on arterial stiffness; e.g. while ACE inhibitors, CCBs, and mineralocorticoid receptor antagonists (MCRAs) are beneficial in reducing arterial stiffness and central BP; some beta-blockers may have the opposite effects while lowering peripheral BP. But, it should be also kept in mind that the majority of studies on beta-blockers have investigated the effects of atenolol and there are insufficient data available regarding the effects of vasodilating beta-blockers like labetalol. While ARBs appear to have a beneficial effect on arterial stiffness, diuretics appear to be neutral, as they do not appear to affect arterial stiffness and central BP beyond their effects on reducing brachial artery pressure (7). In accordance with our findings, when subjects with resistant hypertension, i.e. BP values remaining above the therapeutic goal despite concurrent use of three antihypertensive agents from different classes, were compared to subjects with well controlled hypertension their brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was found to be increased indicating to elevated vascular stiffness (19). Concisely, the need of too many anti-hypertensive drugs in the control of hypertension is an indicator of BP severity and a risk factor for arterial stiffness in affected subjects.

In our study, systolic and diastolic blood pressure values were not found to be associated with the genotypes of the study group subjects, which is mainly due to the fact that most of them were using anti-hypertensive drugs for their

therapy. However, when subjects with the heterozygous polymorphic CT and homozygous polymorphic TT genotypes were compared with those with homozygous wild-type CC genotype, cfPWV an indicator for arterial stiffness measured by echocardiography and SphygmoCor was found to be statistically significant increased. This finding again might explain the reason why subjects carrying those genotypes were described more anti-hypertensive drugs; probably due to greater arterial stiffness and difficulties encountered in blood pressure control.

Drugs that are commonly used in the control and treatment of hypertension and hypertension-related cardiovascular diseases do not exert the same therapeutic effect in all cases, are sometimes insufficient or even cause adverse effects. This is partly due to different hypertension-susceptibility genes involved in the disease outcome of the subjects and other genetic variations with additive effects in the clinical course of the disease or drug response (20). Thus, intensive research for new blood pressure reducing agents and drugs is carried out as well as for novel therapeutic targets for anti-hypertensive therapies that could prove useful for individualizing treatment regimens. Hypertension can sometimes develop as a consequence of either overexpression or downregulation of one risk factor genes. In such cases, gene therapy-based anti-hypertensive drugs could be used to target the responsible gene and reverse this disease-causing condition. In a study, where survivin, a protein inhibiting apoptosis, was downregulated by its dominant-negative mutant in pulmonary arterial hypertension (PAH) rat models lowered pulmonary vascular resistance, right ventricular hypertrophy, and pulmonary arterial medial hypertrophy could be achieved (21). Similarly, antisense oligonucleotides (ASOs) against angiotensin II receptor type 1 (ATR1), angiotensinogen (AGT), ACE or beta 1-adrenergic receptor (ADRB1) genes were also successfully used in the treatment of hypertension in rat models. Administration of ASOs in liposomes even prolonged their therapeutic effects (22). So far, there are no clinical trials investigating candidate drugs able to modulate *ARHGAP42* expression or ASOs that specifically bind and inhibit the minor T allele of the rs604723 gene polymorphism in the treatment of primary hypertension. But, with the development of new small molecular drugs it will likely be possible to regulate enzymes like *ARHGAP42* that could be effectively used in anti-hypertensive therapies (20,23,24).

In summary, we found that the *ARHGAP42* rs604723 (C/T) gene polymorphism is associated with pulse wave speed in subjects diagnosed with hypertension. Since, the number of anti-hypertensive drugs used usually increases in subjects with arterial stiffness, it would be also interesting to investigate the association between specific anti-hypertensive drugs and the different *ARHGAP42* rs604723 gene polymorphism genotypes in a larger cohort. A significant association would be useful in the future to select the appropriate anti-hypertensive drug or drugs according to the subjects' genotype to carry out personalized therapy.

Ethical Approval: This study protocol was reviewed and approved by Ege University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics, approval number 19-7T/66, date: 31/07/2019

Author Contributions:

Concept: B.K.

Literature Review: B.K., V.B., M.S.D.

Design : B.K., M.S.D.

Data acquisition: B.K., G.G.K., E.S., D.D.A.J., A.S.V., G.A., M.O.

Analysis and interpretation: B.K., E.S., V.B., M.S.D.

Writing manuscript: B.K., V.B., M.S.D.

Critical revision of manuscript: B.K., V.B.

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

Financial Disclosure: This study evaluated by the Medical Health Group was approved as project ID 20208 and funded by the Ege University Research Fund.

References

- Li C, He J, Chen J, Zhao J, Gu D, Hixson JE, et al. Genome-wide gene-sodium interaction analyses on blood pressure: the genetic epidemiology network of salt-sensitivity study. *Hypertension*. 2016;68(2):348-55.
- Bai X, Lenhart KC, Bird KE, Suen AA, Rojas M, Kakoki M, et al. The smooth muscle-selective RhoGAP GRAF3 is a critical regulator of vascular tone and hypertension. *Nature communications*. 2013; 13:4(1):2910.
- Bai X, Mangum K, Kakoki M, Smithies O, Mack CP, Taylor JM. GRAF3 serves as a blood volume-sensitive rheostat to control smooth muscle contractility and blood pressure. *Small GTPases*. 2020; 11(3): p. 194-203.
- Bai X, Mangum KD, Dee RA, Stouffer GA, Lee CR, Oni-Orisan A, et al. Blood pressure-associated polymorphism controls ARHGAP42 expression via serum response factor DNA binding. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(2):670-80.
- Oh YS. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2018; 24: p.17.
- Wagenseil JE, Mecham RP. Elastin in large artery stiffness and hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012; 5(3): p. 264-73.
- Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiol Rev*. 2012; 20(5): p. 259-63.
- Tatar E, Demirci MS, Kircelli F, Gungor O, Turan MN, Sevinc Ok E, et al. Association of insulin resistance with arterial stiffness in nondiabetic peritoneal dialysis patients. *International urology and nephrology*. 2012; 44:255-62.
- Taylor JM, Hildebrand JD, Mack CP, Cox ME, Parsons JT. Characterization of graf, the GTPase-activating protein for rho associated with focal adhesion kinase. Phosphorylation and possible regulation by mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 1998; 273(14): p. 8063-70.
- Dee RA, Bai X, Mack CP, Taylor JM. Molecular Regulation of the RhoGAP GRAF3 and Its Capacity to Limit Blood Pressure In Vivo. *Cells*. 2020; 9(4).
- Luo W, Janostiak R, Tolde O, Ryzhova L.M, Koudelková L, Dibus M, et al. ARHGAP42 is activated by Src-mediated tyrosine phosphorylation to promote cell motility. *J Cell Sci*. 2017; 130(14): p. 2382-2393.
- Azam AB, Azizan EAB. Brief Overview of a Decade of Genome-Wide Association Studies on Primary Hypertension. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: p. 7259704.
- Consortium GT. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science*. 2015; 348(6235): p. 648-60.
- Mangum KD, Freeman EJ, Magin JC, Taylor JM, Mack CP. Transcriptional and posttranscriptional regulation of the SMC-selective blood pressure-associated gene, ARHGAP42. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318(2): p. H413-H424.
- Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012; 308(9): p. 875-81.
- Ruppert V, Maisch B. Genetics of human hypertension. *Herz*. 2003; 28(8): p. 655-62.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(1): p. 14-26.
- Kunes J, Zicha J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension. *Physiol Res*. 2009; 58 Suppl 2: p. S33-S42.
- Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST, et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: p. 1495-502.
- Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(5): p. 289-298.
- McMurtry MS, Archer SL, Altieri DC, Bonnet S, Haromy A, Harry G, et al. Gene therapy targeting survivin selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2005; 115(6): p. 1479-91.
- Phillips MI. Gene therapy for hypertension: sense and antisense strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2001; 1(4): p. 655-62.
- Bai X, Dee R, Mangum KD, Mack CP, Taylor JM. RhoA signaling and blood pressure: The consequence of failing to "Tone it Down". *World Journal of Hypertension*. 2016; 6(1).
- Dee RA, Mangum KD, Bai X, Mack CP, Taylor JM. Druggable targets in the Rho pathway and their promise for therapeutic control of blood pressure. *Pharmacol Ther*. 2019; 193: p. 121-134.

Aile Hekimi ve Aile Sağlığı Çalışanlarının Meme Kanseri Hakkında Bilgi ve Farkındalıkları; Samsun İli Örneği

Knowledge and Awareness of Family Physicians and Family Health Workers About Breast Cancer; Samsun Province Example

Bekir ŞAHİN¹, Mevlüde ALPASLAN ARAR², Muhammet Ali ORUÇ³

¹İç Hastalıkları, Samsun İl Sağlık Müdürlüğü Kamu Hastaneleri Hizmetleri Başkan Yardımcısı, Samsun, TÜRKİYE

²Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, Samsun İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Başkanlığı, Samsun, TÜRKİYE

³Aile Hekimliği, Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun TÜRKİYE

Öz

Amaç: Toplumun sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştıran ve güvenilirliğiyle ön plana çıkan aile sağlığı merkezleri, meme kanserinin erken teşhis ve taramasında kritik bir rol oynarlar. Bu çalışma, toplumun meme kanseri konusunda farkındalığını artırmada hayati öneme sahip olan aile hekimleri ve aile sağlığı çalışanlarının meme kanseri hakkındaki bilgi düzeylerini ve farkındalıklarını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve metod: Bu çalışma Samsun ili aile sağlığı merkezlerinde görev yapmakta olan aile hekimleri ve aile sağlığı çalışanları ile yürütülmüştür. Katılımcıların meme kanseri hakkındaki bilgi ve farkındalıklarını ölçmek amacıyla Google Forms üzerinden online bir anket uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya 188'i kadın (%71,5), 75'i erkek (%21,5) olmak üzere toplam 263 kişi dahil edildi. Katılımcıların %44,5'i aile hekimi, %55,5'i aile sağlığı çalışanıydı. Kadınların %96,8'i kendi kendine meme muayenesi yaptığını bildirdi. Mammografi yaptırmadığını ifade eden kadınlar (%38,8) gerekçe olarak %27,8 oranında şikayetlerinin olmayışını bildirmiştir. Meme kanseri riskleri ve belirtileri hakkındaki önermelere aile hekimleri aile sağlığı çalışanlarına oranla ($p<0,05$); kadınlar ise erkeklere oranla ($p<0,05$) daha fazla doğru yanıt vermiştir.

Sonuç: Çalışma sonuçları, kadınların meme kanseri taraması konusunda iyi bir farkındalığa sahip olduğunu, katılımcıların ulusal meme kanseri standartları ve meme kanseri risk faktörleri hakkında bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Sağlık profesyonellerinin meme kanseri erken teşhis ve tarama programları hakkında bilgilerini artırmak ve olumlu sağlık davranışı değişikliklerini geliştirebilmek için görev ve sorumlulukları çerçevesinde düzenli aralıklarla hizmet içi eğitimlerin verilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Aile hekimliği, Halk sağlığı, Erken tanı, Farkındalık, Meme kanseri, Tarama

Abstract

Background: Family health centers, which facilitate access to healthcare services in the community and are known for their reliability, play a critical role in the early diagnosis and screening of breast cancer. This study aims to assess the knowledge levels and awareness of breast cancer among family physicians and healthcare workers who play a vital role in increasing public awareness of breast cancer.

Materials and Methods: This study was conducted with family physicians and healthcare workers serving in family health centers in Samsun province. An online survey using Google Forms was implemented to assess participants' knowledge and awareness about breast cancer.

Results: A total of 263 people, 188 women (71.5%) and 75 men (21.5%), were included in the study. 44.5% of the participants were family physicians and 55.5% were family health workers. 96.8% of women reported having self-breast examination. Women who stated that they did not have a mammogram (38.8%) stated that the reason was that they did not have any complaints at a rate of 27.8%. Family physicians were more likely to respond to suggestions about breast cancer risks and symptoms than family health professionals ($p<0.05$); Women gave more correct answers than men ($p<0.05$).

Conclusions: The study results indicate that women have good awareness of breast cancer screening, but participants have inadequate knowledge about national breast cancer standards and breast cancer risk factors. It is important to provide in-service training at regular intervals within the framework of the duties and responsibilities of health professionals in order to increase their knowledge about breast cancer early detection and screening programs and to develop positive health behavior changes.

Key Words: Family medicine, Public health, Early diagnosis, Awareness, Breast cancer, Screening

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mevlüde ALPASLAN ARAR
Samsun İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Başkanlığı, Samsun, TÜRKİYE

E-mail: mevlude_alpaslan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 12.02.2024

Kabul tarihi / Accepted: 02.06.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1435858

Giriş

Kadın meme kanseri, 2020 yılının sonu itibari ile dünya çapında en yaygın görülen kanser türü olarak akciğer kanserinin yerini almıştır (1). Dünya genelinde kanser nedenli ölümler arasında beşinci sırada yer alan meme kanseri, insidans ve mortalite oranları bakımından kadınlarda en fazla görülen kanser türüdür (1,2). Türkiye’de de yaklaşık her dört kadından biri meme kanseri tanısı almış ve mortalite açısından %4,7’si meme kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir (3). Kadın cinsiyet en güçlü meme kanseri riski olmakla birlikte, erkek meme kanseri insidansı da son zamanlarda giderek artış göstermektedir (4).

Meme kanseri, memenin glandular dokusundaki kanalların veya lobüllerin epitel hücrelerinde ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta kanal ve lobüller ile sınırlı olan kanserli büyüme genellikle semptomlara neden olmaz ve metastaz için minimum potansiyele sahiptir. Bu in situ kanserler zamanla memeyi çevreleyen dokuyu istila ederek diğer organlara metastaz yapabilmektedirler (5). Bu nedenle meme kanserini erken evrede teşhis etmek ve tedavisine erken evrede başlamak oldukça önemlidir. Meme kanserinin erken teşhisinde kullanılan, etkili olduğu kanıtlanmış tek tarama yöntemi mamografi taramasıdır (6). Diğer taraftan mamografinin etkinliğini arttırmak için taramaya dahil olan kadınlara klinik meme muayenesi (KMM) yapılması ve meme kanseri farkındalığını arttırmak için 20 yaşından sonra her kadının kendi kendine meme muayenesi (KKMM) yapması hakkında danışmanlık hizmeti verilmesi önerilmektedir (7).

Meme kanseri erken teşhis edilip tedavi edildiğinde hayatta kalma şansı çok yüksektir. Meme kanseri taramaları ile erken tanı konulabilmekte ve olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir. Ülkemizde Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından meme kanseri taramaları yürütülmektedir. Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ile Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bu konuda rol almaktadır (8). Konu edilen bu tarama programlarının daha elektif uygulanabilmesi için aile hekimlerine ve aile sağlığı çalışanlarına büyük görev düşmektedir. Sağlık çalışanları toplumun meme kanseri farkındalığını arttırmada kilit bir role sahiptir. Bu çıkarımlar doğrultusunda meme kanserinin erken teşhisi ve taraması için sağlık profesyonelleri bu konuda yeterli bilgi düzeyine, olumlu tutum ve davranışa sahip olmalı ve çevresine bu bilgiyi doğru bir şekilde iletebilmelidir.

Bu çalışmada, topluma meme kanseri farkındalığı kazandırılmasında kilit rol oynayan aile sağlığı merkezi sağlık çalışanlarının bu konu ile ilgili bilgi ve farkındalıklarını değerlendirmek; konu hakkındaki eksikliklerini belirlemek ve hem literatüre hem de planlanan eğitim programlarına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Prospektif ve tanımlayıcı tipte planlanan bu araştırma Nisan 2022-Ağustos 2022 tarihleri arasında Samsun ilinde yapılmıştır. Çalışmanın evrenini, Samsun ilindeki ASM’lerde görevli olan aile hekimleri ile aile sağlığı çalışanlarından (hem

şire, ebe, sağlık memuru, hekim ve acil tıp teknisyen/teknikerleri) oluşan toplam 819 personel oluşturmaktadır. Daha önce konula ilgili yapılmış olan Yapran (2021)’in çalışmasında sağlık profesyonellerinin meme kanseri belirtileri hakkında "memede ülser" önermesine katılımcıların %68,5’i doğru yanıt vermiştir. Bu bilgi kullanılarak yapılan hesaplamada etki büyüklüğü 0,2, hata payı ($\alpha=0,05$) ve %95 güç alınarak toplam örneklem sayısı 262 bulunmuş ve çalışma 263 katılımcı ile sonlandırılmıştır (9). Verilerin toplanmasında, araştırmacılar tarafından güncel literatürden faydalanılarak oluşturulan anket formu kullanılmıştır (9-11). Anket formunda 8’i katılımcıların sosyo-demografik özelliklerini, 17’si meme kanseri hakkında bilgi ve farkındalıklarını sorgulamaya yönelik toplam 25 soru bulunmaktadır. Veriler araştırmacılar tarafından aile sağlığı merkezleri birebir ziyaret edilerek Google Form uygulaması ile toplanmıştır.

İstatistiksel analizlerde sıklık dağılımları ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri hesaplandı, kategorik değişkenler arası farklar için Ki-kare Testi, Fisher’in Kesin Testi kullanıldı. Yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Yaş değişkeni için ortanca minimum maksimum değerleri verildi. P değeri için 0,05’ten küçük değerler anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya %71,5 (n=188)’i kadın %28,5 (n=75)’i erkek olmak üzere toplam 263 katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların yaşları 22-65 yaş aralığında olup, yaş ortalaması $43\pm 8,4$ yıldır. Çalışmaya dahil edilen sağlıkçıların %44,5’i aile hekimi, %55,5’i aile sağlığı çalışanı (AŞÇ) olarak görev yapmaktadır. Katılımcıların %5,7’si kendisinde meme kanseri de dahil meme hastalığı öyküsü olduğunu, %20,9’u ailesinde meme kanseri öyküsü olduğunu ve meme kanseri öyküsü olan bu kişilerin %50,9’unun meme kanserini KKMM yaparak tespit ettiklerini bildirmiştir. Ayrıca ailesinde meme kanseri öyküsü olan katılımcıların %58,5’inin 2. derece yakınlarında meme kanseri öyküsü olduğu saptanmıştır. Tablo 1’de katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kadınların %38,8’inin mamografi çekmediği, mamografi çekmeyen kadınların %51’inin mamografi için yaşının uygun olmadığı ve %27,8’inin de şikayeti olmadığı için mamografi çekmediği tespit edilmiştir. Kadınların %96,8’inin KKMM yaptığı ve bu kişilerin %64,8’inin ayda 1 kez KKMM yaptığı bildirilmiştir. Tablo 2’de kadınların meme kanserine yönelik tutum ve davranışları incelenmiştir.

“Mamografi bir tarama yöntemidir.”, “Bilgisayarlı tomografi (BT) bir tarama yöntemidir.”, “Pozitron emisyon tomografi ve Bilgisayarlı tomografi (PET-BT) bir tarama yöntemidir.” önermelerine aile hekimleri AŞÇ’lere oranla daha fazla doğru yanıt vermiş ve bu önermelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$). “Meme ultrasonu bir tarama yöntemidir.”, öner-

mesine ASÇ'ler aile hekimlerine oranla daha fazla yanlış yanıt vermiş ve bu önermede istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.002$). Tablo 3'te sağlıkçıların meme kanseri tarama yöntemleri önermelerine verilen yanıtların mesleklere göre karşılaştırılması verilmiştir.

"Mamografi ile tarama sıklığı nedir?" önermesi %86,7, "Meme kanseri dünyada en sık görülen kanser türüdür." önermesi %79,5 oranları ile katılımcılar tarafından en fazla

doğru yanıt verilen önermeler olurken; "KKMM ne zaman yapılmalıdır?" önermesi %31,2, "KKMM hangi yaştan itibaren yapılmalıdır?" önermesi %49,1 oranları ile en az doğru yanıt verilen önerme olmuştur. Katılımcıların meme kanseri hakkındaki genel bilgi sorularına ve Ulusal Meme Kanseri Standartları hakkındaki önermelere verdikleri yanıtların dağılımları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özelliklere göre dağılımları

Değişkenler		Min-max	Ort±SS
Yaş		22-65	43±8.4
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	188	71.5
	Erkek	75	28.5
Medeni durum	Evli	233	88.6
	Bekar	30	11.4
Meslek	Aile hekimi	117	44.5
	ASÇ	146	55.5
Meme hastalığı öyküsü var mı?	Evet	15	5.7
	Hayır	248	94.3
Ailede meme kanseri öyküsü var mı	Evet	55	20.9
	Hayır	208	79.1
Ailede meme kanseri nasıl teşhis edildi(n=55)	Rutin doktor muayenesi	12	21.8
	KKMM	28	50.9
	Görüntüleme	15	27.3
Ailede meme kanseri olan kişi ile yakınlık dereceniz? (n=55)	1. derece	13	23.8
	2. derece	32	58.2
	3. derece	5	9.1
	4. diğer	5	9.1

Tablo 2. Kadınların meme kanserine yönelik tutum ve davranış sorularına verilen yanıtların dağılımı

Sorular		n	%
Hiç mamografi çektirdiniz mi? (n:188)	Evet	73	62.2
	Hayır	115	38.8
	Şikayetim yok	32	27.8
Mamografi çektirmeme nedenleriniz? (n:115)	Ailede meme kanseri öyküsü yok	7	6.2
	Yaşım uygun değil (<40 yaş)	61	51
	Diğer	15	13
KKMM yapıyor musunuz? (n:188)	Evet	182	96.8
	Hayır	6	3.2
	Haftada 1 kez	44	24.2
Hangi sıklıkla KKMM yapıyorsunuz? (n:182)	Ayda 1 kez	118	64.8
	6 ayda 1 kez	117	9.3
	Yılda 1 kez	3	1.6

KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

Meme kanseri risk faktörlerini bilme durumlarını sorgulamaya yönelik "Erken menarş (<12 yaş) meme kanseri riskini artırır.", "Hormon replasman tedavisi (HRT) meme kanseri riskini azaltır.", "30 yaş sonrası ilk doğum öyküsü meme kanseri riskini artırır; ve meme kanseri belirtilerinden ", "Memede ülser", "Kilo kaybı" önermelerine aile hekimleri ASÇ'lere göre daha fazla doğru yanıt vermiş ve bu yanıtlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuştur (Sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.040$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$). Katılımcıların meme kanseri risk faktörleri ve belirtileri hakkında veri-

len önermelere verdikleri cevapların mesleklere ve cinsiyete göre karşılaştırması Tablo 5'da verilmiştir.

"Abortus öyküsü meme kanseri riskini artırır" ve "Kilo kaybı" önermelerine kadın katılımcılar erkek katılımcılara göre daha fazla oranda doğru yanıt vermiş ve bu yanıtlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuştur (Sırasıyla; 0.002 , <0.028). Katılımcıların meme kanseri risk faktörleri ve belirtileri hakkında verilen önermelere verdikleri cevapların cinsiyete göre karşılaştırması Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların meme kanseri tarama yöntemleri hakkındaki önermelere verdikleri yanıtların mesleklerine göre karşılaştırılması

Sorular	Aile hekimi		AŞÇ		p/χ ² Değeri**
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
KKMM bir tarama yöntemidir.					
Doğru	114	97.4	143	97.9	0,783/0,076***
Yanlış	3	2.6	3	2.1	
KMM bir tarama yöntemidir.					
Doğru	112	95.7	132	90.4	0.098/2,738
Yanlış	5	4.3	14	9.6	
Meme ultrasonu bir tarama yöntemidir.*					
Doğru	92	76.6	134	91.8	0.002/9,288
Yanlış	25	21.4	12	8.2	
Mamografi bir tarama yöntemidir.					
Doğru	115	98.3	146	100	0.113/2,515***
Yanlış	2	1.7	0	0	
Mamografi bir tarama yöntemidir.*					
Doğru	8	6.8	28	19.2	0.004/8,372
Yanlış	109	93.2	118	80.8	
BT bir tarama yöntemidir.*					
Doğru	6	5.1	37	25.3	<0.001/19,405
Yanlış	111	94.9	109	74.7	
PET-CT bir tarama yöntemidir.*					
Doğru	2	1.7	34	13.7	<0.001/25,598***
Yanlış	115	98.3	112	86.3	

KKMM: Kendi Kendine Meme Muayenesi; KMM: Klinik Meme Muayenesi; BT: Bilgisayarlı Tomografi; PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi ve Bilgisayarlı Tomografi; n, olgu sayısı; %, yüzde şeklinde gösterildi.

*Yanlış verilen önerme; ** Ki-kare Testi uygulandı.; *** Fisher'in Kesin Testi uygulandı.

Tablo 4. Katılımcıların meme kanseri hakkındaki genel bilgi sorularına ve Ulusal Meme Kanseri Standartları hakkındaki sorulara verdikleri yanıtların dağılımları (n:263)

Soru No	Genel Bilgi Soruları	n	%
15	Meme kanseri dünyada en sık görülen kanser türüdür.		
	Doğru*	209	79.5
	Yanlış	43	16.3
	Bilgim yok	11	1.7
16	Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır.		
	Doğru*	181	68.8
	Yanlış	56	21.3
	Bilgim yok	26	9.9
17	Gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansı daha yüksektir.		
	Doğru*	135	51.3
	Yanlış	55	20.9
	Bilgim yok	73	27.8
	Ulusal Meme Kanseri Tarama Standartlarına Göre		
21	Risk taşıyan hedef grup yaş aralığı?		
	20-69 yaş	16	6.1
	20-65 yaş	14	5.3
	30-69 yaş	59	22.4
	40-69 yaş*	174	66.2
22	Mamografi ile tarama sıklığı nedir?		
	Yılda bir kez	35	13.3
	2 yılda bir kez*	228	86.7
23	KKMM hangi yaştan itibaren yapılmalıdır?		
	Menarş yaşından itibaren	90	34.2
	20 yaşından itibaren*	129	49.1
	30 yaşından itibaren	36	13.7
	Bilgim yok	8	3
24	KKMM ne zaman yapılmalıdır?		
	Menstrual siklusun 5-7. günleri arası*	82	31.2
	Menstrual siklusun 14. gününde	54	20.5
	Menstrual siklusun sonunda	81	30.8
	Menstrual siklusla bir ilgisi yok	46	17.5
25	Ülkemizde uygulanan klinik meme muayenesi ile ilgili verilen bilgilerden hangisi doğrudur?		
	20-40 yaş aralığında 2 yılda bir kez 40 yaşından sonra yılda bir kez*	201	76.4
	Menarştan itibaren 2 yılda bir kez yapılması önerilmektedir.	40	15.2
	Bilgim yok	22	8.4

*Sorunun/önermenin doğru yanıtı; KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

Tablo 5. Katılımcıların mesleklerine ve cinsiyetlerine göre meme kanseri risk faktörleri ve belirtileri hakkında istatistiksel olarak anlamlı bilgi düzeylerinin karşılaştırılması

Soru No	Önermeler	Aile hekimi		AŞÇ		p/x ² Değeri
		n	%	n	%	
18	Risk Faktörleri					
	Erken menarş (<12) meme kanseri riskini artırır.					
	Doğru	74	63.2	64	43.8	0.002/9,814
	Yanlış	43	36.8	82	56.2	
	HRT meme kanseri riskini azaltır.*					
	Doğru	13	11.1	30	20.5	0.040/4,229
Yanlış	104	88.9	116	79.5		
30 yaşından sonra ilk doğum öyküsü meme kanseri riskini artırır.						
Doğru	65	55.6	57	39.3	0.009/6,868	
Yanlış	52	44.4	89	60.7		
19	Belirtiler					
	Memede ülser					
	Doğru	101	86.3	93	63.7	<0.001/17,182
	Yanlış	16	13.7	53	36.3	
	Kilo kaybı*					
	Doğru	93	79.5	69	47.3	<0.001/28,516
Yanlış	24	20.5	77	52.7		
	Önermeler					
18	Risk Faktörleri					
	Abortus öyküsü meme kanseri riskini artırır*					
	Doğru	8	4.3	20	26.7	<0.001/28,306
Yanlış	180	95.7	55	73.3		
19	Kilo kaybı*					
	Doğru	108	57.4	54	72	0,028/4,800
	Yanlış	80	42.6	21	28	

*Yanlış verilen önerme; **Ki-kare testi uygulandı

Tartışma

Meme kanserinin erken teşhis ve optimal tedavisinde, bilgi ve farkındalık hayati bir rol oynamaktadır. Sağlık profesyonellerinin meme kanseri tarama yöntemleri konusunda yeterli bilgi düzeyine ve olumlu tutuma sahip olmaları, bu yöntemlerin hastalar tarafından uygulanmasında önemli bir belirleyicidir. Bu nedenle bu çalışma ASM'lerde görevli olan aile hekimleri ve AŞÇ'lerin meme kanseri ile ilgili bilgi ve farkındalıklarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamızda katılımcıların %71,5 (n=188)'i kadın %28,5 (n=75)'i erkekti. Literatürde meme kanseri ile ilgili birçok çalışmanın kadınlar ile yapıldığı görülmektedir (10,12). Çalışmamıza erkek katılımcıların da dahil edilmesi çalışmamızı daha özgün kılmıştır.

Çalışmamızda katılımcıların %20,9'unun ailesinde pozitif meme kanseri öyküsü vardı ve bunların %23,8'i birinci derece akrabalardaydı (anne ve kız kardeş). Gana'da Sağlık ve Müttefik Bilimler Üniversitesi'ndeki kadın lisans öğrencileri ile yapılmış bir çalışmada kadınların %14,3'ünde; Kuzey Sudan Arabistan'da kadın sağlık çalışanlarıyla yürütülen çalışmada da kadınların %13,5'inde; Nnewi'deki kadın sağlık çalışanları arasında meme kanseri tarama uygulamalarını inceleyen bir çalışmada, kadınların %15'inde (10,13,14) ; Türkiye'de tıp fakültesi öğrencilerinin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada öğrencilerin %10,6'sında; hemşirelerin meme kanseri, kendi kendine meme muayenesi ve mamografiye ilişkin inançlarının incelendiği çalışmada ise

%7,2'sinde ailede pozitif meme kanseri öyküsü olduğu bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda ailesinde pozitif meme kanseri öyküsü olma oranının ulusal ve uluslararası yapılan çalışma bulgularında bildirilen oranlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda, katılımcıların %20,9'u ailesinde meme kanseri öyküsü olduğunu ve meme kanseri öyküsü olan bu kişilerin %50,9'unun meme kanserini KKMM yaparak tespit ettiklerini bildirmiştir. Mamografi meme kanseri erken teşhisinde en etkili tarama aracı olduğu bilinmesine rağmen, KKMM, kaynakları kısıtlı ülkelerde memedeki anormallikleri erken evrede saptamak için akılcı bir yaklaşım olabilir. Ülkemizde de kadınlara kendi meme dokusunu tanınması ve oluşabilecek değişiklikleri fark edebilmesi için düzenli olarak KKMM yapılması önerilmektedir (17,18). Çalışmamızdaki kadın katılımcıların meme kanserine yönelik tutum ve davranışlarını belirlemek için sorular sorulmuştur. Verilen yanıtlar doğrultusunda, kadınların %96,8'inin KKMM yaptığı saptanmıştır. Ülkemizde kadın sağlık çalışanlarıyla yapılan başka bir çalışmada kadın sağlık çalışanlarının %42,5'inin (19); Gana'da yapılan bir çalışmada, kadın sağlık çalışanlarının %42,6'sinin KKMM yaptığı bildirilmiştir (10). Ayrıca çalışmamızda kadınların %62,2'sinin mamografi yaptırdığı, mamografi yaptırmeyen grubun da %51'inin yaşının uygun olmadığı (40<) saptanmıştır. Türkiye'de kadın sağlık çalışanlarıyla yapılan diğer çalışmalarda mamografi yaptırmeme oranları bizim çalışma bulgularımızdan daha düşük bulunmuştur (19,20).

Diğer ülkelerde de kadın sağlık çalışanlarının mamografi çek-tirme oranı %14,9 ile %60,0 arasındadır (21,22). Çalışma bul-gularımız katılımcılarımızın meme kanseri muayenesi farkın-dalığının diğer çalışmalara oranla daha yüksek olduğunu gös-termiştir. Diğer taraftan ülkelerin sosyoekonomik, kültürel yapısının ve sağlık çalışanlarının çalışma alanlarının da tarama davranışlarını etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Meme kanserinde tarama ve erken teşhis iki hayati strateji-dir. Tarama, kanserli bireylerde kabul edilebilir uygulama-larla semptomlar ortaya çıkmadan önce kanseri tanımlaya-bilmeyi amaçlarken, erken teşhisin önemli bir yönü genel popülasyonun yanı sıra sağlık profesyonelleri arasında da kanserin erken belirtileri konusunda farkındalığın artırılma-sını da sağlamasıdır. KKMM, KMM ve Mamografi meme kan-seri için iyi bilinen tarama yöntemleridir (18). Çalışmamızda katılımcılara meme kanseri taramaları hakkında 7 önerme sorulmuştur. Katılımcılar KKMM, KMM ve Mamografinin meme kanser taramasında bir tarama yöntemi olduğu bilgi-sine çoğunluk olarak doğru yanıt verdiği görülürken, "Meme ultrasonu bir tarama yöntemidir." önermesine aile hekimi (%76,6) ve ASÇ'nin (%91,8) büyük bir çoğunluğunun yanlış cevap verdiği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan benzer çalış-malarda benzer bulgulara ulaşılmıştır (23,24). Tarama prog-ramlarının başarıya ulaşmasında önemli rolü olan aile sağlığı merkezlerinde aile hekimlerine ve ASÇ'lere görev ve sorum-lulukları çerçevesinde güncel ve koruyucu sağlık hizmetleri hakkında hizmet içi eğitimler verilmelidir.

Ülkemizde uygulanan Ulusal Meme Kanseri Tarama Progra-mına göre, kadınların 20 yaş itibarıyla ayda bir defa düzenli olarak KKMM yapması önerilmektedir. KKMM için en uygun zaman menstrual siklusun 5-7. günleri arasındadır (7). Çalışma-mızda sorduğumuz "KKMM ne zaman yapılmalıdır?" öner-mesi %31,2, "KKMM hangi yaştan itibaren yapılmalıdır?" önermesi %49,1 oranları ile en az doğru yanıt alan önerme olmuştur. Ülkemizde tıp fakültesi öğrencileri ile yürütülen çalışmada, öğrencilerin %30,4'ü KKMM'nin adet sonrası dö-nemde yapılması gerektiğini, %37'si de KKMM'nin 20 yaşın-dan itibaren yapılması gerektiğini bildirmiştir (25). Ankara'da sağlık çalışanları ile yapılan çalışmada kadınların sadece %25'i KKMM'ye başlama yaşını, %10'u ise KKMM'nin uygu-lama sıklığını doğru bilmıştır (26). Çalışma bulgularımız lite-ratür bulguları ile benzer sonuçlar içerdiği ve sağlık profes-yonellerinin meme kanseri taramasına ilişkin bilgi düzeyleri-nin yetersiz olduğu görülmüştür.

Meme kanseri tespiti ve tedavisindeki gelişmeler sağ kalımı önemli ölçüde artırmış olsa da, meme kanseri riski, prognozu ve hayatta kalma ile ilgili önemli sorunlar hala devam etmektedir (27). Katılımcıların meslek gruplarına göre meme kan-seri risk faktörlerini ve belirtilerini bilme durumlarına baktı-ğımızda aile hekimlerinin ASÇ'lere göre daha fazla doğru yanıt verdiği bulunmuştur. Türkiye'nin güneyindeki kadın sağ-lık çalışanlarının meme ve rahim ağzı kanseri konusundaki farkındalık, davranış ve bilgi düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada, doktor ve hemşirelerin meme kanseri hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının yeterli düzeyde olmadığı bil-

dirilmiştir (28). Türkiye'de sağlık hizmetleri öğrencileri ile ya-pılan çalışmada öğrencilerin, meme kanseri belirtilerine iliş-kin bilgi eksikliğinin olduğu (29). Gana'da geleceğin sağlık profesyonelleri ile yapılan çalışma bulgularında, katılımcıla-rın meme kanseri risk faktörleri konusunda orta düzeyde far-kındalıklarının olduğu (10); Vodouhe ve ark.'nın çalışma-sında da hemşirelik/ebelik öğrencilerinin yaklaşık %16'sı en az dört meme kanseri risk faktörünü bildiği ve öğrencilerin risk faktörleri hakkında bilgisinin az olduğu bildirilmiştir (30). Çalışma bulgularımız ulusal ve uluslararası alanda yapılmış benzer çalışma bulguları ile paralel sonuçlar içermektedir. Oysaki hastalık oluştuktan sonra kanser belirtileri ortaya çık-maktadır. Meme kanseri oranlarını azaltmak için risk faktör-lerini bilmek ve gerekli önlemleri almak oldukça önemlidir. Çalışmada katılımcıların cinsiyete göre meme kanseri belirti ve risk faktörlerini bilme durumlarına baktığımızda kadın ka-tılımcıların verilen önermelere erkeklere oranla daha fazla doğru yanıt verdiği bulunmuştur. Meme kanseri daha çok kadınlarda görüldüğü için meme kanseri ile ilgili çalışmaların hedef kitlesini daha çok kadınlar oluşturmaktadır. Meme kanseri hakkında erkeklerin bilgisini değerlendiren çok az ça-lışmaya ulaşılmıştır. Brezilya'da erkek üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmada, erkek öğrencilerin meme kanseri hak-kında sınırlı bilgiye sahip oldukları; Türkiye'de erkekler ile ya-pılan bir çalışmada, erkeklerin çoğunluğunun meme kanseri hakkında yeterli ve doğru bilgiye sahip olmadığı bildirilmiştir (31,32). Nitekim çalışma bulgularımız ulusal ve uluslararası alanda yapılmış benzer çalışma bulguları ile paralel sonuçlar içermektedir. Erkek meme kanserlerinin geç tanı ve çoğun-lukla da kötü ilerleyen prognoz aşamaları göz önüne alındı-ğında, erken tanı ve potansiyel tedavilere katılım olasılığını desteklemek için erkeklere meme kanseri risk, belirti ve bul-guları hakkında bilgilendirilme yapılmasının önemli oldu-ğunu düşünmekteyiz.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma bir ilde ve tek merkezli yürütülmesi nedeni ile araştırmaya dahil edilen aile hekimleri ve ASÇ'lerden elde edilen veriler topluma genellenemez. Çok merkezli daha ge-niş çaplı yürütülen araştırmalar, ülke genelinde durum hak-kında daha güçlü kanıtlar sağlayabilir.

Sonuç

Sonuç olarak kadın katılımcılarımız arasında meme kanseri muayenesi farkındalığı yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan katılımcıların meme kanseri risk faktörleri ve ulusal meme kanseri standartları hakkında yetersiz bilgiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda, toplumdaki ulaşılabilir yapısı ve güvenilirliği ile sağlık hizmeti almak isteyen bireylerin ilk ve tek temas noktası olabilen aile sağlığı merkezlerinde görev yapan aile hekimleri ve ASÇ'lerin meme kanseri erken teşhis ve tarama programları hakkında bilgilerini artırmak ve olumlu sağlık davranışı değişikliklerini geliştirebilmek için gö-rev ve sorumlulukları çerçevesinde mezuniyet öncesi ve me-zuniyet sonrası düzenli aralıklarla hizmet içi eğitimlerin veril-

mesi ve koruyucu sağlık hizmetleri ile ilgili gerekli tanıtıcı faaliyet ve toplantılar yapılması önerilmektedir.

Etik onam: Etik kurul onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09/03/2022 tarih ve 2022/110 karar no ile Helsinki bildirgesine uygun olarak alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: B.Ş., M.A.A., M.A.O.

Literatür Tarama: M.A.A

Tasarım: B.Ş., M.A.A., M.A.O.

Veri toplama: B.Ş., M.A.A.

Analiz ve yorum: M.A.O

Makale yazımı: M.A.A

Eleştirel incelenmesi: B.Ş., M.A.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- World Health Organization (WHO). [homepage on the Internet]. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, [cited 7 Aug 2023]. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>
- American Cancer Society. [homepage on the Internet]. How Common Is Breast Cancer? Breast Cancer Statistics, 2023. [cited 7 Aug 2023]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>
- World Health Organization. [homepage on the Internet]. International Agency for Research on Cancer, Turkey source: globocan 2020. [homepage on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. [cited 8 Aug 2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
- American Cancer Society. Key Statistics for Breast Cancer in Men. [cited 8 Aug 2023]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer-in-men/about/key-statistics.html>
- Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020; 2379-93.
- World Health Organization. [homepage on the Internet]. Breast Cancer: Prevention and Control. [cited 8 Aug 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- T. C. Sağlık Bakanlığı. [homepage on the Internet]. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. [cited 8 Aug 2023]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genel_Nitelikli_Yazi_ve_Gorusler/Meme_Kanseri_Tarama_Programi_Ulusal_Standartlari.pdf
- Alagöz MN, Tuncer Ö. Aile Hekimliği polikliniğine başvuran 20-69 yaş aralığındaki kadınların meme kanseri tarama yöntemlerine yönelik sağlık inançlarının belirlenmesi. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2021;12(4):192-200
- Yapran V: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Çalışanlarının Meme Kanseri Ve Meme Kanseri Taramaları Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışları. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2021
- Osei-Afriyie S, Addae AK, Oppong S, Amu H, Ampofo E, Osei E. Breast cancer awareness, risk factors and screening practices among future health professionals in Ghana: A cross-sectional study. *PloS one*, 2021;16(6), e0253373.
- Köksal NG. Meme Kanseri Tarama ve Erken Tanı. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;1(2):50-6.
- Merz E, Riley NE, Malcarne VL, Sadler GR, Merz EL, Riley NE, et al. Clinical trials-related knowledge, attitudes, and behaviors among Black and Latina women: A randomized controlled trial of the Women United: Clinical Trials and the Fight Against Breast Cancer Program. *Journal of Cancer Education*. 2022;37(3):874-81.
- Alenezi AM, Thirunavukkarasu A, Wani FA, Alenezi H, Alanazi M, Alruwaili AS, et al. Female healthcare workers' knowledge, attitude towards breast cancer, and perceived barriers towards mammogram screening: A multicenter study in North Saudi Arabia. *Current Oncology*. 2022;29(6):4300-14.
- Madubogwu CI, Egwuonwu AO, Madubogwu NU, Njelita IA. Breast cancer screening practices amongst female tertiary health worker in Nnewi. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2017;13(2):268-75.
- Yılmaz S, Nilüfer EMRE, Aykota MR. Tıp fakültesi öğrencilerinin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Pamukkale Medical Journal*. 2020;13(2):351-56.
- Bakır N, Demir C. Hemşirelerin meme kanseri, kendi kendine meme muayenesi ve mamografiye ilişkin inançlarının belirlenmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;7(3):266-71.
- T. C. Sağlık Bakanlığı. [homepage on the Internet]. Kanser Dairesi Başkanlığı. Meme Kanseri; 2017. [cited 26 Aug 2023]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/meme-kanseri.html>
- World Health Organisation. [homepage on the Internet]. Breast cancer-Early diagnosis and screening. [cited 26 Aug 2023]. Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
- Özçam H, Çimen G, Uzunçakmak C, Aydın S, Özcan T, Boran B. Kadın Sağlık Çalışanlarının Meme Kanseri, Serviks Kanseri ve Rutin Tarama Testlerini Yaptırmaya İlişkin Bilgi Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Istanbul Medical Journal*. 2014;15(3):154-60
- Çakmak R, Güler G. Kadın Sağlık Çalışanlarında Kanser Tarama Davranışları. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2018;20(1):25-32.
- Wu TY, Chen SL. Breast cancer screening practices and related health beliefs among Taiwanese nurses. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017;4(2):104-11.
- Nicholls R, Perry L, Gallagher R. The personal cancer screening behaviours of nurses and midwives. *J Adv Nurs*. 2017;73(6):1403-20.
- Kaya C, Üstü Y, Özyörük E. Knowledge, attitudes and behaviors of health workers about cancer screenings. *Ankara Med J*. 2017;17(1):73-83
- Korkmazer B., Kılınçarslan MG, Sarıgül B, Şahin EM. Araştırma Görevlisi Hekimlerin Kanser Tarama Hakkındaki Tutum ve Davranışları. *Troia Medical Journal*. 2019;1(2):73-9.
- Yılmaz S, Nilüfer E, Aykota MR. Tıp fakültesi öğrencilerinin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2020; 13(2):351-6.

26. Güzel N, Bayraktar N. Kadınların meme kanserinin erken tanısına yönelik farkındalıklarının ve uygulamalarının belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2019; 6(2): 101-10.
27. Guida JL, Green P, Clague-DeHart J, Eshraghi L, Laurita N, O'Connell M, Love S. The Health of Women (HOW) Study®: a web-based survey of breast cancer risk factors, diagnosis, and treatment. Journal of Cancer Survivorship. 2022:1-7.
28. Duymuş ME, Ayık Aydın H. Türkiye'nin güneyindeki kadın sağlık çalışanlarının meme ve rahim ağzı kanseri konusundaki farkındalık, davranış ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. Acta Oncologica Turcica, 2022;56(1):13-26.
29. Karaca PP, Koyucu RG. Sağlık hizmetleri öğrencilerinin meme kanseri konusunda bilgilerinin değerlendirilmesi. Androl Bul. 2020;22:94-102.
30. Vodouhe MV, Lokossou MSHS, Salifou K, Ogoudjobi OM, Sidi IR, Hounkponou FM. Knowledge of risk factors and early detection signs of breast cancer by students at nursing and midwifery training institute (IFSIO) in Parakou (Benin). J Women's Health Care. 2018;7:2-6.
31. Faria EH, Kim D, Sisconetto RM, Cucio VFM, dos Reis Ferreira PPG, Alves BSR, Abdalla DR. Analysis of knowledge about male breast cancer among higher education male students. European Journal of Breast Health, 2021;17(4):333.
32. Özyayın AN, Doğan E, Bozdoğan B. Men's Knowledge and Attitudes Towards Breast Cancer: A Descriptive Study, Eur J Breast Health, 2020;16(3):183.

Neurobiological Effects of Lipoid Proteinosis: A Study on Phosphorylated Tau, S100B, NSE, NEFL, and GFAP

Lipoid Proteinozisin Nörobiyolojik Etkileri: Fosforile Tau, S100B, NSE, NEFL ve GFAP Üzerine Bir Araştırma

Seyhan TASKIN¹, Hakim CELIK¹, Mustafa AKSOY²

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, TURKIYE

²Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, TURKIYE

Abstract

Background: Lipoid Proteinosis (LP), also termed Urbach-Wiethe disease, is an enigmatic genodermatosis marked by the systemic deposition of hyaline material. With its etiology rooted in ECM1 mutations, LP's neuropathological spectrum has been hypothesized to involve an array of neurodegenerative biomarkers, underscoring a potential for substantial neurobiological implications. This study endeavored to elucidate the serum concentrations of neurodegenerative biomarkers—phosphorylated Tau (pMAPT), S100B, Neuron-Specific Enolase (NSE), Neurofilament Light Chain (NEFL), and Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)—in LP patients, seeking to establish their diagnostic utility for the condition.

Materials and Methods: Fifteen LP patients and 15 matched healthy controls were enrolled. Serum levels of the biomarkers were quantified using ELISA, and their predictive power was assessed through binary logistic regression and Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis.

Results: Elevated serum levels of NSE, NEFL, and GFAP were observed in LP subjects relative to healthy counterparts, reaching statistical significance ($p < 0.05$). In contrast, pMAPT and S100B levels did not differ appreciably. GFAP is considered a predictive marker for LP with an area under the curve (AUC) value of 0.813 and a 95% confidence interval (CI) of 0.658-0.968 ($p = 0.003$).

Conclusions: The study underscores a distinctive neurodegenerative profile in LP, with NSE, NEFL, and GFAP concentrations significantly amplified. These biomarkers, particularly GFAP, may represent novel indicators for LP, offering prospective biomarker-based diagnostic strategies. The insights garnered herein pave the way for advanced understanding and clinical management of LP, delineating a novel avenue for future high-impact research.

Key Words: Lipoid Proteinosis, Neurodegeneration, Biomarkers, Diagnostic Neurology

Öz

Amaç: Urbach-Wiethe hastalığı olarak da adlandırılan Lipoid Proteinozis (LP), hiyalin materyalinin sistemik olarak birikmesiyle belirginleşen bir genodermatozdu. Etiyolojisi ECM1 mutasyonlarına dayanan LP'nin nöropatolojik spektrumunun, önemli nörobiyolojik etkilerin potansiyelinin altını çizen bir dizi nörodejeneratif biyobelirteç içerdiği varsayılmıştır. Bu çalışma, LP hastalarında nörodejeneratif biyobelirteçlerin (fosforile Tau (pMAPT) S100B, Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Nörofilament Hafif Zincir (NEFL) ve Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)) serum konsantrasyonlarını ölçmeyi ve bu belirteçlerin tanısallıklarını belirlemeyi amaçladı.

Materyal ve Metod: 15 LP'li hasta ve 15 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Nörodejeneratif biyobelirteçlerin serum seviyeleri ELISA testleri kullanılarak ölçüldü ve prediktif güçleri ikili lojistik regresyon ve Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yoluyla değerlendirildi.

Bulgular: LP hastalarında sağlıklı kontrollere göre NSE, NEFL ve GFAP serum düzeyleri daha yüksekti ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.05$). Buna karşılık, pMAPT ve S100B seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. GFAP'nin, 0.813'lük eğri altında kalan alan (AUC) değeri ve 0.658-0.968'lik %95 güven aralığı (CI) ile LP için prediktif bir belirteç olabileceği düşünülmektedir ($p = 0.003$).

Sonuç: Bu sonuçlar NSE, NEFL ve GFAP konsantrasyonlarının LP'de önemli ölçüde arttığını göstermekte ve LP'de belirgin bir nörodejeneratif profilin altını çizmektedir. Bu biyobelirteçler, özellikle GFAP, LP için yeni bir indikatör olabilir ve ileriye yönelik biyobelirteç bazlı tanı stratejileri sunabilir. Bu çalışmada elde edilen bilgiler, gelecekteki yüksek etkili araştırmalar için yeni bir yol çizerek LP'nin anlaşılması ve klinik yönetiminde yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lipoid Proteinozis, Nörodejenerasyon, Biyobelirteçler, Tanısal Nöroloji

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Seyhan TASKIN

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, TURKIYE

E-mail: syhntskn@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 05.07.2024

Accepted / Kabul tarihi: 07.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1510899

Introduction

Lipoid proteinosis (LP), also known as Urbach-Wiethe disease, is a rare autosomal recessive genodermatosis marked by the accumulation of amorphous hyaline material in numerous parts of the body, including the skin, mucous membranes, brain, and internal organs (1). LP often manifests in the first few months of life and is indicated by a harsh, feeble scream brought on by laryngeal infiltration (2). The disease exhibits a wide range of clinical manifestations, including varying levels of skin scarring, hoarseness, respiratory distress, and, in certain instances, neurological abnormalities like temporal lobe epilepsy (3). Bilateral amygdalae calcification characterizes LP and can impact various gastrointestinal organs, displaying consistent macroscopic and microscopic lesions (4,5). It has the potential to result in severe medical complications, including acute respiratory distress and seizures (6). The symptoms of the disease are heterogeneous and may vary among patients due to the involvement of different organ systems.

The disorder results from deleterious mutations in the glycoprotein extracellular matrix protein 1 (ECM1) (7). The ECM1 protein plays a critical role in various biological processes by regulating the structural integrity of the extracellular matrix and cell-matrix interactions, including angiogenesis, cell adhesion, and cell differentiation. Mutations in ECM1 that cause abnormal protein expression may lead to protein accumulation and calcification in organs in the process. (8). LP is distinguished by the pathognomonic brain imaging finding of bilateral intracranial calcification in the temporal lobes (9). Calcifications in the brain are frequently observed in the amygdala region but can also extend to areas such as the hippocampus, parahippocampal gyrus, and striatum. It has been reported that calcifications in the temporal lobes and hippocampus are associated with neurological, psychiatric, and cognitive disorders. (10). The neurological manifestations of lipoid proteinosis can vary in type and severity, including conditions such as epilepsy, dystonia, progressive neuropsychiatric disorders (such as memory loss, cognitive impairments, hallucinations, and schizophrenia-like disorders), as well as spontaneous central nervous system hemorrhages. (11,12)

Literature reports intracranial calcifications and abnormal protein accumulations in patients with LP. These structural changes can lead to both structural and functional alterations in the brain, resulting in a range of neurological and psychiatric symptoms (10). However, there is still no clear evidence regarding whether these changes directly cause neuronal damage or contribute to neurodegenerative processes.

Neurodegenerative biomarkers, including phosphorylated Microtubule-Associated Protein Tau (pMAPT), S100 Calcium Binding Protein B (S100B), Neuron-Specific Enolase (NSE), Neurofilament Light Chain (NEFL), and Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), have been studied extensively

in the context of neurodegenerative diseases. pMAPT is a critical biomarker associated with neurodegenerative disorders, particularly Alzheimer's disease, where abnormal phosphorylation leads to microtubule destabilization and the formation of neurofibrillary tangles (13,14). S100B is another important biomarker, often elevated after brain injury, reflecting astroglial activation and potential neuronal damage (15,16). NSE is a well-established biomarker associated with neuronal damage, often used to assess brain injury and neurodegenerative diseases. Studies have shown that NSE is expressed in neurons and microglia after brain injury, indicating its association with neuronal damage (17). NEFL is a component of the neuronal cytoskeleton and is released into the cerebrospinal fluid following neuronal damage, making it a potential biomarker for neurodegenerative diseases (18,19). GFAP is a well-established astroglial activation biomarker associated with various neurological conditions, including neurodegenerative diseases, brain injury, and autoimmune disorders (20,21).

While calcifications and protein accumulations in lipoid proteinosis are commonly associated with neurological and psychiatric symptoms, the effects of these changes on neuronal damage and neurodegeneration remain uncertain. This study aims to investigate the neurobiological effects of LP on key neurodegenerative biomarkers (phosphorylated Tau, S100B, NSE, NEFL, and GFAP), to understand how the disease modifies these markers and influences neurodegenerative pathways. The goal is to enhance our understanding of Lipoid Proteinosis's neurological aspects and its pathophysiological mechanisms, offering new insights that could lead to the development of innovative therapeutic strategies targeting its neurodegenerative effects.

Materials and Methods

Study Population and Design

This study comprised 15 patients clinically and histopathologically diagnosed with LP, along with 15 gender- and age-matched healthy controls. Exclusion criteria for both groups included a history of alcohol consumption or smoking, presence of infectious diseases, acute or chronic systemic conditions, and recent intake of drugs or vitamins. The study protocol adhered to the ethical standards established by the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines, and received approval from the Clinical Research Ethics Committee of Harran University (HRU/23.24.26). Informed consent was obtained from all participants or their legal guardians.

Sample Collection and Processing

Blood specimens were procured post an obligatory fasting period of eight hours, a protocol to ensure metabolic homogeneity. Employing biochemical tubes for collection, the samples were then subjected to centrifugation at 1500 g

for a duration of 10 minutes, a step critical for serum separation. The extracted serum was subsequently stored at -86°C, a measure imperative for maintaining the analytical integrity of the neurodegenerative biomarkers.

Neurodegenerative Biomarker Analysis

The study focused on the quantification of neurodegenerative biomarkers, namely pMAPT, S100B, NSE, NEFL, and GFAP. The quantification of these biomarkers in serum samples was performed utilizing specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits provided by Elabscience, with kit references: pMAPT (cat. no. E-EL-H5314), S100B (cat. no. E-EL-H1297), NSE (cat. no. E-EL-H1047), NEFL (cat. no. E-EL-H0741), and GFAP (cat. no. E-EL-H6093). The methodology adhered strictly to the assay protocols furnished by the manufacturer. Serum samples and standards were loaded in duplicate into the ELISA plates according to manufacturer instructions. Biotinylated detection antibodies and Avidin-HRP conjugate was added, followed by washing and adding a substrate solution. Then the optical density was measured with a microplate reader at a wavelength of 450 nm and biomarker concentrations were calculated by comparing the optical density of the samples with the standard curve. Measurements were executed utilizing a microplate reader system (ThermoFisher Scientific Varioskan™ LUX multimode microplate reader, USA) facilitating precise and reliable quantification. S100B, NEFL, pMAPT and GFAP levels were expressed as pg/mL, NSE level as ng/mL.

Statistical Analyses

For the purpose of statistical evaluation, SPSS software, version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), was utilized. The Pearson's chi-square test was employed to analyze categorical variables. The normality of the data procured in this study was assessed using the Shapiro-Wilk or Kolmogorov-Smirnov test, as appropriate. Continuous variables adhering to a normal distribution were compared using the Student's t-test. In contrast, the Mann-Whitney U-test was applied for comparative analysis for variables that deviated from normal distribution. Receiver Operator Characteristic (ROC) analysis was employed to determine the diagnostic precision of biomarkers associated with neurodegenerative conditions. Hypotheses were modeled using binary logistic regression. Data conforming to normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation, while data not conforming to normal distribution were presented as median [interquartile range]. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The demographic characteristics of the participants, including both patients diagnosed with LP and individuals in the control group, are summarized in Table 1. There were no statistically significant differences between the LP group and the control group in terms of gender distribution ($p=0.269$), age ($p=0.677$), and body mass index (BMI) ($p=0.770$).

Table 1. Sociodemographic characteristics of case and control groups.

	Lipoid Proteinosis (n=15)	Control (n=15)	p Values
Gender (F/M)	7/8	10/5	0.269
Age (Years)	17.93 \pm 4.28	18.86 \pm 7.40	0.677
BMI (Kg/m ²)	22.64 \pm 1.04	21.72 \pm 1.62	0.770

Mean \pm Standard Deviation, BMI; body mass index.

Table 2. Comparison of pMAPT, S100B, NSE, NEFL and GFAP levels between Lipoid proteinosis and control groups.

	Lipoid Proteinosis (n=15)	Control (n=15)	p Values
pMAPT (pg/mL)	27.94 [2.09]	27.98 [1.12]	0.331
S100B (pg/mL)	22.08 \pm 7.42	19.95 \pm 5.01	0.367
NSE (ng/mL)	3.60 [0.74]	3.38 [0.39]	0.028
NEFL (pg/mL)	57.39 \pm 7.86	47.68 \pm 8.61	0.003
GFAP (pg/mL)	234.84 \pm 47.82	179.03 \pm 38.30	0.002

Note: S100B, NEFL, GFAP are expressed as mean \pm SD, p-value obtained Student's t-test. pMAPT and NSE are expressed as median [IQR], p-value obtained Mann-Whitney U test.

pMAPT; phosphorylated Microtubule Associated Protein Tau, S100B; S100 Calcium Binding Protein B, NSE; Neuron-Specific Enolase, NEFL; Neurofilament Light Chain, and GFAP; Glial Fibrillary Acidic Protein.

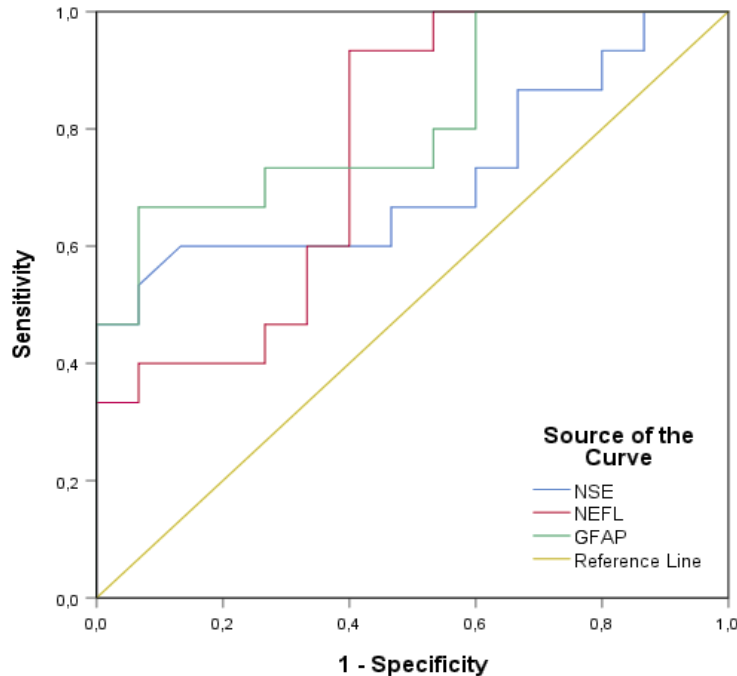
The comprehensive analysis of neurodegenerative biomarkers, comparing patients diagnosed with LP to those in the control group, is detailed in Table 2. The biomarkers pMAPT, S100B, and GFAP showed higher levels in the LP group compared to the control group, but the differences were not statistically significant for pMAPT ($p=0.331$) and

S100B ($p=0.367$). However, statistically significant differences were observed in the levels of NSE ($p=0.028$) and NEFL ($p=0.003$), with the LP group showing elevated levels. GFAP levels were also significantly higher in the LP group ($p=0.002$). These findings suggest potential biomarkers that may be relevant in the pathophysiology of lipoid proteinosis.

Table 3. ROC analysis results of NSE, NEFL and GFAP

Variables	AUC	Cut-off level	Sensitivity (%)	Specificity (%)	p Values	95% CI for AUC	
NSE	0.718	3.59	60	87	0.042	0.526	0.909
NEFL	0.764	48.09	97	60	0.014	0.591	0.938
GFAP	0.813	233.67	67	93	0.003	0.658	0.968

AUC; area under the curve, NSE; Neuron-Specific Enolase, NEFL; Neurofilament Light Chain, and GFAP; Glial Fibrillary Acidic Protein.

**Figure 1.** ROC curves of NSE, NEFL and GFAP

The predictive accuracy of NSE, NEFL, and GFAP in Lipoid Proteinosis was scrutinized using binary logistic regression and ROC analysis. The ROC analysis outcomes, depicted in Table 3 and Figure 1, demonstrated statistically significant predictive values, with GFAP emerging as a superior predictor for LP, as evidenced by its highest AUC. Complementing

this, binary logistic regression analysis (refer to Table 4) affirmed the association between increased GFAP levels and LP, solidifying GFAP's role as a critical biomarker in LP diagnosis.

Table 4. Binary logistic regression analysis of NSE, NEFL and GFAP

Variables	B	SE	Wald	p Values	Odds ratio	95% CI for odds ratio	
NSE	-1.944	2.168	0.804	0.370	0.143	0.002	10.035
NEFL	-0.124	0.077	2.589	0.108	0.884	0.760	1.027
GFAP	-0.032	0.014	5.070	0.024	0.969	0.943	0.996

N= 30, Nagelkerke R²= 0.630, Model: $\chi^2 = 19.20$, $p < 0.001$. NSE; Neuron-Specific Enolase, NEFL; Neurofilament Light Chain, and GFAP; Glial Fibrillary Acidic Protein.

Discussion

This investigation into the neurobiological implications of LP reveals a nuanced landscape of its effects on critical neurodegenerative biomarkers: pMAPT, S100B, NSE, NEFL, and GFAP. Our exploration deepens understanding of LP's pathology and establishes connections with broader neurodegenerative processes.

The ECM1 mutation plays a central role in the pathogenesis of lipoid proteinosis. This mutation damages the structural integrity and functionality of the extracellular matrix (8). In the literature, the extracutaneous manifestations of lipoid

proteinosis, such as epilepsy and neuropsychiatric disorders, have been linked to the inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) activity by ECM1, a protein highly expressed in the brain (22, 23). Consequently, impairments in ECM1 activity have been associated with structural changes in neurons, disruptions in synaptic transmission, and remodeling of the extracellular matrix. Similarly, our study supports these findings, as significant increases in NSE, NEFL, and GFAP levels were observed in LP patients.

Contrary to prevalent expectations in neurodegenerative

disease research (13-16), we observed no significant deviations in pMAPT and S100B levels among LP patients compared to controls. This finding diverges from the common narrative wherein pMAPT is implicated in tauopathies due to its abnormal phosphorylation and the resultant microtubule destabilization (24). Similarly, the absence of a significant increase in S100B levels, despite its known role in astroglial activation and neuronal injury (25), suggests that LP might modulate neurodegenerative mechanisms distinct from those observed in conditions like Alzheimer's disease. Conversely, the significant elevations in NSE, NEFL, and GFAP levels among LP patients highlight a distinct neurodegenerative signature (17-19). The marked increase in NSE and NEFL, indicative of neuronal damage and cytoskeletal disturbances, aligns with existing literature emphasizing their importance in maintaining neuronal integrity (26). This suggests that LP may precipitate neuronal injury through mechanisms involving cytoskeletal alterations, paralleling patterns observed in broader neurodegenerative disease contexts.

Furthermore, the pronounced elevation of GFAP levels in LP patients and its high predictive value for the disease accentuate the role of astroglial activation in LP's pathology (20,21). This finding is not only consistent with the established function of GFAP as a marker for astrocytic response but also with Abdelhak et al.'s demonstration of GFAP's predictive utility in neurological outcomes (27). The significant relationship between GFAP levels and LP revealed through our binary logistic regression and ROC analysis suggests that GFAP may be a biomarker for diagnosing and understanding LP.

Conclusion

This study highlights the neurobiological impacts of Lipoid Proteinosis on essential neurodegenerative biomarkers, offering new insights into the disease's neurodegenerative aspects. The elevated levels of NSE, NEFL, and GFAP in LP patients underscore the potential of these biomarkers in understanding LP's pathophysiology and in forming diagnostic criteria. In addition, the pattern of neurological involvement is usually slowly progressive. The use of these parameters may be useful in monitoring the neurodegeneration process in these patients. These contributions enhance the narrative of LP within the context of neurodegenerative diseases and set the stage for future research endeavors aimed at deciphering the complexities of this rare condition.

Limitations

The principal limitation of this investigation is the small sample size, which restricts the generalizability of the findings and precludes a detailed analysis correlating the severity of Lipoid Proteinosis with neurodegenerative biomarker levels. Given the phenotypic and genotypic variability of the condition, along with its unpredictable clinical trajectory, these results should be interpreted with consideration of these confounding factors.

Ethical Approval: The study protocol adhered to the ethical standards established by the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines, and received approval from the Clinical Research Ethics Committee of Harran University (Date: 25/12/2023; decision number: HRU/23.24.26). Informed consent was obtained from all participants or their legal guardians.

Author Contributions:

Concept: S.T., H.C., M.A.

Literature Review: S.T.

Design : S.T., H.C., M.A.

Data acquisition: S.T., M.A.

Analysis and interpretation: S.T., H.C., M.A.

Writing manuscript: S.T.

Critical revision of manuscript: H.C., M.A.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. An İ, Aksoy M, Öztürk M, Ayhan E. Lipoid proteinosis. *Mucosa*. 2021;4(2):30-40. doi:10.33204/mucosa.936953
2. Varghese AM, Syed KA, Sivaranjini R. Lipoid Proteinosis—A Pediatric Otolaryngologist's Perspective: A Case Report and Review of Literature. *An International Journal of Otorhinolaryngology Clinics*. 2015;7(2):97-99. doi:10.5005/jp-journals-10003-1201
3. Hamada T, Wessagowit V, South AP, Ashton GH, Chan I, Oyama N, et al. Extracellular Matrix Protein 1 Gene (ECM1) Mutations in Lipoid Proteinosis and Genotype-Phenotype Correlation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120(3):345-350. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12073.x
4. Appenzeller S, Chaloult E, Velho P, de Souza EM, Araújo VZ, Cendes F, et al. Amygdalae Calcifications Associated with Disease Duration in Lipoid Proteinosis. *Journal of Neuroimaging*. 2006;16(2):154-156. doi:10.1111/j.1552-6569.2006.00018.x
5. Custódio Lima J, Nagasako CK, Montes CG, Barcelos IHK, de Carvalho RB, Mesquita MA. Gastrointestinal Involvement in Lipoid Proteinosis: A Ten-Year Follow-Up of a Brazilian Female Patient. *Case Rep Med*. 2014;2014:1-4. doi:10.1155/2014/952038
6. Mukherjee B, Devi P. Lipoid proteinosis: A rare entity. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(8):680. doi:10.4103/0301-4738.169791
7. Han B, Zhang X, Liu Q, Chen X, Zhu X. Homozygous Missense Mutation in the ECM1 Gene in Chinese Siblings with Lipoid Proteinosis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(5):387-389. doi:10.2340/00015555-0292
8. Sercu S, Zhang M, Oyama N, Hansen U, Ghalbzouri AE, Jun G, et al. Interaction of extracellular matrix protein 1 with extracellular matrix components: ECM1 is a basement membrane protein of the skin. *J Invest Dermatol*. 2008;128(6):1397-408.
9. Brar BK, Jain S, Brar SK. Lipoid proteinosis: A case with distinct histopathological and radiological findings. *J*

- Cutan Pathol. 2017;44(10):887-891. doi:10.1111/cup.13002
10. Gonçalves FG, de Melo MB, de L Matos V, Barra FR, Figueroa RE. Amygdalae and striatum calcification in lipoid proteinosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:88-90.
 11. Mcgrath JA. Lipoid proteinosis. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:317-22.
 12. Oguz Akarsu E, Dinçsoy Bir F, Baykal C, Taşdemir V, Kara B, Bebek N, et al. The Characteristics and Long-Term Course of Epilepsy in Lipoid Proteinosis: A Spectrum From Mild to Severe Seizures in Relation to ECM1 Mutations. *Clin EEG Neurosci.* 2018;49(3):192-196.
 13. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso A del C, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):53-69. doi:10.1007/s00401-009-0486-3
 14. Moloney CM, Labuzan SA, Crook JE, Siddiqui H, Castanedes-Casey M, Lachner C, et al. Phosphorylated tau sites that are elevated in Alzheimer's disease fluid biomarkers are visualized in early neurofibrillary tangle maturity levels in the post mortem brain. *Alzheimer's & Dementia.* 2023;19(3):1029-1040. doi:10.1002/alz.12749
 15. Liang M, Zhang L, Geng Z. Advances in the Development of Biomarkers for Poststroke Epilepsy. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1-8. doi:10.1155/2021/5567046
 16. Posti JP, Tenovuo O. Blood-based biomarkers and traumatic brain injury—A clinical perspective. *Acta Neurol Scand.* 2022;146(4):389-399.
 17. Takeuchi A, Miyaishi O, Kiuchi K, Isobe K. Macrophage colony-stimulating factor is expressed in neuron and microglia after focal brain injury. *J Neurosci Res.* 2001;65(1):38-44. doi:10.1002/jnr.1125
 18. Wang S, Ji D, Yang Q, Li M, Ma Z, Zhang S, et al. NEFLb impairs early nervous system development via regulation of neuron apoptosis in zebrafish. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):11208-11218. doi:10.1002/jcp.27771
 19. Spotorno N, Lindberg O, Nilsson C, Landqvist Waldö M, van Westen D, Nilsson K, et al. Plasma neurofilament light protein correlates with diffusion tensor imaging metrics in frontotemporal dementia. *PLoS One.* 2020;15(10):e0236384. doi:10.1371/journal.pone.0236384
 20. Sereika M, Urbanaviciute R, Tamasauskas A, Skiriute D, Vaitkiene P. GFAP expression is influenced by astrocytoma grade and rs2070935 polymorphism. *J Cancer.* 2018;9(23):4496-4502. doi:10.7150/jca.26769
 21. Chatterjee P, Vermunt L, Gordon BA, Pedrini S, Boonkamp L, Armstrong NJ, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in autosomal dominant Alzheimer's disease: Associations with A β -PET, neurodegeneration, and cognition. *Alzheimer's & Dementia.* 2023;19(7):2790-2804. doi:10.1002/alz.12879
 22. Nagy V, Bozdagi O, Matynia A, Balcerzyk M, Okulski P, Dzwonek J, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *J Neurosci* 2006;26:1923–1934.
 23. Mondejar R, Garcia-Moreno JM, Rubio R, Solano F, Delgado M, Garcia-Bravo B, et al. Clinical and Molecular Study of the Extracellular Matrix Protein 1 Gene in a Spanish Family with Lipoid Proteinosis. *J Clin Neurol.* 2014;10(1):64-68.
 24. Pan B, Lu X, Han X, Huan J, Gao D, Cui S, et al. Mechanism by Which Aluminum Regulates the Abnormal Phosphorylation of the Tau Protein in Different Cell Lines. *ACS Omega.* 2021;6(47):31782-31796. doi:10.1021/acsomega.1c04434
 25. Brozzi F, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B Protein Regulates Astrocyte Shape and Migration via Interaction with Src Kinase. *Journal of Biological Chemistry.* 2009;284(13):8797-8811. doi:10.1074/jbc.M805897200
 26. Lian D, Chen T, Yan L, Hou H, Gao S, Hu Q, et al. Protective effect of compatible herbs in Jin-Gu-Lian formula against Alangium chinense-induced neurotoxicity via oxidative stress, neurotransmitter metabolisms, and pharmacokinetics. *Front Pharmacol.* 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1133982
 27. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue JK, D'Anna L, Huss A, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(3):158-172. doi:10.1038/s41582-021-00616-3

Türkiye'de Uygulanan Farklı Yönetmelik ve Tüzüklere Göre Değerlendirilen Vakalarda Maluliyet, Özürlülük, Engellilik Oranlarının Karşılaştırılması

Comparison of Disability Rates in Cases Evaluated Considering Different Regulations and Charters Implemented in Türkiye

Uğur DEMİR¹, Erhan KARTAL², Mahmut AŞIRDİZER³

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 tahminlerine göre, dünya genelinde 1,3 milyar kişi, diğer bir deyişle 6 kişiden 1'i veya toplam dünya nüfusunun %16'sı ciddi derecede fiziksel veya mental olarak engellidir. Değişen maluliyet/özürlülük/ engellilik (MÖE) yönetmelik ve tüzükleri, aynı yaralanma için farklı olarak MÖE oranlarının çıkmasına neden olabilmektedir. Sunulan çalışma, herhangi bir yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilmiş MÖE oranı tanımlanmış olguların bu oranlarının diğer yönetmelik veya tüzükler kapsamında MÖE oranının değişip değişmediğinin, değişiyor ise bu değişimin hangi oranda olduğunu saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmada iki farklı üniversitede 100 olgu üzerinde farklı yönetmelik ve tüzüklere göre hesaplanmış MÖE oranları, A,B,C ve D olarak dört gruba ayrılan farklı diğer yönetmelik ve tüzüklere göre de hesaplanarak, aralarındaki farklılıklar istatistiksel olarak hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmada 70 erkek ve 30 kadın olmak üzere, toplam 100 kişiye (ortalama yaş: 31,4±16,0) ait MÖE raporları değerlendirildi. Farklı diğer yönetmelik ve tüzüklere göre yapılan toplam altı karşılaştırmadan 5'inde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Sonuç: Tıp ve hukuk alanında ortak bilimsel toplantılar düzenlenerek MÖE hesaplamalarının uluslararası standartları ve kişinin mesleği, yaşı ve cinsiyeti gibi özellikleri de göz önüne alacak şekilde tek bir kılavuz altında toplanmasının hak kayıplarının olduğu kadar haksız kazançların da önüne geçeceği öngörüldü.

Anahtar Kelimeler: Maluliyet, Özürlülük, Engellilik, Hesaplama, Yönetmelik

Abstract

Background: According to the World Health Organization's 2023 estimates, 1.3 billion people worldwide, i.e., 1 in 6 people or 16% of the total world population, are seriously physically or mentally disabled. Changing disability/handicap/disablement (DHD) regulations and statutes may cause different DHD rates for the same injury. The presented study aims to determine whether the DHD rate of cases evaluated under any regulation/statute changes under other regulations or statutes, and if so, to what extent this change occurs.

Materials and Methods: In the study, DHD rates calculated according to different regulations and statutes on 100 cases at two different universities were also calculated according to other regulations and statutes divided into four groups as A, B, C and D, and the differences between them were calculated statistically.

Results: In the study, DED reports belonging to 100 people (mean age: 31.4±16.0), 70 men and 30 women, were evaluated. Statistically significant differences were found in 5 out of a total of six comparisons made according to different regulations and statutes.

Conclusions: It was predicted that organizing joint scientific meetings in the fields of medicine and law and gathering VET calculations under a single guide, taking into account international standards and characteristics such as the person's profession, age and gender, would prevent both loss of rights and unjust gains.

Key Words: Disability, Handicap, Disablement, Calculation, Regulation

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Uğur DEMİR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adli Tıp Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: ugurdmr81@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 31.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 20.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1525334

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2011 tarihli raporu, birçok engelli kişinin günlük faaliyetlerden dışlandığını, sağlık hizmetlerine, eğitime ve çalışma olanaklarına eşit erişimden yoksun olduğunu ve engellilikle ilgili gerekli hizmetleri alamadığını belirtmiştir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 tahminlerine göre, dünya genelinde 1,3 milyar kişi, diğer bir deyişle 6 kişiden 1'i veya toplam dünya nüfusunun %16'sı ciddi derecede fiziksel veya mental olarak engellidir (2). İngilizcede "disability" olarak tanımlanan; Türkçede ise maluliyet, özürllük, engellilik gibi çeşitli karşılıklar bulan durum, genel olarak, zihinsel, fiziksel veya anatomik bir bileşenin veya işlevin kaybı veya anormalliği nedeniyle, birey için normal kabul edilen parametreler dahilinde bir aktiviteyi gerçekleştirmede sınırlılık veya yetersizlik olarak tanımlanır (3).

Dünyadaki her ülkede olduğu gibi ülkemizde de maluliyet/özürllük/engellilik (MÖE) değerlendirmesine ilişkin yasal düzenlemelerin yapılmasının temel nedeni meslek hastalıkları olmuştur. Ancak bu düzenlemeler daha sonra diğer bozuklukları da kapsayacak şekilde genişletilmiş, Sosyal sigorta, genel sağlık sigortası ve engelli haklarına ilişkin yasal düzenlemelerde yapılan değişiklikler nedeniyle, son yıllarda hekimler giderek artan sayıda maluliyet iddialarının değerlendirilmesiyle karşı karşıya kalmıştır (4).

Birgen ve arkadaşları, Türkiye'de engellilik hesaplamaları uzun yıllardan beri yapılmasına rağmen hem mevzuattaki eksikliklerin, hem de eksik ya da yanlış engellilik hesaplamalarının bazı hak kayıplarına ve hukuki sorunlara yol açtığını belirtmişti (5). Cantürk, birçok yasa ve yönetmeliğe göre farklı değerlendirme kriterlerinin bulunduğunu vurgulamış ve tıbbi duruma ve prognoza bağlı olarak uzmanın görüşü doğrultusunda yapılan konsültasyonlarda farklı görüşlerin ortaya çıktığını ve farklı sağlık kurumlarında yapılan maluliyet değerlendirmelerinde farklı sonuçlar elde edildiğini bildirmişti (6).

Türkiye'de engellilik değerlendirmesine ilişkin ilk yasal düzenleme olan ve 506 sayılı Sosyal Sigortalar Kurumu Kanunu'nun 135'nci maddesi uyarınca hazırlanan 7/4496 sayılı Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü 22 Haziran 1972 tarihli, 14223 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe girmişti (7). İş kazası ve meslek hastalıkları sonucu sürekli iş göremezlik durumunun meslekte kazanma kapasitesini ne ölçüde etkilediğini düzenleyen bu tüzük, ortaya çıkan gereksinimler doğrultusunda 23 Mart 1979, 8 Nisan 1981, 3 Temmuz 1985 ve 26 Mayıs 1991 tarihlerinde revize edilmişti (5,6).

18 Mart 1998 tarihli, 23290 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe girmiş olan Özürllülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik, öncekilerden daha geniş bir uygulama alanı tanımlamaktaydı. Bu yönetmeliğin amacı "kamu kurum ve kuruluşları tarafından özürllülere sağlanacak haklardan ve verilecek hizmetlerden yararlanmak üzere istenilen sağlık kurulu raporlarının alınışı, geçerliliği, değerlendirilmesi ve sağlık kurulu raporu verebilecek yetkili sağlık kuruluşlarının tespiti ile ilgili usul ve esasları

belirlemek" olarak tanımlanmıştı (8). Özürllük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürllülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik, 16 Temmuz 2006 tarihli, 26230 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe girmişti (9). 11 Ekim 2008 tarihli, 27021 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak uygulanmaya başlanılan Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği, "5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanununa göre sigortalı sayılanlar ve bunların bakmakla yükümlü oldukları veya hak sahibi çocuklarının çalışma gücü veya meslekte kazanma gücü kayıp oranlarının tespitine ilişkin usul ve esasları düzenlemeyi" amaçlamaktaydı (10).

"Özürllü sağlık kurulu raporlarının alınışı, geçerliliği, değerlendirilmesi ve özürllü sağlık kurulu raporu verebilecek yetkili sağlık kurumlarının tespiti ile ilgili usul ve esasları belirlemek; özürllülerle ilgili derecelendirmelere, sınıflandırmalara ve tanımlamalara gereksinim duyulan alanlarda ortak bir uygulama geliştirmek ve uluslararası sınıflandırma ve ölçütlerin kullanımının yaygınlaştırılmasını sağlamak" amacıyla hazırlanmış olan Özürllük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürllülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik 16 Aralık 2010 tarihinde, 27787 (Mükerrer) sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmıştı (11). 14 Ocak 2012 ve 30 Mart 2013 tarihlerinde yukarıdaki ile aynı isimde yayımlanan sıralı iki yönetmelikten her biri bir öncekini yürürlükten kaldırmıştı. Ancak bu iki yönetmelikte bazı değişiklikler olmakla birlikte maluliyet sonuçlarına önemli ölçüde yansıyan bir değişiklik bulunmamaktaydı (12,13).

2013 yılında ayrıca, 2008 tarihli Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği'ni yürürlükten kaldıran, ancak 2008 tarihli yönetmeliğe yapılan atıfların yeni Yönetmelik hükümlerine yapılmış sayılacağına da yer veren "Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği" yürürlüğe girmişti (14).

20 Şubat 2019 tarihli Resmi Gazete'de "Erişkinler için engellilik sağlık kurulu raporu ile erişkinler için terör, kaza ve yaralanmaya bağlı durum bildirir sağlık kurulu raporunun alınışı, geçerliliği, değerlendirilmesi ve bu raporu verebilecek yetkili sağlık kurum ve kuruluşlarının tespiti ile ilgili usul ve esasları belirlemek; engellilerle ilgili derecelendirmelere, sınıflandırmalara ve tanımlamalara gereksinim duyulan alanlarda ortak bir uygulama geliştirmek ve uluslararası sınıflandırma ve ölçütlerin kullanımının yaygınlaştırılmasını sağlamak" amacıyla "Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik" ve "Çocuklar için özel gereksinim raporu ile çocuklar için terör, kaza ve yaralanmaya bağlı durum bildirir sağlık kurulu raporunun alınışı, geçerliliği, değerlendirilmesi ve bu raporları verebilecek yetkili sağlık kurum ve kuruluşlarının tespiti ile ilgili usul ve esasları belirlemek ve çocuklar ile ilgili özel gereksinim alanlarının belirlenmesine ilişkin ortak bir uygulama alanı geliştirmek" amacıyla "Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik" yürürlüğe konulmuştu (15,16).

28 Eylül 2021 tarihinde ise 03.08.2013 tarihli ve 28727 sayılı

Resmî Gazete’de yayımlanan Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği yürürlükten kaldıran ve “31.05.2006 tarihli ve 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanununa göre sigortalı sayılanların maluliyet, çalışma gücü kaybı ve erken yaşlanma durumları ile bunların bakmakla yükümlü oldukları veya hak sahibi çocuklarının maluliyet ve başka birinin sürekli bakımına muhtaç derecede ağır engellilik durumlarının tespitine ve bu tespitlerde esas alınacak sağlık kurulu raporlarına ilişkin usul ve esasları düzenlemeyi” amaçlayan “Maluliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği” uygulanmaya başlanmıştı (17).

Sunulan çalışma, herhangi bir yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilmiş maluliyet/özürülük/ engellilik (MÖE) oranı tanımlanmış olguların bu oranlarının diğer yönetmelik veya tüzükle kapsamında MÖE oranının değişip değişmediğinin, değişiyor ise bu değişimin hangi oranda olduğunun saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmanın amacına uygun olarak Şanlıurfa Harran Üniversitesi ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hastanelerinde Adli Tıp Ana Bilim Dallarına MÖE oranı tayini için müracaat etmiş olgular 2023 yılı sonundan geriye doğru olarak gözden geçirildi. MÖE oranı 0’ın üzerinde olması temel kriter olarak belirlenerek, MÖE oranı en az 1 olan 100 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olgulardan 1’inde, “22 Haziran 1972 tarihli, 13223 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü” (7), 19 olguda “11 Ekim 2008 tarihli, 27021 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği” (10), 6 olguda “11 Ekim 2008 tarihli yönetmeliğe atıfla “3 Ağustos 2013 tarihli, 28727 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği” (14) kapsamında meslekte kazanma gücü kaybı/ maluliyet oranı belirlenmişti. Yaş ve meslek faktörü de değerlendirilerek aynı içeriğe sahip cetvele göre hesaplama yapılan bu olgularda saptanmış oranlar aynı olduğundan, bu 20 olgu “A Grubu” olarak kabul edildi.

18 Mart 1998 tarihli, 23290 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Özürülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik (8) ve 16 Temmuz 2006 tarihli, 26230 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Özürülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik (9) kapsamında değerlendirilmiş herhangi bir olgu olmasa da, bu iki ölçüte göre de hesaplama yapıldı ve farklı sonuçlar elde edildiğinden ilki “B Grubu” ve ikincisi “C Grubu” olarak kabul edildi.

Olgulardan 1’inde “16 Aralık 2010 tarihli, 27787 (Mükerrer) sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Özürülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik” (11), 18 olguda “30 Mart 2013 tarihli, 28603 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Özürülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik” (13), 52 olguda “20 Şubat 2019 tarihli, 30692 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Erişkinler

için Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik” (15), 11 olguda “Çocuklar İçin Özel Gerekseim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik” kapsamında değerlendirilerek bulunarak rapor düzenlenmişti. Bu yönetmelikler kapsamında hesaplama yapıldığında aynı oransal sonuçlara ulaşıldığından bu 80 olgu “D Grubu” olarak kabul edildi.

3 Ağustos 2013 tarihli, 28727 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği (14) ve 28 Eylül 2021 tarihli, 31612 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Maluliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği (17), usule ilişkin hükümler içerdiğinden hesaplama dahil edilmedi.

A, B, C ve D Grubunda elde edilen sonuçlar birbirleri ile mukayese edildi.

İstatistiksel Analiz

İncelenen değişkenler (özellikler) için tanımlayıcı istatistikler medyan, çeyrekler açıklığı (interquartil range (IQR)), ortalamaya ve standart sapma olarak sunuldu. “a-b”, “a-c”, “a-d”, “b-c”, “b-d” ve “c-d” arasındaki farkları karşılaştırmak için Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak kabul edildi ve tüm istatistiksel hesaplamalar için SPSS (ver: 25) istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışma grubunda 70 erkek (ortalama yaş: 31,8±16,4) ve 30 kadın (ortalama yaş: 30,4±15,3) olmak üzere, toplam 100 kişiye (ortalama yaş: 31,4±16,0) ait MÖE raporları değerlendirildi. Olguların 24’ü 18 yaş altında, 35’i 18-35 yaş arasında, 28’i 36-50 yaş arasında, 13’ü 50 yaşın üzerinde bulunmaktaydı.

Yaralanmalardan 5’i 2005-2010 yılları arasında, 16’sı 2011-2015 yılları arasında, 41’i 2016-2020 yılları arasında, 38’i 2021 ve sonrasında meydana gelmişti.

100 olgunun tümü A Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirildikten sonra, B Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilseydi, olgulardan 22’sinin MÖE oranlarında ortalama %3,8 (min: 0,7; max: 29) azalma; 68’inin MÖE oranlarında %5,2 (min: 0,1, max: 31) artış olacak yalnızca 10 olguda değişim yaşanmayacaktı. Eğer aynı olgular C Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilseydi, olgulardan 24’ünün MÖE oranlarında ortalama %4,5 (min: 0,7; max: 37) azalma; 75’inin MÖE oranlarında %5,4 (min: 0,1, max: 30) artış olacağı, yalnızca 1 olguda değişim yaşanmayacağı; D Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilseydi, olgulardan 27’sinin MÖE oranlarında ortalama %4,2 (min: 0,8; max: 37) azalma; 66’sının MÖE oranlarında %4,4 (min: 0,1, max: 33) artış olacağı, yalnızca 7 olguda değişim yaşanmayacağı saptandı.

100 olgunun tümü B Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirildikten sonra, C Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilseydi, olgulardan 35’inin MÖE oranlarında ortalama %4,0 (min: 0,3; max: 17) azalma; 40’inin MÖE oranlarında %4,1 (min: 0,7, max: 17) artış olacağı, 25 olguda değişim yaşanmayacağı; D Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilseydi, olgulardan 43’ünün MÖE

oranlarında ortalama %4,2 (min: 0,8; max: 37) azalma; 26'sının MÖE oranlarında %3,0 (min: 0,3, max: 10) artış olacağı, 31 olguda değişim yaşanmayacağı saptandı. 100 olgunun tümü C Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirildikten sonra, D Grubu yönetmelik/tüzük kapsamında değerlendirilseydi, olgulardan 45'inin MÖE oranlarında ortalama %3,3 (min: 1; max: 16) azalma; 26'sının MÖE

oranlarında %2,3 (min: 1, max: 6) artış olacağı, 31 olguda değişim yaşanmayacağı saptandı.

A, B, C ve D Grubunda elde edilen sonuçlar birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırmalarına dair sonuçlar Tablo 1'de, sunulmuştur. A-B, A-C, A-D, B-D ve C-D arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0.05$), B-C farkı ise anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1. A, B, C ve D gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.

		Mean	Std. Dev.	Median	IQR	D Mean	D Std. Dev.	D Median	D IQR	p
A - B	A	19,077	23,281	10.30	13.20	2,717	6,991	1.60	4.07	0,001
	B	16,360	21,591	8.00	14.75					
A - C	A	19,077	23,281	10.30	13.20	2,977	7,838	2.00	4.80	0,001
	C	16,100	20,902	8.00	12.00					
A - D	A	19,077	23,281	10.30	13.20	1,747	7,186	1.10	3.95	0,001
	D	17,330	22,267	10.00	13.75					
B - C	B	16,360	21,591	8.00	14.75	0,260	4,802	0.01	4.00	0,830
	C	16,100	20,90213	8.00	13.20					
B - D	B	16,360	21,59134	8.00	14.75	-0,970	3,967	0.01	2.60	0,016
	D	17,330	22,26745	10.00	13.75					
C - D	C	16,100	20,90213	8.00	12.00	-1,230	3,246	0.01	1.00	0,001
	D	17,330	22,26745	10.00	13.75					

Mean: Ortalama, Std. Dev: Standart Sapma, Median: Ortanca, IQR: Çeyrekler arası aralık, D: Fark

Tartışma

Mevcut çalışmada olguların %70'i erkek, %30'u kadın olup, bu sonuçlar daha önce %69,9 ile %97 arasında tanımlanmış olgulardaki erkek sayısı baskınlığı ile uyumlu bulunmuştur (3-5,18-20). Çalışmada olguların ortalama yaşları 31,4±16,0 olarak belirlenmiş olup, daha önce yapılan çalışmalarda MÖE değerlendirmesi yapılmış hastalarda tanımlanmış yaş ortalamaları ile benzer olduğu görülmüştür (3,19,20).

Gamsız Bilgin ve Kaya ve arkadaşları, yayınladıkları makalelerde mevcut tüzüğün yetersizliğine dikkat çekmişlerdir. Onlar, listelerde sadece ana tanının yer almasının, lezyonların sınırlarının kesin olarak belirlenmemiş olmasının ve sadece hafif, orta, ağır gibi tanımlamalar çerçevesinde değerlendirme zorunda kalan hekimin mevcut duruma en yakın olanı seçmek ya da oranlama yaparak takdir kullanmak zorunda kalmasının, aynı kişi için aynı kurumun ve hatta aynı hekimin farklı maluliyet oranları tanımlaması ile sonuçlandırıldığına vurgu yapmışlardır (21,22).

Kayhan ve arkadaşları, "uygulamada iş ve trafik kazası, meslek hastalığı gibi farklı amaçlarla yürürlüğe konulmuş birden fazla yönetmeliğin bulunmasının uygulamadaki olumsuzluklarına dikkat çekerek, bu farklı yönetmeliklerin uzmanlar tarafından öğrenilmesinde ve uygulanmasında sorunlara neden olduğunu vurgulamışlardır. Tüm paydaşların katılım ve katkısı ile MÖE işlemlerinin tek bir standart yönetmelik altında toplanmasının, standart değerlendirme imkânı sunacağını ve hastalar açısından hak kaybına engel olacağını belirtmişlerdir (18). Ata ve arkadaşlar da benzer şekilde, MÖE değerlendirmelerinde olay tarihine göre değişen yönetmelikler kapsamında farklı cetvellerin kullanılması sonucunda oluşan aynı lezyon için farklı MÖE oranlarının belirlenmesine bağlı mağduriyetlere dikkat çekmişlerdir (19).

Aytuğ ve Gamsız Bilgin, ortaya çıkan bu olumsuzluklar çerçevesinde, Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlık ve sağlık ile ilgili durumların tanımı, ölçümü için standart dil oluşturmak amacıyla hazırlanmış işlevsellik, yeti yitimi ve sağlığın uluslararası sınıflandırması (ICF) çerçevesinde düzenlenmiş ve Amerikan Tıp Birliği tarafından hazırlanmış AMA kılavuzunun rutin uygulamaya sokulmasını önermişlerdir (20).

Çalışmamızda, yukarıda tanımlandığı üzere farklı tüzük ve yönetmelikler çerçevesinde belirlenmiş MÖE oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ortaya konmuştur.

Ceza davalarında meslek ve yaştan bağımsız olarak cezanın eşit ve adil olması gereğine karşın, özel hukukta kişinin mevcut durumunun gözetilerek tazminata hükmedilmesi esastır. Bu çerçevede kişinin mesleği, yaşı ve cinsiyeti gibi özellikleri göz önüne almadan belirlenecek ve standardizasyondan uzak MÖE oranları hak sahipleri/mağdurlar için adalet duygusunu sağlamayacaktır.

Sonuç olarak, daha önce de belirtildiği üzere (18-20), tıp ve hukuk alan uzmanları tarafından ortak bilimsel toplantılar düzenlenerek MÖE hesaplamalarının uluslararası standartları ve kişinin mesleği, yaşı ve cinsiyeti gibi özellikleri de göz önüne alacak şekilde tek bir kılavuz altında toplanması, yapay zekânın hızla geliştiği günümüzde güncellemeler sırasında yapay zekâdan da yararlanılması, hak kayıplarının olduğu kadar haksız kazançların da önüne geçecektir.

Etik onam: Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.03.2024 tarihli, 2024/03/28 sayılı etik kurul onayı sonrasında gerçekleştirilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.A.

Literatür Tarama: M.A.

Tasarım: U.D

Veri toplama: U.D.

Analiz ve yorum: E.K.

Makale yazımı: E.K.

Eleştirel incelenmesi: U.D., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. World Report on Disability-2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. World Health Organization [Internet]. Disability (7 March 2023) [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>
3. Hekimoğlu Y, Gümüş O, Kartal E, Etlı Y, Demir U, Aşırızder M. Maluliyet oranlarının yaş ve cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. 2017;24(3):173-181. doi: 10.5505/vtd.2017.53244.
4. Berk S, Şanlı GC, Özşahin SL, Ömer Doğan ÖT, Arslan S, Akkurt İ. Bir üniversite hastanesinde solunumsal maluliyet değerlendirme pratiği: 136 hastanın analizi. Tuberk Toraks. 2012; 60(2): 145-152. doi: 10.5578/tt.3688.
5. Birgen N, Okudan M, İnanıcı MA, Okyay M. İş kazasına bağlı olgularda maluliyet oranı hesaplanması: adli tıp açısından değerlendirilmesi. Adli Tıp Bülteni 1999;4(3):101-108.
6. Cantürk G. Maluliyet raporlarında yaşanan sorunlar. In: Hancı IH, Unver Y, eds. III. Sağlık Hukuku Kongresi Kongre Kitabı. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2006 : p. 29-40.
7. 22 Haziran 1972 tarihli, 13223 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/14223.pdf>
8. 18 Mart 1998 tarihli, 23290 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Özürllüklere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23290.pdf>
9. 16 Temmuz 2006 tarihli, 26230 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Özürllülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürllüklere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/07/20060716.htm>
10. 11 Ekim 2008 tarihli, 27021 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/10/20081011.htm>
11. 16 Aralık 2010 tarihli, 27787 (Mükerrer) sayılı Resmi Gazete [Internet]. Özürllülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürllüklere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/12/20101216M1.htm>
12. 14 Ocak 2012 tarihli, 28173 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Özürllülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürllüklere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/01/20120114-10.htm>
13. 30 Mart 2013 tarihli, 28603 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Özürllülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürllüklere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/03/20130330-4.htm>
14. 3 Ağustos 2013 tarihli, 28727 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/08/20130803-6.htm>
15. 20 Şubat 2019 tarihli, 30692 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-2.htm>
16. 20 Şubat 2019 tarihli, 30692 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm>
17. 28 Eylül 2021 tarihli, 31612 sayılı Resmi Gazete [Internet]. Maluliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği. [Erişim tarihi: 15 Şubat 2024]. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/09/20210928-4.htm>
18. Kayhan U, Liman Z, Orhan Z, Koçer A. Maluliyet ve engellilik yönetmelikleri bağlamında travma dışı nörolojik hastalıkların kıyaslanması. Kocatepe Tıp Dergisi. 2024;25:348-54.
19. Ata U, Şenol E, Çelik C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına başvuran olguların meslekte kazanma gücünde kayıp oranları ile engellilik oranlarının karşılaştırılması. Adli Tıp Bülteni 2021;26(3):180-188, doi:10.17986/blm.1498
20. Aytuğ ŞS, Gamsız Bilgin N. Maluliyet olgularının ulusal yönetmelikler ile Amerikan Tıp Birliği Kalıcı Engellilik Değerlendirme Kılavuzu'na göre karşılaştırılması. Adli Tıp Bülteni 2022;27(3):262-271, doi: 10.17986/blm.1609
21. Gamsız Bilgin N. Amerikan Hekimler Birliği (AMA) Kalıcı Engelliliğin Değerlendirmesi Kılavuzu. Adli Tıp Bülteni, 2019; 24 (3): 236-251, doi: 10.17986/blm.2019356620
22. Kaya K, Hilal A, Çekin N. Maluliyet kavramı ve hesaplamada öne çıkan sorunlar. J For Med 2018;32(1):30-36, doi: 10.5505/adlitip.2018.35119

Şanlıurfa İlinde Bir Eğitim Araştırma Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) Amacıyla Başvuran Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Sociodemographic and Clinical Characteristics of Cases Admitted to a Training and Research Hospital in Şanlıurfa Province for Special Needs Report for Children (SNRC) Purpose

Ülkü GÜMÜŞ¹, Erdal Görkem GAVCAR², Hozan SAATÇIOĞLU¹, Fethiye KILIÇASLAN³

¹Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Özel Denipollife Hastanesi, Denizli, TÜRKİYE

³Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesine Çocuklar için Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) için başvuran 638 çocuğun; sosyodemografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve elde edilen sonuçlar ile ruh sağlığı alanında yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamızda Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 01.10.2023-31.03.2024 tarihleri arasındaki 6 aylık süreçte çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER) amaçlı başvuran çocuk ve gençler dahil edilmiştir. Katılımcıların bilgileri hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Olguların cinsiyet dağılımı; 261 kadın (%40.9), 377 (%59.1) erkek şeklindedir ve erkek/kadın oranı 1.44 olarak tespit edilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 94.5 ay (IQR 25/75: 51/134 ay) olarak bulgulanmıştır. Olguların tanıların dağılımına bakıldığında ilk sırada bilişsel alandaki problemlerin yer aldığı görülmüştür. Bilişsel alanda en sık raporlanan durum, ÖGV (özel gereksinimi vardır) oranı gerektiren düzeyde mental kapasitedir. Konuşma sesi bozukluğu ve OSB (otizm spektrum bozukluğu)'nin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. ÖGV gereksinim düzeyinin erkeklerde daha sık saptandığı görülmüştür. Gecikmiş dönüm noktası, alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik, konuşma bozukluğu (ÇÖZGER kapsamında konuşma sesi bozukluğu içindeki tüm tanıları) tanılarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tanı sahibi olan grubun, tanısı olmayanlara göre daha düşük yaş ortalamasına sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu ve özgül öğrenme güçlüğü tanıları ise tanıya sahip bireylerin yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tanıya sahip olmayan bireylerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanları ve çocuklarla ilgilenen tüm sağlık profesyonellerinin, özel gereksinimleri olan çocuk ve gençlerin eğitim ve sosyal haklarını sağlamaya yönelik uygun yönlendirmeleri yapabilmeleri için gerekli bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Bu bağlamda, ülkemizde çocuk ve gençler ile çalışan hekimlerin ÇÖZGER hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları ve bu konudaki farkındalıklarının artışı önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: ÇÖZGER, Özel gereksinim, Çocuk psikiyatri, Ruh sağlığı, Bilişsel gelişim

Abstract

Background: It was aimed to examine the sociodemographic and clinical characteristics of 638 children who applied to Şanlıurfa Training and Research Hospital for Special Needs Report for Children (SNRC) and to contribute to new studies in the field of mental health with the results obtained.

Materials and Methods: In our study, children and young people who applied to Şanlıurfa Training and Research Hospital for the purpose of a special needs report for children in the 6-month period between 01.10.2023 and 31.03.2024 were included. Participants' information was scanned retrospectively through the hospital information system.

Results: The gender distribution of the cases was 261 (40.9%) females and 377 (59.1%) males with a male/female ratio of 1.44. The median age of the patients was 94.5 months (IQR 25/75: 51/134 months). When the distribution of the diagnoses of the cases was analyzed, it was observed that the problems in the cognitive domain were in the first place. In the cognitive domain, the most frequently reported condition was mental capacity at a level requiring an HSN (has special needs) rate. Speech sound disorder and ASD (autism spectrum disorder) were found to be statistically significantly higher in males. The level of need for HSN was found to be more frequent in males. In the diagnoses of delayed milestone, delayed development of receptive or expressive language, and speech disorder (all diagnoses within speech sound disorder within the scope of SNRC), it was found that the group with a statistically significant diagnosis had a lower average age than those without a diagnosis. In the diagnoses of childhood-onset speech fluency disorder and specific learning disability, the mean age of individuals with a diagnosis was statistically significantly higher than that of individuals without a diagnosis.

Conclusions: Child and adolescent mental health and illness specialists and all health professionals who care for children should have the necessary knowledge to make appropriate referrals to ensure the educational and social rights of children and young people with special needs. In this context, it is important that physicians working with children and adolescents in our country have sufficient knowledge about SNRC and that their awareness on this issue is increased.

Key Words: Special requirement, Child psychiatry, Mental health, Cognitive development

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Erdal Görkem GAVCAR

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Özel Denipollife Hastanesi, Denizli, TÜRKİYE

E-mail: gorkemgavcar@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.06.2024

Kabul tarihi / Accepted: 21.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1495555

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) engelliği sadece hastalık veya sakatlığın varlığı olarak değerlendirmemek gerektiğini belirtmektedir. Sağlık, bireylerin hem mental hem fiziksel hem de sosyokültürel açıdan tam bir iyilik halinde olması durumu olarak ifade edilmektedir (1). Dünya üzerinde tahminen 1.3 milyar insanın ya da başka bir açıdan bakıldığında küresel nüfusun %16'sının günümüzde önemli bir engellilik yaşadığı düşünülmektedir. Bu rakam her 6 kişiden 1'ini temsil etmektedir. (2). Nüfus artışına bağlı olarak engellilik yaşayan çocuk ve ergen birey sayısı dünya üzerinde artış göstermektedir. 1990 yılı ile 2019 yılını karşılaştıran bir çalışmanın sonucunda, 20 yaş altı bireylerde engellilik ile yaşanan yıllarda artış göze çarpmaktadır (3).

2002 yılında yapılan Türkiye Özürlüler Araştırmasının sonucunda, özürlü oranının ülkemiz için toplam nüfusun %12.29'u olduğu ortaya koyulmuştur (4). Türkiye İstatistik Kurumunun 2010 yılında yayınladığı raporda 0-6 yaş grubundaki çocukların %25.1'inin dil ve konuşma alanlarından engeli olduğu, %7.4'ünün zihinsel alandan engeli olduğu saptanmıştır. Aynı raporda yaş arttıkça özürlülük oranının da artış gösterdiği belirtilmiştir (5). Ülkemizin engelliler konusundaki en yakın tarihli yayınlanan raporunda 2022 Ocak ayı itibarıyla kayıtlı 2.511.950 engelli birey olduğu, ağır engelli sayısının ise 775.012 olduğu ortaya koyulmaktadır. 0-19 yaş aralığında olan engelli birey sayısının ise 381.129 olduğu belirtilmektedir. Bu veriler Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı himayesinde kamu kurum ve kuruluşlarındaki engelli raporlarını dikkate alan "Ulusal Engelli Veri Sistemi" aracılığıyla elde edilmiştir (6).

Ülkemizde 0-18 yaş arası bireylerin engellilik düzeylerinin değerlendirilmesi ve sosyal haklarının sağlanması Çocuklar için Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) ile sağlanmaktadır. ÇÖZGER ile ilgili esaslar 20.02.2019 tarihinde resmi gazetede yayınlanan Çocuklar için Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik içerisinde düzenlenmiştir (7). Bu yönetmeliğe göre, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzman hekiminin kanaat oluşturabileceği alanlar; bilişsel gelişim alanı, çocuk ve genç psikiyatrisi alanı ve dil-konuşma-iletişim gelişimi alanları olarak belirlenmiştir. Bilişsel gelişim alanında R62.0 (Gecikmiş Dönüm Noktası) tanısı kullanılmaktadır. Gelişimsel gecikme varsa hangi düzeyde olduğu standart sapma ya da yüzdelik ile belirtilmektedir. Aile ve çocuk-gencin kendisi okuduğunda hayşiyet örseleyebilecek ya da ön yargıya, ayrımcılığa yol açabilecek herhangi bir terim kullanılmamaktadır. ÇÖZGER kapsamındaki değerlendirmeler neticesinde ÖGV, hafif/orta/ileri/çok ileri özel gereksinimi vardır, belirgin özel gereksinimi vardır (BÖGV) ve özel koşullu gereksinimi vardır (ÖKGV) özel gereksinim düzeyleri belirlenmektedir. Herhangi bir şekilde yüzde ya da sayı gibi bir ifade yer almamaktadır. ÇÖZGER raporu bireyin 18 yaşına gelmesi ile birlikte otomatik olarak sonlanmaktadır. (7). ÇÖZGER kapsamındaki değerlendirmenin sonucunda saptanan özel gereksinim düzeyi ile çocuk-gençler eğitim ve sosyal haklarını elde etmektedir.

Engelli bireylere sunulan hayat kalitesinin durumu, toplumların ekonomik, sağlık ve eğitim gibi ilerleme göstergelerinden

biridir. Ülkemizde engelliler hakkında kayıt sistemindeki yetersizlikler istatistiksel olarak süreci yorumlamayı da güçleştirmektedir. Gerek engelliliğin önlenmesi gerekse de rehabilitasyon süreçlerinin düzenlenmesi ve maksimum verimle sürdürülmesinde uygun şartlar ile toplanmış ayrıntılı verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Elde edilen bu veriler ülkemizin engellilik konusundaki politikalarını düzenlemede önemli bir parametre olacaktır (8).

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesine Çocuklar için Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) için Ekim 2023 ile Mart 2024 tarihleri arasında başvuran 638 çocuğun; sosyodemografik verileri, ruhsal tanıları, özel gereksinim düzeyleri, başka ek tanıları ve bunların birbirleri ile ilişkilerinin incelenmesi ve elde edilen sonuçlar ile ruh sağlığı alanında yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 01.10.2023-31.03.2024 tarihleri arasındaki 6 aylık süreçte Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ÇÖZGER kapsamında başvuran 638 hasta dahil edilmiştir. Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.04.2024 tarih ve 05 no'lu toplantı kararı ile izin alınmıştır. Hastaların değerlendirilmesi "ÇÖZGER Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" kapsamında yapılmıştır. Hastaların bilgilerine hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak ulaşılmıştır.

Çalışmanın yapıldığı Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ÇÖZGER heyeti, çocuk hastalıkları, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları, fizik tedavi ve rehabilitasyon, göz hastalıkları, kulak burun boğaz ve çocuk cerrahisi uzmanlarından oluşmaktadır. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanında çocukların değerlendirmesi aile ya da primer bakımveren ile yapılan görüşme, çocuk ile yapılan görüşme ve psikometrik testlerin uygulanmasını içermektedir. Psikometrik testler çocuk gelişim uzmanları ve psikologlar tarafından yapılmaktadır. 6 yaşın altında olan çocukların gelişimlerinin değerlendirilebilmesi amacıyla DENVER II gelişim testi, 6-16 yaş aralığındaki çocuk/gençlerin değerlendirmelerinin yapılabilmesi amacıyla Porteus Labirent Testi, otizm tanılabilmesinde ve otizm şiddetini belirlemede ise çocukluk çağı otizm değerlendirme ölçeği (CARS) kullanılmaktadır. Dil-konuşma alanının değerlendirilmesi amacıyla ise konuşma terapistleri tarafından Türkçe erken dil gelişim testi (TEDİL), sesletim ses bilgisi testi (SST) ve kekemelik şiddet değerlendirme aracı-4 (KEŞİDA-4) uygulanmaktadır. Gerek klinik muayene gerekse psikometrik testler aracılığı ile elde edilen veriler DSM-5 tanı kriterlerine göre tanılanmaktadır.

DENVER II Gelişim Testi

Bu test ile 6 yaşına kadar olan çocukların değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Frankenburg ve Dodds tarafından 1967 yılında ortaya konulan test, 1992 yılında gözden geçirilip revize edilerek DENVER II ismi ile yayınlanmıştır. Ülkemizde kullanımı için Yazlar ve arkadaşları tarafından 2009 yılında standardize edilmiştir (9). 134 maddeden oluşan testte ince ve kaba motor gelişimi, dil gelişimi ve kişisel-sosyal gelişim alanları değerlendirilmektedir (10).

Porteus Labirent Testi

1959 yılında Porteus tarafından geliştirilen test, planlama ve yeni durumlara uyum becerilerinin ölçülmesinin amaçlandığı performansa dayalı bir zeka testidir (11). Testin uygulanabilmesi için okuryazar olma şartı ve süre kısıtlaması bulunmamaktadır (12). Toğrol tarafından Türkçe 'ye uyarlanmıştır (13). Testin içeriğinde 12 labirent yer almakta ve bireyin labirentten çıkış için izleyeceği yolu planlayıp hata yapmadan çıkışa ulaşması beklenmektedir (11,13).

Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS)

Ölçek 1971 yılında Schoppler ve Reichler tarafından geliştirilmiştir (14). Ülkemizde ölçeğin ilk Türkçe formu Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (15). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gassaloğlu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. 15 maddeden oluşan bir ölçektir. Temel olarak otistik özellikleri olan çocuklar ile mental retardasyonu olup otistik özellik göstermeyen çocukları ayırmak üzere planlanmış bir davranış değerlendirme ölçeğidir. Otizm şiddetinin belirlenmesi noktasında yardımcı olmaktadır. Toplam puan 15 ile 60 arasında değişmektedir. Ölçeğin puanlanması, klinik görüşme esnasında, aileden alınan bilgiler ile, okul ortamında gözlem ile ve dosya kayıtları üzerinden yapılabilmektedir. Tüm veriler toplandıktan sonra puanlama yapılmaktadır (16).

Türkçe Erken Dil Gelişim Testi (TEDİL)

Test of Early Language Development-Third Version'nun Türkçeye uyarlanması ile oluşmuş bir testtir. Topbaş ve Güven tarafından 2011 yılında Türkçeye uyarlanmıştır. Test, her biri 37 maddelik alıcı dil bölümü ve 39 maddelik ifade edici dil bölümü içeren A ve B formlarından oluşmaktadır. Alt testler çocukların dil yeteneklerinin anlam bilgisi, biçimbilgisi ve sözdizimine ilişkin bilgilerinin yaşitlarına uygunluğunu standart puanlar ve eş değer yaş aralığı ile ortaya koymaktadır (17).

Sesletim Ses Bilgisi Testi (SST)

Topbaş tarafından 2-8 yaş aralığında olan çocukların fonolojik

ve artikülasyon bozukluklarını yapılandırılmış ve doğal ortamda değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş, geçerlilik güvenilirlik çalışması da yapılmış standardize bir testtir. 3 alt test içermektedir. İşitsel ayırt etme alt testi, sesbilgisel analiz alt testi, sesletim tarama alt testi şeklinde alt değerlendirmeler yapılabilmektedir (18).

Kekemelik Şiddet Değerlendirme Aracı-4 (KEŞİDA-4)

Stuttering Severity Instrument (SSI) ismi altında Riley tarafından 1972 yılında ortaya koyulmuş, 1994 yılında gözden geçirilmiş ve 2009 yılında SSI-4 ismi ile tekrar revize edilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (19,20). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Mutlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. KEŞİDA-4 6-16 yaş arasındaki okuma yazma bilen çocuk ve gençlere uygulanabilmektedir. Test sonucunda; kekemeliğin sıklığı, süresi, kekemeliğe eşlik eden davranışlar ve konuşmanın doğal süreci başlıklarında 4 ayrı boyut elde edilmektedir (21).

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 26.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtilmiş ve değişkenler arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik olmayan verilerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm veriler için p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Bireylerin cinsiyet dağılımı 261 kadın (%40.9), 377 erkek (%59.1) şeklindedir. Cinsiyetlerin birbirlerine oranı erkek/kadın 1.44 olarak saptanmıştır. Hastaların ortanca yaşları 94.5 ay (IQR 25/75: 51/134 ay) olarak bulgulanmıştır. Hastaların eşlik eden ek hastalıklarının dağılımına bakıldığında ilk sırada %31 ile nörolojik hastalıklar, ikinci sırada %16.8 ile kas-iskelet sistemi hastalıkları, üçüncü sırada ise %12.1 ile işitme engeli bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Sosyodemografik veriler ve bazı klinik verilerin dağılımı

Cinsiyet	n (%)	
	Kadın	261 (40.9)
Erkek	377 (59.1)	
Toplam	638 (100)	
Yaş (ay olarak)	Ortanca yaş (ay) (25/75 IQR)	
	Kadın	97 (49.5-134.5)
Erkek	94 (54-134)	
Toplam	94.5 (51-134)	
Eşlik eden ek hastalıklar	n (%)	
	Nörolojik Hastalıklar	102 (31.0)
	Kas İskelet Sistemi Hastalıkları	55 (16.8)
	Genetik Sendromlar	35 (10.6)
	İşitme Engeli	40 (12.1)
	Endokrin Sistem ile İlişkili Hastalıklar	23 (6.9)
	Metabolik Hastalıklar	8 (2.5)
	Hematolojik Hastalıklar	18 (5.4)
	Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer ile İlişkili Hastalıklar	7 (2.2)
	Solunum Sistemi Hastalıkları	3 (0.9)
	Dermatolojik Hastalıklar	8 (2.5)
	Kardiyak Hastalıklar	10 (3.0)
	Göz Hastalıkları	14 (4.2)
	Renal Hastalıklar	6 (1.9)
Toplam	329 (100.0)	

ÇÖZGER kapsamında, çocuk-ergen psikiyatristlerinin değerlendirildiği tanı alanlarındaki tanıların dağılımına bakıldığında ilk sırada bilişsel alandaki problemler yer almaktadır. Bu tanı grubunu dil-konuşma iletişim alanı ve çocuk genç psikiyatrisi alanı tanı grupları izlemektedir. ÇÖZGER kapsamında değerlendirilen 180 bireyde ise çocuk ve ergen psikiyatristlerinin kanaat oluşturduğu tanı alanlarından herhangi bir tanı saptanmamıştır. Bilişsel alanda en sık ÖGV oranı gerektirecek düzeyde mental kapasite bulgularıyla görülmüştür. Dil-konuşma iletişim alanı içerisinde en sık alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik tanısı saptanırken çocuk genç psikiyatrisi alanında ise özgül öğrenme güçlüğü tanısı ilk sırada yer almaktadır (Tablo 2).

Bireyin ÇÖZGER kapsamında aldığı tanıları ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, konuşma sesi bozukluğu ($p=0.020$) ve OSB'nin ($p=0.043$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erkeklerde daha yüksek olduğu görülmektedir. Cinsiyet ile bireylerin sahip oldukları ek hastalıkları karşılaştırıldığında ise toplam olarak ek hastalık varlığı ya da yokluğu ile cinsiyet ilişkisinde erkeklerde ek hastalıkların kadınlara göre daha fazla ($p=0.003$) görüldüğü saptanmıştır.

Ek hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde, gastrointestinal sistem ve karaciğer ile ilgili hastalıkların ($p=0.015$) ve renal hastalıkların ($p=0.045$), kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir. (Tablo 3).

Tablo 2. Özel gereksinim alanlarına göre tanıların dağılımı

	Bilişsel Alan	
		n (%)
Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-1	ÖGV oranı gerektirecek düzeyde mental kapasite	134 (54.4)
	Hafif düzeyde zeka geriliği	68 (27.7)
	Orta düzeyde zeka geriliği	33 (13.5)
	Ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliği	11 (4.4)
	Toplam	246 (100.0)
Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-2	Dil-Konuşma-İletişim Alanı	
	n (%)	
	Alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik	69 (51.4)
	Konuşma sesi bozukluğu	48 (35.9)
	Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu	17 (12.7)
Toplam	134 (100)	
Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-3	Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Alanı	
	n (%)	
	Özgül öğrenme güçlüğü	70 (59.3)
	Otizm spektrum bozukluğu	48 (40.7)
Toplam	118 (100)	
Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-4	n (%)	
	Tanı yok	180 (28.2)

Tablo 3. ÇÖZGER kapsamındaki tanıları ile cinsiyet arasındaki ilişki ve ÇÖZGER kapsamındaki tanıları ile ek hastalıklar arasındaki ilişki

	Kadın	Erkek	Toplam	X ²	p
Gecikmiş dönüm noktası	109 (%41.7)	137 (%36.3)	246 (%38.5)	2.11	0.146
Alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik	29 (%11.1)	40 (%10.6)	69 (%10.8)	0.04	0.841
Konuşma sesi bozukluğu	12 (%4.5)	36 (%9.5)	48 (%7.5)	5.43	0.020
Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu	6 (%2.2)	11 (%2.9)	17 (%2.6)	0.22	0.633
Otizm Spektrum Bozukluğu	13 (%4.9)	35 (%9.2)	48 (%7.5)	4.10	0.043
Özgül öğrenme güçlüğü	25 (%9.5)	45 (%11.9)	70 (%10.9)	0.87	0.349

X² testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

	Kadın	Erkek	Toplam	X ²	p
Nörolojik Hastalıklar	46 (%17.6)	56 (%14.8)	102 (%15.9)	0.88	0.348
Kas İskelet Sistemi Hastalıkları	23 (%8.8)	32 (%8.4)	55 (%8.6)	0.02	0.886
Genetik Sendromlar	19 (%7.2)	16 (%4.2)	35 (%5.4)	2.74	0.098
İşitme Engeli	16 (%6.1)	24 (%6.3)	40 (%6.2)	0.01	0.904
Endokrin Sistem ile ilişkili Hastalıklar	12 (%4.5)	11 (%2.9)	23 (%3.6)	1.25	0.263
Metabolik Hastalıklar	4 (%1.5)	4 (%1.0)	8 (%1.2)	0.27	0.869
Hematolojik Hastalıklar	9 (%3.4)	9 (%2.3)	18 (%2.8)	0.63	0.426
Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer ile ilişkili Hastalıklar	6 (%2.2)	1 (%0.2)	7 (%1.0)	5.87	0.015
Solunum Sistemi Hastalıkları	1 (%0.3)	2 (%0.5)	3 (%0.4)	0.07	0.789
Dermatolojik Hastalıklar	2 (%0.7)	6 (%1.5)	8 (%1.2)	0.84	0.482
Kardiyak Hastalıklar	4 (%1.5)	6 (%1.5)	10 (%1.5)	0.003	0.953
Göz Hastalıkları	6 (%2.2)	8 (%2.1)	14 (%2.1)	0.02	0.881
Renal Hastalıklar	5 (%1.9)	1 (%0.2)	6 (%0.9)	4.51	0.045
Ek Hastalık Varlığı/Yokluğu Toplam	153 (%58.6)	176 (%46.6)	329 (%51.5)	8.79	0.003

X² testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Bireylerin özel gereksinim düzeyleri ve cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece özel gereksinimi vardır (ÖGV) gereksinim düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiği ve erkeklerde daha sık saptandığı ($p=0.025$) görülmektedir (Tablo 4).

Bireylerin ÇÖZGER kapsamında çocuk ve ergen psikiyatristlerince değerlendirilen ve tanısı koyulan tanılar ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde gecikmiş dönüm noktası ($p<0.001$), alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik

($p<0.001$), konuşma bozukluğu (bütün tanılar dahil) ($p<0.001$) tanılarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tanı sahibi olan grubun, tanısı olmayanlara göre daha düşük yaş ortalamasına sahip olduğu görülmektedir. Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu ($p=0.023$) ve özgül öğrenme güçlüğü tanılarında ($p<0.001$) ise tanıya sahip bireylerin yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tanıya sahip olmayan bireylerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 4. Özel gereksinim düzeylerinin cinsiyetlere göre dağılımı

ÇÖZGER kapsamında alınan özel gereksinim düzeyleri	Cinsiyet			χ^2	p
	Kadın	Erkek	Toplam		
ÖGV*	106 (%40.6)	187 (%49.6)	293 (%45.9)	5.01	0.025
Hafif ÖGV	5 (%1.9)	5 (%1.3)	10 (%1.5)	0.34	0.748
Orta ÖGV	34 (%13.0)	33 (%8.7)	67 (%10.5)	2.99	0.083
İleri ÖGV	1 (%0.3)	1 (%0.2)	2 (%0.3)	0.93	0.793
Çok ileri ÖGV	14 (%5.3)	16 (%4.2)	30 (%4.7)	0.43	0.511
ÖKGV**	20 (%7.6)	39 (%10.3)	59 (%9.2)	1.32	0.250
Özel gereksinimi yok	82 (%31.4)	96 (%25.4)	178 (%27.8)	2.71	0.099

χ^2 testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

*ÖGV: özel gereksinimi vardır.

**ÖKGV: özel koşullu gereksinimi vardır.

Tablo 5. Tanı-yaş arasındaki ilişki

ÇÖZGER kapsamındaki tanılar ile yaşlar arasındaki ilişki	YAŞ (AY)		Z	p
	Tanıya Sahip Olan Grup	Tanıya Sahip Olmayan Grup		
	Ortanca değer (25-75 IQR)	Ortanca değer (25-75 IQR)		
Gecikmiş dönüm noktası	78 (39-125)	100 (61.5-135)	-3.79	$p<0.001$
Alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik	45 (36.5-62)	100 (61-136)	-7.81	$p<0.001$
Konuşma sesi bozukluğu	77 (67-101.5)	96.50 (50-135)	-0.49	0.619
Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu	113 (91-152)	93 (51-134)	-2.26	0.023
Konuşma Bozukluğu (Bütün tanılar dahil)	65 (43.5-96)	102 (56-137)	-5.39	$p<0.001$
Otizm Spektrum Bozukluğu	81.5 (55.25-135.75)	96 (51-134)	-0.55	0.956
Özgül Öğrenme Güçlüğü	115 (100-136)	86 (47-133)	-4.90	$p<0.001$

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Tartışma

1987 yılında Finlandiya'da doğan 60.254 çocuğun takibini içeren bir follow-up çalışmasında erkek çocuklarda kümülatif zihinsel engellilik insidansının %43 olduğu, sağlık sorunları nedeniyle sosyal yardım alma riskinin %28 oranında kızlardan fazla olduğu, erkek çocuklarda gelişim gecikmesi, özel eğitim programlarına katılım riskini iki ila üç kat kızlardan daha fazla olduğu saptanmıştır (22). Başka çalışmalar incelendiğinde, benzer şekilde erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmektedir (23–26). Literatürün genelinde çocukları ilgilendiren engellilik durumlarında erkeklerin daha fazla risk altında olduğu gösterilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, cinsiyet dağılımı bulgumuzun literatür ile uyumlu olarak değerlendirilebileceği düşünülebilir.

Literatürdeki çalışmalardan hastaların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde, bir çalışmada 6 yaşından önce ve 6 yaşından sonra olarak ayırım yapıldığı ve 6 yaşından büyük olanların daha fazla olduğu (24), başka bir çalışmada 9.10 yaş ortalamasının saptandığı (25), başka çalışmalarda da 8.63 (23) ve 8.74 (26) yaş ortalamalarının bulunduğu görülmektedir.

Ülkemizde daha önce yapılmış benzer çalışmalardan elde

edilen sonuçlar ile çalışmamızdan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında çalışmamızda elde ettiğimiz yaş ortalamasının nispeten daha düşük olduğu görülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yapılan ve 18.04.2023 tarihinde yayınlanan İstatistiklerle çocuk 2022 bültenine göre ülkemizde en yüksek çocuk nüfus oranına sahip ilimiz %44.9 ile Şanlıurfa'dır (27). Çalışmamızda Şanlıurfa ilinde hizmet veren 3.basamak bir hastanede gerçekleştirildiği için çocuk yaş ortalamasının nüfusun yoğunluğuna bağlı olarak nispeten daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde bir çalışmada ek hastalıkların görülme sıklığına göre sırası; hareket gelişim alanı, görme işlevi alanı, sinir sistemi alanı, işitme işlevi alanı (Kulak Burun Boğaz (KBB) açısından) olduğu (23); başka bir çalışmada, ilk üç sırada epilepsi, serebral palsi ve konjenital hastalıkların yer aldığı görülmektedir (25). Terzioğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde, ilk sırada serebral palsi, ikinci sırada epilepsi, üçüncü sırada genetik hastalıklar ve dördüncü sırada ise işitme kaybı olduğu saptanmıştır (24).

ÇÖZGER öncesi dönemde yapılan bir çalışmada, ek hastalık tanılarını ilk sırada nörolojik hastalıkların ikinci sırada ise KBB'yi ilgilendiren tanılar (işitme problemleri) olduğu (8), başka bir çalışmada da, ilk sırada fizik tedavi ve rehabilitasyon alanını ilgilendiren ek tanılar ilk sırada olduğu görülmektedir (28). Literatürde çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile çalışmamızdan elde edilen sonuçlar benzer olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaların kiminde tanı boyutunda veri sunulurken kiminde tanının ait olduğu vücut sistemi üzerinden veri sunulmaktadır. Ancak her iki durumda ortaklaştırıldığında engelli raporuna başvuran vakaların en sık sahip olduğu ek tanının çoğunlukla nörolojik hastalıklar olduğu görülmektedir. Bu sonuç, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları branşı ile diğer branşlar arasındaki koordinasyonun çocuk/gençlerin bütünsel iyilik hali açısından önemli olduğunu ayrıca vurgulamaktadır.

ÇÖZGER yönetmeliği yayımlandıktan sonra, ÇÖZGER'e başvuran çocuk-gençlerin değerlendirmesinin yapıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde vakaların %44.7 sinde gecikmiş dönüm noktası tanısı, %30.7'sinde özgül öğrenme güçlüğü tanısı, %21.6'sında dil gelişimsel bozukluğu tanısı ve %11.7'sinde otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısının olduğu saptanmıştır (23). Başka çalışmalarda da benzer şekilde en sık tanının gecikmiş dönüm noktası olduğu belirtilmektedir (24,25). Daha önce yapılmış ÇÖZGER öncesi ve ÇÖZGER sonrası çalışmalara bakıldığında ilk sırada yer alan tanının bilişsel alandaki problemler olduğu görülmektedir (8,23–26,29). Bir çalışmada da en sık tanının özgül öğrenme güçlüğü olduğu saptanmıştır (30). Çalışmamızda da literatürü destekler şekilde ilk sırada bilişsel alandaki problemler yer almıştır. Literatür bilgisi olarak en sık görülen zeka geriliği türü hafif düzeyde zeka geriliğidir (8,25,26,28–30). Çalışmamızda bilişsel gelişim alanında en sık ÖGV gerektiren düzeyde bilişsel gecikme/gerilik olduğu görülmektedir. 6 yaş altındaki çocuklarda bilişsel gelişimin değerlendirilmesinde sıklıkla sınır düzeyde bilişsel gecikme değerlendirmesi yapmakta ve genellikle ÖGV gereksinim düzeyi raporlanmaktadır (24). Çalışmamızın örneklemini oluşturan Şanlıurfa ilinin ülkemizin en yoğun çocuk nüfusuna sahip ili olması hem ÇÖZGER başvurularındaki yaş ortalamasının diğer çalışmalara göre nispeten düşük olmasını hem de küçük çocuk başvurularının daha fazla olmasına sekonder sınırdaki bilişsel gecikme tanısının daha fazla olmasına neden olmaktadır.

Ülkemizde yapılan iki çalışmada OSB'nin erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü (24,26) başka bir çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklerde OSB'nin daha fazla görüldüğü ortaya konulmuştur (25). Uluslararası çalışmalara bakıldığında; bir meta analiz çalışmasında OSB'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü (31), 204 ülkeyi kapsayan ve 29 yıllık verileri inceleyen bir çalışmada da benzer şekilde OSB'nin erkeklerde daha sık olduğunu saptandığı görülmektedir (32). Mevcut çalışmamızda elde ettiğimiz OSB'nin erkeklerde daha sık görülmesi sonucunun literatür ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda konuşma sesi bozukluğunun erkeklerde daha

fazla görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde ÇÖZGER kapsamında yapılmış önceki dönem çalışmalar incelendiğinde buna benzer bir sonuç bildiren çalışmaya rastlanılmamıştır. Genel literatür incelendiğinde ise, konuşma sesi bozukluğunun erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir (33,34). Yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyetin konuşma sesi bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (35). Ayrıca erkek cinsiyetin konuşma sesi bozukluğunda kötü prognostik bir faktör olduğu da gösterilmiştir (36). Mevcut çalışmamızda elde ettiğimiz konuşma sesi bozukluğunun erkeklerde daha sık görülmesi sonucunun literatür ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

2004 yılında Devlet İstatistik Enstitüsünün (4) ve 2010 yılında Türkiye İstatistik Kurumu'nun yaptığı çalışmalar sonucunda engelli nüfus içerisinde erkeklerin oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (5). Engellilik durumunun erkek cinsiyette fazla görülmesinin, çalışmamızdan elde ettiğimiz gerek ÇÖZGER başvurularında erkek cinsiyetin fazla olması gerekse de ek hastalık varlığında erkek cinsiyetin fazla olması sonuçlarıyla uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca, ÇÖZGER kapsamındaki ek hastalıklar içerisinde, gastrointestinal sistem ve karaciğer ile ilişki hastalıklarının ve renal sistem hastalıklarının kadınlarda istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuca ihtiyatla yaklaşılması gerekmektedir. Çünkü bu ek hastalıklara sahip çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı çok azdır. Daha geniş örneklemler ve bu konu üzerine daha özelleşmiş çalışmalar ile sonucumuz desteklenmelidir.

Literatür incelendiğinde bir çalışmada, ÖKGV'nin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü (24), başka çalışmalarda da özel gereksinim düzeyleri açısından cinsiyetler arası anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (23,26). Çalışmamızda elde ettiğimiz ÖGV'nin erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olması bulgusu daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuş bir bulgu değildir. Çalışmalar arasında farklı sonuçların oluşmasının temel faktörünün hasta popülasyonunun sahip olduğu özellikler olduğunu düşünmekteyiz. Bu özelliklerin iki başlık altında değerlendirilebilir. Bunlardan birincisi çalışmamızın ülkemizin en yüksek çocuk nüfus yoğunluğuna sahip ili Şanlıurfa'da örnekleme sahip olduğu için hastaların ÇÖZGER'e başvuru yaş ortalamalarının düşük olmasıdır. Daha önce de belirtildiği gibi ÇÖZGER kapsamında en sık tanı alanını bilişsel alan oluşturmaktadır. Hastaların ÇÖZGER'e başvuru yaş ortalamasının düşük olması özellikle bilişsel alanda ÖGV gereksiniminin fazla olmasına yol açabilmektedir. Hasta popülasyona bağlı olan ikinci özellik ise, ÇÖZGER'e başvuran olguların çoğunluğunun erkek olmasıdır. Bu iki özelliğin birlikteliği sonucunda erkeklerde ÖGV'nin daha fazla görüldüğünü düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, gecikmiş dönüm noktası tanısını koyulan çocukların ilk tanı koyulma yaşları ortalaması 5.62 ± 3.28 olarak bulunmuştur. Hafif düzeyde zeka gerilikleri %85 oranı ile zeka gerilikleri içerisinde en sık görülen tiptir ve çoğunlukla ilköğretim döneminin başlaması ile fark edilmektedir (37).

Çalışmamızda ÖGV oranı gerektirecek düzeyde mental kapasite tanısı, R62.0 tanı kodu kapsamında en sık koyulan tanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önce de belirttiğimiz gibi Şanlıurfa ilinin ülkemizin en yüksek çocuk yoğunluğuna sahip ili olması çalışmamız örnekleminde yer alan ÇÖZGER başvurusu yapan çocukların yaş ortalamasını aşağıya çekmektedir. 6 yaş altındaki çocuklarda bilişsel gelişimin değerlendirilmesinde sıklıkla sınır düzeyde bilişsel gecikme değerlendirilmesinde yapılması (24) da R62.0 kodu ile tanı alan çocukların bu alanda tanısı olmayan çocuklara göre daha yük yaş ortalamasına sahip olmasını açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel durumlarında bu sonuç üzerinde etkisi olabileceği göz ardı edilmemelidir. Çocukların normal dil gelişim basamakları incelediğinde ise; 9.aya kadar olan süreçte babıldamaya başlamamaları, 18.aya kadar olan süreçte basit yönergeleri anlamamaları, 2 yaşa kadar olan süreçte konuşmanın henüz başlamamış olması, 3 yaşa kadar süreçte cümle kurmanın henüz başlamamış olması ve 4-5 yaşa kadar geldiği dönemde ise basit bir öyküyü anlatamıyor oluşu çocuğun dil gelişimi için ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (38,39). Ülkemizde yapılan bir çalışmada alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik tanısı alan çocukların tanı koyulma yaşı ortalama 3.37 ± 1.90 yıl olarak ortaya koyulmuştur (26). Toplum içerisinde özellikle konuşmada gecikme olmasının OSB belirtilerinden birisi olduğu algısının yerleşmiş olması konuşma ile ilgili problemlerde aileleri erken dönemde tanısız değerlendirme ve tedavi arayışına itmektedir. Bu durumun sonucu olarak da konuşma ile ilgili tanılara sahip olan gruptaki çocukların yaş ortalaması daha düşük saptanmıştır. Özgül öğrenme güçlüğü ile ilgili DSM-5 tanı kriterleri incelendiğinde, kriterlerin C maddesinde “öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar ancak etkilenen okul becerileri ile ilgili gerekler, kişinin sınırlı yeterliliğini aşmadıkça tam olarak kendini göstermeyebilir” şeklinde belirtilmektedir (40). Özgül öğrenme güçlüğü ilkökul dönemlerinde tanısı koyulan bir durum olduğu ve kronik bir süreci içerdiği için tanıya sahip olanların olmayanlara göre daha yüksek yaş ortalamasına sahip olması sonucumuzun hastalığın tanılanma süreci ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu açısından duruma bakıldığında ise, tanının toplum neslinde çok önemsenmemesi, anaokulu/ilkökul döneminde problem yaratmadan önce pek üzerine düşülmemesi ve dil-konuşma rehabilitasyon süreçlerindeki gecikmeden kaynaklı olarak tanı sahip grubun daha yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu değerlendirilebilir (26).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Bunlardan birincisi, tek merkezi içeren retrospektif bir yapıya sahip olmasıdır. İkincisi ise yıllık periyod yerine 6 aylık bir süreci içermesidir. Ancak tüm bu kısıtlılıklarına rağmen iyi sayılabilecek düzeyde hasta verisi içermesinden kaynaklı ülkemiz verilerine katkıları olacağını düşünmekteyiz. Sonuç olarak, çocuk ve ergenler ile ilgili alanda çalışan tüm hekimlerin özel gereksinimi olduğunu düşündükleri bireyleri eğitim ve sosyal haklarından yararlanmalarını sağlamak

adına ailelerine gerekli rehberlik ve yönlendirmeleri yapmaları çocuk ve gençlerin yüksek yararına olacaktır. Ülkemizde bu alanda yapılan çalışmaların sayısının artması ile hem ülkemizin engellilik anlamındaki istatistiki verilerine katkı sunulabilmekte hem de farkındalık oluşturularak çocukların erken dönemde tanı alıp rehabilitasyon sürecine olabilecek erken zamanda başlamaları adına faydalı olacaktır. Gelecekte daha geniş örneklem boyutuna sahip ve çok merkezli çalışmalar planlanarak bu alandaki istatistiki veriler güçlendirilmelidir.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.04.2024 tarih ve 05 no'lu toplantı kararı (HRÜ/24.05.20) ile izin alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Ü.G., E.G.G., H.S., F.K.

Literatür Tarama: Ü.G., E.G.G.

Tasarım: Ü.G., E.G.G., H.S., F.K.

Veri toplama: Ü.G., H.S.

Analiz ve yorum: Ü.G., E.G.G.

Makale yazımı: Ü.G., E.G.G.

Eleştirel incelenmesi: Ü.G., E.G.G., H.S., F.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. World report on disability [Internet]. 2011. p. 9. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564182>
2. World Health Organization. Disability [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/disability-and-health>
3. Cieza A, Kamenov K, Sanchez MG, Chatterji S, Balasegaram M, Lincetto O, et al. Disability in children and adolescents must be integrated into the global health agenda. *BMJ*. 2021;372(372).
4. Türkiye Cumhuriyeti Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı. Türkiye Özürlüler Araştırması. Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası; 2004. 5–6 p.
5. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Özürlülerin Sorun ve Beklentileri Araştırması 2010. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 71. 2011.
6. Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı. Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni. Ocak 2022.
7. 30692 Sayılı Resmi Gazete. Çocuklar için özel gereksinim değerlendirmesi hakkında yönetmelik [Internet]. 2019. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm>
8. Şahin N, Altun H, Bilge K. Özürlü çocuk sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2014;15(1):48–53.
9. Yalaz, K; Anlar, B; Bayoğlu B. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türkiye Standardizasyonu. 2.Baskı. Ankara: Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği Yayınları; 2016. 11–26 p.
10. Topsakal GN. Kekemeliği olan okul öncesi çocuklarda Denver II Gelişimsel Tarama Testi, TIFALDI testi bulgularının ve ebeveyn tutumunun değerlendirilmesi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi; 2019.

11. Porteus SD. Recent maze test studies. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):38–43.
12. Öner N. Türkiye’de kullanılan psikolojik testler: Bir başvuru kaynağı. Boğaziçi Üniversitesi; 1997.
13. Toğrol B. RB cattell zeka testinin 2a ve 2b formları ile porteus labirenti zeka testinin 1300 Türk çocuğuna uygulanması. *Psikol Çalışmaları.* 1974;11:1–32.
14. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980;
15. Sucuoğlu N, Akkök F, Bahar G, Öktem F. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *3P Derg Psikoloji, Psikiyatr ve Psikofarmakol.* 1996;4.
16. Gassaloğlu Şİ, Baykara B, Avcıl S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatr Derg.* 2016;27(4):266–74.
17. Topbaş S, Güven S. Türkçe erken dil gelişimi testi kullanım kılavuzu. Ankara: Detay Yayıncılık; 2011.
18. Topbaş S. Sesletim Sesbilgisi Testi Kullanım Yönergesi. Ankara: Detay Yayıncılık; 2017.
19. Riley G. Stuttering Severity Instrument for Children and Adults. 3rd ed. Austin, TX: Pro-Ed Publishing; 1994.
20. Riley G. Stuttering Severity Instrument for Children and Adults (SSI-4). 4th ed. Austin, TX: Pro-Ed, Inc; 2009.
21. Mutlu Aİ, Tırnak ŞB, Gündüz B. 6 ve 16 yaş okul çocukları arasındaki SSI-4-TR/KEŞİDA-4 dördüncü baskısının Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Izmir Democr Univ Heal Sci J.* 2020;3(2):135–44.
22. Gissler M, Järvelin M, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr.* 1999;88(3):310–4.
23. Güller B, Yaylacı F. Çocuklar için özel gereksinim raporuna geçiş sonrası bir yıllık sağlık kurulu verilerinin değerlendirilmesi. *Klin Psikiyatr Derg.* 2021;24(2):207–16.
24. Terzioğlu MA, Büber A, Tanrıverdi Ç, Şenol H. Çocuklar için özel gereksinim raporu başvurusu olan olguların özel gereksinim düzeyleri. *Pamukkale Tıp Derg.* 15(1):77–85.
25. Kayhan M, Öztürk Y. Bir Üniversite Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporuna Başvuran Olguların Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri. *Osmangazi Tıp Derg.* 2020;42(2):240–8.
26. Gavcar EG. Bir Devlet Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (Çözger) Amacıyla Başvuran Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. In: Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar-7. 1.Baskı. Ankara: Bilgin Kültür Sanat Yayınları; 2023. p. 310–27.
27. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). İstatistiklerle Çocuk, 2022 [Internet]. 2023. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Çocuk-2022-49674>
28. Yektaş Ç, Kaplan SE. Bir Üniversite Hastanesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Birimi’ne başvuran hastaların sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesi. *Konuralp Med J.* 2017;9(3):228–32.
29. Başgül S, Saltık S. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Özürülü Çocuk Heyeti’nin 2010 yılı verileri. *Göztepe Tıp Derg.* 2012;27(2):45–9.
30. Yıldız D, Tarakçıoğlu MC. Çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER) almak için başvuran hastaların klinik özellikleri, eş tanılarının incelenmesi, yeni değişen ÇÖZGER yönetmeliğine göre aldıkları tanı ve özür oranlarının eski tanı ve özür oranları ile karşılaştırılması. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg.* 2020;12(2):144–50.
31. Qiu S, Lu Y, Li Y, Shi J, Cui H, Gu Y, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res [Internet].* 2020;284:112679. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178119311850>
32. Solmi M, Song M, Yon DK, Lee SW, Fombonne E, Kim MS, et al. Incidence, prevalence, and global burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019 across 204 countries. *Mol Psychiatry [Internet].* 2022;27(10):4172–80. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01630-7>
33. Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *J speech, Lang Hear Res.* 1999;42(6):1461–81.
34. Sadock BJ, Sadock VA RP. Kaplan & Sadock psikiyatri davranış bilimleri/klinik psikiyatri [Internet]. 11th ed. Bozkurt A., editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016. Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=AU8XuAEACAAJ>
35. Salvago P, Gorgone E, Giaimo S, Battaglia E, Dispenza F, Ferrara S, et al. Is there an association between age at first words and speech sound disorders among 4- to 5-year-old children? An epidemiological cross-sectional study based on parental reports. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019 Nov;126:109602.
36. Lewis BA, Freebairn L, Tag J, Ciesla AA, Iyengar SK, Stein CM, et al. Adolescent outcomes of children with early speech sound disorders with and without language impairment. *Am J speech-language Pathol.* 2015 May;24(2):150–63.
37. Taşdemir İrmak A. Entellektüel Yeti Yitimi (Zihinsel Engellilik). In: Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar-1. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 227–36.
38. Marrus N, Hall L. Intellectual disability and language disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin.* 2017;26(3):539–54.
39. Mutluer T. İletişim Bozuklukları. In: Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar-1. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 237–58.
40. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Psychiatric A, Association, editors. Washington DC; 2013.

Factors Affecting Treatment Outcomes for Tuberculosis Patients: A Retrospective Cohort Study

Tüberküloz Hastalarında Tedavi Sonuçlarını Etkileyen Faktörler: Retrospektif Bir Kohort Çalışması

Feyza Nur TOPCU YENERCAG¹ , Fatih AYDIN² 

¹ Public Health Specialist, Provincial Health Directorate, Ordu, TURKIYE

² Family Medicine Specialist, Provincial Health Directorate, Ordu, TURKIYE

Abstract

Background: Tuberculosis (TB) is one of the ten leading causes of death globally. The present study aims to examine the treatment outcomes in TB patients and to determine the factors associated with unsuccessful treatment outcomes.

Materials and Methods: This study was a retrospective registry-based cohort study conducted in Ordu province of Turkey between 2017-2021. Logistic regression analysis was used to explore the risk factors associated with unsuccessful outcomes.

Results: A total of 400 TB patients were included in the analysis. The observed overall treatment success rate (TSR) (cured or treatment completed) was 87.7% (351). 49 patients (12.3%) had unsuccessful treatment results (death, failure or loss to follow-up). Age>65 years (odds ratio [OR] =12.2, 95% confidence intervals [CI] =4.03-36.85), male gender (OR = 2.2, 95% CI = 1.05-4.45) and being foreign-born (OR = 9.2, 95% CI = 1.16-73.72) were identified as risk factors associated with unsuccessful outcomes in patients (p<0.05).

Conclusions: Age>65 years, male gender and foreign-born patients tend to have unsuccessful treatment outcomes. Careful monitoring of patients with any of these characteristics and taking special precautions for them may help to decrease unsuccessful treatment outcomes.

Key Words: Tuberculosis, Tuberculosis control, Risk factor, Treatment success rate

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Feyza Nur TOPCU YENERCAĞ
Public Health Specialist, Provincial Health Directorate, Ordu,
TURKIYE

E-mail: fntopcu@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 10.03.2024

Accepted / Kabul tarihi: 17.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1446494

Öz

Amaç: Tüberküloz dünya çapında önde gelen on ölüm nedeninden biridir. Bu çalışmanın amacı TB hastalarında tedavi sonuçlarını incelemek ve tedavi başarısızlığı ile ilişkili faktörleri belirlemektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, 2017-2021 yılları arasında Türkiye'nin Ordu ilinde gerçekleştirilen, retrospektif, kayıt tabanlı bir kohort çalışmasıdır. Başarısız sonuçlarla ilişkili risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Analize toplam 400 TB hastası dahil edildi. Gözlemlenen genel tedavi başarı oranı (TSR) (tedavi edilen veya tedavi tamamlanan) %87,7'dir (351). Hastaların 49'unda (%12,3) başarısız tedavi sonucu elde edildi (ölüm, başarısızlık veya takip kaybı). Yaş>65 olasılık oranı [OR] =12,2, %95 güven aralığı [CI] =4,03-36,85), erkek cinsiyet (OR = 2,2, %95 CI = 1,05-4,45) ve yabancı uyruklu olmak (OR = 9,2, %95 CI = 1,16-73,72) başarısız sonuçlarla ilişkili risk faktörleri olarak belirlendi (p<0,05).

Sonuç: Yaş>65, erkek cinsiyet ve yabancı uyruklu hastalar başarısız tedavi sonuçlarına sahip olma eğilimindedir. Bu özelliklerden herhangi birine sahip olan hastaların dikkatle izlenmesi ve özel önlemler alınması, başarısız tedavi sonuçlarının azaltılmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, Tüberküloz kontrol, Risk faktör, Tedavi başarı oranı

Introduction

Tuberculosis (TB) is one of the ten leading causes of death globally, as well as the leading cause of morbidity and mortality from an infectious agent. Although it mostly affects the lungs, it is a disease that can be nestled in many places such as the lymph nodes, bones, prostate and ovaries (1). In 2019, the worldwide incidence of the disease was reported as 130 cases per 100,000 people and 18.7 deaths per 100,000 people. Worldwide, 10 million new cases of tuberculosis are reported each year. According to the World Health Organization (WHO), 1.5 million TB-related deaths occur each year (2). In Turkey, the incidence of TB in 2018 was 14.1 per 100,000 people and 0.39 deaths per 100,000 people. According to 2018 data, the incidence of TB in Ordu is 17.5 per hundred thousand (3). On the other hand, drug-resistant TB stands before the world as a public health crisis. Estimates suggest that at least 6 million people will have drug-resistant TB infections over the next ten years (2,4). TB treatment has been applied in our country since 2006, with the "Directly Observed Treatment Strategy (DOTS)", under the knowledge and supervision of a healthcare professional (5). Hospital data conforming to the relevant ICD 10 (International Statistical Classification of Diseases) codes for the diagnosis of TB and data of patients with evidence of granulomatous inflammation suspected for TB in pathology laboratories are collected during regular visits to health facilities at regular intervals. With this active surveillance system, TB patient records have been collected throughout the country since 2015 and reported to WHO through the Turkish National Tuberculosis Surveillance Network (TNTSN) (6). The goal of the WHO's End TB strategy is to reduce the number of deaths due to active TB by 95% and the incidence of TB by 90% by 2035 compared to 2015 (7). Although TB incidence and TB mortality are the main indicators of TB burden, assessment of risk factors affecting TB treatment outcomes is important in monitoring the effectiveness of control programs. In various studies around the world evaluating risk factors for TB treatment failure, sociodemographic characteristics of TB patients, characteristics of TB disease, drug resistance and underlying comorbidities have been shown as important factors associated with treatment outcomes (8-11). The findings regarding the risk factors identified in the studies differ between countries and regions. There are few studies investigating the results of tuberculosis treatment in Turkey. This study was conducted in Ordu province between 2017-2021 to examine the treatment results in TB patients and to determine the factors associated with treatment failure.

Materials and Methods

Study Design and Population

This study was a retrospective registry-based cohort study in which all patients diagnosed with TB with full registry information in TB dispensaries in Ordu province between July 1, 2017 and December 31, 2021 were included.

Ordu province, located in the Central Black Sea region in the north of Turkey, has a population of 760872. The demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients were analyzed and the treatment results were determined. A total of 479 TB patients diagnosed based on laboratory or clinical criteria according to national TB management guidelines were included in the study. The exclusion criteria were determined as a change in the outcome diagnosis, transfer to another country during the follow-up period, and unknown outcome as the treatment was ongoing. For these reasons, 79 patients were excluded from the study. The study was conducted on data from 400 patients. Each patient was included in the analysis once in a 12 months period.

The independent variables of the study included age, gender, nationality, method of diagnosis, types of TB diagnosed, HIV positivity, presence of drug resistance, treatment classification (first-line, second-line).

Data Collection

The diagnosis of TB patients was made according to sputum culture which is main diagnostic test, smear microscopy (Acid Fast Bacilli "AFB"), rapid molecular tests (GeneXpert MTB/RIF) or clinical criteria including radiological findings (12). The diagnosis of MDR-TB patients was made according to GeneXpert results when resistance to RIF was observed. All TB cases underwent human immunodeficiency virus (HIV) testing with the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique as part of the routine evaluation of such patients. In our country, TB notification is mandatory when clinician-confirmed or suspected TB is diagnosed. Within the scope of the routine DOTS program, all tuberculosis patients are followed until the tuberculosis treatment is completed and their follow-up is terminated when the final treatment result is reported to WHO.

Treatment outcomes

Treatment outcomes were categorized into unsuccessful outcome (death, failure and loss to follow-up) and successful outcome (cured and completed treatment) according to the NTPC guideline (3).

Operational terms

It was created based on the standard definitions of the National TB Control Program (NTPC) guidelines adopted by WHO (13). Patients were classified as new and recurrent cases.

The TB site is categorized by the source of the sample submitted for culture and information from medical records: pulmoner TB (PTB) if TB is confined to the lungs, tracheo-bronchial tree, or larynx, extra-pulmoner TB (EPTB) if TB includes organs not included in PTB, and finally PTB+EPTB.

TB case reporting rate: It is the number of new cases per 100,000 population per year.

Relapse: Patients who have recovered or have completed treatment for TB and are subsequently diagnosed with a recurrent episode of TB.

Seasons: Summer (June-August), Autumn (September-November), Winter (December-February), Spring (March-May).

Smear-positive PTB: Patients with a positive direct smear microscopy result and/or a sputum sample result that is positive for acid-fast bacilli (AFB) with the Gene Xpert MTB/RIF test.

Smear-negative PTB: Two negative sputum smear microscopy results and one of the radiological signs and respiratory symptoms consistent with active TB are patients with >2 weeks cough, weight loss, fever, and hemoptysis.

EPTB: Patients in whom AFB can be demonstrated in samples taken from organs other than the lung parenchyma or who have histological and clinical findings compatible with TB are included in this group (3).

Treatment Options: Major treatment under NTCP; It is continued for 2 months with INH, RIF, ethambutol and pyrazinamide, followed by 4 months with INH and RIF. The drugs used in this regimen are called first-line drugs. In treatment centers for MDR-TB patients (four in Turkey, one in Ankara, two in Istanbul and one in Izmir) alternative treatments such as para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine, linezolid, ethionamide and amikacin are applied. This treatment is called minor therapy, and the drugs used in this regimen are called second-line drugs (13).

Cure: In a pulmonary TB patient with an initial bacteriological diagnosis, clinical and radiological recovery is accompanied by the demonstration of smear or culture negativity at least twice, one during the maintenance period of treatment and the other in the month of completion of treatment (3).

Treatment outcome: The treatment outcome of PTB patients was evaluated based on direct sputum smear microscopy results, and the treatment outcome of Smear-negative PTB and EPTB patients based on clinical evaluation at the end of treatment (3).

Loss to follow-up: Patients whose records indicate that they did not attend their clinical appointments 2 or more times (3).

Death: The WHO definition of 'death due to TB' was used in this study and was defined as TB patients who died from any cause during treatment against TB, regardless of the actual cause of death. TB-related death was confirmed by death certificate or medical records of responsible physician (3).

Statistical Analysis

Variables included demographic and clinical features of TB patients, analyzed using SPSS 21.0 software package. Continuous variables are expressed as means and standard deviations or medians and quartiles. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used to compare qualitative data. The type of statistical method for comparing quantitative data was determined according to the number of groups and parametric or non-parametric type of data. To explore the risk factors associated with unsuccessful outcomes, binary logistic regression models were fitted with having unsuccessful treatment outcomes versus those having successful treatment outcomes as the outcome variables. Multivariable logistic regression was used for the final analysis, and adjusted all odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated by four variables known to affect the outcome based on the univariate analysis: age, gender and nationality.

Results

Main characteristics of the patients in the study

The flow chart showing the TB diagnosis types of the patients is given in Figure 1. The results of TB treatment among the cases diagnosed with TB are presented in Table 1. Of all patients diagnosed with TB, 140 (35.0%) recovered, and 211 (52.7%) of them completed their treatment. The observed overall treatment success rate (TSR) (cured or treatment completed) was 87.7% (351). Death occurred in 34 (8.5%), treatment failure in 1 (0.3%) patient, and loss to follow-up in 14 (3.5%) patients. In total, 49 patients (12.3%) had unsuccessful treatment results.

Sociodemographic data and clinical characteristics of the patients in the study are presented in Table 2. The average age of the patients (\pm standard deviation, range) was (49.08 \pm 19.28, 1-92) years. The age group with the highest number of cases is 51-65 years old. 274 (68.5%) of the patients were male. Overall, the E:K ratio was 2.2:1. Among the diagnosed TB patients, there were 263 (65.8%) PTB cases and 115 (28.7%) EPTB cases, 22 (5.5%) PTB+EPTB cases. Recurrence was recorded in 46 (17.5%) of PTB patients, 6 (5.2%) of EPTB patients and 4 (18.2%) of PTB+EPTB patients. TB lymphadenitis and pleural TB were the predominant types of EPTB during the study period. 5 (%1.2) of registered TB patients were diagnosed as HIV positive.

When the TB diagnosis was examined, 178 (44.5%) cases were diagnosed on smear positivity, 125 (31.3%) cases were diagnosed on pathological basis, 122 (30.5%) cases on clinical or radiological basis and 101 (25.2%) cases on culture positivity. Of the 115 EPTB patients, 71 (61.7%) cases were diagnosed on pathological basis, 41 (35.6%) cases were diagnosed on clinical or radiological basis, 9 (7.8%) cases on culture positivity and 8 (6.9%) cases on smear positivity. The highest incidence occurred during the winter season.

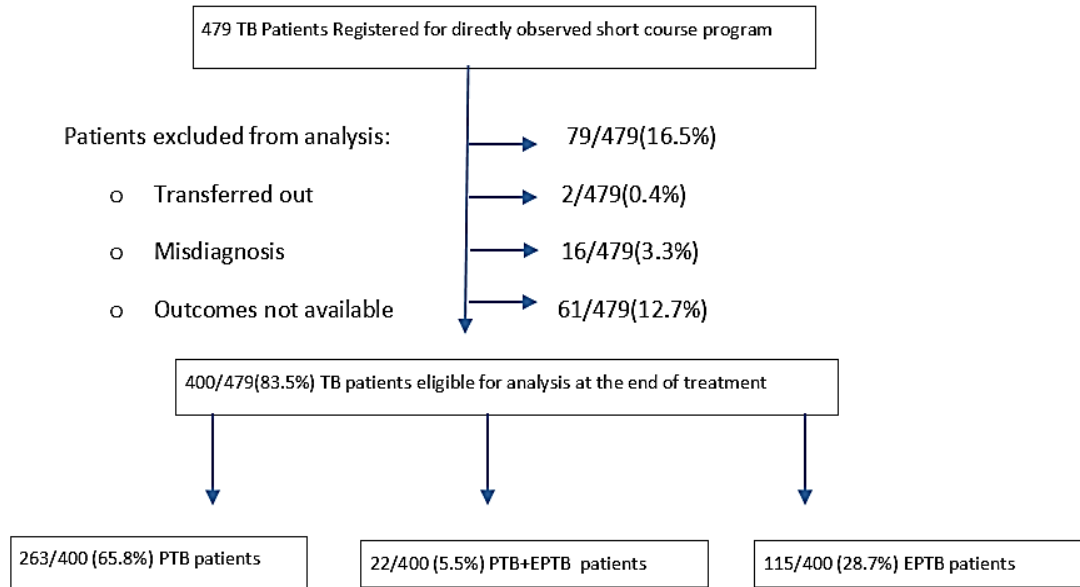


Figure 1. Flowchart showing the type of tuberculosis diagnosed. PTB: Pulmonary tuberculosis, EPTB: Extra pulmonary tuberculosis

Table 1. Tuberculosis treatment outcomes and treatment success rate at the end of tuberculosis treatment in Ordu, Turkey.

Treatment Outcomes		n(%)
Successful	Cured	140 (35.0)
	Completed	211 (52.7)
	Total	351 (87.7)
Unsuccessful	Died	34 (8.5)
	Failure	1 (0.3)
	Loss to follow-up	14 (3.5)
	Total	49 (12.3)

TB, tuberculosis

Table 2, also shows the factors associated with unsuccessful treatment outcomes. The mean age of the patients whose treatment was unsuccessful was 62.94±19.86 years. As age increases, the rate of unsuccessful treatment rate is higher. PTB was the most common (65.8%) disease type, and there was no significant difference between unsuccessful and successful treatment. Unsuccessful treatment rate (12.3%) was lower in smear-positive TB patients. For both all patients and only EPTB patients, no significant difference was found between smear-positive and smear-negative with respect to treatment failure.

There was no significant difference in the rate of TB treatment failure between the different seasons. In univariate analysis, the risk of treatment failure was increased in older

patients, those with a history of previous TB treatment, male patients and patients born outside of Turkey ($p < 0.05$ for all). In multivariate analysis, male gender was associated with 2.2-fold higher odds ratio. In comparison of TB treatment failure among age groups, <35 years old group was accepted as the reference group. The probability of TB treatment failure was 1.5 and 1.2-fold higher for patients aged 35-50 and 51-65 years, and 12.2-fold higher for patients >65 years, respectively, compared to the reference age group. Unsuccessful treatment outcome was 9.2-fold higher in foreign-born TB cases. There was no significant difference in treatment outcome between TB patients without HIV infection and HIV co-infected TB patients. Smear-negative TB did not increase the risk of treatment failure compared to smear-positive patients.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of 400 patients diagnosed with TB between 1 July 2017 and 31 December 2021, Ordu, Turkey.

Variable	Treatment Success			p	OR(95%CI)
	No n(%)	Yes n(%)	Total		
Age (years) (mean ±SD)	62.94±19.86	47.14±18.41	49.08±19.28	p<0.001 ^b	
Sex					
Male	42(15.3)	232(84.7)	274(68.5)	p=0.037 ^a	2.16(1.05-4.45)
Female	10(7.9)	116(92.1)	126(31.5)		
Age group (years)					
<35	4(4.0)	96(96.0)	100(25.0)	p<0.001 ^a	-1.0-
35-50	9(9.4)	87(90.6)	96(23.5)		
51-65	7(5.7)	115(94.3)	122(30.5)		
>65	29(35.4)	53(64.6)	82(20.5)		
Types of TB diagnosed					
PTB	35(13.3)	228(86.7)	263(65.8)	p=0.310 ^a	
EPTB	10(8.7)	105(91.3)	115(28.7)		
PTB+EPTB	4(18.2)	18(81.8)	22(5.5)		
Previous treatment					
None	38(10.9)	310(89.1)	348(87.0)	p=0.007 ^a	-1.0-
Any	11(21.2)	41(78.8)	52(13.0)		
Relapsed	7(16.7)	35(83.3)	42(10.5)		
Interrupted	3(33.3)	6(66.7)	9(2.3)		
Treatment failure	1(100.0)	0(0.0)	1(0.3)		
Country of origin					
Turkish	47(11.9)	349(88.1)	396(99.0)	p=0.029 ^a	-1.0-
Others (like Syria, Iraq, Iranian)	2(50.0)	2(50.0)	4(1.0)		
Smear acid-fast bacilli					
Negative	14(14.9)	80(85.1)	94(34.6)	p=0.558 ^a	
Positive	22(12.4)	156(87.6)	178(65.4)		
Clinical presentations of EPTB					
Lymph node	2(4.1)	47(95.9)	49(35.8)	p=0.260 ^a	
Pleural	5(14.3)	30(85.7)	35(25.5)		
Osteo-articular	3(27.3)	8(72.7)	11(8.0)		
Central nervous system	0(0.0)	4(100.0)	4(2.9)		
Genito-urinary	2(18.2)	9(81.8)	11(8.0)		
Pericarditis	0(0.0)	2(100.0)	2(1.5)		
Others	2(8.0)	23(92.0)	25(18.2)		
AFB culture test results					
Negative	9(17.0)	44(83.0)	53(21.1)	p=0.249 ^a	
Positive	22(11.1)	176(88.9)	198(78.9)		
Drug resistance					
No	45(12.6)	312(87.4)	357(89.3)	p=0.533 ^a	
Yes	4(9.3)	39(90.7)	43(10.8)		
Initial treatment regimen					
First-line	42(11.2)	333(88.8)	375(94.5)	p=0.320 ^a	
First-line + Second-line	4(18.2)	18(81.8)	22(5.5)		
HIV status					
Negative	25(8.0)	286(92.0)	311(77.8)	p=0.060 ^a	
Positive	2(40.0)	3(60.0)	5(1.2)		
Unknown	22(26.2)	62(73.8)	84(21.0)		
Season					
Summer	9(10.7)	75(89.3)	84(21.0)	p=0.903 ^a	
Autumn	11(11.1)	88(88.9)	99(24.8)		
Winter	15(13.6)	95(86.4)	110(27.5)		
Spring	14(13.1)	93(86.9)	107(26.8)		

^aChi-square test; ^bMann-Whitney U test; CI: confidence interval; Odds ratios based on logistic regression model adjusted for age category (<35/35–50/51–65/>65 years) and history of previous treatment (none/any). TB, tuberculosis; PTB, pulmoner TB; EPTB, extra pulmoner TB; SD, standart deviation; AFB, acid-fast bacilli

Discussion

This study was conducted with the data of 479 TB patients registered in Ordu province between July 1, 2017 and December 31, 2021 to collect data about unsuccessful treatment outcomes and associated risk factors in tuberculosis patients in the Central Black Sea region of Turkey. In our study, the annual TB case reporting rate was 14.0 per 100,000 people. In another study conducted in Turkey, the annual incidence was reported as 17.0 (14). The target set by WHO for 2020 within the scope of TB end strategy is a 20% decrease compared to 2015. In our study, the incidence in 2020 and 2021 was found to be 10.9 and 9.6, respectively. These rates are lower than the TB End Strategy targets (7). As of 2020, the WHO declared a pandemic and the reduction in TB transmission due to the Covid-19 measures implemented in our country may have been effective.

This study reports 87.7% successful treatment outcome in TB patients. Overall TB treatment success was found to be 91% in a study of 1010 patients in Turkey (14). In another study reported from Turkey, this rate was found to be 87% in PTB patients (5). Treatment success was found to be 83% in Uzbekistan, 84% in Iran, and 86% in Pakistan (15-17). In other countries with limited resources, such as Turkey, the target of 90% treatment success before 2026, which was determined by the WHO within the scope of the TB End Strategy, has not yet been reached appears to be unreachable (7). In our country, in addition to equal and free access to health services, the DOT strategy is successfully implemented in TB patients. Despite this, a significant proportion of patients fail their TB treatment.

Past history of TB, older age, male gender, drug resistance, comorbidity, HIV co-infection are the risk factors most commonly associated with treatment failure in previous studies (5,15-18). In this study, the effects of age, gender and nationality on treatment outcomes were consistent with outcomes in other populations.

In our cohort, the mean E:K ratio was 2.2:1. It is known that TB disease is mostly seen in men in Turkey and in the world (13). In addition to the biological differences between the sexes, it can be thought that social factors such as active participation in social life in men, high smoking rates and cultural differences may lead to this result. In our study, male gender causes an increase in the risk of treatment failure. This finding is in line with the results of studies reporting that male gender is associated with failing treatment outcomes worldwide (19,20).

The most commonly affected age groups in this study were 35-50 and 51-65 years, respectively, which is consistent with the findings of most countries (20,21). It is known that TB disease is common in people who work and participate in active social life, especially in developing countries, so this is an expected finding. In our study, old age was found to be a risk factor for unsuccessful treatment outcome. Patients aged 65 and over are approximately 12.2 times more likely to have treatment failure. In a study conducted in Kocaeli

province of Turkey, the probability of unsuccessful treatment outcomes was found 5 times more in patients aged 65 and over (5). Other studies conducted in our country have also shown the relationship between old age and unsuccessful treatment (18,22). This may be associated with increasing age-related comorbidity and decreased immune response (23). In addition, atypicality of symptoms and difficulty in diagnosis may occur with age. Decreased treatment adherence and difficulty in accessing healthcare are other factors that cause unsuccessful treatment outcomes in the elderly. These findings emphasize the importance of close monitoring of elderly patients to increase the success of treatment.

In this study, the rate of EPTB was found to be 34.2%. Similar rates were found in studies in the literature (24,25). It was found that the most common prevalence is lymph node in EPTB patients in this study. In the literature, the most common involvement was found to be in the lymph node (26). In some studies, pleural involvement is dominant (27). In this study, PTB was not found to be a risk factor for unsuccessful treatment outcome. However, in some studies, symptoms such as dyspnea and respiratory comorbidities in patients with PTB increase the possibility of hospitalization and intensive care unit admission. As a result, the likelihood of unsuccessful treatment outcome increases (28).

The prevalence of smear-positive TB cases in our study stayed unchanged during the years. On average, about half of the cases were diagnosed with smear-positive TB. It is consistent with smear-positive TB distributions found in other studies (21). In the literature, patients with smear-positive PTB are less likely to result in unsuccessful treatment than other types of TB (24). Some patients have basic clinical and radiological indicators and the clinician may want to make a diagnosis quickly without waiting for smear microscopy with relatively low sensitivity (1). Due to the ease of diagnosis, early diagnosis and treatment may explain the higher rate of unsuccessful treatment outcomes in smear-negative TB cases. In this study, no significant difference was found between smear-positive patients and smear-negative patients with respect to treatment failure.

The season with the highest TB incidence was determined as winter in this study. In some studies, it is stated that the incidence of TB increases in the summer months (29). In a study conducted in Spain, it was reported that the disease peaks in the winter months (30). We evaluate that the susceptibility may increase due to low vitamin D levels and frequent respiratory tract infections in winter.

In this study, patients born outside of Turkey were more likely to fail treatment than those born in Turkey. Studies conducted in other countries have also reported that the risk of treatment failure is higher among those born in foreign countries (31). Inequalities in access to health services and differences in treatment compliance due to socioeconomic and cultural reasons might have caused this increase. There are many studies in Turkey showing that the success of treatment decreases in previously treated cases

(5,14,18). Prior suboptimal therapy may result in increased treatment failure associated with the frequency of drug resistance. Babalik et al. showed that the risk of treatment failure is increased in case of resistance to any of the TB drugs. There are many studies in the literature with similar results (17,22). However, the presence of drug resistance was not found to be a risk factor for unsuccessful treatment outcome in our study. In addition, there was no significant difference between newly diagnosed patients and relapsed cases in terms of unsuccessful treatment outcomes. In the literature, HIV coinfection and comorbidity in TB patients are factors that contribute to unsuccessful treatment outcomes (5,14,32). In our study, the presence of additional disease was not found in the records except HIV positivity. When HIV positivity was evaluated in terms of treatment success, no difference was found compared to HIV negative patients.

Strengths of the study

One of the strengths of this study is that it was conducted with data collected from a large number of TB patients in one of Turkey's metropolitan cities. It is significant that the factors associated with 87.7% treatment success and treatment failure were identified.

Limitations of the study

The most effective limitation of our study is the retrospective study design. There may be a very small number of TB patients undetected by the national health system, which may have led to an underestimation of incidence than it actually is. It is also the patients who are expected to increase the rate of treatment failure, given that undetected people may be marginal groups such as the homeless. In addition, the registration of the completion of the treatment was accepted as a successful treatment result, but in reality, these individuals may have experienced treatment failure. For these reasons, the treatment success rate may have been overestimated than it actually was, which is one of the limitations of the study. Another limitation is that since the study was based on secondary data, comorbidities such as diabetes mellitus, socio-economic status, education level, nutritional status, smoking and alcohol use were not available in the records.

Conclusion

The overall treatment success rate was lower than that of targeted $\geq 90\%$ End TB Strategy success rate and still need to be improved. The unsuccessful treatment outcome was documented more in advanced age, male gender and patients born outside of Turkey. For this reason, additional medical and social support including housing and cost of living should be provided for these patients. Additionally research investigating other possible risk factors such as smoking, alcohol, education level, nutritional level, comorbidities and drug side effects are needed.

Ethical Approval: The study was approved by the Ordu University Clinical Research ethics committee with number: 2022/151; date:17/06/2022.

Author Contributions:

Concept: F.N.T.Y.

Literature Review: F.A., F.N.T.Y.

Design : F.N.T.Y.

Data acquisition: F.A.

Analysis and interpretation: F.A.

Writing manuscript: F.N.T.Y., F.A.

Critical revision of manuscript: F.N.T.Y., F.A.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: An overview in year 3 of the end TB era. *Lancet Respir Med* 2018;6:299-314.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131> (updated on 22 April 2022).
3. Republic of Turkey Ministry of Health. The Guideline of Tuberculosis Diagnosis and Treatment 2019. Ankara Turkey. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberku-loz_db/dosya/istatistikler/Yeni/4-Ilere_Gore_Olgu_Hzlar_ve_TB_Insidans_2018.pdf (updated on 28 April 2022).
4. Reid MJA, Arinaminpathy N, Bloom A, Bloom BR, Boehme C, Chaisson R et al. Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *Lancet* 2019; 393(10178):1331–84.
5. Sengul A, Akturk UA, Aydemir Y, Kaya N, Kocak ND, Tasolar FT. Factors affecting successful treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a single-center experience in Turkey, 2005-2011. *J Infect Developing Countries*. 2015;9(8):821–828.
6. Republic of Turkey Ministry of Health. Tuberculosis active surveillance criteria. <http://tuberkuoz.saglik.gov.tr> (updated on 14 May 2022).
7. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: WHO; 2015. https://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/. (updated on 24 April 2022).
8. Massavirov, S, Akopyan, K, Abdugapparov, F, Ciobanu A, Hovhanessyan A, Khodjaeva M et al. Risk Factors for Unfavorable Treatment Outcomes among the Human Immunodeficiency Virus Associated Tuberculosis Population in Tashkent City, Uzbekistan: 2013–2017. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 4623.
9. Min J, Kim JS, Kim HW, Shin AY, Koo HK, Lee SS et al. Clinical profiles of early and tuberculosis-related mortality in South Korea between 2015 and 2017: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 22;19(1):735.
10. Gebrezgabiher G, Romha G, Ejeta E, Asebe G, Zemene E, Ameni G. Treatment outcome of tuberculosis patients under directly observed treatment short course and factors affecting outcome in Southern Ethiopia: A five-year retrospective study. *PLoS One* 2016;11:e0150560.
11. Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyska E, Koleva A. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria,

- 2009-2010. *Int J Mycobacteriol* 2015;4:131-7.
12. Republic of Turkey Ministry of Health. National Tuberculosis Control Program. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Ulusal_Tuberku-loz_Kontrol_Programi_-17_mart_2022/Ulusal_Tuberku-loz_Kontrol_Programi.pdf (updated on 17 May 2022).
 13. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization; 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199> (updated on 5 May 2022).
 14. Babalik A, Kilicaslan Z, Kiziltas S, Gencer S, Ongen G. A retrospective case-control study, factors affecting treatment outcomes for pulmonary tuberculosis in Istanbul, Turkey. *Balkan Med J* 30: 204-210.
 15. Gadoev J, Asadov D, Tillashaykhov M, Tayler-Smith K, Isaakidis P, Dadu A et al. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in new and previously treated TB patients in Uzbekistan: a five year countrywide study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128907>.
 16. Khazaei S, Hassanzadeh J, Rezaeian S, Ghaderi E, Khazaei S, Hafshejani AM. Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Hamadan, Iran: a registry-based cross-sectional study. *Egyptian J Chest Dis Tuberc*. 2016;65:825–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.05.007>.
 17. Ahmad T, Jadoon MA, Khan M, Haroon, Khan MM, Hussain A et al. Treatment outcomes of patients with tuberculosis in war affected region of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 1;20(1):463.
 18. Talay F, Kumbetli S, Altin S. Factors associated with treatment success for tuberculosis patients: a single center's experience in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 61: 25-30.
 19. Balasubramanian R, Garg R, Santha T, Gopi PG, Subramani R, Chandrasekaran V et al. Gender disparities in tuberculosis: report from a rural DOTS programme in south India. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 8, 323–332.
 20. Falzon D, Le Strat Y, Belghiti F, Infuso A. Exploring the determinants of treatment success for tuberculosis cases in Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* 9: 1224-1229.
 21. Macedo LR, Maciel ELN, Struchiner CJ. Vulnerable populations and tuberculosis treatment outcomes in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2021 Oct;26(10):4749-4759.
 22. Babalik A, Kilicaslan Z, Caner SS, Gungor G, Ortakoylu MG, Gencer S et al. A registry-based cohort study of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in Istanbul, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 66: 115-120.
 23. Rajagopalan S. Tuberculosis in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(3):479–491.
 24. Abebe G, Bonsa Z, Kebede W. Treatment outcomes and associated factors in tuberculosis patients at Jimma University Medical Center: A 5-year retrospective study. *Int J Mycobacteriol*. 2019 Jan-Mar;8(1):35-41.
 25. Oruç MA, Ozdemir S, Oztomurcuk D. Characteristics of tuberculosis-related deaths and risk factors: a retrospective cohort study in Samsun province of Turkey. *Postgrad Med*. 2022 Mar;134(2):217-223.
 26. Jappar SB, Low SY. Tuberculosis trends over a five year period at a tertiary care university-affiliated hospital in Singapore. *Singapore Med J* 2015; 56(9): 502–505.
 27. Tahseen S, Khanzada FM, Baloch AQ, Abbas Q, Bhutto MM, Alizai AW et al. Extrapulmonary tuberculosis in Pakistan- A nation-wide multicenter retrospective study. *PLoS One*. 2020 Apr 28;15(4):e0232134.
 28. Filiz KA, Levent D, Emel E, Pelin U, Turkey A, Aybüke K. Characteristics of Active Tuberculosis Patients Requiring Intensive Care Monitoring and Factors Affecting Mortality. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79 (3):158–164.
 29. Koh GC, Hawthorne G, Turner AM, Kunst H, Dedicat M. Tuberculosis incidence correlates with sunshine: an ecological 28-year time series study. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e57752.
 30. Luquero FJ, Sanchez-Padilla E, Simon-Soria F, Eiros JM, Golub JE. Trend and seasonality of tuberculosis in Spain, 1996-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(2): 221–224.
 31. Cayla JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir. Res.*, 10, 121.
 32. Mi F, Tan S, Liang L, Harries AD, Hinderaker SG, Lin Y et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Trop Med Int Health* 18: 1379-1385.

Çocuklarda Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlara (GSBL) Bağlı Üst Üriner Sistem Enfeksiyonunun Erken Tanısında CRP/Albümin Oranının (CAO) Kullanılması ve Üreyen Üropatojenler ile Antibiyotik Dirençleri

Use of CRP/Albumin Ratio (CAR) in the Early Diagnosis of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Related Upper Urinary Tract Infection in Children and Antibiotic Resistance of Isolated Uropathogens

Aylin GENÇLER¹ , Salim YAKUT² , Fadile YILDIZ ZEYREK² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) sık görülen enfeksiyonlar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Komplikasyonların gelişimini önlemek için tedaviye erken başlamak oldukça önemlidir. Son yıllarda gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin artmasından dolayı çocuklarda bu etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. C-reaktif protein (CRP) ile albümin oranı (CAO), son yıllarda enfeksiyonun belirlenmesinde kullanılan önemli göstergelerden biridir. Çalışmamızın amacı CAO kullanarak GSBL pozitif üst ÜSE'nin (Ü-ÜSE) erken dönemde tahmin edilmesini araştırmak ve üreyen üropatojenler ile antibiyotik dirençlerini belirlemektir.

Materyal ve metod: Bu çalışma, Ü-ÜSE tanısı konarak ayakta veya hastaneye yatırılarak tedavi edilen 194 çocuğun hasta dosyalarının incelenmesiyle gerçekleştirildi. Hastalar, idrar kültürü sonuçlarına göre GSBL pozitif Ü-ÜSE ve GSBL negatif Ü-ÜSE olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ü-ÜSE tanısı konulduktan sonraki ilk 6 saat içinde ve antibiyotik tedavisi başlanılmadan önce alınan laboratuvar tetkikleri ve hastaların demografik verileri hastane kayıtlarından alınarak her iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 98 (%50,5)'i kız, 96 (%49,4)'sı erkek idi. Yaş ortalaması 12 (4,92-36) ay olarak tespit edildi. İzole edilen etkenlerin 126 (%64,9)'sı GSBL negatif iken 68 (%35,1)'i GSBL pozitif idi. CRP ve CAO, GSBL pozitif Ü-ÜSE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Laboratuvar parametrelerinin GSBL pozitif Ü-ÜSE'ni öngörmesi için ROC analizi yapıldı. CRP parametresi için 2,270 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitifliğini %54,41 duyarlılık ve %61,11 özgüllük ile [$p<0,001$; AUC: 0,660 (0,584-0,737)]; CAO parametresi için 0,698 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'ni %58,82 duyarlılık ve %59,52 özgüllük ile [$p=0,001$; AUC:0,650 (0,573-0,727)] öngördüğü belirlenmiştir.

Tüm hastalarda *E.coli* (%39,2) en sık üreyen mikroorganizma iken, *K.pneumoniae* (%28,9), *Enterococcus spp* (%14,4), *Proteus mirabilis* (% 9,3) diğer sık saptanan mikroorganizmalar oldu. GSBL pozitif Ü-ÜSE hastalarının idrar kültüründe üreyen en sık mikroorganizmalar ise sırasıyla *E.coli* ve *K.pneumoniae* idi. Ampisilin direnci GSBL pozitif *E.coli*'de %89,3 idi. Sefalosporin grubu ajanlardan en yüksek oranda seftriaksona karşı direnç (%89,7) saptandı. Amikasin direnci GSBL pozitif *E.coli*'de 7,7 oranında gözlenirken, GSBL pozitif Ü-ÜSE *K.pneumoniae*'da direnç gözlenmedi. *K.pneumoniae*'da meropenem direnci %5,6, ertapenem direnci %6,7 oranında görülmektedir. *E.coli*'de meropenem direnci %13,6, ertapenem direnci ise %9,1 oranında görüldü.

Sonuç: CAO, Ü-ÜSE'da GSBL pozitif Ü-ÜSE ile bağımsız bir ilişkiye sahiptir. Çalışmamızda, CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi tahmin etmek için yararlı olabileceği gösterildi. Sefalosporinlere yüksek oranda direnç görülürken CAO belirlenmiş yüksek olan Ü-ÜSE'li hastaların ayakta yatarak ampirik tedavisinde karbapenem, amikasin, nitrofurantoin ve fosfomisin kullanılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: GSBL, Üriner Sistem Enfeksiyonu, Çocuk, Antimikrobiyal Direnç, C-Reaktif Protein Albümin Oranı (CAO)

Abstract

Background: Urinary tract infections (UTIs) are the second most common infections among children. Early initiation of treatment is crucial to prevent complications. In recent years, the increasing production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in gram-negative bacteria has made it challenging to treat infections caused by these pathogens in children. The C-reactive protein to albumin ratio (CAR) has emerged as an important marker for inflammation in recent years. The aim of our study is to investigate the predictive value of CAR in the early identification of ESBL-positive upper urinary tract infections (UUTI) in children and to determine the antibiotic resistance profiles of isolated uropathogens.

Materials and Methods: This study was conducted by reviewing the medical records of 194 children diagnosed with UUTI and treated either as outpatients or inpatients. Based on urine culture results, patients were divided into two groups: ESBL-positive UUTI and ESBL-negative UUTI. Laboratory tests obtained within the first 6 hours after UUTI diagnosis, before the initiation of antibiotic therapy, as well as demographic data, were retrieved from hospital records and compared between the two groups. The microorganisms isolated in urine cultures and their antimicrobial susceptibility results were recorded.

Results: Of the patients, 98 (50,5%) were female and 96 (49,4%) were male, with a median age of 12 (4,92-36) months. Among the isolated pathogens, 126 (64,9%) were ESBL-negative, while 68 (35,1%) were ESBL-positive. CRP and CAR levels were significantly higher in the ESBL-positive UUTI group ($p<0.001$). A ROC analysis was performed to assess the ability of laboratory parameters to predict ESBL-positive UUTI. For CRP, values of 2,270 and above predicted ESBL positivity with 54,41% sensitivity and 61,11% specificity [$p<0.001$; AUC: 0.660 (0,584-0,737)]. For CAR, values of 0,698 and above predicted ESBL-positive UUTI with 58,82% sensitivity and 59,52% specificity [$p=0.001$; AUC: 0.650 (0,573-0,727)].

Escherichia coli (39,2%) was the most frequently isolated microorganism in all patients, followed by *Klebsiella pneumoniae* (28,9%), *Enterococcus spp.* (14,4%), and *Proteus mirabilis* (9,3%). Among ESBL-positive UUTI patients, the most commonly isolated microorganisms were *E. coli* and *K. pneumoniae*. Ampicillin resistance in ESBL-positive *E. coli* was 89,3%, and the highest resistance among cephalosporins was observed against ceftriaxone (89,7%). Amikacin resistance in ESBL-positive *E. coli* was 7,7%, while no resistance was observed in ESBL-positive UUTI *K. pneumoniae*. Meropenem resistance was found in 5,6% and ertapenem resistance in 6,7% of *K. pneumoniae* isolates, while in *E. coli*, meropenem resistance was 13,6% and ertapenem resistance was 9,1%.

Conclusions: CAR is independently associated with ESBL-positive UUTI. Our study demonstrated that CAR may be useful in predicting ESBL-positive UUTI. Given the high resistance observed to cephalosporins, it is recommended that patients with significantly elevated CAR levels receive empirical treatment with carbapenems, amikacin, nitrofurantoin, or fosfomycin, whether treated as outpatients or inpatients.

Key Words: ESBL, Urinary Tract Infection, Child, Antimicrobial Resistance, C-reactive protein Albumin Ratio (CAR)

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Aylin GENÇLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: aylinsam@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 07.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 26.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1512157

Çalışma, 37. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanım Kongresi 26-30 Ekim 2022 Antalya'da sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Giriş

Çocuklarda, üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) ikinci sıklıkta görülen enfeksiyonlardır (1). Enfeksiyon tutulan anatomik bölgeye göre, akut piyelonefrit (APN) veya üst ÜSE (Ü-ÜSE) ve alt ÜSE (A-ÜSE), özellikle sistit, olarak sınıflandırılmaktadır (2). Hastada ateş ve pozitif idrar kültürü olması, böbrek parankim enfeksiyonunu veya Ü-ÜSE düşündürür. Ü-ÜSE diğer belirtileri arasında karın ağrısı ve kostovertebral açı ağrısı ve hassasiyeti bulunur. Bu belirtiler genellikle daha büyük çocuklarda ve ergenlerde görülür. Daha küçük çocuklarda ve bebeklerde ateşe ek olarak, aşırı ağlama, huzursuzluk, kusma, beslenme problemleri ve letarji gibi diğer nonspesifik belirtiler sıkça bulunur (3). A-ÜSE semptom ve bulguları arasında suprapubik ağrı, dizüri, idrar sıklığı, sıkışma, bulanık idrar, kötü kokulu idrar ve suprapubik hassasiyet bulunur (4). Yine de bu ayrımın daha kesin yapılabilmesi için bazı testlerin yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur (5). Hem böbrek skar görüntülemesi hem de akut Ü-ÜSE tanısında altın standart olarak kabul edilen test, 99mTc-Dimercaptosüksinik Asit (DMSA) sintigrafisidir (6).

Özellikle Ü-ÜSE, böbreklerde skar oluşumuna yol açarak, böbrek parankimi tutulumu nedeniyle yüksek tansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için etkili tedaviye hızlı başlamak oldukça önemlidir. Gram negatif bakteriler (en sık *Escherichia coli*), ÜSE'lerin %70'ten fazlasında etken olarak saptanmaktadır (7). Betalaktam grubu antibiyotikler, ÜSE'lerinin tedavisinde sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir (8). Son yıllarda gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin artmasından dolayı çocuklarda bu etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Enfeksiyonlara yanıt olarak C-reaktif protein (CRP) seviyesi belirgin şekilde arttığından ve artışın büyüklüğü enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olabileceğinden, CRP düzeylerinin prognostik değeri birçok hastalıkta araştırılmıştır (9). CRP'ye ek olarak, serum albümini akut faz enfeksiyonlarına yanıt sırasında seviyeleri düştüğü için enfeksiyonla ilişkili hastalıkta sonuçların güçlü bir prognostik belirteçidir (10). Bu nedenle, kritik hastalarda hipotalbüminemi derecesi, enfeksiyon tarafından tetiklenen enflamatuar yanıtın yoğunluğu ile ilişkilidir (11). C-reaktif protein (CRP) ile albümin oranı (CAO), son yıllarda enflamasyonun belirlenmesinde kullanılan önemli göstergelerden biridir (12).

CAO erişilebilir bir biyobelirteçtir, çünkü CRP ve albümin çoğu sağlık merkezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugüne kadar, CAO'nun normal değerleri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, kardiyovasküler, kanser, serebrovasküler ve enfeksiyöz hastalıklar için enflamasyonla ilişkili bir prognoz göstergesi olarak CAO'nun faydalarını göstermiştir (13-15).

Bu özelliklere dayanarak, CRP/albümin oranının, diğer hastalıklarda gözlemlendiği gibi, GSBL pozitif Ü-ÜSE için öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilmesini düşündük.

Çalışmamızın amacı; CAO kullanarak GSBL pozitif etkenlere bağlı gelişen Ü-ÜSE'nun erken tahmin edilmesini araştırmak ve üreyen patojenlerle, antimikrobiyal direnç durumunu saptamaktır.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında kliniğimizde Ü-ÜSE tanısı konularak; ayakta yada yatırılarak tedavi edilen 1 ay ile 18 yaş arasında 196 çocuk dahil edildi. Ü-ÜSE ve A-ÜSE ayrımı DMSA sonuçlarına dayanarak yapılarak, çalışmamıza Ü-ÜSE tanısı konan hastalar alındı (16). Hastalar idrar kültürü sonuçlarına göre GSBL pozitif Ü-ÜSE ve GSBL negatif Ü-ÜSE olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Hastaların Ü-ÜSE tanısı konduktan sonraki ilk 6 saat içinde ve antibiyotik tedavileri başlanmadan önce bakılan laboratuvar değerleri alındı. Demografik verileri ve başvuru şikayetleri kaydedildi. CRP, albümin, CAO, kreatinin, üre, hemogloblin, trombosit, nötrofil, lenfosit, NLR (nötrofil lenfosit oranı), PLR (trombosit lenfosit oranı), SII (sistemik inflamatuvar index), MPV gibi laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastaların üriner sistem ultrasonografik görüntülemelerinin sonuçları da hasta dosyalarından kaydedildi. Elde edilen tüm verilerin her iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırmaları yapıldı. İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç sonuçları kaydedildi.

İdrar Kültürü Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların idrar kültürleri steril olarak uygun koşullarda alındı. Mikroskopta 40'lık büyütmede her alanda ≥ 5 lökosit görülmesi piyüri olarak değerlendirildi. ÜSE ön tanısıyla mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örnekleri Eosin Methylene Blue (RTA, Türkiye) ve %5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye) besiyerlerine kantitatif yöntemle ekildi. İncelenen idrar kültürü sonuçlarına göre suprapubik aspirasyonla alınmış idrar örneğinde ≥ 1000 cfu/mL veya üretral kateterizasyonla alınan örnekte ≥ 10.000 cfu/mL, orta akım idrarında ise ≥ 100.000 cfu/ml mikroorganizmanın üremesi; ÜSE tanısı açısından anlamlı kabul edildi (17). Bakterilerin identifikasyonu 37°C'de 18-24 saat inkübe edilerek üreme saptanan idrar kültürlerinde Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight, Mass Spectrometry (VITEK MS, bioMérieux, Fransa) yapıldı. Amikasin, gentamisin, meropenem, imipenem, ertapenem, sefazolin, sefuroksim, sefoksitin, sefiksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, nitrofurantoin, fosfomisin, siprofloksasin, levofloksasin, aztreonam, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktam karşı in vitro duyarlılık testleri otomatize sistemle (VITEK2, bioMérieux, Fransa) çalışıldı. GSBL enzim varlığını göstermek amacıyla çift disk sinerji testi kullanıldı. Bunun için Mueller Hinton agarın (RTA, Türkiye) ortasına amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg) diski yerleştirildi. Bu antibiyotik diskinin çevresine merkezden merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri yerleştirildi. On altı-24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi. Amoksisilin-klavulanik asit ve çevresine yerleştirilen diskler arasında inhibisyon zonunun genişlemesinin görülmesi durumunda GSBL üreten suş olarak değerlendirildi (18).

Bu çalışma 22.08.2022 tarih ve HRÜ/22.16.22 protokol numarası ile Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler median (1-3. çeyrek (IQR)) ile verildi. Kategorik verilerin analizi Pearson Ki-kare ve Fisher Exact Testi ile değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması Mann Whitney U testiyle değerlendirildi.

Parametrelerin GSBL pozitifliğini tahmin etmedeki tanısallık karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile test edildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 194 Ü-ÜSE tanılı, 1 ay- 18 yaş aralığında hastalar dahil edildi. İzole edilen etkenlerin 126 (%64,9)'sı GSBL negatif iken 68 (%35,1)'i GSBL pozitif olarak belirlendi. Tüm hasta grubunda ve GSBL gruplarına göre demografik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de karşılaştırıldı. Tüm hastaların 98 (%50,5)'i kız, 96 (%49,5)'sı erkek idi. Yaş ortalaması 12 (4,92-36) ay olarak tespit edildi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı istatistiksel olarak benzer kaydedildi ($p > 0,05$). Tüm hastaların %49'u (n=95) ateş, %21,6'sı (n=42) kusma şikayeti ile başvurmuştu. GSBL pozitif Ü-ÜSE'lu hastaların başvuru şikayetleri ise sıklık sırasına göre ateş, kusma, karın ağrısı idi.

Ultrasonografi bulgularının dağılımı incelendiğinde hastaların %49'unda (n=95) USG normal, %33'ünde (n=64) hidronefroz, %8,8'inde (n=17) taş+hidronefroz tespit edilmiştir. Hastaların %9,3'ünde (n=17) VUR (Vezikoureteral Reflü) belirlenmiştir. VUR dağılımı hasta gruplarında benzer bulunmuştur ($p = 0,321$).

Tüm hastalarda *E. coli* (%39,2) en sık üreyen mikroorganizma iken, *K.pneumoniae* (%28,8) ve *Enterococcus spp* (%14,4), *Proteus mirabilis* (%9,3) diğer sık saptanan mikroorganizmalar oldu. GSBL pozitif Ü-ÜSE hastaların idrar kültüründe üreyen en sık mikroorganizmalar ise sırasıyla *E.coli* (%50) ve *K.pneumoniae* (36,8), *Proteus mirabilis* (%11,8) idi.

CAO ve CRP, GSBL pozitif Ü-ÜSE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Laboratuvar parametrelerinin GSBL pozitifliğini öngörmesi için ROC analizi yapıldı. Bunlar içerisinde CRP ve CAO düzeylerinin istatistiksel olarak GSBL pozitif Ü-ÜSE'nunu öngörebileceği belirlendi. CRP parametresi için 2,270 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi %54,41 duyarlılık ve %61,11 özgüllük ile [$p < 0,001$; AUC: 0,660 (0,584-0,737)]; CAO parametresi için 0,698 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi %58,82 duyarlılık ve %59,52 özgüllük ile [$p = 0,001$; AUC:0.650 (0,573-0,727)]; belirlenmiştir (Tablo 2; Şekil 1).

Ampisilin direnci GSBL pozitif Ü-ÜSE *E. coli*'de %89,3 idi. Sefalosporin grubu ajanlardan en yüksek oranda direnç seftriaksona karşı (%89,7) saptandı. Amikasin direnci GSBL pozitif Ü-ÜSE *E.coli*'de 7,7 iken, GSBL pozitif Ü-ÜSE *K.pneumoniae*'da direnç yoktu. *K.pneumoniae*'da meropenem direnci %5,6 ve ertapenem direnci %6,7 oranında görülürken *E. coli*'de meropenem direnci %11,1 ve imipenem direnci %9,1 oranında görüldü. *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ya karşı antibiyotik direnç durumları Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir.

Tartışma

ÜSE çocuklarda ikinci en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır. Ü-ÜSE'leri böbreklerde skar oluşumuna yol açarak, böbrek parankimi tutulumu nedeniyle yüksek tansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için uygun antibiyotik ile erken tedaviye başlamak mortalite ve morbiditeyi önlemede son derece önemlidir. Günümüzde gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik uygulamaları direnç gelişiminin başlıca nedenidir. GSBL pozitif Ü-ÜSE'nun saptanmasında altın standart, idrar kültüründe enzim varlığını göstermektir. Bu da en az 24-48 saat gerektirmektedir. Bu yüzden GSBL pozitif Ü-ÜSE enfeksiyonu erken dönemde tahmin etmek için yeni enflamatuar belirteçlerin kullanımı önemlidir. Çalışmamızda yeni enflamatuar belirteçlerden CAO'nun kullanılarak Ü-ÜSE'nun semptomları yeni başladığında, erken dönemde GSBL pozitif Ü-ÜSE'nun tahmin etmek için yararlı olabileceğini saptadık.

Bu çalışmada, Ü-ÜSE sırasında CAO ile GSBL pozitif Ü-ÜSE arasındaki ilişkiyi inceledik. Literatür incelememizde, GSBL pozitif Ü-ÜSE'nin erken tahmininde CAO'nun kullanıldığı başka bir çalışmaya rastlamadık. CAO'nun, çocuklarda Ü-ÜSE sırasında GSBL pozitif Ü-ÜSE'ü bağımsız bir öngörücü olduğunu gösterdik. Ayrıca, GSBL pozitif Ü-ÜSE'ü öngörmek için CAO için optimal bir kesme değeri belirledik. CAO parametresi için 0,698 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'ni %58,82 duyarlılık ve %59,52 özgüllük ile %59,28 doğrulukla [$p = 0,001$; AUC:0.650 (0,573-0,727)]; öngörülebileceğini bulduk.

CRP, günümüzde enflamasyonun belirlenmesinde önemli bir biyomarkerdir. CRP'nin albümin ile kombine edilmesi, onun enflamatuar süreçleri tanımlama kapasitesini daha da artırabilir. Literatürde, enfeksiyon yanıtı olarak CRP konsantrasyonundaki artışın enfeksiyonun şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir (19). Öte yandan, albümin enflamatuar bir süreçte negatif bir akut faz reaktanı olarak tanımlanır. Bu sepsisin neden olduğu katabolizma oranındaki artış ve kapiller sızıntının neden olduğu albümin dağılımındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Kritik durumdaki hastaların hipoalbüminemi dereceleri, enfeksiyonun indüklediği enflamatuar yanıtın yoğunluğu ile korelasyon gösterir. CRP ile albümin oranının kullanılması, enflamatuar sürecin şiddetini belirlemede daha duyarlı bir yöntem sunar. Yang ve arkadaşlarının yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bebekler üzerinde yaptıkları çalışmada, yüksek duyarlı CRP/albümin oranının (hsCRP/A) intrauterin bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında kullanılabilirliğini ve özellikle 48. saatteki artışın daha anlamlı olduğunu

göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızda hastaneye başvurudan ve Ü-ÜSE tanısı konulduktan sonra ilk 6 saatte alınan kan örneklerinden hesaplanan CAO değerleri kullanıldı. Ancak hastaların semptomlarının başvurularından ne kadar önce

başladığı bilgisi hastane kayıtlarında bulunamadı. Çalışmamız retrospektif olduğu için tanı anında bakılan tek bir CAO değeri verisi mevcuttu.

Tablo 1. GSBL Pozitif Ü-ÜSE ve GSBL Negatif Ü-ÜSE Hasta Gruplarında Demografik ve Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=194)	GSBL+ (n=68)	GSBL- (n=126)	p
Cinsiyet (kız)	98 (50,5)	34 (50,0)	64 (50,8)	0,916*
Yaş (ay)	12,00 (4,92-36,00)	9,00 (5,19-45,00)	12,00 (4,68-31,50)	0,651**
Yaş (<1 yaş)	113 (58,2)	41 (60,3)	72 (57,1)	0,671*
Başvuru Semptom				
Ateş	95 (49,0)	37 (54,4)	58 (46,0)	
Kusma	42 (21,6)	17 (25,0)	25 (19,8)	
Karın ağrısı	18 (9,3)	7 (10,3)	11 (8,7)	-
İştahsızlık	10 (5,2)	3 (4,4)	7 (5,6)	
İdrar yapamama	10 (5,2)	3 (4,4)	7 (5,6)	
Kilo kaybı	3 (1,5)	0	3 (2,4)	
İdrarda kötü koku	4 (2,1)	0	4 (3,2)	
Ateş+kusma	12 (6,2)	4 (5,9)	8 (6,3)	
Wbc (10 ³ /µL)	11,70 (8,95-15,73)	12,40 (9,79-16,80)	11,09 (8,55-15,39)	0,192**
Neu (10 ³ /µL)	4,93 (2,86-8,30)	5,10 (3,00-9,97)	4,88 (2,70-7,71)	0,237**
Leu (10 ³ /µL)	4,83 (3,26-7,10)	4,44 (3,20-7,27)	4,90 (3,30-7,01)	0,910**
Htc (%)	35,86 (31,32-38,80)	35,75 (31,69-38,80)	35,86 (31,07-38,80)	0,986**
Hb (g/dL)	11,07 (9,94-12,10)	11,09 (10,00-12,00)	11,05 (9,90-12,20)	0,609**
MPV (fL)	6,20 (5,58-7,20)	6,25 (5,60-6,99)	6,20 (5,53-7,27)	0,961**
Plt (10 ³ /µL)	371,00 (281,15-477,00)	370,00 (278,00-484,35)	378,00 (290,50-469,00)	0,859**
Üre (mg/dL)	19,00 (12,00-29,00)	16,50 (12,00-26,75)	19,00 (13,00-29,00)	0,190**
Kreatin (mg/dL)	0,40 (0,39-0,50)	0,40 (0,40-0,50)	0,40 (0,37-0,50)	0,195**
Albümin (mg/dL)	3,90 (3,50-4,30)	3,95 (3,50-4,30)	3,90 (3,50-4,24)	0,675**
CRP (mg/dL)	2,27 (0,37-6,00)	3,95 (1,02-8,43)	1,50 (0,06-4,51)	<0,001**
PLR (%)	77,53 (52,52-116,89)	87,70 (53,11-127,21)	72,93 (51,70-113,83)	0,650**
PNR (%)	1,04 (0,49-1,87)	1,10 (0,48-2,27)	1,03 (0,50-1,65)	0,341**
NLR (%)	1,05 (0,50-1,88)	1,10 (0,48-2,27)	1,04 (0,51-1,65)	0,370**
CAR (%)	0,59 (0,09-1,65)	0,95 (0,27-2,38)	0,32 (0,01-1,27)	0,001**
SII	400,00 (189,11-758,58)	434,21 (208,77-874,70)	385,84 (159,86-711,79)	0,312**
İdrarda Üreyenler				
<i>E.coli</i>	76 (39,2)	34 (50,0)	42 (33,3)	
<i>Klebsiella</i>	56 (28,9)	25 (36,8)	31 (24,6)	
<i>Pseudomonas</i>	8 (4,1)	0	8 (6,3)	
<i>Enterokok</i>	28 (14,4)	1 (1,5)	27 (21,4)	
<i>Acinetobacter</i>	3 (1,5)	0	3 (2,4)	-
<i>Staf. aureus</i>	4 (2,1)	0	4 (3,2)	
<i>Morganella morgani</i>	1 (0,5)	0	1 (0,8)	
<i>Proteus mirabilis</i>	18 (9,3)	8 (11,8)	10 (7,9)	
USG				
Normal	95 (49,0)	27 (39,7)	68 (54,0)	
Hidronefroz	64 (33,0)	26 (38,2)	38 (30,2)	-
Hidroüreteronefroz	6 (3,1)	2 (2,9)	4 (3,2)	
Taş	12 (6,2)	7 (10,3)	5 (4,0)	
Taş+hidronefroz	17 (8,8)	6 (8,8)	11 (8,7)	
VUR	17 (9,3)	4 (9,3)	13 (10,8)	0,321*

Wbc: White Blooc Count, Neu:Nötrofil, Leu:Lenfosit, Htc: Hematokrit, Hb:Hemoglobin

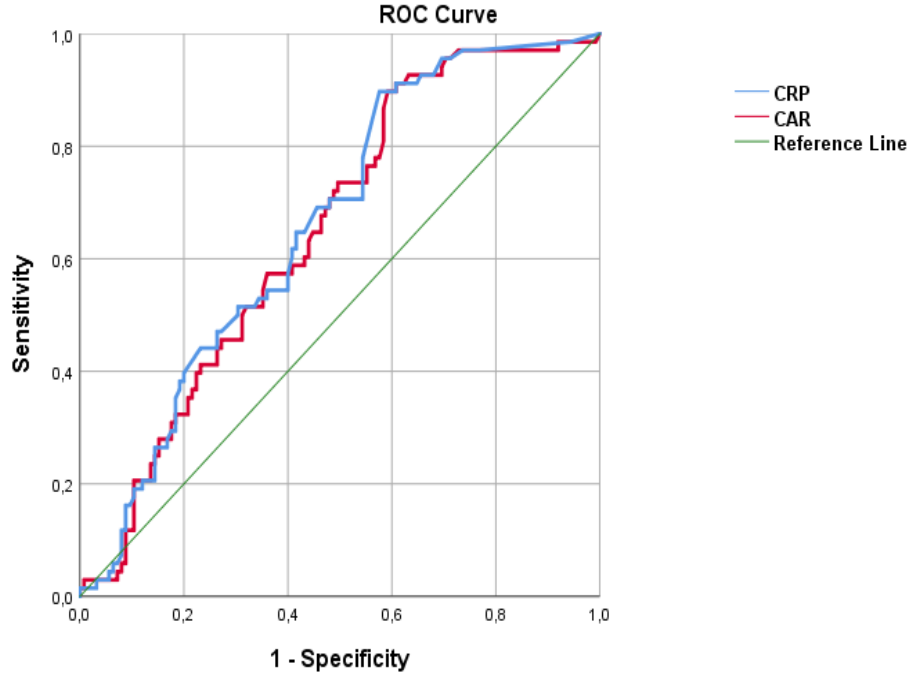
MPV: Mean Platelet Volum, Plt; Trombosit, CRP: C-Reaktif Protein, PLR: trombosit lenfosit oranı, PNR: trombosit nötrofil oranı, NLR nötrofil lenfosit oranı, CAO: CRP albümin oranı, SII: Sistemik inflamatuvar index, MPV: Mean Platelet Volume VUR: Veziköüretal Reflü,

USG: Ultrasonografi; *: Pearson Ki-Kare testi; **: Mann Whitney U Testi; ***: Fisher Exact Test

Tablo 2. CRP ve CAO Düzeylerinin ROC Analiz Tablosu

Kesim Noktası Değeri	CRP	CAO
	≥2,270	≥0,698
AUC (95% CI)	0,660 (0,584-0,737)	0,650 (0,573-0,727)
Duyarlılık (95% CI)	54,41 (41,88-66,55)	58,82 (46,23-70,63)
Özgüllük (95% CI)	61,11 (52,02-69,66)	59,52 (50,42-68,17)
PPV (95% CI)	43,02 (35,67-50,69)	43,96 (36,97-51,19)
NPV (95% CI)	71,30 (64,91-76,93)	72,82 (66,08-78,65)
Doğruluk oranı (95% CI)	58,76 (51,49-65,77)	59,28 (52,01-66,26)

CI: Güven Aralığı, AUC: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), PPV: Pozitif Prediktif Değer, NPV: Negatif Prediktif Değer



Şekil 1. CRP ve CAO Parametrelerinin GSBL Pozitifliği İçin ROC Eğrisi

Tablo 3. *E.coli* ve *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda antimikrobiyal direnç oranları

Antimikrobiyaller	<i>E. coli</i>				<i>K.pneumoniae</i>			
	S	R	M	R(%)	S	R	M	R(%)
Aminoglikozidler								
<i>Amikasin</i>	38	4	22	7.4	24	11	18	28.9
<i>Gentamisin</i>	51	25	1	32.9	34	19	2	35.2
<i>Netilmisin</i>	11	6	57	31,6	10	3	11	23,1
<i>Tobramisin</i>	12	9	55	42.9	13	6	40	37.5
Karbapenemler								
<i>Meropenem</i>	33	5	31	11.1	25	12	19	32.4
<i>İmipenem</i>	45	4	19	7	25	5	16	12.5
<i>Ertapenem</i>	31	3	39	8.1	19	7	30	26.9
Sefalosporinler								
<i>Sefazolin</i>	-	5	71	100	1	3	52	75
<i>Sefoksitin</i>	19	24	30	52.2	13	12	30	46.2
<i>Sefuroksim</i>	11	39	26	78	5	25	26	83.3
<i>Seftazidim</i>	13	51	7	73.9	8	36	7	73.5
<i>Sefksim</i>	10	35	31	77.8	5	25	26	83.3
<i>Seftriakson</i>	8	41	26	82	6	24	26	80
<i>Sefepim</i>	4	15	57	78.9	7	9	40	56.3
Monobaktamlar								
<i>Azteronam</i>	4	14	57	73.4	5	12	39	70.6
Nitrofurantoinlar								
<i>Nitrofurantoin</i>	41	4	22	7,4	18	7	23	21.2
Penisilinler								
<i>Ampisilin</i>	6	47	23	88.7	-	34	22	100
<i>AMX-CLA</i>	31	7	37	79.5	9	24	23	72.2
<i>TZP</i>	11	21	36	52.2	16	16	21	45.7
Kinolonlar								
<i>Siprofloksasin</i>	34	23	18	39.7	31	18	7	36.7
<i>Levofloksasin</i>	5	7	44	58.3	5	3	15	33,3
Sülfonamidler								
<i>TMP-SMX</i>	5	10	61	66,7	14	9	33	60.9
Fosfonomisin								
<i>Fosfomisin</i>	40	2	34	4.8	24	5	27	17.2

AMX-CLA: Amoksisilin-klavulanik asit, TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol, TZP: Piperasilin/tazobaktam, S:Duyarlı, R:Dirençli, M:Çalışılmayan

Tablo 4. GSBL pozitif *E. coli* ve GSBL pozitif *K.pneumoniae* üremesi olan hastalarda antimikrobiyal direnç oranları

Antimikrobiyaller	GSBL pozitif <i>E. coli</i>				GSBL pozitif <i>K.pneumoniae</i>					
	S	R	n	M	R(%)	S	R	n	M	R(%)
Aminoglikozidler										
<i>Amikasin</i>	17	2		8	7,7	18	-	7		0
<i>Gentamisin</i>	23	11		-	32.4	19	5	1		20.8
<i>Netilmisin</i>	3	2		29	40	7	-	18		100
<i>Tobramisin</i>	2	3			80	6	-	19		100
Karbapenemler										
<i>Meropenem</i>	18	3		12	13.6	17	1	7		5.6
<i>İmipenem</i>	20	3		10	12.5	18	-	7		-
<i>Ertapenem</i>	19	2		12	9,1	14	1	-		6.7
Sefalosporinler										
<i>Sefazolin</i>	-	2		32	100	-	2	23		100
<i>Sefoksitin</i>	7	17		8	65,4	8	6	10		40
<i>Sefuroksim</i>	4	25		5	86.2	-	16	9		100
<i>Seftazidim</i>	3	26		1	78,8	1	20	1		83.3
<i>Sefiksım</i>	3	22		9	88	-	15	25		100
<i>Seftriakson</i>	2	26		5	89.7	2	15	8		88.2
<i>Sefepim</i>	1	5		28	83,3	1	3	17		37.5
Monobaktamlar										
<i>Azteronam</i>	-	5		29	100	3	3	19		50
Nitrofuraneler										
<i>Nitrofurantoin</i>	17	2		8	7.7	15	-	10		0
Penisilinler										
<i>Ampisilin</i>	3	25		6	89.3	-	17	8		100
<i>AMX-CLA</i>	3	21		10	87.5	3	13	8		76.5
<i>TZP</i>	4	8		22	66.7	8	7	10		46.7
Kinolonlar										
<i>Siprofloksasin</i>	15	11		-	42.3	16	6	3		27.3
<i>Levofloksasin</i>	-	3		31	100	2	1	22		33.3
Sülfonamidler										
<i>TMP-SMX</i>	5	5		24	50	5	6	14		54.5
Fosfonomisin										
<i>Fosfomisin</i>	24	2		8	7.7	14	1	10		6.7

AMX-CLA: Amoksisilin-klavulanik asit, *TMP-SMX:* Trimetoprim-sülfametoksazol, *TZP:* Piperasilin/tazobaktam, *S:*Duyarlı, *R:*Dirençli, *M:*Çalışılmayan

CAO kullanılarak değerlendirilen yoğun bakım ünitesi taburculuğunda devam eden enfeksiyonun, septik hastalarda 90 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (20). Sepsisli hastaların klinik tedavisinin ve prognozunun değerlendirilmesi için en iyi göstergelerden biridir. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada piyelonefrit ve sistit ayırımında CAO'nun prediktif bir değere sahip olduğu bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda ise akut piyelonefrit yani Ü-ÜSE tanısı almış hastalar alınmıştır. Bu hastalar arasında GSBL pozitif Ü-ÜSE ve GSBL negatif Ü-ÜSE olarak ayırım yaparak CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE erken tanısında prediktif değere sahip olup olmadığını araştırdık. Sun ve ark. (22) sepsisli hastaların klinik tedavisinin ve prognozunun değerlendirilmesi için en iyi göstergelerden biri olarak CAO olduğunu bildirmişlerdir. CAO son yıllarda enfeksiyon ve sepsiste kullanılan yeni belirteçlerden biridir.

Çalışmamız, GSBL pozitif Ü-ÜSE'nun erken dönemde tahmin edilmesinde yeni bir belirteç olarak CAO'nun kullanılabilmesini göstermektedir. CAO parametresinin değerlendirilmesi, hastaların daha erken ve etkili bir şekilde tedavi edilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi önemli üropatojenik bakterilerin yüksek antibiyotik direnç oranlarına sahip olduğu göz önünde bulundurularak, antibiyotik seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Ancak, bu bulguların doğrulanması ve kesin sonuçlara ulaşılması için

daha fazla araştırma ve klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç

CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirledik. Çalışmamızda, CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi öngörme konusunda prediktif bir değere sahip olduğunu saptadık. Düşük maliyeti ve kolay erişilebilirliği sayesinde CAO'nun klinik uygulamalarda önemli bir avantaj sağlayabileceğini düşünüyoruz. GSBL pozitif Ü-ÜSE'li hastalarda, sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları göz önünde bulundurulduğunda, CAO kullanılarak Ü-ÜSE'li hastaların ampirik tedavisinde hastanın yaşı, klinik durumu ve oral tedaviye uyumu dikkate alınarak amikasin, karbapenem, nitrofurantoin ve fosfomisin gibi tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilebilir. Ancak, bu alanda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik onam: Bu çalışma 22.08.2022 tarih ve HRÜ/22.16.22 protokol numarası ile Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.G., S.Y., F.Y.Z

Literatür Tarama: A.G., S.Y., F.Y.Z

Tasarım: A.G., S.Y., F.Y.Z

Veri toplama: A.G.

Analiz ve yorum: A.G., S.Y., F.Y.Z

Makale yazımı: A.G., S.Y.

Eleştirel incelenmesi: S.Y., F.Y.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.








Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):2-18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
2. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(3):546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007
3. Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(7):630-634. doi:10.1097/00006454-200007000-00009
4. Guo BC, Chen CY, Huang WY, et al. Risk Factors for Urinary Tract Infections in Children with Hematuria in the Emergency Department. *Children (Basel).* 2024;11(2):248. Published 2024 Feb 15. doi:10.3390/children11020248
5. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med.* 1992;22(2):98-111. doi:10.1016/s0001-2998(05)80085-6
6. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD009185. Published 2015 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD009185.pub2
7. Işıköz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. *Türk J Med Sci* 2001;41(3):557-564.
8. Gönüllü N, Canberk MB, Filiz Ö, Altınkum S, Küçükbasmacı Ö, Aygün G. ve ark. Çeşitli klinik örneklerden üretilen *Escherichia coli* kökenlerinde antibiyotik duyarlılıkları beta-laktam direnç fenotipleri. *ANKEM Dergisi.* 2008;22(2):64-68.
9. Gradel KO, Thomsen RW, Lundbye-Christensen S, Nielsen H, Schönheyder HC. Baseline C-reactive protein level as a predictor of mortality in bacteraemia patients: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):627-632. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03284.x
10. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59321. doi:10.1371/journal.pone.0059321
11. Kim MH, Ahn JY, Song JE, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy [published correction appears in *PLoS One.* 2019 Nov 18;14(11):e0225620. doi: 10.1371/journal.pone.0225620]. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109. Published 2015 Jul 9. doi:10.1371/journal.pone.0132109
12. Yang C, Yang Y, Li B, Xu P, Shen Q, Yang Q. The diagnostic value of high-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio in evaluating early-onset infection in premature. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016 Feb;28(2):173-177. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.017.
13. Kang P, Kang W, Li Y, Li T. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio as an Early Biomarker to Identify Sepsis in Neonates with Pneumonia. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:4711018. Published 2022 Jul 14. doi:10.1155/2022/4711018
14. Luo B, Sun M, Huo X, Wang Y. Two new inflammatory markers related to the CURB-65 score for disease severity in patients with community-acquired pneumonia: The hypersensitive C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio. *Open Life Sci.* 2021;16(1):84-91. Published 2021 Jan 22. doi:10.1515/biol-2021-0011
15. Tamagawa H, Aoyama T, Tamagawa A, et al. Influence of the Preoperative C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Survival and Recurrence in Patients With Esophageal Cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(4):2365-2371. doi:10.21873/anticancer.14205
16. Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MM, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD009185. Published 2020 Sep 10. doi:10.1002/14651858.CD009185.pub3
17. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi-Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi; Ver2-2022
18. Mehli M, Zer Y, Gayyurhan E. Çeşitli klinik örneklerden *Enterobacteriaceae* suşlarında GSBL oluşturmaın ÇDST ve VİTEK2 yöntemleri ile araştırılması. *ANKEM Dergisi.* 2007; 21:71-75.
19. Çakin Ö, Karaveli A, Yüce Aktepe M, Gümüş A, Yildirim ÖE. Comparison of Inflammatory Marker Scoring Systems and Conventional Inflammatory Markers in Patients over 65 Years of Age Admitted to the Intensive Care Unit: A Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Clin Med.* 2024;13(14):4011. Published 2024 Jul 9. doi:10.3390/jcm13144011
20. Domínguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, Galdos P, Díez Balda V, de la Serna JL, ve ark. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1980 Nov;7(1):19-22. doi: 10.1007/BF01692917.
21. Güneş H, Kütükçü M. Use Of Crp/Albumin Ratio In The differentiation Of Upper Urinary Systeminfection In Children With A Urinary Systeminfection. *Ankara Medical Journal.* 2020; 20(4): 895 - 903. doi:10.5505/amj.2020.22438
22. Sun R, Sun X, Yang H, Liu Q. Retrospective analysis of serum C-reactive protein/albumin ratio for the prognosis of the adult patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016 May;28(5):413-417.

Cardiac Evaluation of Children Presenting with Trauma

Travma ile Başvuran Çocuklarda Kardiyak Değerlendirme

Mahmut YAMAN¹ , Mehmet TÜRE² , Alper AKIN² , Duygu UÇ² 
Mehmet SÜRÜCÜ³ , Abdullah ŞEN¹ , Cahfer GÜLOĞLU¹ 

¹Dicle University Faculty of Medicine, Department of Emergency of Medicine, Diyarbakır, TURKIYE

²Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, Diyarbakır, TURKIYE

³Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Diyarbakır, TURKIYE

Abstract

Background: Trauma is a critical public health issue, particularly impacting the young and causing significant financial and moral losses. Approximately one-third of trauma-related hospitalizations and 20-25% of trauma-related deaths are caused by serious chest injuries. We aimed to determine the prognostic value of changing pediatric global troponin levels in the emergency department after trauma.

Materials and Methods: Patients who applied to the emergency department with complaints of trauma between January 1, 2015 and January 31, 2022 were evaluated. Records of pediatric patients between the ages of 0 and 18 were reviewed. The cause and severity of the trauma, electrocardiography and echocardiography results, and laboratory data (biochemical, hemogram, C-reactive protein, pro-BNP, CK-MB, troponin, etc.) of the patients were evaluated. This study is an observational and retrospective.

Results: Falling from height was the most prevalent cause of injury, accounting for 43% of cases. Chest trauma was observed in 55 patients (56%). All patients with chest trauma exhibited elevated troponin levels. Troponin levels were found to be significantly higher in patients with chest trauma ($p=0.011$).

Conclusions: Our findings highlighted the prognostic importance of cardiac troponins, especially in pediatric patients presenting with trauma.

Key Words: Trauma, Emergency medicine, Echocardiography, Pediatric cardiology, Troponin

Öz

Amaç: Travma, özellikle gençleri etkileyen, önemli finansal ve manevi kayıplara yol açan kritik bir halk sağlığı sorunudur. Travma ile ilgili hastane yatışlarının yaklaşık üçte biri ve travma kaynaklı ölümlerin %20-25'ine ciddi göğüs yaralanmaları neden olmaktadır. Travma sonrası acil servise başvuran pediatrik hastalarda troponin düzeylerinin prognostik değerini belirlemeyi amaçladık

Materyal ve Metod: 1 Ocak 2015 ile 31 Ocak 2022 tarihleri arasında acil servise travma şikayetiyle başvuran hastalar değerlendirildi. 0 ile 18 yaş arası çocuk hastaların kayıtları incelendi. Hastaların travma nedeni ve şiddeti, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi sonuçları, laboratuvar verileri (biyokimyasal, hemogram, C-reaktif protein, pro-BNP, CK-MB, troponin vb.) değerlendirildi. Bu araştırma gözlemsel ve retrospektiftir.

Bulgular: Yüksekten düşme en yaygın yaralanma nedeni olarak bulundu (%43). 55 (%56) hastada göğüs travması saptandı. Göğüs travması olan tüm hastalarda troponin yüksekliği mevcuttu. Göğüs travması olan hastalarda troponin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.011$).

Sonuç: Bulgularımız, özellikle travma ile başvuran pediatrik hastalarda kardiyak troponinlerin prognostik önemini vurguladı.

Anahtar Kelimeler: Travma, Acil tıp, Ekokardiyografi, Pediatrik kardiyoloji, Troponin

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mehmet TÜRE

Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, 21070, Diyarbakır, TURKIYE

E-mail: drture21@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 07.07.2024

Accepted / Kabul tarihi: 26.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1511938

Introduction

Trauma stands out as a significant public health problem among young adults. Trauma, which is one of the leading causes of death in this age group, causes serious material and moral losses. It is known that in 1/3 of trauma patients, severe chest trauma is the cause of hospitalization, and 20-25% of deaths occur due to chest trauma (1,2). In children, the rib cage is more flexible than adults, making them more prone to lung injuries (3). Lung contusion can result in impaired gas exchange and subsequent hypoxemia, often occurring without obvious external signs of injury (4). Reports indicate that blunt cardiac injuries in children cause significant arrhythmias and even long-term cardiac dysfunction (5,6). Cardiomyocyte injury is determined by evaluating cardiac troponin levels and electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) results (7). Cardiac troponins are regarded as the most sensitive and specific biomarkers for diagnosing cardiomyocyte damage. As with other mechanisms, these biomarkers are released into the circulation in the presence of myocardial or cardiomyocyte injury, providing significant implications for acute cardiac ischemia (8,9). In polytrauma patients, high plasma cardiac troponin levels are associated with severity of injury and higher mortality rates (7); however, their predictive value for cardiac injury is still being discussed (10). In terms of pediatric polytrauma, there is limited knowledge regarding the significance of troponin assessment in the emergency department and its role in predicting outcome-related endpoints (11).

The aim of this study is to emphasize the predictive value of troponin, which is used in practice as a biomarker of post-traumatic cardiac damage in pediatric patients.

Materials and Methods

Study Population

The analysis focused on data from 97 pediatric patients, aged between 0 and 18, who were admitted to the emergency department for trauma between January 1, 2015, and January 31, 2022. Sociodemographic characteristics of the patients (age, gender), the cause and severity of the trauma, patient progression, electrocardiography and echocardiography results, laboratory data (biochemical, hemogram, C-reactive protein, pro-BNP, CK-MB, troponin, etc.) were evaluated retrospectively. Patients with a medical history of heart disease were not included in the study.

Compliance with Ethical Requirements

This study received approval from the Dicle University Medical Faculty Ethics Committee for Noninterventional Studies (Approval date: 12.05.2022 / Approval number: 207). This study adhered to the principles outlined in the Helsinki Declaration.

Statistical Analysis

Statistical analysis was used SPSS version 24 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) software. In descriptive statistics, numerical variables were expressed as mean \pm standard deviation

(Minimum – maximum), median to range and/or interquartile range (IQR) while categorical variables were expressed as number of cases and (%). Normality of variables was checked using visual and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov tests). Descriptive statistics were presented as the median for variables that were not normally distributed and as the mean for those that were normally distributed. Relationships between variables, if at least one was non-normally distributed or ordinal, were assessed using Spearman's Rank Correlation or Pearson's Correlation Coefficient. For comparing quantitative variables between two groups, either the Mann-Whitney U test or Student's T-test was applied. The Chi-square test compared categorical variables, with statistical significance set at $\alpha < 0.05$.

Results

The study included 97 trauma patients, consisting of 32 females (33%) and 65 males (67%) in Table 1.

Table 1. Demographic and Clinical Data

Age, month median (range)	117 (3–216)
Sex n, (%)	
Female	32 (%33)
Male	65 (%67)
Duration of hospital stay, days, median (range)	27,2 (1–288)
Number of patients discharged n, (%)	89 (%90,8)
Number of patients died n, (%)	9 (%9,2)

When examining the patients according to trauma mechanisms, blunt injuries were found in 92% of cases, while penetrating injuries accounted for 8%. Falling from height was identified as the most common cause of injury, representing 43% of cases (Table 2).

The laboratory data of the patients at the first admission are shown in Table 3.

Elevated troponin levels were detected in 60.8% of the patients. The mean length of hospital stay for these patients was 27.2 days. While 90.8% of the 97 patients were discharged with full recovery, 9 (9.2%) of the patients died. Chest trauma was found in 55 (56%) patients. There was no statistical difference in CK and CK-MB levels between patients with and without chest trauma. However, troponin levels were significantly higher in patients with chest trauma ($p=0.011$), as illustrated in Table 4. ECG was performed in all patients, and sinus tachycardia was detected in 22 (22.6%) patients. No malignant arrhythmia was detected in any patient. All patients underwent ECHO.

Table 2. Causes of Trauma

Falls from height n, (%)	43 (%44.3)
Out-of-vehicle road traffic accidents n, (%)	20 (%20,6)
In-vehicle road traffic accidents n, (%)	18 (%18,5)
Gunshot wounds n, (%)	4(%0,41)
Horse kick injuries n, (%)	2(%0,2)
Getting trapped under debris n, (%)	2(%0,2)
Sharp object injuries n, (%)	4(%0,41)
Falling object injuries n, (%)	4 (%0,41)

Table 3. Laboratory Data

	Min.	Max.	Mean± SD
HGB, g/dL	6	17	11,1± 6,2
PLT, 10 ³ /µL	35	760	297 ± 115,4
WBC, 10 ³ /µl	6.5	35.2	19,6 ± 7,19
NA, mmol/L	129.9	151	136,3± 3,3
K, mmol/L	2.93	5.5	3,8± 0,55
CL, mmol/L	97.3	122	107,5± 4,6
CA, mg/dL	5.8	10.2	8,5± 0,95
MG, mg/dL	1.31	2.24	1,79± 0,21
CRP, mg/L	0.001	7.38	0,6±1,45
Troponin, ng/L	0.1	24909	1026,06±3889
CK-MB (Mass) µg/L	0.22	268	35,9± 61,7
CK U/L	5.91	16150	1448±2838

Min.-minimum; Max.-maximum; SD- Standart Deviation

Table 4. Comparison of patients with and without chest trauma in terms of Troponin, CK-MB and CK values

	Patients with chest trauma (n:55)	Patients without chest trauma (n:42)	p
Troponin	1198,7± 4183	2,3±2,1	0,011
CKMB	37,01 ± 61,5	29,6±65	0,6
Creatine Kinase (CK)	2176±4125	1325,6±2549	0,3

n: Number of patients, Mann-Whitney U test, Student's T-test

In Table 5, mild pericardial effusion was detected in only 3 patients. The mean troponin value of the discharged patients was 1093.5±4078ng/L, and the mean troponin value of the patients who died was 371.2±263ng/L, and there was

no notable statistical disparity identified between the two cohorts. Furthermore, there was no notable difference in CK and CK-MB levels between patients who were discharged and those who passed away.

Table 5. Thorax CT, Echocardiography and Electrocardiography Data

Thorax CT			
Lung injury	n:14 (%14,4)		
Cardiac injury	n: 2 (%2,06)		
ECHO	Minimum	Maximum	Mean ± Standard Deviation
EF	72	79	76,5±2,5
LVEDD:	32	49	39±8,4
ECG			
Sinus Tachycardia	n: 22 (%22,6)		
Normal ECG:	n: 91(%77,4)		

n: Number of patients, CT: Computed tomography ECHO: Echocardiography, ECG: Electrocardiography

Discussion

In our study, we presented the data of 97 pediatric poly-trauma patients who applied to our tertiary emergency department. The predominance of patients in our study being admitted to the hospital due to falls from a height, depending on the nature of the trauma, aligns with findings in other literature. This high rate of falls is linked to the extremely high temperatures during the summer months in our country, especially in Diyarbakir, where this study took place, causing people to sleep on their rooftops. Parents need to be careful in terms of their children falling from heights. Evidence on the clinical benefits of the use of cardiac troponins in determining cardiac involvement after chest trauma is limited. Cardiac troponin values measured in 128 patients with chest trauma were found to be elevated in 31% of the patients (12). Troponin elevation was found in all of our patients with chest trauma. Even if some of these patients had minimal troponin elevation, our study shows the importance

of troponin in determining cardiac injury. Unlike pulmonary contusion, cardiac contusion in children has been reported to be rare (6,13), therefore, the specificity of troponins in determining direct cardiac injury after trauma is questionable. In a large postmortem study, signs of cardiac injury in autopsy were found only in 41 of the 282 children, and most of the patients had died at the scene or soon after admission to hospital (14). In our study, although high troponin levels were observed in 60.8% of the patients, 9.2% of these patients died. This shows that although troponin levels may indicate cardiac injury, the relationship between troponin levels and mortality is not clear. An assessment of a research study involving patients admitted to the pediatric intensive care unit indicated that troponin levels at the time of admission were a significant predictor of mortality (15). ECG changes in patients with trauma are nonspecific and do not directly indicate myocardial contusion but are alerting in

terms of cardiac involvement and possible complications (16). ECG is a commonly employed diagnostic tool for identifying myocardial contusion. A meta-analysis by Maenza et al. highlighted a notable correlation between significant cardiac complications and abnormal ECG results, emphasizing the critical role of ECG in the diagnostic process (17). Blunt cardiac injuries can cause arrhythmias, and high troponin levels may predict the incidence of arrhythmias (18). Such arrhythmias have been described previously (5). In our study, abnormal ECG findings were found in 22 of the 97 patients. Sinus tachycardia was detected in all of these 22 patients. No other pathology was found on electrocardiography. No malignant arrhythmia requiring treatment was detected in any of our patients. Therefore, we could not clearly explain the relationship between chest trauma and arrhythmia in our study. In studies, the diagnostic success rate of ECHO was found to be 67% and it was acknowledged as one of the best diagnostic methods; in addition, it was stated that patients with normal ECHO and ECG results did not require monitoring in the intensive care (19). In our study, bedside echocardiography was performed on all patients. In only 3 patients, mild pericardial effusion was detected. Other patients had normal echocardiographic findings. In our study, we observed that while deceased patients exhibited higher troponin levels compared to those who were discharged, this difference did not reach statistical significance. On the other hand, troponin levels were notably elevated in patients with chest trauma as opposed to those without, indicating a distinct correlation between elevated troponin levels and chest injuries. These data show that troponin level can be a valuable marker in the detection of lung contusion and cardiac injury in children and prove the importance of measuring the troponin levels in pediatric patients with chest trauma. Cardiac injuries are life-threatening problems in patients with polytrauma, especially chest trauma. However, since there are no definitive criteria for the diagnosis of cardiac injuries in trauma patients, the true incidence of cardiac injuries is unknown. Electrocardiography is thought to be a sensitive test in the diagnosis of blunt cardiac injuries. In this regard, all heart rhythm disorders must be carefully evaluated to ensure that no injury is missed. Evaluating troponin levels is especially important in patients with abnormal ECG results in terms of detecting increased risk of death. Patients presenting with blunt chest trauma, those with a history of heart disease, those who are hemodynamically unstable, those with abnormal ECG results, those with high troponin and CK-MB levels, and those with high trauma severity scores should be followed up with appropriate cardiac monitoring. In addition, patients presenting with chest pain, rib and sternum fractures, and lung injuries as a result of blunt chest trauma should be kept under observation for at least 24 hours for blunt cardiac injury. In order to predict cardiac injury in pediatric patients with chest trauma, electrocardiography should be performed and CK-MB and troponin levels should be measured.

Conclusion

Troponin level may be a valuable marker in the detection of lung contusion and cardiac damage in children and may prove the importance of measuring troponin levels in pediatric patients with chest trauma.

Limitations

Since no malignant arrhythmia was detected in the patients included in our study, we were not able to present our opinion on arrhythmias that were reported in patients with blunt chest trauma in previous studies.

Ethical Approval: This study received approval from the Dicle University Medical Faculty Ethics Committee for Noninterventional Studies (Approval date: 12.05.2022 / Approval number: 207).

Author Contributions:

Concept: M.Y., M.T., A.A., D.U., A.Ş., C.G.

Literature Review: M.Y., D.U., A.Ş.

Design : M.Y., A.Ş., M.S., C.G.

Data acquisition: M.Y., M.T., A.Ş., A.A., D.U.

Analysis and interpretation: A.Ş., M.S., D.U., C.G.

Writing manuscript: M.Y., A.Ş., M.S., D.U., C.G.

Critical revision of manuscript: M.Y., A.A., D.U., C.G.

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

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Battistella FD, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura and lungs. In. Shield Tw. General thoracic surgery. 5nd Ed. Philadelphia: Williams and wilkins, 2000; 815-863.
- Locicero I, Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. Surg Clin North Am, 1989; 69:15-19.
- Tovar JA, Vazquez JJ. Management of chest trauma in children. Paediatr Respir Rev. 2013;14:86–91. .
- Bliss D, Silen M. Pediatric thoracic trauma. Crit Care Med. 2002; 30:S409–415.
- Tegethoff AM, Raney E, Mendelson J, Minckler MR. Paediatric chest Wall trauma causing delayed presentation of ventricular arrhythmia. BMJ Case Rep. 2017;bcr-2017-220498. .
- Dowd MD, Krug S. Pediatric blunt cardiac injury: epidemiology, clinical features, and diagnosis. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee: Working Group on Blunt Cardiac Injury. J Trauma. 1996; 40:61–67. .
- Kalbitz M, Pressmar J, Stecher J, Weber B, Weiss M, Schwarz S, et al. The role of troponin in blunt cardiac injury after multiple trauma in humans. World J Surg. 2016; 41:162–169.
- Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. Circulation 2011; 124: 2350–2354.
- Cervellin G, Lippi G. Of MIs and men – a historical perspective on the diagnostics of acute myocardial infarction. Semin Thromb Hemost 2014; 40: 535–543.
- Bertinchant JP, Polge A, Mohty D, Nguyen-Ngoc-Lam R, Estorc J, Cohendy R, et al. Evaluation of incidence, clinical significance, and prognostic value of circulating cardiac troponin I and T elevation in hemodynamically stable patients with suspected myoca.
- Bian F, Wu Y-E, Zhang C-L. Variation in the levels of IL-6 in pediatric patients with severe bacterial infectious diseases

- and correlation analysis between the levels of IL-6 and procalcitonin. *Exp Ther Med.* 2017; 13:3484–3488. .
12. Tekinbaş C, Eroğlu A, Kürkçüoğlu IC, Türkyılmaz A, Yekeler E, Karanoğlu N. Chest Trauma: Analist of 592 cases. *Ulus Travma Dergisi*, 2003; (4):275-280.
 13. Scorpio RJ, Wesson DE, Smith CR, Hu X, Spence LJ. Blunt cardiac injuries in children: a postmortem study. *J Trauma.* 1996; 41:306–309.
 14. Wilson C, Sambandamoorthy G, Holloway P, Ramnarayan P, Inwald DP. Admission plasma troponin I is associated with mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17:831–836.
 15. Potkin RT, Werner JA, Trobaugh GB. Evaluation of non-invasiv tests of cardiac damage in suspect cardiac contusion. *Circulation*, 1982; 66:627-631.
 16. Schick TD, Van der Zee H, Powers SR. Detection of cardiac disturbances following thoracic trauma with high-frequency analysis of the electrocardiogram. *J Trauma*, 1977;17:419–424.
 17. Rajan GP, Zellweger R. Cardiac troponin I as a predictor of arrhythmia and ventricular dysfunction in trauma patients with myocardial contusion. *J Trauma.* 2004; 57:808; discussion 808.
 18. Hiatt JR, Yeatman LA Jr, Child JS. The value of echocardiography in blunt chest trauma. *J Trauma.* 1988 ;28(7):914-922.

Skrotal Tıraş Sonrası Sağlıklı Genç Hastada Gelişen Fournier Gangreni: Olgu Sunumu

Fournier Gangrene Developing In A Healthy Young Patient After Scrotal Shaving: Case Report

İbrahim DEMİR¹, Bülent KATI¹, Muhammed Nur KARADENİZ¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Fournier gangreni (FG), perianal ve genital bölgeyi etkileyen nekrotizan fasiit ile karakterize mikrobiyal bir enfeksiyöz hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmında diyabet, sigara, alkol ve madde bağımlılığı, obezite, periferik damar hastalığı, travma, üretral darlık gibi nekrotizan fasiite yatkınlık yaratacak immünosupresif durumlar bulunmaktadır. Fournier gangreninin tedavisinde geniş spektrumlu antibiyoterapi, sepsis açısından resusitasyon ve agresif cerrahi debridman bulunmaktadır. Kırk iki yaşında sigara,alkol kullanımı ve ek hastalığı olmayan sağlıklı erkekte, skrotal kılların temizliği sonrası oluşan 1 cm'lik yüzeysel jilet kesinin ilerleyerek Fournier Gangreni gelişebileceğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Genç hastada Fournier Gangreni, Tanı, Tedavi, Skrotal tıraş

Abstract

Fournier's gangrene (FG) is a microbial infectious disease characterized by necrotizing fasciitis affecting the perianal and genital area. The majority of patients have immunosuppressive conditions that predispose them to necrotizing fasciitis, such as diabetes, smoking, alcohol and substance addiction, obesity, peripheral vascular disease, trauma, and urethral stenosis. Treatment of Fournier's gangrene includes broad-spectrum antibiotics, resuscitation for sepsis, and aggressive surgical debridement. We aimed to emphasize that a 1 cm superficial razor cut formed after cleaning the scrotal hair may progress to Fournier Gangrene in a 42-year-old healthy man who does not smoke, drink alcohol, or have any comorbidities.

Key Words: Fournier's Gangrene in a young patient, Diagnosis, Treatment, Scrotal shaving

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. İbrahim DEMİR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: ibrahimdemir6337@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 07.04.2024

Kabul tarihi / Accepted: 30.05.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1466506

Giriş

Fournier gangreni (FG), perianal ve genital bölgeyi etkileyen nekrotizan fasiit ile karakterize mikrobiyal bir enfeksiyöz hastalıktır (1). Fournier gangreni, ilk defa 1764 yılında Bauriense tarafından 45 yaşında yetişkin bir erkekte, bir ordu kasabında travmatik bir skrotal yaralanmaya bağlı dört gün gibi kısa bir süre içinde hızla ilerleyen bir skrotal nekroz ile kendini gösteren klinik durum olarak raporlanmış ve geniş yara yeri debridmanları ile tedavi edilmiştir (2). Her iki cinste de görülebilen, yaş gruplarını etkileyebilen bir patolojidir. Yaş aralığı sık olarak 55-65 olup; kadınlara nazaran erkeklerde yaklaşık olarak 10 kat daha fazla görülmektedir (3). Hastaların büyük bir kısmında diyabet, sigara, alkol ve madde bağımlılığı, obezite, periferik damar hastalığı, travma, üretral darlık gibi nekrotizan fasiite yatkınlık yaratacak immünosupresif durumlar bulunmaktadır (4). Etiyolojide diyabetes mellitus en yüksek oranla ilk sırada bulunurken ikinci sırada kronik alkol kullanımı bulunmaktadır (5). Fournier gangreninin tedavisinde geniş spektrumlu antibiyoterapi, sepsis açısından resusitasyon ve agresif cerrahi debridman bulunmaktadır (6). Avrupa Üroloji Birliği (EAU) Ürolojik Enfeksiyonlar kılavuzunda belirtildiği gibi, yetersiz cerrahi debridman veya gecikmiş tedaviler yüksek mortaliteye yol açabileceğinden, ilk ve en hızlı yaklaşımın nekrotik dokuların agresif, erken (<24 saat) ve dokunun tamamının cerrahi debridmanı şeklinde olmalıdır (7).

Bu olgu sunumunda; 42 yaşında sigara,alkol kullanımı ve ek hastalığı olmayan sağlıklı erkekte, skrotal kılların temizliği sonrası oluşan bir cm'lik yüzeysel jilet kesinin ilerleyerek Fournier Gangreni gelişebileceğini vurgulamayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Kliniğimize 42 yaşında sigara,alkol kullanmayan ve ek hastalığı bulunmayan genç hasta ayaktan başvurdu. Hastanın öyküsünde, yaklaşık iki hafta önce skrotal bölgeyi jilet ile tıraşlamak isterken sol hemiskrotum orta kesiminde yaklaşık 1 cm lik jilet kesisi olduğu mevcut. Hasta dış merkezde bir hafta boyunca oral antibiyoterapi almış fakat kesi yeri ve komşuluğunda pyürik akıntı oluşmaya başlamış.

Ardından bir diğer dış merkez üroloji polikliniğine başvurmuş. Burda da bir hafta boyunca sabah-akşam intramüsküler birinci kuşak sefalosporin ve NSAİİ reçete edilmiş, hasta bunları kullandıktan sonra kliniğimize başvurdu. Başvuru anında hastada şiddetli skrotal ağrı, sol hemiskrotumda yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda dış yüzeyi nekrotik yara yeri mevcuttu(şekil 1).

Hastanın yapılan fizik muayenesinde, sağ testis ve hemiskrotum doğal, sol testis ve hemiskrotumda hassasiyet ve ısı artışı mevcuttu. Hastaya yapılan tetkiklerde Crp(C reaktif protein) hafif yüksek olup diğer tetkikleri normal değerlerdeydi. HgbA1c sonucu 5,7 idi, glukoz düzeyi normal aralıktaydı. Yapılan idrar kültürü sterildi. Hastaya acil agresif debridman ve antibiyoterapi açısından servise yatırıldı. Hasta aynı gün ameliyathanede steril ortamda anestezi altında sol hemiskrotumdaki nekrotik alanı agresif bir şekilde debride

edildi (şekil 2 ve şekil 3). Hastanın debride edilen alanın altındaki yaklaşık 2 cm çapındaki apsenden kültür örneği alındı. Ayrıca yara yeri kültürü örneği alındı. Hastanın debride edilen alanından patoloji örneği gönderildi.



Şekil 1. Kliniğe ilk başvuru anındaki görünüm



Şekil 2. Yara kabuğu altındaki net izlenen Fournier Gangreni

Patoloji sonucu Süpüratif Nekrotizan Yangı şeklinde rapor edildi. Apse kültüründe üreme olmadı. Yara yeri kültürü sonucu "Achromobacter Denitrificans" şeklinde rapor edildi. Yapılan antibiyogram sonucunda meropenem duyarlı olduğu raporlandı. Ardından hastanın kültür sonuçları ve antibiyogram sonuçlarıyla enfeksiyon hastalıkları önerisi alındı. Enfeksiyon önerisiyle günde 3 defa 1 gr olacak şekilde meropenem tedavisi başlanarak 7 günlük tedavi tamamlandı. Serviste hergün düzenli olarak yara yeri bakımı ve pansumanı yapıldı. Hasta postop yedinci günde ameliyathane şartlarında anestezi altında yara yeri kapatılıp pernöz dren yerleştirildi (şekil 4). Post-op birinci günde drene geleni olmaması

üzerine dren çekilip taburcu edildi. Hastanın daha sonraki poliklinik kontrollerinde herhangi aktif şikayeti olmadığı ve yara yerinin tamamen iyileştiği gözlemlendi.



Şekil 3. Debride edildikten sonraki görünüm



Şekil 4. Yara yeri kapatıldıktan sonraki görünüm

Tartışma

Hızlı ilerleyen ve mortalite oranı oldukça yüksek olması nedeniyle, Fournier Gangreni tedavisinde erken tanı ve tedavi en temel ve kritik basamağı oluşturuyor (8). Anal, rektal, genital, üriner travma veya cerrahi sonrası ciltteki bütünlük bozulması sonrası meydana gelen enfeksiyonlar nedenler arasında en sık olanları oluşturmaktadır (9). Komplike hale gelmiş Fournier gangreni olgularında başarılı sonuç elde etmenin anahtarı klinik doğru şüphecilik, agresif cerrahi debridmanın erken yapılması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, sıvı resüsitasyonu ve erken multidisipliner yaklaşımlar oluşturmaktadır (10).

Yapılan literatür taramasında Fournier gangreni olan hastaların komorbiditesi olan (özellikle diyabetes mellitus), ileri yaşta olan, travma öyküsü olan, anorektal veya ürogenital apsesi olan vs hastalarda geliştiği bariz göze çarpmaktadır. Ülkemizde yapılan tek merkezli 11 olguluk bir çalışmada hastaların 6 tanesinin diyabetes mellitus tanılı olduğu, 4 hastanın anorektal veya ürogenital apse sonucu fournier gangrenine ilerlediği, 1 hastada ise etyolojinin saptanmadığı vurgulanmış (11). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 3 hastalık olgu sunumu yapılmış olup hastaların ortak özelliğinin ileri yaş, diyabetes mellitus ve farklı komorbiditelere sahip oldukları vurgulanmış (12). Bursa'da yapılan 22 olguluk bir çalışmada hastaların 53,9 yaş ortalamasında olduğu, 12 olguda diyabet, 5 olguda debilite, 2 olguda şişmanlık, 1 olguda parapleji ve 2 olguda etiyoloji saptanmadığı vurgulanmış (13). Literatürde komorbiditesi olmayan genç hastada jilet kesisi veya skrotal başka kesi ile Fournier gangreni gelişen başka bir olguya rastlanmadı.

Hastamızın daha hafif bir klinik tablo ile dış merkeze başvurduğunda mevcut klinik durumun Fournier gangrenine ilerleyebileceğinin düşünülmediği görülmektedir. Hastamızın üroloji polikliniğimize başvurusundan kısa bir zaman sonrasında Fournier gangreni tanısı ile IV antibiyoterapi ve sıvı resüsitasyonu başlanarak ilgili bölüm konsültasyonları neticesinde üroloji servisine yatırılmıştır. Hastamız intravenöz antibiyoterapi ve acil cerrahi debridman sonrasında sağlığına kavuşmuş olup şifa ile taburcu edilmiştir. Hastamızın genç ve komorbiditesi olmayan bir hasta olarak, skrotal kesi sonucu oluşması, jilet kesisi travmasının Fournier Gangrenine ilerlemede önemli bir faktör olduğu göze çarpmaktadır. Skrotal kesilerin boyutu ne olursa olsun enfeksiyon gelişmeden ve Fournier Gangreni gibi ciddi durumlar oluşmadan dikkatlice tedavi edilmeli ve hastalar durumun ciddileşebileceği konusu vurgulanarak bilgilendirilmelidir. Fournier Gangreni şüphesi olan hastalar ayaktan değil, yatış verilerek ciddiyetle tedavi edilmelidir. Olgu sunumu yapılan hastamızda olduğu gibi düşük sosyoekonomik düzeyi olan hastaların buldukları ortamın temizlik düzeyi göz önüne alınarak daha ciddi enfeksiyona ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca Fournier Gangreni konusunda poliklinikte uyanık ve dikkatli olmak hem hastalığın önlenmesi hem de ilerlemesi noktasında büyük önem taşımaktadır.

Sonuç

Komorbiditeleri ve risk faktörleri olmayan genç erişkinlerde skrotal ciltteki basit denilebilecek yara yeri enfeksiyonlarının hızla Fournier gangrenine ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır. Sosyoekonomik düzeyi düşük hastalar daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Etik onam: Olgu sunumu yapılan hastanın "Aydınlatılmış Onam Formu" alınmıştır. Hastanın kimliği gizli tutulmuştur.

Yazar Katkıları:

Konsept: B.K., İ.D., M.N.K.

Literatür Tarama: B.K., İ.D., M.N.K.

Tasarım: B.K., İ.D., M.N.K.

Veri toplama: B.K., İ.D., M.N.K.

Analiz ve yorum: B.K., İ.D. , M.N.K.

Makale yazımı: B.K., İ.D. , M.N.K.

Eleştirel incelenmesi: B.K.,İ.D. , M.N.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Yılmazlar T. Fournier Gangreni: Sinsi, Öldürücü, Ancak Tedavi Edilebilir Hastalık. Turk J Colorectal Dis. 2012;22:45-49
2. Baurienne H. Sur une plaie contuse qui s'est terminée par la sphacèle de la scrotum. J Med Chir Pharm. 1764;20:251-256.
3. Hamdy, Freddie C; Eardley, Ian. Oxford Textbook of Urological Surgery. Oxford University Press.p. 76,2017.
4. Al Shukry S, Ommen J. Necrotizing fasciitis-report of ten cases and review of recent literature. J Med Life. 2013;6(2):189-194.
5. Thwaini A, Khan A, Malik A, Cherian J, Barua J, Shergill I, et al. Fournier's gangrene and its emergency management. Postgraduate medical journal. 2006;82(970):516-9.
6. Yılmazlar T, Işık Ö, Öztürk E, Özer A, Gülcü B, Ercan İ. Fournier's gangrene: review of 120 patients and predictors of mortality. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2014;20(5):333-7.
7. Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyère F et al (2019) European Association of Urology - Infections in Urology Guidelines Panel, Copenhagen, EAU Guidelines Office, Arnhem. ISBN 978-94-92671-02-8
8. Chennamsetty A, Khourdaji I, Burks F, Killinger KA. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. Ther Adv Urol 2015;7:203-15
9. Vick R, Carson CC3rd. Fournier's disease. Urol Clin North Am, Nov 1999; 26:841.
10. Althunayyan S, Karamitosos E. Fournier's gangrene in an obese female in third trimester of pregnancy. Saudi Med J. 2018 Apr;39(4):415- 418. doi: 10.15537/smj.2018.4.21780.
11. Emir S, Kanat BH, Yazar FM, Sözen S, Kavlakoglu B, Özkan Z. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2013;39 (1) 23-25
12. Özer Y, Akyüz O, Kayıkçı A. Konuralp Tıp Dergisi 2011;3(2):35-37
13. Özgenel GY, Akın S, Kahveci R, Özbek S, Özcan M. Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg. 2004;12(2) 106-109