



Cilt : 62

Sayı: 2

Haziran- 2023

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

Gebelerde partner şiddetinin değerlendirilmesi ve kadına yönelik şiddetle mücadele konusundaki tedbir kararlarına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi

Elif Yılmaz Ahsen Kaya

173

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda nöro-geribildirim uygulamasına bağlı davranış değişikliklerinin Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği ile araştırılması: randomize tek körlü ön çalışma

Rukiye Ölçüoğlu İlknur Kozanoğlu Eylem Gül

184

Acil servise başvuran yaşlı bireylerde bakım bağımlılığının kırılabilirlik düzeyine etkisi

Rabia Gökgez Cemile Küntmeç Yılmaz

195

Previabl membran rüptürünün maternal ve perinatal sonuçları

Firat Ökmen Hüseyin Ekici Merih Oğur Ghaith Hejazi Osman Ökmen Gülsüm Uysal

205

Bir üniversite hastanesi meslek hastalıkları polikliniğinin altı yıllık deneyimi

Meral Türk Şirin Ergüden Kendirinan Derya Gölgeçen Duygu Şak
Gülhan Ucu Karapaça Yusuf Samir Hasanlı Emin Erdem Beyza Genç Çetin
Özden Uçar Zehra Nur Töreyn Zeynep Doğrul Canan DEMİR
Seher Kurtul Nejdiye Güngördü Yasemin Yurt Ak Funda Kaya Ak
Nergis Kayacan

211

Hemodiyaliz hastalarının depresyon ve algılanan sosyal destek düzeyleri ve etkileyen faktörler incelenmesi

Semra Gündoğdu Fatma Arıkan Mehtap Pekesen
Yasemin Yıldırım Fisun Şenuzun Aykar

224

COVID-19 şüpheli hastaların hızlı tanısında SARS-CoV-2 antijen testinin değerlendirilmesi

Mehmet Soylu Meltem Taşbakan Aysin Zeytinoğlu Ayça Aydın Uysal
Gamze Şanlıdağ Seichan Chousein Memetali Candan Çiçek Ayşe Deniz Gökengin
Funda Karbek Akarca Selda Erensoy

234

Kadınların genital hijyen davranışları ve bu davranışların vajinal enfeksiyona etkisi

Mehmet Arslan Nilüfer Emre Büşra Köse Külcü Aysun Özşahin Tamer Edirne

240

Tiroid ve paratiroid cerrahisinde intraoperatif nöromonitörizasyon uygulamasında iğne elektrot ve yüzey elektrotlu endotrakeal tüp kullanımının karşılaştırılması

Erman Alçı

249

Bir üniversite hastanesi sağlık kurulu polikliniğine dil ve konuşma sorunları ile gelen olguların sosyodemografik-klinik özellikleri ve rapor düzeylerinin incelenmesi

Burcu Kardeş Ömer Kardeş Zeynep Uçar Tuğçe Kapucu

257

Relaps ve refrakter T-hücreli lenfoma hastalarında pralatrexate kullanımı: gerçek yaşam verileri

Eren Arslan Davulcu Fatma Keklik Karadağ Aysenur Arslan Zühal Demirci
Derya Demir Nur Soyer Fahri Şahin Güray Saydam

266

Erşkinlerde koksiksin bilgisayarlı tomografi ile morfolojik ve morfometrik değerlendirilmesi

Seray Akçalar Zorlu Ayşegül Öz Özcan

272

Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırıcı tanısında gerçek zamanlı elastografinin etkinliğinin araştırılması

Lale Tuna Gülgün Kavukçu İlhan Hekimsoy Özer Makay
Yeşim Ertan Sadık Tamsel

279

RAD50'nin downregülasyonunun rucaparib ve doksorubisin kombinasyonuna sinerjik etkisi

Ramazan Gundogdu Mehmet Kadir Erdoğan Aydın Sever Yusuf Toy

289

Prostat kanseri hücreleri'nde D-Amino nöraminik asidin gangliozid'e spesifik bağlanmasının çalışılması

Kenan Demir Huseyin Aktug Gurban Yigiturk Eda Acikgoz
Gunnur Guler Hadi Rouhrazi

301

Alerjik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinde Covid-19 aşı kararsızlığı

Ömer Akcal Burcu Işık

310

Adjuvan kemoterapi alan erken evre meme kanserli hastalarda lenfosit alt tiplerinin flow sitometrik analizi

Emine Nihal Mete Gökmen Erhan Gökmen

316



EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır/ *The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.*

İmtiyaz Sahibi/ Publisher Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına/ *On behalf of Ege University Faculty of Medicine Cemil GÜRGÜN Dekan/ Dean*

Cilt / Volume: 62

Sayı / Issue: 2

Haziran / June 2023

Sayfa / Pages: 173-321

Baş Editör / Editor-in-Chief

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / *Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye*

Editörler / Editors

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / *Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye*

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / *Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye*

Yusuf ÖZBEL- Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye*

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / *Dept. of Radiodiagnosics, İzmir, Türkiye*

Yiğit UYANIKGİL- Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye*

Pervin KORKMAZ - Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / *Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye*

İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / *Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye*

Ahmet Özgür YENİEL - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / *Dept of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye*

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Andy J. Francis
Hershey, USA

Mark J. Sedler
New York, USA

Sherif A. M. Shazly
Assiut, Egypt

Ala-Eddin Al Moustafa
Doha, Qatar

Marija Milic
Priştina, Kosova

Siva Santosh Kumar Pentapati
Bhubaneswar, India.

Alp Can
Ankara, Türkiye

Mehmet Turgut
Aydın, Türkiye

Susana Biasutto
Cordoba, Argentina

Ammad Ahmad Farooqi
Lahore, Pakistan

Metin Özdemirli
Washington D.C, USA

Şükrü Emre
İzmir, Türkiye

Bülent Özpolat
Texas, USA

Mustafa Çıkrıkçıoğlu
Geneva, Switzerland

Tarık Tihan
California, USA

Eduardo Weruaga Prieto
Salamanca, Spain

Natasa Katanic
Belgrade, Serbia

Theodore G. Troupis
Athens, Greece

Fahri Şahin
İzmir, Türkiye

Ioannis Koutelidakis
Thessaloniki, Greece

Ulvi Bayraktutan
Nottingham, UK

Hossein Samadi Kafil
Tabriz, Iran

Özer Makay
İzmir, Türkiye

Ümit Ali Kayışlı
Tampa Florida, USA

J. Patrick Barbet
Paris, France

Reza Rahbarghazi
Tabriz, Iran

Utku Yavuz
Göttingen, Germany

Jose A. Karam
Texas, USA

Serap Arbak
İstanbul, Türkiye

Valeri Zakhartchenko
Munchen, Germany

Juzar Ali
New Orleans, USA

Sergii Cherenko
Kyiv, Ukraine

Derya Akleman
Texas, USA

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Türkiye Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 52149


Basım / Press


Ege Üniversitesi Basım ve Yayınevi
Merkez Kampüs Bornova -İzmir
Tel: 0 232 342 12 52
E-posta: basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr

Basım Tarihi / Date of Press

23.06.2023

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com adresine mesaj gönderebilir ya da
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the manuscript on the web site.

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

RESEARCH ARTICLES

- Gebelerde partner şiddetinin değerlendirilmesi ve kadına yönelik şiddetle mücadele konusundaki tedbir kararlarına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi**
Evaluation of intimate partner violence in pregnant women and determination of knowledge levels regarding precaution decisions on combating violence against women
Elif Yılmaz Ahsen Kaya 173
- Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda nöro-geribildirim uygulamasına bağlı davranış değişikliklerinin Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği ile araştırılması: randomize tek körlü ön çalışma**
Investigation of behavioral changes due to neurofeedback application in children with attention deficit hyperactivity disorder by using Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised: a randomized single-blind preliminary study
Rukiye Ölçüoğlu İlknur Kozanoğlu Eylem Gül 184
- Acil servise başvuran yaşlı bireylerde bakım bağımlılığının kırılganlık düzeyine etkisi**
The effect of care dependency on the level of vulnerability in elderly individuals applying to the emergency department
Rabia Gökgöz Cemile Kütmeç Yılmaz 195
- Previabl membran rüptürünün maternal ve perinatal sonuçları**
The maternal and perinatal outcomes of previable rupture of membranes
Fırat Ökmen Hüseyin Ekici Merih Oğur
Ghaith Hejazi Osman Ökmen Gülsüm Uysal 205
- Bir üniversite hastanesi meslek hastalıkları polikliniğinin altı yıllık deneyimi**
Six years' experience of a university hospital occupational diseases clinic
Meral Türk Şirin Ergüden Kendirlihan Derya Gölgeçen Duygu Şak
Gülhan Uncu Karapaça Yusuf Samir Hasanlı Emin Erdem Beyza Genç Çetin
Özden Uçar Zehra Nur Töreyn Zeynep Doğrul Canan DEMİR
Seher Kurtul Nejdiye Güngördü Yasemin Yurt Ak Funda Kaya Ak
Nergis Kayacan 211

Examination of depression and perceived social support levels and affecting factors in hemodialysis patients

Hemodiyaliz hastalarının depresyon ve algılanan sosyal destek düzeyleri ve etkileyen faktörler incelenmesi

Semra Gündoğdu Fatma Arıkan Mehtap Pekesen
Yasemin Yıldırım Fisun Şenuzun Aykar 224

Evaluation of a SARS-CoV-2 antigen test in the rapid diagnosis of COVID-19 suspected patients

COVID-19 şüpheli hastaların hızlı tanısında SARS-CoV-2 antijen testinin değerlendirilmesi

Mehmet Soylu Meltem Taşbakan Ayşın Zeytinoğlu
Ayça Aydın Uysal Gamze Şanlıdağ Seichan Chousein Memetali
Candan Çiçek Ayşe Deniz Gökengin Funda Karbek Akarca
Selda Erensoy 234

Kadınların genital hijyen davranışları ve bu davranışların vajinal enfeksiyona etkisi

Women's genital hygiene behaviors and the effect of these behaviors on vaginal infection

Mehmet Arslan Nilüfer Emre Büşra Köse Külcü
Aysun Özşahin Tamer Edirne 240

Tiroid ve paratiroid cerrahisinde intraoperatif nöromonitörizasyon uygulamasında iğne elektrot ve yüzey elektrotlu endotrakeal tüp kullanımının karşılaştırılması

Comparison of needle electrode and endotracheal tube surface electrode for intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery

Erman Alçı 249

Bir üniversite hastanesi sağlık kurulu polikliniğine dil ve konuşma sorunları ile gelen olguların sosyodemografik-klinik özellikleri ve rapor düzeylerinin incelenmesi

Investigation of sociodemographic-clinical characteristics and report levels of cases with language and speech problems in a university hospital health board polyclinic

Burcu Kardaş Ömer Kardaş Zeynep Uçar Tuğçe Kapucu 257

Pralatrexate in patients with relapsed and refractory T-cell lymphomas: real world data

Relaps ve refrakter T-hücreli lenfoma hastalarında pralatrexate kullanımı: gerçek yaşam verileri

Eren Arslan Davulcu Fatma Keklik Karadağ Ayşenur Arslan Zühal Demirci
Derya Demir Nur Soyer Fahri Şahin Güray Saydam 266

Erişkinlerde koksiksin bilgisayarlı tomografi ile morfolojik ve morfometrik değerlendirilmesi

Morphological and morphometric evaluation of the coccyx in adults with computed tomography

Seray Akçalar Zorlu Ayşegül Öz Özcan 272

Geri Çekme Notu:

Adjuvan kemoterapi alan erken evre meme kanserli hastalarda lenfosit alt tiplerinin flow sitometrik analizi

Nihal Mete GÖKMEN, Erhan GÖKMEN (2011),


Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine, Cilt 50, Sayı 1, 2011, 33-38.

Bu makale aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı geri çekilmiştir.

Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulunun 24/12/2020 tarihli, 13 sayılı toplantısında Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi uyarınca yapılan değerlendirmede Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği yönergesi, 2. bölüm Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler, 4. madde 1. fıkra (e) bendine istinaden etik ihlalde bulunulduğuna karar verilmiştir.

Gebelerde partner şiddetinin değerlendirilmesi ve kadına yönelik şiddetle mücadele konusundaki tedbir kararlarına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi

Evaluation of intimate partner violence in pregnant women and determination of knowledge levels regarding precaution decisions on combating violence against women

Elif Yılmaz  Ahsen Kaya 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebelerde partner şiddeti özelliklerinin belirlenmesi ve gebelerin kadına yönelik şiddetle mücadele konusundaki tedbir kararlarına ilişkin bilgi düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipte olan bu araştırmaya, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 125 gönüllü gebe katıldı. Çalışmada veri toplama aracı olarak anket formu kullanıldı. Veriler SPSS 25.0 programı ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların %45,6'sı gebelikte en az bir tür partner şiddetine maruz kalırken, %42,4'ü duygusal, %23,2'si ekonomik, %6,8'i fiziksel ve/veya cinsel, %4,0'ı siber şiddete uğramıştı. En sık haberdar olunan tedbir kararları evden uzaklaştırma ve barınma olanağı sağlanmasıydı. Katılımcıların çoğu (%97,6) tedbir kararı verilebilmesi için delil gerekmediğini ve 6 aydan uzun süreli alınabileceğini biliyordu.

Sonuç: Araştırmada, genç yaşta gebelik, erken yaşta, istenmeyen ya da görücü usulü yapılan evlilikler, gebelikte ilgili olumsuz duygular, şiddetin kabul edilebilir olarak görülmesi, gebelikte partner şiddeti ile ilişkili bulundu. Tedbir kararlarına ilişkin bilgi düzeylerinin beklenen seviyede olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, partner şiddeti, kadına yönelik şiddet, tedbir kararları.

NOT: Bu çalışma, 14-17 Ekim 2021 tarihleri arasında Kuşadası/Aydın'da gerçekleştirilen 2. Uluslararası ve 18. Ulusal Adli Bilimler Kongresi'nde sözlü bildiri şeklinde çevrimiçi olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine the characteristics of partner violence in pregnant women and to evaluate their knowledge levels about precaution decisions on combating violence against women.

Materials and Methods: 125 volunteer pregnant women who applied to the Obstetrics and Gynecology Clinic participated in this cross-sectional study. A questionnaire form was used as the data collection tool in the study. The data were analyzed with the SPSS 25.0 program. Statistical significance level was $p<0.05$.

Results: While 45.6% of the participants were exposed to at least one type of partner violence during pregnancy, 42.4% had suffered to emotional violence, 23.2% to economic violence, 6.8% to physical and/or sexual violence, and 4.0% to cyber violence.

Sorumlu yazar: Elif Yılmaz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: elifdurdagii@gmail.com

Başvuru tarihi: 11.05.2022

Kabul tarihi: 22.08.2022

The most frequently informed precaution decisions were removal from home and providing shelter. However, most of the participants (97.6%) did not know that there is no need for evidence for a precaution decision and that it can be taken for longer than 6 months.

Conclusion: *In the study, pregnancy at a young age, early, unwanted or arranged marriages, negative feelings about pregnancy, and acceptance of violence were associated with partner violence during pregnancy. The level of knowledge about the precaution decisions was not at the expected level.*

Keywords: *Pregnancy, partner violence, violence against women, precaution decisions.*

NOTE: *This study was presented online as an oral presentation at the 2nd International and 18th National Forensic Sciences Congress held in Kuşadası/Aydın Türkiye, between October 14 and 17 2021.*

GİRİŞ

Partner şiddeti, kadınların ve çocukların sağlığına ciddi şekilde zarar vermenin yanında toplumların ve ülkelerin ekonomisini de olumsuz etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1, 2). Yakın duygusal ilişkilerde ortaya çıkan şiddeti ifade eden partner şiddeti; kontrol edici davranışlar, fiziksel saldırganlık, cinsel zorlama, psikolojik istismar dahil fiziksel, cinsel ya da psikolojik olarak zarar veren her türlü davranış olarak tanımlanmaktadır (3, 4).

Partner şiddeti, gebelik döneminde de ortaya çıkabilmekte ve hem annenin hem de bebeğin sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir (5–7). Gebelikte partner şiddet oranları çalışmalar arasında değişiklik (%7,7-72,8) göstermektedir (8–12). Gebelik sürecinde tekrarlanan görüşmelere imkan sunan doğum öncesi bakım hizmetleri, gebelikte yaşanan partner şiddetinin tespiti açısından önemli fırsatlar sunmaktadır (6, 13). Gebelikteki partner şiddetinin yaygınlığını belirlemek, şiddetin ve şiddetle ilişkili zararların önlenmesi, buna yönelik politikaların oluşturulması ve kaynakların etkili şekilde sunulmasına rehberlik etmesi, şiddet mağdurlarının rehabilitasyonu için gerekli müdahaleler geliştirilmesi açısından önemlidir (8, 14).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de feminist hareketler ve sivil toplum hareketleri aracılığıyla ortaya çıkan kadına yönelik şiddetle mücadele konusundaki sözleşmeler, kanunlar, sosyal politikalar ve kurumsal yapılanmalar sayesinde kadına karşı şiddetin önlenmesi adına somut adımlar atılmıştır (15). 2011 yılında İstanbul'da imzaya açılan ve "İstanbul Sözleşmesi" olarak da anılan "Kadınlara Yönelik Şiddet ve Aile İçi Şiddetin Önlenmesi ve Bunlarla Mücadeleye İlişkin Avrupa Konseyi Sözleşmesi" kadına yönelik şiddetle mücadeledeki önemli gelişmelerden biridir (15). "İstanbul Sözleşmesi" hükümleri göz önüne alınarak düzenlenen ve 20

Mart 2012 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren "6284 sayılı Ailenin Korunması ve Kadına Karşı Şiddetin Önlenmesine Dair Kanun" yaşanan bir diğer gelişmedir (16). Kanun'da; şiddete uğrayan ya da şiddete uğrama tehlikesi bulunan bireylerin (özellikle kadınlar ve çocukların) korunması ve şiddetin önüne geçilmesi hususunda koruyucu ve önleyici tedbir kararlarına ilişkin hükümler yer almaktadır. Bu çalışmada, gebelerde partner şiddeti özelliklerinin belirlenmesi, ayrıca kadına yönelik şiddetle mücadele konusundaki tedbir kararlarına ilişkin bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu çalışmanın evrenini, Ege Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran gebeler oluşturmaktadır. Çalışma için Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (22.10.2020 tarihli E.273415 karar no.lu). Yapılan örneklem hesabında minimum 108 kişiye ulaşmak yeterli bulunmuştur. Araştırmaya katılmayı kabul eden 125 gebeye bilgilendirme yapılarak onayları alınmış ve yüz yüze görüşülerek anket uygulanmıştır.

Anket formunda; gebelere ve mevcut partnerlerine ilişkin sosyodemografik veriler, mevcut gebelik sürecine ilişkin bilgiler, partner şiddeti maruziyetleri ve 6284 sayılı Kanun'da yer alan koruyucu ve önleyici tedbir kararları ile ilgili görüşleri değerlendirilmiştir. Gebelerin partnerleriyle ilgili bilgiler gebelerden alınmıştır, partnerlerle ayrıca görüşülmemiştir.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 programı ile yapılmıştır. İstatistiksel çözümlenelerde öncelikle tanımlayıcı analizler yapılmış ve frekans değerleri belirlenmiştir. Kategorik verilerin birbiri ile karşılaştırılmasında;

Pearson kare ya da Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında; normal dağılıma uyuyorsa Student t testi, uymuyorsa Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 125 gebenin yaş ortalaması $27,72 \pm 5,53$ olup %31,2'si (n=39) 24 yaş ve altında, %54,4'ü (n=68) 25-34 yaş aralığında ve %14,4'ü (n=18) 35 yaş ve üstündeydi. Partnerlerin yaş ortalaması $31,78 \pm 5,53$ olup, %4,8'i (n=6) 24 yaş ve altında, %64,8'i (n=81) 25-34 yaş aralığında, %30,4'ü (n=38) 35 yaş ve üstündeydi.

Katılımcıların en sık (%40,8; n=51) lise mezunu olduğu ve %70,4'ünün (n=88) herhangi bir işte çalışmadığı, partnerlerin ise üçte birinden fazlasının (%38,4; n=48) ilköğretim ve öncesi bir eğitim aldıkları, %96,8'inin (n=121) aktif olarak bir işte çalıştığı belirtildi. Gebelerin %99,2'sinin (n=124) partneriyle arasında resmi nikâh bulunduğu, evlenme yaşı ortalamasının $22,36 \pm 4,38$ olduğu ve %75,8'inin (n=94) partneriyle severek/anlaşarak evlendiği saptandı. Katılımcıların %34,4'ünün (n=43) ilk gebeliği olup gebeler en sık (%68,8; n=86) üçüncü trimester dönemindeydi. Katılımcıların ve partnerlerinin sosyodemografik özellikleri ile gebelik sürecine ilişkin bilgiler Tablo-1'de gösterildi.

Tablo-1. Katılımcıların ve partnerlerinin sosyodemografik özellikleri ile gebelik sürecine ilişkin bilgiler.

Gebelerin ve partnerlerinin özellikleri (n=125)		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Eğitim düzeyi	Gebelerin	İlköğretim ve öncesi	46	36,8
		Lise	51	40,8
		Lisans ve üstü	28	22,4
Eğitim düzeyi	Partnerlerin	İlköğretim ve öncesi	48	38,4
		Lise	42	33,6
		Lisans ve üstü	35	28,0
Çalışma durumu	Gebelerin	Çalışıyor	37	29,6
		Çalışmıyor	88	70,4
Çalışma durumu	Partnerlerin	Çalışıyor	121	96,8
		Çalışmıyor	4	3,2
Yerleşim yeri		Kent	109	87,2
		Kırsal	16	12,8
Aile yapısı		Çekirdek	104	83,2
		Geniş	21	16,8
Evlenme şekli		Severek/anlaşarak	94	75,8
		Görücü usulü	28	22,6
		Ailenin zorlaması	2	1,6
Gebelik sayısı		1	43	34,4
		2	41	32,8
		>2	41	32,8
Gebelik haftası		1. trimester	6	4,8
		2. trimester	33	26,4
		3. trimester	86	68,8
Kürtaj öyküsü		Evet	16	12,8
		Hayır	109	87,2
Gebelikte fetomaternal sorun		Var	46	36,8
		Yok	79	63,2
Gebelikte ilgili duygular	Gebelerin	Olumsuz	12	9,6
		(mutsuz/isteksiz/kararsız)	113	90,4
		Olumsuz olmayan		
Gebelikte ilgili duygular	Partnerlerin	Olumsuz	6	4,8
		(mutsuz/isteksiz/kararsız)	119	95,2
		Olumsuz olmayan		

Tablo-2. Gebeliğinde partner şiddetine maruz kalan ve kalmayanların yaş ortalamalarının karşılaştırması.

Şiddet Türleri		n	%	Yaş ortalaması±SS*	p değeri
Fiziksel ve/veya cinsel şiddet**	<i>Evet</i>	8	6,4	23,75±6,79	0,009
	<i>Hayır</i>	117	93,6	27,99±5,36	
Ekonomik şiddet	<i>Evet</i>	29	23,2	25,69±5,25	0,023
	<i>Hayır</i>	96	76,8	28,33±5,49	
Siber şiddet	<i>Evet</i>	5	4,0	20,60±0,54	0,001
	<i>Hayır</i>	120	96,0	28,02±5,44	
Duygusal şiddet	<i>Evet</i>	53	42,4	27,02±5,88	0,234
	<i>Hayır</i>	72	57,6	28,24±5,24	
Herhangi bir şiddet türü	<i>Evet</i>	57	45,6	26,93±5,74	0,147
	<i>Hayır</i>	68	54,4	28,38±5,30	

*Standart sapma

**Yalnızca fiziksel şiddet (n=4), yalnızca cinsel şiddet (n=1), hem fiziksel hem cinsel şiddet (n=3)

Tablo-3. Gebelikte fiziksel ve/veya cinsel şiddete maruz kalma durumunun evlilik özellikleri, gebelikte ilgili duygular ve şiddete bakış açısıyla olan ilişkisi.

	Fiziksel ve/veya cinsel şiddet maruziyeti						p
	Evet		Hayır		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Katılımcıların evlenme yaşı ortalaması±SS*	18,75±1,83		22,61±4,40				0,002
Evlenme şekli (n=124)							0,020
Severek/anlaşarak	3	3,2	91	96,8	94	100,0	
Görücü usulü/zorla	5	16,7	25	83,3	30	100,0	
Katılımcıların gebeliğiyle ilgili duyguları							0,003
Olumsuz olmayan	4	3,5	109	96,5	113	100,0	
Olumsuz	4	33,3	8	66,7	12	100,0	
Partnerin gebelikte ilgili duyguları							0,0001
Olumsuz olmayan	4	3,4	115	96,6	119	100,0	
Olumsuz	4	66,7	2	33,3	6	100,0	
Katılımcıların şiddete bakış açısı (n=112)							0,0001
Kabul edilemez	1	1,1	89	98,9	90	100,0	
Kabul edilebilir**	6	27,3	16	72,7	22	100,0	

*Standart sapma

**Gebelikte aile içi şiddet sıklığı azalır/artar/her kadının başına gelir

Katılımcılara gebelikte yaşanan partner şiddeti ile ilgili düşünceleri sorulduğunda, %89,6'sı (n=112) bu soruyu yanıtlamış olup cevap verenlerin yarısından fazlasının (%80,4; n=90) gebelikte şiddetin "kabul edilemeyeceği" yönünde cevaplar verdiği görüldü. "Gebelikte şiddet sıklığı artar/azalır/her kadının başına gelir" şeklinde cevaplar verenler (%19,6 n=22), şiddeti kabul edilebilir gördükleri yönünde değerlendirildi.

Gebeliği sırasında partner şiddeti türlerinden herhangi birine maruz kalanların oranı %45,6 (n=57) iken, en sık maruz kalınan partner şiddeti türü duygusal şiddetti (%42,4; n=53). Gebeliğinde fiziksel ve/veya cinsel şiddete, ekonomik şiddete ve siber şiddete maruz kalan katılımcıların yaş ortalamaları, gebeliğinde bu şiddet türlerine uğramayanların yaş ortalamalarıyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Katılımcıların eğitim düzeyi, çalışma durumu, yerleşim yeri ve aile yapısı ile gebelikte maruz kalınan partner şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Katılımcıların yaş ortalamalarıyla şiddet türleri arasındaki ilişki Tablo-2'de gösterildi.

Partnerin yaşı ve çalışma durumu ile gebelikteki partner şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Benzer şekilde gebelik sayısı, gebelik haftası ve gebelikte ortaya çıkan fetomaternal sorun varlığı ile gebelikte maruz kalınan partner şiddeti arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.

Gebelikteki fiziksel ve/veya cinsel şiddet oranı; genç yaşta evlenen (p=0,002), görücü usulü ya da ailesinin zoruyla evlendiğini belirten (p=0,020), kendileri (p=0,003) ve partnerleri (p=0,0001) mevcut gebelikte ilgili olumsuz duygular taşıyan ve şiddeti kabul edilebilir olarak gören katılımcılarda (p=0,0001) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Benzer şekilde gebelikte maruz kalınan siber şiddet oranı; genç yaşta evlenen (p=0,015), görücü usulü ya da ailesinin zoruyla evlendiğini belirten (p=0,012), kendileri (p=0,006) ve partnerleri (p=0,018) mevcut gebelikte ilgili olumsuz duygular taşıyan ve şiddeti kabul edilebilir olarak gören katılımcılarda (p=0,023) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo-3 ve Tablo-4).

Partnerleri mevcut gebelikte ilgili olumsuz duygular taşıyan katılımcılarda ekonomik şiddete maruz kalma oranı (%66,7) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,026). İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte partnerin eğitim düzeyi arttıkça gebeliğinde ekonomik şiddet görme oranlarının azaldığı görüldü (p=0,436).

Daha önce kürtaj öyküsü olan kadınlarda gebelikte duygusal şiddete uğrama oranı kürtaj olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,022). Partnerin eğitim düzeyi arttıkça gebelikte maruz kalınan duygusal şiddet oranlarının giderek azaldığı görüldü, ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,095).

Tablo-4. Gebelikte siber şiddete maruz kalma durumunun evlilik özellikleri, gebelikte ilgili duygular ve şiddete bakış açısıyla olan ilişkisi.

	Siber şiddet maruziyeti						p
	Evet		Hayır		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Katılımcıların evlenme yaşı ortalaması±SS*	18,60±0,89		22,52±4,40				0,015
Evlenme şekli (n=124)							
Severek/anlaşarak	1	1,1	93	98,9	94	100,0	0,012
Görücü usulü/zorla	4	13,3	26	86,7	30	100,0	
Katılımcıların gebeliğiyle ilgili duyguları							
Olumsuz olmayan	2	1,8	111	98,2	113	100,0	0,006
Olumsuz	3	25,0	9	75,0	12	100,0	
Partnerlerin gebelikte ilgili duyguları							
Olumsuz olmayan	3	2,5	116	97,5	119	100,0	0,018
Olumsuz	2	33,3	4	66,7	6	100,0	
Katılımcıların şiddete bakış açısı (n=112)							
Kabul edilemez	1	1,1	89	98,9	90	100,0	0,023
Kabul edilebilir**	3	13,6	19	86,4	22	100,0	

*Standart sapma

**Gebelikte aile içi şiddet sıklığı azalır/artar/her kadının başına gelir

Tablo-5. Katılımcıların 6284 sayılı Kanun'da bulunan koruyucu ve önleyici tedbir kararlarına ilişkin haberdar olma durumları.

Tedbir Kararları (n=125)	Hiç duymadım		Emin değilim		Duydum		
	n	%	n	%	n	%	
Koruyucu	Şiddete maruz kalmış kişilere ve çocuklara başka bir yerde barınma olanağı sağlanması	9	7,2	4	3,2	112	89,6
	Hayati tehlikenin bulunması hâlinde geçici koruma altına alınması	6	4,8	11	8,8	108	86,4
	Psikolojik, meslekî, hukukî ve sosyal bakımdan rehberlik ve danışmanlık hizmeti verilmesi	34	27,2	11	8,8	80	64,0
	Şiddet mağdurlarına geçici maddi yardım yapılması	50	40,0	22	17,6	53	42,4
	Şiddet uygulayan kişinin, evli olması durumunda müşterek evi satmasının engellenmesi	62	49,6	19	15,2	44	35,2
	İşyerinin değiştirilmesi	72	57,6	16	12,8	37	29,6
	Korunan kişinin çocuklarına kreş imkanı sağlanması	67	53,6	23	18,4	35	28,0
	Hayati tehlikenin önlenmesi için kimlik ve ilgili diğer bilgi ve belgelerin değiştirilmesi	73	58,4	20	16,0	32	25,6
Önleyici	Şiddet uygulayan kişinin, beraber yaşanan evden uzaklaştırılması	-	-	1	0,8	124	99,2
	Şiddet uygulayan kişinin koruma altındakilere yaklaşması ve iletişim kurmasının engellenmesi	4	3,2	6	4,8	115	92,0
	Şiddet uygulayan kişinin çocuklarla ilişkisinin gereğinde refakatçi eşliğinde olması	25	20,0	22	17,6	78	62,4
	Korunan kişiyi iletişim araçlarıyla veya başka bir şekilde rahatsız etmesinin engellenmesi	28	22,4	21	16,8	76	60,8
	Şiddet uygulayan kişinin çocuklarla ilişkisinin gereğinde sınırlandırılması ya da engellenmesi	34	27,2	21	16,8	70	56,0
	Şiddet uygulayanın gereğinde nafaka ödemesinin sağlanması	40	32,0	17	13,6	68	54,4
	Şiddet mağduruna yönelik tehdit, hakaret, aşağılama veya küçük düşürücü söz ve davranışlarda bulunmasının engellenmesi	20	16,0	38	30,4	67	53,6
	Şiddet uygulayan kişinin alkol ya da uyuşturucu bağımlılığı varsa muayene ve tedavi olanaklarının sağlanması	39	31,2	19	15,2	67	53,6
	Korunan kişinin şahsi eşyalarına ve ev eşyalarına zarar vermesinin engellenmesi	45	36,0	28	22,4	52	41,6
	Varsa silahların kolluk kuvvetlerine teslim edilmesinin sağlanması	51	40,8	30	24,0	44	35,2
	Şiddet uygulayan kişinin silah taşıması zorunlu bir kamu görevi yapması halinde dahi silahını kurumuna teslim etmesinin sağlanması	75	60,0	28	22,4	22	17,6

Katılımcılara 6284 sayılı Kanun'da bulunan koruyucu ve önleyici tedbir kararlarından haberdar olup olmadıkları sorulduğunda; en sık haberdar olunan kararların sırasıyla "şiddet

uygulayan kişinin, beraber yaşanan evden uzaklaştırılması" (%99,2; n=124) ve "şiddete maruz kalmış kişilere ve çocuklara başka bir yerde barınma olanağı sağlanması" (%89,6;

n=112) kararlarının olduğu görüldü (Tablo-5). Kanun'un uygulama şekillerinden olan "tedbir kararlarının 6 aydan daha uzun süreli alınabileceği" ve "koruyucu tedbir kararı verilebilmesi için, şiddetin uygulandığı hususunda delil gerekmediği" durumlarından katılımcıların yalnızca %2,4'ü (n=3) haberdardı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda tüm şiddet türlerinin istisnasız olarak gebelikte görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada, çalışmamıza (%45,6) benzer şekilde, kadınların %47'sinin gebeliğinde partner şiddetinin herhangi bir türüne maruz kaldığı bildirilirken (9), bu oranın İran'da %72,8 (11), Etiyopya'da %40,8 (17), İspanya'da %22,7 (12), Çin'de %7,7 (8) olduğu gösterilmiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştirilen gebelikte partner şiddeti konulu çalışmaların sistematik incelemesiyle hazırlanan derlemede, duygusal şiddetin %22-65, cinsel şiddetin %9-40, fiziksel şiddetin %2-35 arasında yaygınlık gösterdiği saptanmıştır (18). Yapılan çalışmalarda oransal benzerlik ve farklılıklarda; toplumların farklı sosyokültürel özellikler taşımasının, partner şiddetinin ev içi bir sorun olarak görülmesinin, gebelerin damgalanma/dışlanma endişesiyle şiddeti bildirme konusunda isteksiz davranmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Bazı çalışmalarda, gebelikte en yaygın görülen partner şiddeti türünün duygusal şiddet olduğu ve bu oranların %4,2-%65 arasında değiştiği gösterilmiştir (7, 8, 11, 18-20). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da en sık maruz kalınan şiddet türü %42,4 ile duygusal şiddetti. Partnerler tarafından duygusal şiddetin bebeğe zarar vermeyeceğinin düşünülmesinin ve partnerler arası çatışmalarda kolayca uygulanabilir olmasının bu durumda etkili olduğu düşünülmüştür.

Araştırmamızda, gebeliğinde fiziksel ve/veya cinsel şiddete, ekonomik şiddete ve siber şiddete maruz kalan katılımcıların yaş ortalamaları bu şiddet türlerine maruz kalmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,023$, $p=0,001$). Silva ve Leite, 20 yaşın altındaki gebelerin yaklaşık iki kat yüksek oranda partner şiddetine maruz kaldığını göstermiştir (7). On dokuz ülkeden yaygınlık verilerinin değerlendirildiği Devries ve ark.'nın çalışmasında 35 yaşından sonra gebelik sırasındaki partner

şiddetinin düşüş gösterdiği (14), Groves ve ark.'nın çalışmasında ise yaş artışıyla birlikte gebelikte yaşanan partner şiddetinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (20). Bu durum, genç yaşlardaki kadınların fizyolojik ve psikolojik açıdan evlilik ve çocuk sahibi olma sorumluluğunu taşımaya daha az hazır olmalarından, ileri yaşlardaki kadınlara nazaran çatışmalara çözüm bulma becerilerinde eksiklik olmasından kaynaklanabilir.

Yapılan araştırmalarda, kadınlardaki düşük eğitim seviyesi, kadınların aktif olarak çalışma hayatında yer almaması, geniş ailede ve kırsal alanda yaşaması; gebelikte partner şiddeti için risk faktörleri olarak görülmektedir (9, 11, 19, 21). Akaba ve Abdullahi'nin çalışmasında, kadınların yüksek eğitim seviyesine sahip olmalarının kadınları partner şiddetinden korumadığı, bununla birlikte eğitim seviyesi arttıkça yaşadıkları şiddeti açıklama konusunda daha isteksiz davrandıkları bildirilmiştir (22). Ashenafi ve ark., kentsel bölgede yaşayan kadınların gebelik döneminde daha fazla partner şiddetine maruz kaldığını ve çalışan kadınların ev hanımlarına göre 2,13 kat daha fazla oranda gebeliğinde partner şiddeti yaşadığını belirtmişlerdir (23). Çalışmamızda; katılımcıların eğitim düzeyi, çalışma durumu, yerleşim yeri ve aile yapısı ile gebelikte maruz kalınan partner şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,255$, $p=0,461$, $p=0,874$, $p=0,100$). Benzer şekilde, Gençler ve ark. da gebeliğinde şiddete uğrayan ve uğramayan kadınlarda eğitim durumu, yerleşim yeri ve aile yapısı gibi sosyodemografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığını belirtmişlerdir (10). Bu sonuçlar, toplumların her kesiminde kadınların gebelikleri süresince partner şiddetine maruz kalabileceklerini göstermiştir.

Hassan ve ark., gebeliğinde partner şiddetine uğrayan kadınların, uğramayanlara göre partnerlerinin daha genç yaşta, eğitim seviyesi daha düşük ve işsiz olduğunu saptamıştır (11). Çalışmamızla benzer olarak Gürkan ve ark., partnerin yaşı ve partnerin çalışma durumu ile gebelikte partner şiddetine maruz kalma durumu arasında bir ilişki bulmazken, eğitim seviyesi yüksek partneri olan gebelerde şiddetin azaldığını göstermiştir (9). Cengiz ve ark. ise partnerin eğitim seviyesinin, gebelikte yaşanan şiddet üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadığını belirtmiştir (21). Genç yaş ve düşük eğitim seviyesi kişiler arası çatışmalarda problem çözebilme becerisini olumsuz etkileyebilir, ayrıca

partnerin işsiz oluşunun getirdiği ekonomik sıkıntılar bu çatışmaları arttırabilir. Ancak yüksek eğitim seviyesinin şiddeti tamamen ortadan kaldırmadığı da çalışmalarda görülen bir diğer gerçektir.

Bazı çalışmalarda, gebelik sayısının fazla olması gebelikte partner şiddetini arttıran bir faktör olarak görülürken (8, 23), gebelikte maruz kalınan partner şiddetinin olumsuz fetomaternal sonuçlara yol açtığı bildirilmektedir (9, 19). Çalışmamızda gebelik sayısı, gebelik haftası ve gebelikte ortaya çıkan fetomaternal sorun varlığı ile gebelikte maruz kalınan partner şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,543$, $p=0,462$, $p=0,452$). Sağkal ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, gebelik haftası ve gebelik sayısı ile gebelikteki partner şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (24). Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle ilerleyen süreçte ortaya çıkabilecek fetomaternal sorunlar değerlendirilememiştir. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda, araştırmaya dahil edilen katılımcılardaki gebelik sayısının ve gebelik dönemi özelliklerinin değişkenlik göstermesi nedeniyle çalışmalar arasında farklı sonuçların ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda daha genç yaşta, görücü usulü ya da zorla yapılan evliliklerin, gebelikte fiziksel ve/veya cinsel şiddet ile siber şiddeti anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır ($p<0,05$). Evlenecek çiftler dışındaki kişilerce evlilik kararının verilmiş olması, gebelikte partner şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (25). Çalışmamıza benzer olarak Bolu ve ark.'nın çalışmasında, 20 yaşından önce evlenen ve istemediği halde görücü usulü evlilik yapan gebe kadınların partner tarafından uygulanan fiziksel, duygusal ve ekonomik şiddet oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (26). Erken yaşta yapılan evliliklerde partner şiddetinin daha yüksek olması; genç yaşta şiddete karşı savunma mekanizmalarının gelişmemiş olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, evliliğin çiftler arasında anlaşarak ve isteyerek yapılması, kişiler arası iletişimin daha sağlıklı olmasını ve ilişkide ortaya çıkabilecek problemlerin daha kolay çözüme kavuşturulmasını sağlayabilir.

Bu çalışmada, gebeliğiyle ilgili mutsuz, isteksiz ya da kararsız olduğunu belirten katılımcılarda, fiziksel ve/veya cinsel şiddet ile siber şiddete maruz kalma oranları; partneri bu duyguları

taşıyan katılımcılarda ise fiziksel ve/veya cinsel, siber ve ekonomik şiddete uğrama oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgumuzu destekler şekilde, Doi ve ark., gebelik öğrenildiğinde daha az mutlu olan kadınlarda partner şiddetinin daha yüksek oranda olduğunu belirtmiştir (27). Gebeliği isteyen kadınların istemeyenlere göre daha fazla mutlu olduğu (28) ve istenmeyen/planlanmayan gebeliklerin, gebelikte partner şiddetine uğrama riskini arttırdığı bildirilmiştir (6–8). Planlanan gebeliklerde genellikle partnerler çocuk sahibi olmaya hazırdır ve gebelik haberi onları mutlu etmektedir; planlanmayan gebeliklerde ise bu durum, olumsuz duygulara yol açabilir ve şiddet olasılığını arttırabilir.

Araştırmamızda, gebelikte yaşanan partner şiddetini kabul edilebilir olarak gören katılımcılarda, fiziksel ve/veya cinsel şiddet ile siber şiddete uğrama oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,023$). Etiyopya'da yapılan araştırmada, partner şiddetinin hak edildiğini düşünen kadınların gebeliğinde daha yüksek oranda partner şiddetine uğradığı gösterilmiştir (29). Şiddetin toplumsal olarak kabul edilebilir bir davranış olarak görülmesi, özellikle erkek egemenliğinin ön planda olduğu ortamlarda kadına yönelik şiddeti arttırabilir ve bu, şiddeti meşrulaştırabilir. Belki de şiddete maruz bırakılan kadınlar, bununla başa çıkmanın bir yolu olarak şiddetin bazen haklı bir gerekçesinin olduğu yönünde algı geliştirebilmektedirler.

Bazı çalışmalarda, gebeliğinde partner şiddetine maruz kalan kadınlardaki kürtaj öyküsünün, kalmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (27, 30). Çalışmamızda da benzer şekilde, kürtaj öyküsü olan kadınlarda gebelikte duygusal şiddete uğrama oranı kürtaj olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,022$). Bu durum, gebelik öncesinde bu şiddetin var olduğunu ve gebelik sürecinde de devam ettiğini gösterebilir.

Literatür taramasında, 6284 sayılı Kanun'da bulunan tedbir kararlarına ilişkin gebelerin bilgi düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, ülkemizde 2014'te gerçekleştirilen kadına karşı aile içi şiddet araştırmasında; çalışmamıza benzer şekilde en sık haberdar olunan tedbir kararlarının; sırasıyla şiddet uygulayanın evden uzaklaştırılması ve mağdurlara başka bir yerde barınma olanağı

sağlanması kararlarının olduğu belirtilmiştir (31). En sık uzaklaştırma kararının bilinmesinde, sıklıkla basında yer alan “kadına karşı şiddet ve evden uzaklaştırma” konulu haberlerin rol oynadığı düşünülmüştür. Çalışmamızda, katılımcıların neredeyse tamamının (%97,6) tedbir kararlarının uygulanabilmesi için delil gerektiğini düşünmesi, kadınların uğradığı şiddeti kanıtlamak zorunda hissettikleri, belki de bu sebeple yardım arayışına girmekten kaçındıklarını akla getirmektedir.

SONUÇ

Bu çalışma, ülkemizin en gelişmiş üçüncü şehri olan İzmir’de yapılmasına rağmen neredeyse iki gebeden birinin (%45,6) gebelik sırasında partner şiddetine maruz kaldığı saptanmıştır. Bu sonuç, gebelik sırasındaki partner şiddetinin azımsanmayacak derecede yaygın ve üzerinde daha çok çalışılması gereken bir sorun olduğunu ortaya koymuştur.

Gebelik sürecinin, sağlık kuruluşlarıyla sık etkileşim gerektiren bir dönem olması nedeniyle, sağlık profesyonelleri tarafından, gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki kontrollerde, tüm kadınlar partner şiddeti açısından taranmalıdır. Ülkemizde, gebelikte partner şiddetini saptayan, kapsamlı tarama protokollerinin geliştirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Kadına yönelik şiddet konusu, sağlık hizmeti sunan kişilerin, herhangi bir kurumun veya kuruluşun tek başına mücadelesiyle üstesinden gelebileceği bir problem değildir. Devletin tüm mekanizmalarının dahil olduğu, bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gereken bir sorundur.

Şiddetle mücadelede temel hedef, elbette şiddetin önlenmesi olmalıdır. Bu amaçla öncelikle toplumsal cinsiyet normlarını ele alan konulara odaklanılmalı, mevcut yasalar etkin olarak uygulanmalı ve caydırıcı yasal düzenlemeler oluşturulmalıdır.

Kadınların haklarını bilmeleri ve bu hakları nasıl kullanabilecekleri konusunda aydınlatılmaları şiddet maruziyetini önleyebileceği gibi, mağdurları şiddetin tekrarından koruyabilir ve şiddet sonrası yardım alınmasını kolaylaştırabilir.

KISITLILIKLAR

Çalışmada veri toplama aracı olarak kullanılan anket, bizzat birinci araştırmacı tarafından, güvenli bir ortamda, yüz yüze gerçekleştirilmiş olmasına ve uygulama sırasında katılımcı kimlik bilgilerinin gizli kalacağına dair bilgi verilmesine rağmen konunun hassasiyeti nedeniyle, bazı hususların beyan edilmemiş ya da olduğundan daha farklı ifade edilmiş olabileceği düşünülmektedir. Elde edilen bilgiler, katılımcıların beyanlarına dayanmaktadır. Bu durum, çalışmanın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Yine bu araştırma, her ne kadar yoğun nüfusa sahip Ege Bölgesine hizmet veren bir üniversite hastanesinin kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran gebelerle yürütülmüş olsa da, saptanan bulguların ülkemiz genelini yansıttığı söylenemez. Bu nedenle, gebelik sırasındaki partner şiddetinin yaygınlığına ilişkin nüfusa dayalı karşılaştırılabilir çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and nonpartner sexual violence. Geneva: World Health Organization; 2013. Erişim tarihi: 05.02.2021. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564625>.
2. Violence against women. World Health Organization. Erişim Tarihi: 20.02.2021. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/violence-against-women>.
3. Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines. Geneva: World Health Organization; 2013. Erişim tarihi: 05.02.2021. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85240/9789241548595_eng.pdf.
4. Uluocak Ş, Gökulu G, Bilir O. Kadına yönelik şiddetin önlenmesinde stratejik bir başlangıç noktası: partner şiddeti. Int J Hum Sci 2014;11(2):362-87.
5. Demirel Bozkurt Ö, Daşıkın Z. Gebelikte eş şiddeti: risk faktörleri, sağlık sonuçları ve tarama araçları. Türkiye Klin J Obs Womens Heal Dis Nurs-Special Top 2016;2(2):15-22.

6. Intimate partner violence during pregnancy, information sheet. Geneva: World Health Organization; 2011. Erişim tarihi: 22.02.2021. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70764/WHO_RHR_11.35_eng.pdf.
7. Silva RP, Leite FMC. Intimate partner violence during pregnancy: prevalence and associated factors. *Rev Saude Publica* 2020;54:97. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002103>.
8. Wang T, Liu Y, Li Z, Liu K, Xu Y, Shi W, et al. Prevalence of intimate partner violence (IPV) during pregnancy in China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(10):e0175108. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175108>.
9. Gürkan ÖC, Ekşi Z, Deniz D, Çırçır H. The influence of intimate partner violence on pregnancy symptoms. *J Interpers Violence* 2020;35(3-4):523-41.
10. Gençer A, Onat T, Başer E, Kara M, Yalvaç ES. Yozgat'ta gebelere yönelik şiddet yaygınlığı. *Bozok Tıp Derg* 2018;8(2):59-64.
11. Hassan M, Kashanian M, Hassan M, Roohi M, Yousefi H. Maternal outcomes of intimate partner violence during pregnancy: study in Iran. *Public Health* 2014;128(5):410-5.
12. Velasco C, Luna JD, Martin A, Cano A, Martin-De-Las-Heras S. Intimate partner violence against Spanish pregnant women: application of two screening instruments to assess prevalence and associated factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:1050-8.
13. Hill A, Pallitto C, McCleary-Sills J, Garcia-Moreno C. A systematic review and meta-analysis of intimate partner violence during pregnancy and selected birth outcomes. *Int J Gynecol Obstet* 2016;133(3):269-76.
14. Devries KM, Kishor S, Johnson H, Stöckl H, Bacchus LJ, Garcia-Moreno C, et al. Intimate partner violence during pregnancy: analysis of prevalence data from 19 countries. *Reprod Health Matters* 2010;18(36):158-70.
15. Cihan Ü, Karakaya H. Kadın-erkek kavramları bağlamında şiddet ve şiddetle mücadelede sosyal hizmetin rolü. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg* 2017;17(4):297-324.
16. Ailenin Korunması ve Kadına Karşı Şiddetin Önlenmesine Dair Kanun. (Kanun No. 6284, Kabul Tarihi: 08.03.2012). Erişim tarihi: 27.03.2021. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/03/20120320-16.htm>.
17. Berhanie E, Gebregziabher D, Berihu H, Gereziher A, Kidane G. Intimate partner violence during pregnancy and adverse birth outcomes: a case-control study. *Reprod Health* 2019;16(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0670-4>.
18. Halim N, Beard J, Mesic A, Patel A, Henderson D, Hibberd P. Intimate partner violence during pregnancy and perinatal mental disorders in low and lower middle income countries: a systematic review of literature, 1990-2017. *Clin Psychol Rev* 2018;66:117-35.
19. Lafaurie VMM. Intimate partner violence against women during pregnancy: a critical reading from a gender perspective. *Rev Colomb Enferm* 2015;10(10):64-77.
20. Groves AK, Moodley D, McNaughton-Reyes L, Martin SL, Foshee V, Maman S. Prevalence and rates of intimate partner violence among South African women during pregnancy and the postpartum period. *Matern Child Health J* 2015;19(3):487-95.
21. Cengiz H, Kanawati A, Yıldız Ş, Süzen S, Tombul T. Domestic violence against pregnant women: a prospective study in a metropolitan city, Istanbul. *J Turkish Ger Gynecol Assoc* 2014;15:74-7.
22. Akaba GO, Abdullahi HI. Intimate partner violence among postpartum women at a teaching hospital in Nigeria's Federal Capital City: pattern and materno-fetal outcomes. *Ther Adv Reprod Heal* 2020;14:1-8. DOI: [10.1177/2633494120928346](https://doi.org/10.1177/2633494120928346).
23. Ashenafi W, Mengistie B, Egata G, Berhane Y. Prevalence and associated factors of intimate partner violence during pregnancy in Eastern Ethiopia. *Int J Womens Health* 2020;12:339-58.
24. Sağkal T, Kalkım A, Uğurlu ES, Kırmızılar NE. Gebelerin eşi tarafından şiddete maruz kalma durumları ve şiddetle ilişkili faktörlerin incelenmesi. *TAF Prev Med Bull* 2014;13(5):381-90.
25. Yüksel-Kaptanoğlu İ, Adalı T. Intimate partner violence during pregnancy in Turkey: determinants from nationwide surveys. *J Interpers Violence* 2021;36(15-16):7802-31.
26. Bolu F, Mayda AS, Yılmaz M. Bir üniversite hastanesi kadın doğum polikliniğine başvuran gebelerde maruz kalınan şiddet sıklığı ve etkileyen faktörler. *Nobel Med* 2014;11(1):64-70.

27. Doi S, Fujiwara T, Isumi A. Development of the intimate partner violence during pregnancy instrument (IPVPI). *Front Public Heal* 2019;7:43. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00043.
28. Gençer E, Apay SE. Gebeliğin istenme durumu öznel mutluluğu etkiler mi? *Psikiyatr Hemşireliği Derg* 2020;11(2):88-97.
29. Musa A, Chojenta C, Loxton D. High rate of partner violence during pregnancy in eastern Ethiopia: findings from a facility-based study. *PLoS One* 2020;15(6):e0233907. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233907>.
30. Finnbogadóttir H, Dykes AK, Wann-Hansson C. Prevalence of domestic violence during pregnancy and related risk factors: a cross-sectional study in southern Sweden. *BMC Womens Health* 2014;14:63. DOI: 10.1186/1472-6874-14-63.
31. Türkiye’de kadına yönelik aile içi şiddet araştırması. Ankara: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2014. Erişim tarihi: 05.02.2021. Erişim adresi: <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/siddet2014/rapor/KKSA-TRAnaRaporKitap26Mart.pdf>.

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda nöro-geribildirim uygulamasına bağlı davranış değişikliklerinin Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği ile araştırılması: randomize tek körlü ön çalışma

Investigation of behavioral changes due to neurofeedback application in children with attention deficit hyperactivity disorder by using Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised: a randomized single-blind preliminary study

Rukiye Ölçüoğlu¹  İlknur Kozanoğlu²  Eylem Gül³ 

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, nöro-geribildirim sistemi aracılığıyla yapılan eğitimin etkilerini, 8-12 yaş arası dikkat eksikliği olan çocuklarda Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği ile bilişsel becerileri açısından incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, Mayıs 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında özel eğitim merkezine tanılı olarak başvuran katılımcılardan rastgele örnekleme ile nöro-geribildirim eğitimi alacak deney grubu (n=20) ve simülasyon alan sham grubundan (n=20) oluşturulmuştur. Çalışmanın ilk aşamasında her iki gruba da katılımcıların zihinsel performanslarını belirlemek için Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği ön test olarak uygulanmış, daha sonra deney grubunda 5 ay boyunca haftanın 3 günü yarım saatlik seanslarla toplam 60 seanslık çok düşük frekans nöro-geribildirim protokolü yürütülmüştür. Altıncı ayın sonunda son test olarak Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği tekrar uygulanarak, veriler analiz edilmiştir.

Bulgular: Gruplar arası karşılaştırmada deney ve kontrol gruplarının ön test ve son test puanları arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05). Ancak grup içi farklılıklar incelendiğinde; sözel IQ skorları deney grubunda farklılık göstermezken (p=0,121), kontrol grubunda skorlar farklıdır (p=0,011). Performans IQ skorları, hem deney grubunda (p=0,011) hem de kontrol grubunda (p=0,003) değişmektedir. Total IQ skoru yönünden ise yine hem deney grubunda (p<0,001) hem de kontrol grubunda test öncesi ve test sonrası skorlar farklıdır (p=0,007).

Sonuç: Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği açısından nöro-geribildirim uygulanan grubun kendi içinde performans IQ ve toplam IQ yönünden zihinsel performanslarının artarak dikkat eksikliklerinin azaldığı saptanmıştır. Ancak, bu bulgu sham-grubu ile istatistiksel olarak doğrulanamamıştır.

Anahtar Sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nöro-geribildirim, Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is examining the effects of neurofeedback system in terms of Wechsler intelligence scale for children aged 8-12 with attention deficit.

Sorumlu yazar: Rukiye Ölçüoğlu
Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
E-posta: rolcuoglu@baskent.edu.tr
Başvuru tarihi: 02.06.2022 Kabul tarihi: 25.08.2022

Materials and Methods: For this purpose, the experimental group (n = 20) and sham group (n = 20) were formed with random sampling from participants who applied to the special education center between May-December 2021. In the first phase of the study, Wechsler intelligence scale for children was applied as a pre-test to determine the mental performance of participants in both study groups. Then, the infra low frequency protocol was applied to the experimental group for 5 months, every other day for half an hour, totally 60 sessions. After 6 months, Wechsler intelligence scale for children was applied again as a post-test and the data were analyzed.

Results: In the comparison, no difference was found ($p>0.05$) between the pre-test and post-test scores of the experimental and control groups. Examining the differences within-group, verbal IQ scores did not differ in the experimental group ($p=0.121$), while the scores in the control group were different ($p=0.011$). Performance IQ scores varied in both the experimental group ($p=0.011$) and the control group ($p=0.003$). In terms of total IQ score, pre-test and post-test scores were different in both the experimental group ($p<0.001$) and the control group ($p=0.007$).

Conclusion: In terms of Wechsler intelligence scale for children, it was determined that the mental performance of neurofeedback group increased in terms of performance IQ and total IQ. However, this finding could not be statistically confirmed in the sham-group.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, neurofeedback, Wechsler intelligence scale for children.

GİRİŞ

Yirminci yüzyıldan beri artan teknoloji ve belki de ona adapte olurken hayatımıza giren birçok uyarana beraber dikkat dağınıklığı, zayıf konsantrasyon veya artan dürtüsel eylemler gibi sorunlarla daha çok karşılaşmaktayız. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), işlevsellikte bozulma yaratan, hiperaktivite ve dürtüsellüğün yanı sıra dikkat ve konsantrasyonu sürdürmede yaşa uygun olmayan semptomlarla karakterize kronik bir nörolojik bozukluktur. Dünya çapında %5'lik bir yaygınlık ile en yaygın çocukluk çağı psikiyatrik durumudur. Çoğu çocukta semptomlar genellikle 12 yaşından önce fark edilir ve tanı kriterlerinin yerine getirilmesi için çocuğun ev, okul veya sosyal hayatı gibi iki veya daha fazla ortamda saptanması gerekir (1). Bu çocuklardaki karakteristik davranış, zihinsel çaba gerektiren görevlerde veya faaliyetlerde zorluktur, bunun sonucu olarak görevi tamamlamada başarısızlık veya düzensizlik gelişir. Dikkatleri kolayca dağınık ve uzun süre sabit kalamazlar (2).

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında nörolojik olarak DSM-V kriterlerine göre sınıflandırılır. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite olmak üzere üç kategoride sınıflandırılan davranışsal belirtilerle karakterizedir. Bu kategoriler bilişsel ve davranışsal çeşitli fonksiyon bozukluklarını içeren tek bir hastalık altında toplanır (3). Beynin yürütücü sisteminin bir işlev bozukluğu olarak

tanımlanan DEHB'in kanıtları, doğrudan manyetik rezonans görüntüleme (MRI), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarından elde edilir. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğundaki yürütücü işlev bozukluğunun, beyin yürütme sisteminin bozulmasına yansiyarak DEHB hastalarında anormal bir elektroensefalogram (EEG) paterni olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Sonuç olarak, DEHB çocuğun bilgiyi işleme biçimine yansiyarak bireyin dünyayı nasıl algıladığını ve dolayısıyla ona nasıl tepki verdiğini etkiler (4). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu semptomlarında tanımlanan spesifik beyin yapıları lateral prefrontal korteks ve medial prefrontal korteks ile özellikle karar vermede önemli olan dorsal anterior midsingulat kortekstir. Ayrıca, inhibisyon ve hafıza gibi yürütücü işlevlerle ilişkili frontal striato-talamik ve fronto-parieto-serebellar bölgelerde de anormallikler bulunmuştur. Ek olarak, sağ putamen/anterior insulada gri madde azalması saptanmıştır (3). Birçok genetik ve çevresel risk faktörü birikerek DEHB'ye neden olur. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu için çevresel riskler etkilerini fetal veya erken postnatal dönem gibi yaşamın çok erken dönemlerinde gösterir. Bu bulgular, DEHB'nin nedenlerini anlamaya yardımcı olur, ancak bozukluğu teşhis etmek için yararlı değildir (5). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu için objektif tanı testleri olmamasına rağmen, Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği (WÇZÖ) dâhil olmak üzere zekâ testleri, DEHB'li çocuklarda

bilişsel işlevi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği sonuçları, nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklar için bireysel destek planları ve tedavi programları geliştirmeye yönelik alanlarda klinik olarak anlamlı bilgiler sağlamaktadır (6).

Şu an için DEHB tedavi edilebilir bir hastalık değildir, ancak yaşam boyu süren nörolojik temelli bir bozukluk olduğu için yönetilebilir. Bununla birlikte, birçok araştırmacının onayladığı gibi, bireyler kendi iradesiyle normal EEG modelini üretme ve bunu uzun süreler boyunca koruma yeteneğine sahiptir (4). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan çocukları tedavi etmeye yönelik mevcut stratejiler, öncelikle DEHB'nin yaşadığı bazı zorlukları azaltmaya çalışan farmakolojik tedavilere odaklanmaktadır (7). Yine de bu tedavilerin genellikle DEHB olan çocukların ve ailelerinin ihtiyaçlarını karşılamadığı ve sınırlı etkinlik gösterdiği belirtilmektedir (8, 9). Nöro-geribildirim (NGB) kullanarak bu bozuklukta psikoterapi veya farmakoterapiden daha uzun vadeli bir değişiklik yapılabilir. Uyarıcı ilaçların birçok hiperaktif çocuk için etkili olduğu (%60-70 iyileşme), ancak ilacın kesilmesinin davranışı geri getirdiği bilinmektedir. Çünkü ilaçlar beyindeki nörotransmitterlerin (dopamin ve norepinefrin) dağılımını geçici olarak iyileştirmektedir. Nöro-geribildirim kullanımı, ilaçları ortadan kaldırmakta ve öğrenilen davranış uzun (10 yıldan fazla) sürmektedir. Öte yandan NGB'nin herhangi bir yan etkisi olmayıp, çocuklar kontrolü içselleştirmeyi ve buna göre kendilerini değiştirmeyi öğrenirler (4).

Farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasında NGB, 1970'lerin başından beri umut verici bir DEHB tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir (10, 11). Biyogeribildirim tekniği kortikal beyin aktivitesini ölçtüğünde, EEG biyogeribildirim veya NGB olarak tanımlanır. Hasta, semptomları azaltmak ve zihinsel yetenekleri geliştirmek için EEG aktivitesini gönüllü olarak modüle etmek veya değiştirmek için eğitilir (12). Nöro-geribildirim ile bu durumu oluşturduğu düşünülen anormal beyin aktivitesi modelleri hedeflenir ve DEHB semptomlarının azaltılması amaçlanır. Bu uygulama, edimsel pekiştirme prosedürleri kullanılarak kendi kendini düzenleme eğitimi yoluyla uygulanır, öz-düzenlemenin öğrenilmesi bu nedenle bir anahtar mekanizmadır. Bu amaca ulaşmak için, ilgilenilen EEG indeksleri hedeflenen frekans bantlarında görsel veya işitsel sinyallere dönüştürülür ve hastaya gerçek zamanlı ve otomatik olarak geri bildirim yapılır

(13). Kişi istenen EEG modelini ürettiğinde, bilgisayar olumlu bir yanıt veya ödül sağlar. Tedavi süresi, semptom şiddetine ve hastanın öğrenme başarısına göre değişmekle birlikte genellikle 30-60 seanstan sonra tamamlanmış kabul edilir (12, 14). Böylece, kişinin kendi fizyolojik süreçlerinin farkındalığı yoluyla, istenen beyin aktivitesini bağımsız olarak üretebileceği varsayılır (15).

Literatürde, DEHB tedavisine ilişkin bir Ulusal Sağlık Enstitüleri ("National Institutes of Health") uzlaşma raporu, biyogeribildirim ve NGB tedavileri için ampirik kanıtların düzensiz olduğunu belirtmiş ve bu tedavi onaylanmadan önce daha fazla kontrollü çalışma önermiştir (15). Çalışmanın amacı, çocuklardaki dikkat eksikliğinin Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WÇZÖ-R) ile sınanarak NGB uygulamasına bağlı oluşacak bilişsel davranış değişikliklerinin NGB demosu yapılacak sham grubu ile randomize tek kör yöntemiyle incelenmesidir. Bu çalışma ile amacımız yöntemin kendisini savunmak ya da karşı çıkmaktan çok, daha iyi bir metodoloji oluşturmak ve özel klinik uygulamalarda yöntemin kötüye kullanımını engellemek amacıyla, çözülmemiş konuları ele almak için daha fazla araştırmanın önemini vurgulamaktır. Yakın geçmişte yapılmaya başlanan özellikle zihinsel bozukluklarla ilgili NGB araştırmalarının yönünün iyi tanımlanmış görünmesi de bu görüşümüzü destekler niteliktedir (16, 17). Benzer araştırmaların, NGB protokollerinin özelleştirilmesi ve hedefe yönelik olarak iyileştirilmesinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, tek merkezli, nicel, prospektif bir çalışma olup, Ankara'da Özem özel eğitim ve rehabilitasyon merkezinde yapılmıştır. Gönüllüler DSM-V kriterlerine göre psikiyatrist değerlendirmesi ile kliniğe gelen 8-12 yaş grubunda dikkat eksikliği olan çocuklardan seçilmiştir. Örneklemin seçilme yönteminde seçkisiz kotalı örnekleme kullanılmıştır. 8 yaş altı ve 12 yaş üstü olan, herhangi bir ilaç kullanan ve tanıli psikiyatrik bozukluğu olan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya çocuklar ve ebeveynleri için hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan ve böylece katılmayı kabul eden gönüllüler dâhil edilmiştir. Deney grubundaki gönüllülere 5 ay boyunca nöro-geribildirim uygulaması yapılarak, sham grubuna NGB simülasyonu gösterilmiştir.

Deney grubuna görsel, işitsel ve dokunsal olarak 3 tip geribildirim Othmer yazılımına sahip bir ana bilgisayar, yazılıma ait bir amplifikatör, oyuncak bir ayı, kablosuz kulaklık ve televizyondan izletilen oyundan oluşan deney düzeneği aracılığıyla klinikte sertifikalı uzman tarafından verilmiştir. Standardizasyonu sağlamak adına tüm uygulamalar aynı koşullar altında, aynı odada ve aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir.

Araştırma süresi olan 6 ayın sonunda gruplardaki gönüllülere aynı araçlar uygulanarak ölçümler tekrar elde edilmiştir. Farklı gönüllülerden oluşan deney ve sham gruplarının ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılmasına ek olarak, herhangi bir gruptaki aynı kişiler değişkenler bakımından iki kez ölçüldüğünden, grup içi ön test-son test karşılaştırılması da yapılmıştır.

Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan KA21/246 no'lu 26.05.2021 tarih ve 21/97 karar sayılı etik onay alınmıştır.

Uygulama

Nöro-geribildirim uygulaması: çok düşük frekans ("infra low frequency"-ILF) HD modülü içeren

Cygnnet® 2.0 (EEGInfo, Almanya/İsviçre) nöro-geribildirim yazılımı kullanılmıştır. Bu yazılıma ait amplifikatör NeuroAmplii® (EEGInfo, Almanya/İsviçre) ise iki kanallı bir EEG amplifikatörüdür (32 bit çözünürlük, 165 dB dinamik aralık ve bir Msps).

Deney grubuna uygulanan protokol hasta profillerine göre kantitatif-EEG (KEEG) tabanlı oluşturulmuştur. Üç adet Ag-AgCl elektrotlar kullanılmış, yapılan deri ve saç temizliğinin ardından iletken pasta kullanımı ile 10-20 Uluslararası elektrot yerleşim sisteminde bölgeler çalışılmıştır (Tablo-1).

Veri toplama aracı

Grup içi ve gruplar arası karşılaştıma ölçeği olarak ise ön test-son test uygulamalarında Türkçe geçerlilik güvenilirlik validasyonu olan WÇZÖ-R kullanılmıştır (18). Bu ölçeğin tekrar test güvenilirliğinin sağlanabilmesi için önerilen 6 ay beklenmiş ve böylece hatırlamadan kaynaklı oluşabilecek puan artışları engellenmiştir. Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği klinikte sertifikasyona sahip uzman klinik psikolog tarafından uygulanmıştır.

Tablo-1. Seanslar boyunca uygulanan elektrot montajlarının özeti.

Seanslar	Aktif Bölge	Toprak Elektrot	Süre/Kayıt
1-15	T3-T4	P4	30 dk / bipolar
16-30	T3-Fp1	T4	30 dk / bipolar
31-45	T4-Fp2	T3	30 dk / bipolar
46-60	T4-P4	T3	30 dk / bipolar

*T3/T4: temporal, Fp1/fp2: prefrontal, P4: pariyetal alan

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada test puanlarının normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normallik testi ile incelenmiş ve tanımlayıcı istatistik olarak ortalaması±standart hata ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir. Test puanları açısından deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan farklılıkların incelenmesinde Bağımsız İki Örneklem t testi (Student t testi) uygulanmıştır. NGB öncesi ve NGB sonrası test puanlarının karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. Deney ve kontrol gruplarında Sözel IQ, Performans IQ ve Total IQ puanlarının dağılımı Hata grafikleri (Error bar) ile Sözel IQ ve Performans IQ testinin alt boyut puanlarının dağılımı da çizgi grafiği ile incelenmiştir. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı $\alpha=0,05$

olarak belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS v25.0 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 40 gönüllü DEHB'li çocuk katılmış olup çocuklar rastgele olarak deney (n=20) ve kontrol (n=20) gruplarına ayrılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 9 yaş 9 ay 7 gündür. Deney ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında fark yoktur (p=0,165). Grupların cinsiyet dağılımları incelendiğinde 13 kız ve 27 erkek çocuk olmak üzere 1:2 oranında bulunmuştur. Grupların cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (p=0,311). Deney ve kontrol gruplarında, sham ve NGB eğitimlerinin test öncesi ve test sonrası puanlarının dağılımı verilmiştir (Tablo-2).

Tablo-2. WÇZÖ-R puanlarının grup içi ve gruplar arası dağılımlarının incelenmesi.

WÇZÖ-R	Ön test		Son test		p ^b	Etki büyüklüğü
	Ort ± S.H	Min-Maks	Ort ± S.H	Min-Maks		
SÖZEL IQ						
Deney	86.35 ± 5.64	47-146	88.45 ± 5.10	50-133	0.121	0.36
Kontrol	83.95 ± 4.65	41-120	84.80 ± 4.64	41-120	0.011*	0.63
p ^a	0.745		0.600			
Genel bilgi						
Deney	6.70 ± 0.87	1-15	7.25 ± 0.83	1-14	0.061	0.45
Kontrol	6.25 ± 0.78	1-13	6.70 ± 0.81	1-13	0.025*	0.55
p ^a	0.703		0.636			
Benzerlikler						
Deney	8.90 ± 0.98	0-16	10.35 ± 0.82	4-16	0.026*	0.54
Kontrol	8.65 ± 0.98	0-17	9.10 ± 0.93	0-17	0.004*	0.74
p ^a	0.858		0.322			
Aritmetik						
Deney	6.90 ± 0.94	1-16	8.00 ± 0.93	1-19	0.004*	0.74
Kontrol	7.20 ± 0.93	1-16	8.05 ± 0.93	1-16	0.006*	0.69
p ^a			0.970			
Sözcük dağarcığı	0.821					
Deney	8.35 ± 1.10	1-19	8.05 ± 0.98	1-17	0.209	0.29
Kontrol	8.25 ± 0.86	1-19	8.60 ± 0.81	1-19	0.069	0.43
p ^a	0.943		0.668			
Yargılama						
Deney	8.60 ± 1.05	1-17	7.95 ± 1.02	1-17	0.103	0.38
Kontrol	7.40 ± 0.72	1-12	7.90 ± 0.62	2-12	0.126	0.36
p ^a	0.353		0.967			
PERFORMANS IQ						
Deney	95.65 ± 5.05	58-131	106.30 ± 5.33	67-154	0.011*	0.63
Kontrol	93.60 ± 6.63	47-154	95.40 ± 6.67	48-155	0.003*	0.77
p ^a	0.807		0.209			
Resim Tamamlama						
Deney	9.80 ± 0.87	4-18	10.90 ± 0.82	5-18	0.001*	0.88
Kontrol	9.10 ± 0.91	1-19	9.75 ± 0.89	2-19	0.004*	0.74
p ^a	0.581		0.348			
Resim Düzenleme						
Deney	9.85 ± 0.94	3-19	11.30 ± 0.90	4-19	<0.001*	1.32
Kontrol	8.90 ± 1.06	1-19	9.45 ± 1.06	1-19	0.037*	0.50
p ^a	0.508		0.191			
Küplerle Desen						
Deney	10.55 ± 0.93	3-19	11.05 ± 0.91	4-19	0.126	0.36
Kontrol	9.55 ± 1.15	0-18	10.15 ± 1.13	1-18	0.007*	0.68
p ^a	0.502		0.539			
Parça Birleştirme						
Deney	8.90 ± 1.03	1-16	10.05 ± 0.97	2-16	0.001*	0.83
Kontrol	10.20 ± 1.06	3-19	10.65 ± 1.04	3-19	0.083	0.41
p ^a	0.383		0.676			
Şifre						
Deney	10.00 ± 0.79	4-16	11.05 ± 0.79	6-16	0.001*	0.92
Kontrol	8.15 ± 1.05	1-19	8.95 ± 1.10	1-19	0.028*	0.53
p ^a	0.167		0.130			
IQ (ZEKÂ)						
Deney	91.40 ± 5.47	52-141	96.85 ± 5.29	63-145	<0.001*	1.08
Kontrol	88.70 ± 5.60	44-141	90.10 ± 5.63	44-141	0.007*	0.68
p ^a	0.732		0.387			

a: Student t testi, b: Eşleştirilmiş t testi, *: p<0.05, SH: standart hata

Gruplar arası karşılaştırmada deney ve kontrol gruplarının ön test ve son test puanları arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05). Ancak deney ve kontrol gruplarında ayrı ayrı olacak şekilde grup içi farklılıklar incelendiğinde;

sözel IQ skorları deney grubunda farklılık göstermezken (p=0,121), kontrol grubunda test öncesi ve test sonrası skorlar farklıdır (p=0,011). Performans IQ skorları, hem deney grubunda (p=0,011) hem de kontrol grubunda (p=0,003)

değişmektedir. Total IQ skoru yönünden ise yine hem deney grubunda ($p<0,001$) hem de kontrol grubunda test öncesi ve test sonrası skorlar farklıdır ($p=0,007$).

Tablo-2 incelendiğinde, deney grubunda, total IQ puanlarındaki yaklaşık 5 birimlik artış (91,40-96,85) istatistiksel açıdan anlamlı olup, NGB eğitiminin WÇZÖ-R total zekâ puanı üzerine etkisinin çok büyük ($p<0,001$; $d=1,08$) olduğu saptanmıştır. Ancak, kontrol grubunda da total IQ skorundaki yaklaşık 1,5 birimlik artış (88,70-90,10) istatistiksel açıdan anlamlı olup, sham kontrolünün total puana etkisi orta düzeyde ($p=0,007$; $d=0,68$) bulunmuştur. Performans IQ alt testlerinde ise resim düzenleme skorundaki yaklaşık 1,5 puanlık artış (9,85-11,30) deney grubunda, istatistiksel açıdan anlamlı olup, NGB eğitiminin resim düzenleme skorları üzerine etkisinin çok büyük olduğunu ($p<0,001$; $d=1,32$) gösterirken, kontrol grubunda bu artış yaklaşık 0,5 puan (8,90-9,45) olup, sham kontrolünün resim düzenleme skoru üzerine etkisinin orta düzeyde olduğu görülmektedir ($p=0,037$; $d=0,50$). Yine performans IQ alt testlerinden, deney grubundaki parça birleştirme skorundaki yaklaşık 1 birimlik artışın (8,90-10,05) istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuş, NGB eğitiminin parça birleştirme skoru üzerine etkisinin ($p=0,001$; $d=0,83$) büyük olduğu saptanmıştır, buna karşın kontrol grubunda ise parça birleştirme skorundaki yaklaşık 0,5 puanlık artış (10,20-10,65) istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,083$). Son olarak, bir diğer performans alt testi olan şifre skorundaki yaklaşık 1 birimlik artış (10,00-11,05) deney grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olup, NGB eğitiminin şifre skoru üzerine etkisi büyükken ($p=0,001$; $d=0,92$), kontrol grubunda, şifre skorundaki yaklaşık 1 puanlık artış (8,15-8,95) istatistiksel açıdan anlamlı olmasına rağmen, sham kontrolünün şifre skoru üzerine etkisi orta düzeyde ($p=0,028$; $d=0,53$) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Birçok çalışma, nöro-geribildirim eğitiminin, sağlıklı katılımcıların dikkat performanslarında, öğrenim zorluğu çeken ve DEHB olan çocuklarda pozitif bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (4, 11, 16). Sunulan çalışmada, NGB metodu ile gönüllü 8-12 yaş grubu dikkat eksikliği olan katılımcılarda WÇZÖ-R ölçeğindeki değişimler incelenmiş, katılımcılar zihinsel performansları açısından eğitim öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Yapılan

çalışmalarda DEHB görülme sıklığının erkeklerde, kızlara oranla daha yaygın olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamızda da benzer olarak, araştırma örneklemini oluşturan çocukların cinsiyet dağılımının % 67,5'inin erkek, % 32,5'inin kız olması yazındaki bulgular ile örtüşmektedir.

IQ puanları ile ilgili olarak Tablo-2 incelendiğinde, deney grubunun grup içi sözel IQ puanları anlamlı farklılık göstermezken, performans IQ ve toplam IQ puanlarında anlamlı şekilde artış sağlanmıştır. Bu bulgu bir kısım literatür ile uyumludur (20, 21). Sözel IQ puanının, Şekil-1'deki sözcük dağarcığı ve yargılama alt testlerindeki puanların düşüşünden kaynaklı anlamlı değişmediği düşünülmektedir. Özellikle NGB'nin DEHB ile ilişkili ilk araştırmaları incelendiğinde, IQ puanındaki artışlar diğer çalışmalara kıyasla oldukça düşük bulunmuştur. Bu çalışmalarda, NGB sonrası WÇZÖ-R puanlarında önemli iyileşmeler görülmüştür (22, 23). Bu farklılık, DEHB'de bugüne kadar birkaç NGB metodu uygulanmasından kaynaklanabilir. Literatürde duyu-motor ritim ("sensory motor rhythm" -SMR) ve teta/beta protokolleri gibi farklı frekans eğitimi türleri iyi araştırılmıştır. Yine de SMR/beta protokolleri içeren önceki araştırmalar, rastgele atama, standartlaştırılmış hedef semptom ölçümleri, EEG değişikliklerinin değerlendirilmesi, kontrol grupları ve örneklem büyüklükleri gibi eksikler içermektedirler (24). Bu çalışmada ise daha sonraki paragraflarda ayrıntılarından bahsedilen ILF protokolü kullanılmıştır. Günümüzde NGB artık, yalnızca mevcut teknoloji ile sınırlı olan çok sayıda farklı eğitim modalitesi içerdiğinden, bir şemsiye terim olarak düşünülmelidir (25).

Tablo-2'den sham içeren kontrol grubunun tüm puanları incelendiğinde, anlamlı şekilde artış saptanmıştır. Literatürde daha önce bulunan birçok pozitif bulguya rağmen, çalışmamıza benzer şekilde yakın tarihli bazı plasebo kontrollü ve randomize çalışmalar, NGB eğitimi ile sham arasında DEHB puanlarını düşürmede herhangi bir fark bulamamıştır. Bu sonuçlar, NGB araştırmalarını değerlendirmenin ve yürütmenin en iyi yolu üzerinde tartışmaya yol açmıştır (16, 26). Bugüne kadar, NGB ve hastalıkların tedavisi üzerindeki etkinliğine dair çok araştırma yapılmış olmasına rağmen, halen bazı metodolojik sınırlamalar ve klinik belirsizlikler mevcuttur (27). Bu yüzden, günümüzde NGB yapmak için standart protokoller sağlama gerekliliği önemlidir. Ek olarak, geribildirimde rastgele veya önceden kaydedilmiş EEG kullanan sham kontrol grupları

ve NGB eğitimi arasında belirgin farklılıklar bulunmadığından, literatürde sham kullanan çalışmalar da özellikle dikkate değerdir (26). Katılımcıların hem sham hem de NGB uygulamaları sonrası iyileşmeleri bulunduğundan, bazı yazarlar NGB'nin ana etkilerinin plasebo ve tedavi üzerindeki beklentiler gibi psikososyal faktörlerden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır (28). Olumlu sonuçlara katkıda bulunan diğer olası faktörler: teste, uygulamayı yapan kişiye ve test ortamına aşinalık, artan ebeveyn desteği ve ilgisi, övgü ve cesaret veren bir yetişkinle haftada birçok kez vakit geçirmek, bireysel hasta öyküsü ve diğer spesifik olmayan etkiler ki bu da hem psikolojik hem de tıbbi literatürde rutin olarak bildirilen üçte birinden daha büyük bir orandır (29, 30). Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği uygulaması ile ilgili bir endişe de tekrar test puanları üzerinde bir uygulama etkisidir ki bu kritere çalışmamızda uyulmuştur ve tekrar test aralığı yaklaşık 6 ayı tamamlayacak şekilde planlanmıştır.

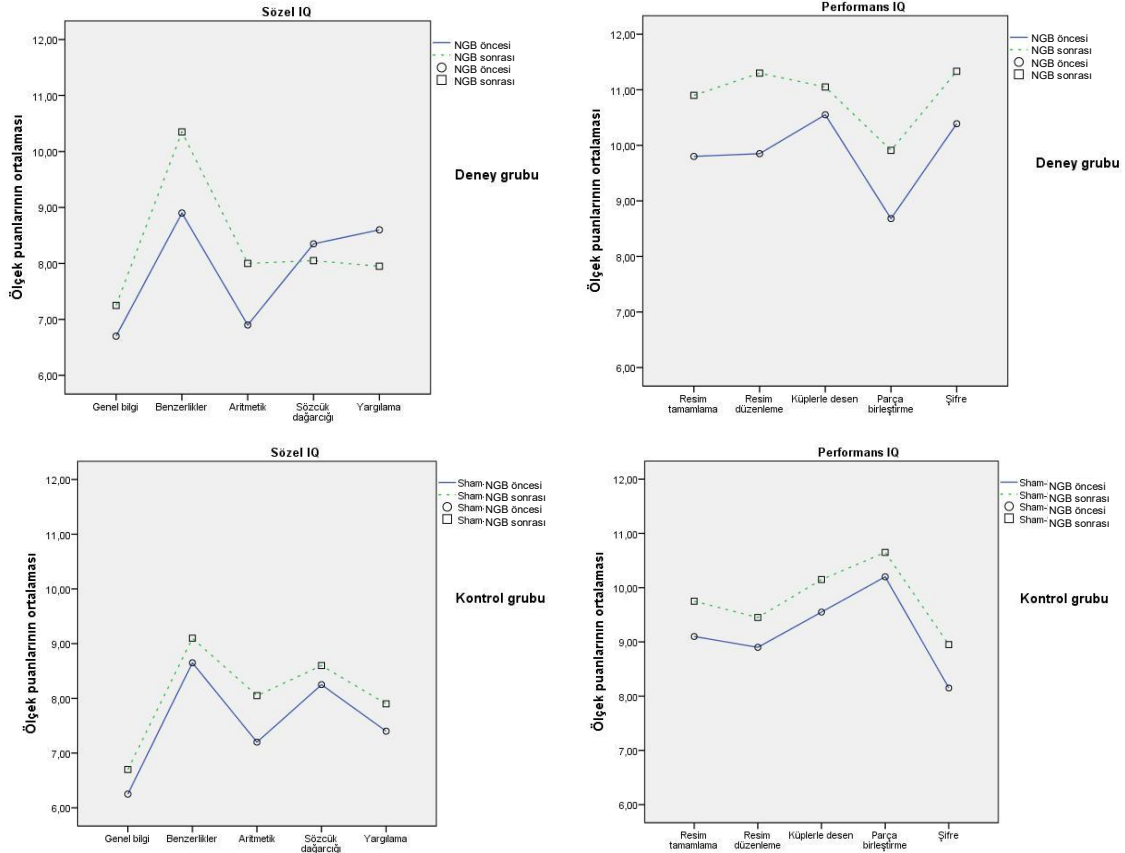
Gruplar arası karşılaştırmada Tablo-2 incelendiğinde, tüm IQ puanlarında deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak deney grubundaki ve kontrol grubundaki zekâ puan ortalamalarındaki artışlara bakıldığında, deney grubunda sözel IQ 86,35'ten 88,45'e, performans IQ 95,65'den 106,30'a, ve toplam IQ'nun 91,40'dan 96,85'e çıktığı gözlenirken, kontrol grubunda ortalamaların sözel IQ da 83,95'den 84,80'e, performans IQ da 93,60'dan 95,40'a, toplam IQ da 88,70'den 90,10'a geldiği görülmektedir (Şekil-2). Güncel literatür incelendiğinde, sham kontrollü ve çift körlü çalışmalarda, NGB tedavisinin üstünlük göstermediği anlaşılmaktadır. Ancak, bu çalışmaların yalnızca teta/beta protokolü ile yapılan NGB metotları için olduğu dikkat çekmektedir (31). Bu yüzden, bu çalışmada literatüre katkı sağlamak amacıyla ILF protokolü kullanılarak, randomize kontrollü bir çalışma dizaynı oluşturulmuştur. Bu yüzyılın ilk yıllarında NGB tedavisi alan hastalarda eğitim frekansları, daha iyi eğitim verimliliği için optimize edilmeye başlanmış ve refrakter vakaların eğitim ihtiyaçlarını karşılamada daha düşük hedef frekanslara yönelinmiştir. Bu durum, yavaş kortikal potansiyel ("slow cortical potential" -SCP) alanında (yani, 0,1 Hz'nin altında) eğitimin benimsenmesine yol açmıştır (32). Yavaş kortikal potansiyel, birkaç yüz milisaniyeden birkaç

saneyeye kadar süren ve elektriksel olarak negatif veya pozitif yüklü olan olayla ilgili potansiyellerdir ("event related potential" -ERP). Yavaş kortikal potansiyeller dikkat ve hafızayı düzenlemenin yanı sıra kortikal aktiviteyi düzenleyerek, bireyi fiziksel ve bilişsel eylemlere hazırlar (33). ILF-NGB, öncelikle frekans bandı (1-40 Hz) ve SCP (<0,1 Hz) yöntemlerinden elde edilen klinik gözlemlere dayanarak deneysel olarak geliştirilmiştir. DEHB tedavisinde uzun yıllardır SCP ve frekans bandı eğitimi kullanılırken, ILF-NGB'nin tedavi yöntemi olarak kullanıldığı sadece birkaç çalışma vardır. Çok düşük frekans-NGB, beynin düzensiz olduğu patolojiler için özellikle etkili bir tedavi yöntemi olabilir (34).

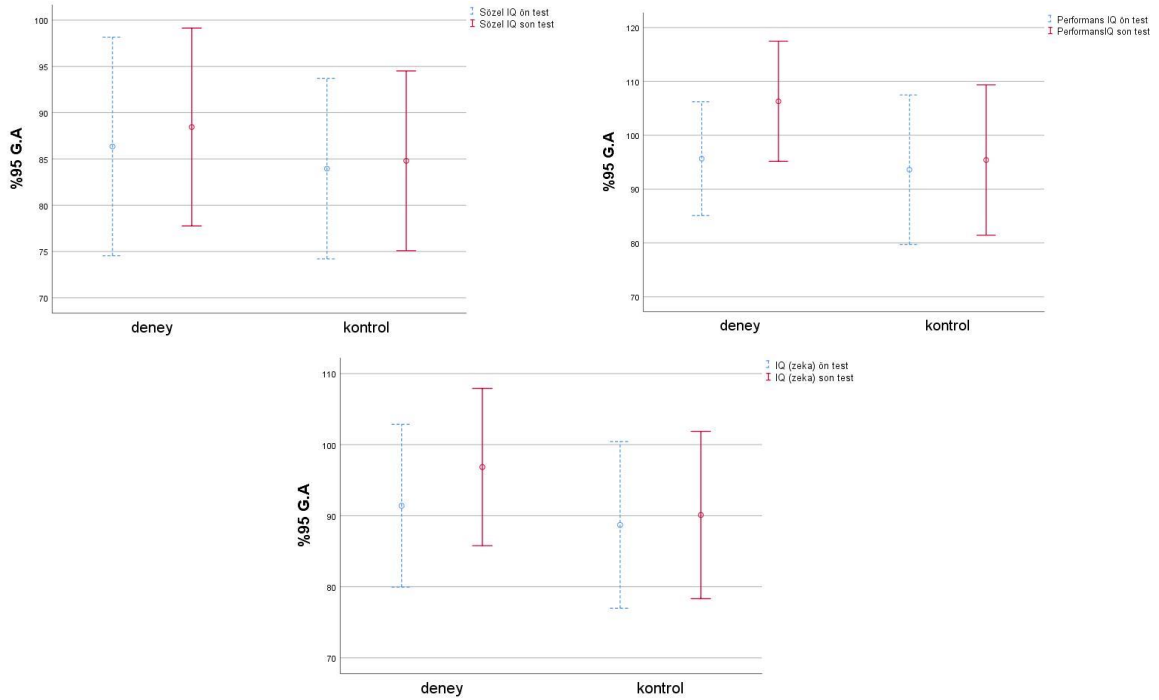
Tablo-2'den deney grubuna ait yüksek etki büyüklükleri incelendiğinde, yine literatürle uyumlu olan özellikle performans IQ'ya ait resim düzenleme, parça birleştirme ve şifre alt testleri dikkat çekmektedir. Muhtemelen bu etkiler yine deney grubundaki toplam IQ'daki 5 birimlik artışa katkı sağlayarak, deney grubundaki NGB eğitiminin etki büyüklüğünü arttırmaktadır. Literatüre bakıldığında, en azından bazı kör sonuçlara ait etki büyüklüğü değerlendirmeleri NGB'nin etkinliğini destekleme eğilimindedir. Bu durum, yakın tarihli meta-analizlerde sunulan sonuçlardan biraz daha olumlu resim çizse de, standart NGB kullanan ve devam eden öğrenmeyi inceleyen daha büyük çalışmalardan elde edilen kanıtlar, daha sağlam sonuçlara varmak için önem arz etmektedir (35, 36). Diğer bir meta-analiz çalışması, NGB'nin 2-12 ay arasında değişen sürekli etkilerine bakmıştır. Eğitimden hemen sonra NGB'nin dikkatsizlik üzerindeki etkilerinin küçük etki büyüklüğünde olduğunu, ancak takip çalışmaları sonucunda orta etki büyüklüğüne ulaştığını göstermiştir (37). Bu bağlamda takip çalışmaları düşünüldüğünde çok daha önemlidir ve gelecek çalışmalarda gruplar arası karşılaştırma yaparken bu konuda da planlamalar yapılması gerekmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, en iyi araştırılmış klinik NGB uygulamalarından biri olan DEHB tedavisinde hala kesin etkililik kanıtları bulunmamaktadır. Bu çalışmada uygulanan standart test ile önemli değişiklikler ölçülmüş, ancak kontrol grubu ile fark bulunamaması ve kontrol grubunda da bazı puan artışları gözlemlendiği için, değişiklikleri neyin ürettiği belirlenememiştir.



Şekil-1. Sözel IQ ve Performans IQ alt test puanlarının dağılımı.



Şekil-2. IQ (zekâ) testinin ve alt test puanlarının gruplara göre dağılımı.

Tüm bu veriler ışığında, bu ön çalışmanın sonuçları bir bütün olarak değerlendirildiğinde, NGB'nin olumlu sonuçlarının, daha geniş bir işlevsellik oluşturabilmesi için:

- IQ puanları daha yakın olacak şekilde grupların tasarlanması,
- örneklem sayısının genişletilmesi,
- farklı kontrol gruplarının da eklenmesi,
- uzun süreli takip çalışmalarının planlanması,
- zeka testi gibi psikolojik ölçek değerlendirmelerine daha uygun ileri düzey istatistiksel analizlerin yapılması ve
- ileri istatistiksel teknikleri içeren geliştirilmiş EEG veri analizleme tekniklerinin kullanılması

gerekmektedir. Böylece, NGB DEHB tedavisi için diğer müdahalelere ek bir yöntem olabilir. Bu izlenim aslında, literatürde bahsedilen diğer müdahalelerle ilgili deneyimlere de dayanmaktadır. Bunlar, ilaçlar, davranış değişikliği, tamamlayıcı eğitim, üst bilişsel stratejilerde eğitim, psikoterapi, aile terapisi, diyet

değişiklikleri ve bunların kombinasyonları gibi yaklaşımları içermektedir. Bu durum, DEHB'li çocuklarda NGB'nin bağımsız bir müdahale olarak kullanılması gerektiği anlamına gelmez. Kapsamlı bir klinik değerlendirme ile her birey için hangi müdahale kombinasyonlarının denenmesi gerektiği sorgulanmalıdır. Nöro-geribildirim özellikle, ilaçlara yanıt vermeyen ya da yan etki görülen çocuklarda veya ebeveynler, çocuklarının kendi bilişsel işleyişini kontrol etmesine ve düzenlemesine izin veren uzun vadeli bir tedaviyi tercih ettiklerinde ilgi çekici bir yöntem olabilir.

Çıkar çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür: Bu yayının ortaya çıkmasında emeği geçen uzman klinik psikolog Mehmet Mıdık ile Özem özel eğitim ve rehabilitasyon merkezi çalışanlarına ve verilerimizi oluşturmada gönüllü olan tüm çocuklara yaptıkları katkı ve ayırdıkları değerli zaman için en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar



1. Owens JS, Hustus CL, Everly EL, Evans SW, Margherio SM. Attention deficit hyperactivity disorder: evidence-based assessment and treatment for children and adolescents. In: Reference module in neuroscience and biobehavioral psychology. 2nd ed. Elsevier; 2020; p. 1–17.
2. Cutting LE, Koth CW, Mahone EM, Denckla MB. Evidence for unexpected weaknesses in learning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder without reading disabilities. *J Learn Disabil.* 2003;36(3):259–69.
3. Martínez González CL, Martínez Ortiz EJ, Moreno Escobar JJ, Durand Rivera JA. Attention deficit and hyperactivity disorder classification with EEG and machine learning. In: Biosignal processing and classification using computational learning and intelligence. Elsevier Inc.; 2022; p. 447–69.
4. N. Pop-Jordanova, S. Markovska-Simoska TZ. Neurofeedback treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Children.* 2005;80:71–80.
5. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2019;144(4).
6. Takayanagi M, Kawasaki Y, Shinomiya M, Hiroshi H, Okada S, Ino T, et al. Review of cognitive characteristics of autism spectrum disorder using performance on six subtests on four versions of the Wechsler intelligence scale for children. *J Autism Dev Disord.* 2022;52(1):240–53.
7. Faraone S V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:255–70.
8. Villodas MT, McBurnett K, Kaiser N, Rooney M, Pfiffner LJ. Additive effects of parent adherence on social and behavioral outcomes of a collaborative school-home behavioral intervention for ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2014;45(3):348–60.
9. Swanson J, Baler RD, Volkow ND. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: A decade of progress. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(1):207–26.

10. Arns M, Heinrich H, Ros T, Rothenberger A, Strehl U. Editorial: Neurofeedback in ADHD. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(October):602.
11. Holtmann M, Sonuga-Barke E, Cortese S, Brandeis D. Neurofeedback for ADHD: A review of current evidence. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014;23(4):789–806.
12. Angelakis E, Stathopoulou S, Frymiare JL, Green DL, Lubar JF, Kounios J. EEG neurofeedback: A brief overview and an example of peak alpha frequency training for cognitive enhancement in the elderly. *Clin Neuropsychol.* 2007;21(1):110–29.
13. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Holtmann M, Aggensteiner P, Daley D, et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(6):444–55.
14. van Outsem R. The applicability of neurofeedback in forensic psychotherapy: A literature review. *J Forensic Psychiatry Psychol.* 2011;22(2):223–42.
15. Tamm L. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Curated Ref Collect Neurosci Biobehav Psychol.* 2016;617–24.
16. Sitaram R, Ros T, Stoeckel L, Haller S, Scharnowski F, Lewis-Peacock J, et al. Closed-loop brain training: The science of neurofeedback. Vol. 18, *Nature Reviews Neuroscience.* 2017. p. 86–100.
17. Landes JK, Reid CL, Arns M, Badcock NA, Ros T, Enriquez-Geppert S, et al. EEG neurofeedback for executive functions in children with neurodevelopmental challenges. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(12).
18. Savaşır, I., ve Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeğinin Türk kültürüne uyarlanması ve standardizasyonu. 1982;(Proje no: TAG-385).
19. Nussbaum NL. ADHD and female specific concerns: A review of the literature and clinical implications. *J Atten Disord.* 2012;16(2):87–100.
20. Strehl U, Leins U, Goth G, Klinger C, Hinterberger T, Birbaumer N. Self-regulation of slow cortical potentials: A new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2006;118(5).
21. Subandriyo APEP, Jongsma MLA, Wijaya DA, Trisnadewi BAP, Paravoti A, Novihartanti BL, et al. Offering Neurofeedback as an intervention for children with attention deficit/hyperactivity disorder in Indonesia: A feasibility study. *Kobe J Med Sci.* 2021;67(4):E125–36.
22. Lubar JF, Swartwood MO, Swartwood JN, O'Donnell PH. Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback Self Regul.* 1995;20(1):83–99.
23. Tansey MA. Wechsler (WISC-R) changes following treatment of learning disabilities via EEG biofeedback training in a private practice setting. *Aust J Psychol.* 1991;43(3):147–53.
24. Fuchs T, Birbaumer N, Lutzenberger W, Gruzelier JH, Kaiser J. Neurofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A comparison with methylphenidate. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2003;28(1):1–12.
25. Rubia, K. Westwood, S. Aggensteiner, P.-M. Brandeis D. Neurotherapeutics for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A review. *Cells.* 2021;10(2156):1–34.
26. Arnold LE, Lofthouse N, Hersch S, Pan X, Hurt E, Bates B, et al. EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility Trial. *J Atten Disord.* 2013;17(5):410–9.
27. Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Methodological note: Neurofeedback: A comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. *Basic Clin Neurosci.* 2016;7(2):143–58.
28. Thibault RT, Raz A. The psychology of neurofeedback: Clinical intervention even if applied placebo. *Am Psychol.* 2017;72(7):679–88.
29. Thompson L, Thompson M. Neurofeedback combined with training in metacognitive strategies: Effectiveness in students with ADD. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 1998;23(4):243–63.
30. Roberts AH, Kewman DG, Mercier L, Hovell M. The power of nonspecific effects in healing: Implications for psychosocial and biological treatments. *Clin Psychol Rev.* 1993;13(5):375–91.

31. Arnold LE, Arns M, Barterian J, Bergman R, Black S, Conners CK, et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder with 13-month follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(7):841–55.
32. Grin-Yatsenko VA, Othmer S, Ponomarev VA, Evdokimov SA, Konoplev YY, Kropotov JD. Infra-low frequency neurofeedback in depression: Three case studies. *NeuroRegulation*. 2018;5(1):30–42.
33. Birbaumer N. Slow cortical potentials: Plasticity, operant control, and behavioral effects. Vol. 5, *Neuroscientist*. 1999. p. 74–8.
34. Kirk HW. Restoring the brain: Neurofeedback as an integrative approach to health. *Restoring the brain: neurofeedback as an integrative approach to health*. Taylor and Francis.; 2020. 1–328 p.
35. Golant M, Loscalzo M, Walsh MW. Nonpharmacological Interventions. *Psychooncology*. 2015;170(3):27–34.
36. Holtmann M, Pniewski B, Wachtlin D, Wörz S, Strehl U. Neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) - a controlled multicenter study of a non-pharmacological treatment approach. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):202.
37. Van Doren J, Arns M, Heinrich H, Vollebregt MA, Strehl U, K. Loo S. Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(3):293–305.

Acil servise başvuran yaşlı bireylerde bakım bağımlılığının kırılabilirlik düzeyine etkisi

The effect of care dependency on the level of vulnerability in elderly individuals applying to the emergency department

Rabia Gökgöz¹  Cemile Kütmeç Yılmaz² 

¹ Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

² Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fonksiyonel kayıplar, psikolojik değişiklikler, komorbiditelerin artması ve çoklu ilaç kullanımı gibi birçok faktör yaşlılarda hem kırılabilirlik hem de bakım bağımlılığı riskini arttırmaktadır. Bu çalışma, acil servise başvuran yaşlı bireylerde bakım bağımlılığının kırılabilirlik düzeyine etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tasarımdaki bu çalışma Mayıs 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında bir devlet hastanesinin acil servisine başvuran 202 yaşlı birey ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma verilerinin toplanmasında “Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği (EKÖ)” ve “Bakım Bağımlılığı Ölçeği (BBÖ)” kullanılmıştır. Veriler Spearman korelasyon testi ve Çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 71,56±6,10 olup, %61,9’unun kadın, %51,5’inin evli ve %60,9’unun eğitim durumunun ilköğretim düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmada yaşlı bireylerin %67,3’ü kendini yaşlı hissettiğini, %29,7’si yaşlılığı kötü bir durum olarak değerlendirdiğini ve %47’si genel sağlık durumunu orta olduğunu ifade etmektedir. Yaşlı bireylerin Bakım Bağımlılığı Ölçeği toplam puan ortalamasının 69,08 ±12,76 ve Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği toplam puan ortalamasının 7,91±3,11 olduğu saptanmıştır. Katılımcıların %21,8’inin şiddetli, %25,2’sinin orta ve %19,3’ünün hafif kırılabilirlik düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada bakım bağımlılığı ile kırılabilirlik arasında negatif yönde güçlü bir ilişki olduğu ($r=-0,812$; $p<0,001$) belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmada bakım gereksinimlerini karşılamada başkasına bağımlılık düzeyi arttıkça, kırılabilirlik düzeyinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca medeni durum, yaşlılık algısı, yaşlılığı değerlendirme, genel sağlık durumu algısı değişkenlerinin kırılabilirliği etkilediği saptanmıştır. Sağlık çalışanları tarafından yaşlılarda bakım bağımlılığının ve kırılabilirliğin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bakım bağımlılığı, kırılabilirlik, yaşlı.

ABSTRACT

Aim: Many factors such as functional losses, psychological changes, increased comorbidities and multiple drug use that occur with aging increase the risk of both frailty and care dependency in the elderly. This study was conducted to determine the effect of care dependency on the frailty level of elderly individuals who applied to the emergency department.

Sorumlu yazar: Rabia Gökgöz
Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye
E-posta: rabia_-eftal123@hotmail.com
Başvuru tarihi: 01.07.2022 Kabul tarihi: 12.09.2022

Materials and Methods: *This descriptive and cross-sectional study was conducted with 202 elderly individuals who applied to the emergency department of a public hospital between May 2021 and January 2022. “Descriptive Information Form”, “Edmonton Vulnerability Scale (ECS)” and “Care-Dependent Scale (CDS)” were used to collect the research data. Data were evaluated with Spearman correlation test and Multiple linear regression analysis.*

Results: *The mean age of the participants was 71.56±6.10, 61.9% of them were female, 51.5% were married, and 60.9% of them had primary education level. In the study, 67.3% of the elderly individuals stated that they felt old, 29.7% stated that they considered old age as a bad situation, and 47% stated that their general health status was moderate. It was determined that the total mean score of the “Care-Dependent Scale of the elderly individuals was 69.08 ± 12.76 and the mean total score of the Edmonton Vulnerability Scale was 7.91 ± 3.11. It was determined that 21.8% of the participants had severe, 25.2% moderate and 19.3% mild frailty. In addition, a strong negative correlation ($r=-0.812$; $p<0.001$) was found between care dependency and vulnerability in the study.*

Conclusion: *In the study, it was found that the level of vulnerability increased as the level of dependence on others in meeting the care needs increased. In addition, it was determined that the variables of marital status, perception of old age, assessment of old age, perception of general health status affect fragility. It is recommended by healthcare professionals to evaluate care dependency and vulnerability in the elderly.*

Keywords: *Care dependency, frailty, elderly.*

GİRİŞ

Günümüzde teknoloji ve sağlık alanındaki değişim ve gelişmeler, doğumdan beklenen yaşam süresinde artışa ve toplumların hızla yaşlanmasına yol açmıştır. Dünyada yaşlı nüfus hızla artmakta olup, 2020'de 65 yaş ve üzeri yaşlıların dünya nüfusu içindeki payı %9,3 iken, 2050 yılına kadar bu oranın %15,9 olacağı öngörülmektedir (1). Türkiye de ise TÜİK verilerine göre yaşlı nüfus 2021 yılında 8 milyon 245 bin 124 kişiye ulaşmıştır (2). Yaşlı nüfustaki bu artış, kronik hastalık yükünde ve bakıma gereksinimi olan yaşlı birey sayısında artışı getirmektedir (3). Yaşlılık, fizyolojik, psikolojik ve bilişsel fonksiyonlarda değişikliklerin ortaya çıktığı, kronik hastalık görülme sıklığının arttığı, emeklilik ile ekonomik zorlukların yaşandığı, eş ve arkadaş kayıplarının olduğu, fonksiyonel kısıtlılıklar nedeni ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın azaldığı bir dönemdir (4). Yaşlılıkta ortaya çıkan ve giderek artan bu sorunların, aynı zamanda yaşlı bireyin bakım bağımlılığı düzeyinde ve bakım gereksinimlerini karşılamada başkasına bağımlı olan yaşlı birey sayısında artışa yol açacağı düşünülmektedir. Literatürde de yaşın ilerlemesi ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığın arttığı bildirilmektedir (5,6). Bakım bağımlılığı, bireylerin öz bakım kabiliyetinin azaldığı ve bu gereksinimlerini karşılamak için başkasının yardımına ihtiyaç duyduğu bir durumdur (7). Yaşlanma ile yaşlı bireylerin bilişsel işlevlerin bozulması ile günlük

yaşam aktivitelerini yapabilme düzeyinin ve bağımsız iş yapabilme kapasitesinin azaldığı belirtilmektedir (6). Yaşlılıkta ortaya çıkan bu sorunlar, aynı zamanda kırılabilirlik sendromu gelişme riskini beraberinde getirmektedir (8).

Kırılabilirlik, fizyolojik rezervde azalma, yavaş hareket etme, güçte, fiziksel aktivite düzeyinde ve beden kitle endeksinde azalma gibi olumsuz sağlık sonuçlarının tamamını içeren ve ölümle sonuçlanabilen geriatrik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (9, 10). Kırılabilirlik görülme sıklığı, hastanede, toplumda veya kurumda yaşayan yaşlılar arasında farklılık göstermektedir. Literatürde hastanede yatan yaşlı bireylerde kırılabilirlik prevalansının % 24,7 ile %80 arasında olduğu belirtilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada hastanede yatan yaşlı bireylerin %27,4'ünün şiddetli kırılabilir, %19,9'unun hafif kırılabilir, %19,4'ünün orta kırılabilir olduğu saptanmıştır (12). Kırılabilir yaşlıda negatif enerji dengesi, güçte azalma, sarkopeni, yürümede yavaşlık, kavrama kuvvetinde azalma, enerji azlığı ve istemsiz kilo kaybı, uyku kalitesinin düşmesi gibi birçok sorun görülebilmektedir (8, 11).

Bununla birlikte, kırılabilirliğin erken evrede saptanması durumunda durdurulabilen veya ertelenebilen bir sendrom olduğu belirtilmektedir (13). Kırılabilirliğin ve kırılabilirliğin yol açtığı sorunların önlenmesinde, yaşlanmayla ortaya çıkan problemlerin kırılabilirlik sendromu gelişme riskini arttırdığının bilincinde olarak, özellikle de bakım bağımlılığı olan bireylerin kırılabilirlik

bulguları yönünden değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Buradan hareketle yaşlılarda bakım bağımlılığının kırılma riskinde belirleyici faktörler arasında yer aldığı düşünülmektedir. Literatürde kırılma düzeyi ile bakım bağımlılığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu kapsamda yaşlı bireylerde bakım bağımlılığının kırılma düzeyi üzerine etkisinin belirlenmesi amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu araştırma, ülkenin İç Anadolu bölgesinde bulunan bir devlet hastanesinin acil servisinde yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini, araştırmanın yürütüldüğü Mayıs 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında hastanenin yetişkin acil servisine başvuran 65 yaş ve üzeri yaşlı bireyler oluşturmuştur. Çalışmanın örneklemini ise; Mayıs 2021–Ocak 2022 tarihleri arasında acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri, araştırmaya katılmaya gönüllü 202 yaşlı birey oluşturmuştur. Araştırmaya dahil edilme kriterleri; 65 yaş ve üzeri olma, fiziksel ve bilişsel sağlık düzeyi araştırmada uygulanması planlanan formları cevaplamaya uygun olma, işitme sorunu olmama ve araştırmaya katılmaya gönüllü olma şeklinde belirlenmiştir. Çalışmada, tanı konmuş demans ve Alzheimer hastalığı olan, psikiyatrik bir hastalığı olan yaşlı bireyler dışlanmıştır.

Örnekleme büyüklüğünün hesaplanmasında G power 3, 1, 9, 7 programı kullanılmış olup, literatürde yer alan benzer çalışmalar (12, 14) incelendikten sonra çalışma için gerekli örneklem hesaplaması yapılmıştır. Yapılan güç analizine göre, 0,235 etki büyüklüğü ile birlikte, Tip 1 hata 0,05 ve çalışmanın gücü %95 olarak kabul edilmiş, çalışma için minimum örneklem büyüklüğü 197 yaşlı birey olarak belirlenmiştir. Çalışma sonrası yapılan analizde, model için etki büyüklüğü 3 ve istatistiksel güç %99,9 olup, istatistiksel güce göre çalışmadaki örneklem sayısının yeterli olduğu belirlenmiştir. Çalışma 202 yaşlı bireyle tamamlanmıştır.

Araştırma verileri, basit tesadüfi örnekleme yöntemiyle araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile yaklaşık olarak 15-20 dakikada toplanmıştır.

Verilerin toplanması

Veriler, "Tanıtıcı Bilgi Formu", "Edmonton Kırılma Ölçeği (EKÖ)" ve "Bakım Bağımlılığı Ölçeği (BBÖ)" kullanılarak toplanmıştır.

Tanıtıcı Bilgi Formu: Araştırmacı tarafından ilgili literatür incelenerek hazırlanmıştır (4, 12, 15). Bu form yaşlı bireylerin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, medeni hali, mesleği, gelir durumu, çocuk sayısı, evde kiminle yaşadığı, yaşlılığı nasıl değerlendirdiği, kronik hastalık varlığı, kullandığı ilaçlar, düşme öyküsü, sağlık durumunu algılama durumu gibi bilgileri içeren toplam 16 sorudan oluşmaktadır.

Edmonton Kırılma Ölçeği: Yaşlı bireylerde kırılma düzeyi ölçmeyi ve kırılma düzeyi saptamayı amaçlayan bu ölçek, Rolfson et al. (2016) tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin ülkemizdeki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aygör et al. (2018) tarafından yapılmıştır. Toplamda 11 sorudan oluşan ölçekte tutumlar 0 puan, 1 puan, 2 puan şeklinde derecelendirilmekte ve ölçek toplam puanı 0-20 puan aralığında değerlendirilmektedir. Ölçekten alınan toplam puan 0-4 aralığında ise yaşlı birey kırılma değil, 5-6 aralığında görünürde savunmasız, 7-8 aralığında hafif kırılma, 9-10 aralığında orta kırılma ve 11 puan ve üzerinde ise şiddetli kırılma olarak değerlendirilmektedir (16). Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,73 olarak hesaplanmıştır.

Bakım Bağımlılığı Ölçeği: Dijkstra tarafından (1998) geliştirilen ölçek, hastaların bakım bağımlılık düzeyini değerlendirmektedir. Ülkemizde ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yönt ve arkadaşları tarafından (2010) yapılmış (17) olup, Cronbach alfa değeri 0,91 olarak saptanmıştır. Bireylerin bakım bağımlılığının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine imkan sağlayan ölçek, 5'li likert tipi puanlama ile derecelendirilen ve günlük yaşam aktivitelerini içeren toplam 17 maddeden oluşmaktadır. Derecelendirme 1= tamamen bağımlı, 5= Hemen hemen/ tamamen bağımsız şeklinde olup, ölçekten en düşük puan 17 ve en yüksek ise 85 puan alınmaktadır. Ölçek puanının yüksek olması, hastanın bakım gereksinimlerini karşılarken bağımsız olduğunu, düşük olması ise hastanın bakım gereksinimlerini karşılamada başkalarına bağımlı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ölçek Cronbach alfa değeri 0,95'dir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma verileri, SPSS (Statistical Package for Social Sciencefor Windows 24.0) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırmada bireylerin tanımlayıcı özellikleri sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılarak özetlenmiştir. Ölçek puanlarının normal dağılıma

uygunluğu Kolmogrov Smirnov (K-S) testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan ölçeklerin birbiri ile ilişkisinin analizinde spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Çalışmada bağımsız değişkenlerin, bağımlı değişkenler üzerindeki etkisi Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Tablodaki (Tablo-4) kategorik değişkenler modele kukla (dummy) değişken olarak dâhil edilmiştir. Modele ilk aşamada yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, yaşlılık algısı, düşme öyküsünün varlığı, yaşlılığı değerlendirme, genel sağlık durumu algısı ve bakım bağımlılığı değişkenleri alınmıştır. Önemli faktörlerin belirlenmesi için geriye doğru eleme yöntemi kullanılmıştır. Son aşamada önemli çıkan faktörler Tablo-4'de verilmiştir. Modeldeki değişkenlerin kırılma düzeyini açıklama yüzdesi %73,8'dir. Model için etki büyüklüğü 3 ve istatistiksel güç %99,9'dur. Oluşturulan model doğrusal regresyon analizi için gerekli varsayımları sağlamıştır. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

1.1. Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırmaya başlamadan önce Aksaray Üniversitesi Etik Kurulundan (26.04.2021 tarih ve 2021/01-96 karar no), Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Çalışmalar Komisyonu'ndan (ref:2021-05-07T16_59_11), araştırmanın yapıldığı hastaneden yazılı izin (E-22568850-929 sayılı izin) ve araştırmada kullanılan ölçekler için ölçek sahibi yazarlardan kullanım izni alınmıştır. Araştırmaya katılan yaşlılara araştırma hakkında yapılan bilgilendirme sonrası onamları alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan yaşlı bireylerin yaş ortalaması $71,56 \pm 6,10$ olup, %61,9'unun kadın, %51,5'inin evli, %56,4'ünün ev hanımı ve %60,9'unun eğitim durumunun ilköğretim düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmada yaşlıların %50,5'i çocukları ile birlikte yaşadığını ve %93,6'sı gelirinin giderine eşit olduğunu belirtmiştir. Yaşlılığı değerlendirmeye yönelik sorulan sorularda, yaşlı bireylerin %67,3'ü kendini yaşlı hissettiğini, %29,7'si yaşlılığı kötü bir durum olarak değerlendirdiklerini ve %47'si genel sağlık durumunu orta olarak tanımladıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmada yaşlıların tamamına yakınının (%98) en az bir kronik hastalığının olduğu ve düzenli ilaç kullandığı, sıklıkla görülen

kronik hastalıkların hipertansiyon (%82,7), diabetes mellitus, (%55), kronik obstrüktif akciğer hastalığı(%20,8) ve kalp yetersizliği (%16,3) olduğu saptanmıştır. Yaşlıların %81,7'si görme sorununun olduğunu ve %50,5'i beş veya daha fazla farklı ilaç kullandığını bildirmiştir. Çalışmada yaşlı bireylerin %23,8'inin son bir yılda düşme öyküsünün olduğu ve %19,8'inin bir kez düştüğü saptanmıştır (Tablo-1).

Tablo-2'de ölçeklerin toplam puan ortalamaları sunulmuştur. Araştırma kapsamındaki yaşlı bireylerin BBÖ toplam puan ortalamasının $69,08 \pm 12,76$, EKÖ toplam puan ortalamasının $7,91 \pm 3,11$ olduğu saptanmıştır. Ayrıca bireylerin %21,8'inin şiddetli, %25,2'sinin orta ve %19,3'ünün hafif kırılma olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada, yaşlı bireylerde bakım bağımlılığı düzeyi ile kırılma düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yapılan korelasyon analizinde, BBÖ ile EKÖ toplam puan ortalamaları arasında negatif yönde güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,812$ $p < 0,001$). Yaşlı bireylerin BBÖ toplam puan ortalaması azaldıkça, yani bakım gereksinimlerini karşılamada başkasına bağımlılık arttıkça, kırılma düzeyinin attığı belirlenmiştir (Tablo-3).

Tablo-4'de kırılma üzerine etkili olan değişkenler, Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi sonuçları sunulmuştur. Modeldeki değişkenlerin kırılma düzeyini açıklama yüzdesi %73,8'dir. Çalışmada kırılma düzeyi puanları üzerine etkili olan faktörler medeni durum, yaşlılık algısı, yaşlılığı değerlendirme, genel sağlık durumu algısı ve bakım bağımlılığı olarak belirlenmiştir. Bekârların kırılma puanları evlilerden 0,51 puan fazladır. Orta yaşlılara göre yaşlıların puanları 2, 87, çok yaşlıların puanları ise 3,17 puan fazladır. Yaşlılığını normal bir durum olarak değerlendirenlere göre kötü bir durum olarak değerlendirenlerin kırılma puanları 0,710; rahatsızlık olarak değerlendirenlerin puanları 0,640 puan fazladır. Genel sağlık durumu algısı çok iyi / iyi olanlara göre orta olanların puanları 1,734; kötü olanların puanları 2,812 puan fazladır. Yaşlıların bakım bağımlılığı puanı arttıkça kırılma düzeyi puanları 0,101 puan azalmaktadır. Standardize edilmiş regresyon katsayılarına göre kırılma düzeyi üzerine etkili faktörlerin yaşlılık algısı ve bakım bağımlılığı olduğu söylenebilir.

Tablo-1. Yaşlı bireylerin tanımlayıcı özellikleri (n=202).

Sosyo-demografik özellikler	n (%)
Yaş (Ort±SS)	72,02±6,72
Cinsiyet	
Kadın	125 (61,9)
Erkek	77 (38,1)
Medeni durum	
Evli	104 (51,5)
Bekar	98 (48,5)
Eğitim durumu	
Okuryazar Değil	66 (32,7)
İlköğretim	123 (60,9)
Lise	13 (6,4)
Gelir durumu	
Gelir>Gider	5 (2,5)
Gelir = Gider	189 (93,6)
Gelir<Gider	8 (4)
Evde birlikte yaşama durumu	
Yalnız	6 (3)
Eş	56 (27,7)
Çocuklar	102 (50,5)
Eş ve Çocuklar	38 (18,8)
Genel sağlık durumu algısı	
Kötü	44 (21,8)
Orta	95 (47,0)
İyi	60 (29,7)
Çok iyi	3 (1,5)
Son bir yıl içinde düşme öyküsünün varlığı	
Evet	48 (23,8)
Hayır	154 (76,2)
Yaşınızı nasıl hissediyorsunuz?	
Orta yaşlı hissediyorum	9 (4,5)
Yaşlı hissediyorum	136 (67,3)
Çok yaşlı hissediyorum	57 (28,2)
Yaşlılığın sübjektif algısı	
Normal bir durum	79 (39,1)
Rahatsızlık	46 (22,8)
İşe yaramazlık	17 (8,4)
Kötü bir durum	60 (29,7)
Kronik hastalık varlığı	
Evet	198 (98)
Hayır	4 (2)
Kronik Hastalıklar	
Hipertansiyon	167 (82,7)
DM	111 (55,0)
Kalp yetmezliği	33 (16,3)
KOAH	42 (20,8)
Görme sorunu varlığı	
Evet	165 (81,7)
Hayır	37 (18,3)

Tablo-2. Bireylerin ölçek toplam puan ortalamaları.

Ölçek alt boyutları ve ölçek toplamı	Ort.±SS	Min.-Maks.
Bakım bağımlılığı ölçeği	69,08±12,76	18-85
EKÖ toplam puan ortalaması	7,91±3,11	1-14
Kırılgan değil	2,83±1,14	0-4
Görünürde savunmasız	5,65±0,48	5-6
Hafif kırılgan	7,41±0,49	7-8
Orta kırılgan	9,45±0,50	9-10
Şiddetli kırılgan	12,00±1,05	11 veya daha fazla

Ort.: ortalama; SS: standart sapma; Min.: minimum; Maks.: maksimum.

Tablo-3. Ölçek toplam puan ortalamalarının ilişkisi (n=202).

Ölçekler	Edmonton Kırılganlık Ölçeği
Bakım Bağımlılığı Ölçeği	
r	-0,812
p	<0,001

Tablo-4. Kırılganlık düzeyi üzerine etkili olan faktörler için çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları.

	Regresyon Katsayıları				Çoklu Doğrusallık İstatistikleri		
	β	β için %95 GA	$z(\beta)$	t	p	Tolerans	VIF
Sabit	10,516	7,645-12,357		8,373	<0,001		
Medeni Durum							
Evli	Ref						
Bekar	0,515	0,022-1,008	0,083	2,062	0,041	0,807	1,239
Yaşınızı nasıl değerlendirirsiniz							
Orta Yaşlı	Ref						
Yaşlı	2,872	1,725-4,020	0,434	4,936	<0,001	0,169	5,919
Çok Yaşlı	3,177	1,886-4,468	0,460	4,854	<0,001	0,145	6,892
Yaşlılığın subjektif algısı							
Normal bir durum	Ref						
Kötü bir durum	0,710	0,137-1,282	0,104	2,443	0,015	0,722	1,385
Rahatsızlık	0,642	0,012-1,272	0,087	2,011	0,046	0,692	1,446
İşe yaramazlık	0,593	-0,364-1,551	0,053	1,222	0,223	0,693	1,443
Genel sağlık durumu algısı							
Çok İyi / İyi	Ref						
Orta	1,734	1,129-2,339	0,279	5,651	<0,001	0,537	1,863
Kötü	2,812	1,888-3,736	0,374	6,005	<0,001	0,337	2,968
Bakım bağımlılığı	-0,101	(-0,127)-(-0,076)	-0,415	-7,943	<0,001	0,477	2,097

Model Alınan Değişkenler: Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, yaşlılık algısı, düşme öyküsünün varlığı, yaşlılığı değerlendirme, genel sağlık durumu algısı ve bakım bağımlılığı
Model İstatistikleri: F=63,854; p<0,001; R²=0,750; Düzeltilmiş R²=0,738; Etki Büyüklüğü=3,000; İstatistiksel Güç=%99,9
Durbin-Watson İstatistiği: 1,351

β : Regresyon katsayısı, $z(\beta)$: Standartlaştırılmış regresyon katsayısı, GA: Güven Aralığı; VIF: Varyans Şişirme Faktörü

TARTIŞMA

Bu çalışma, acil servise başvuran yaşlı bireylerde bakım bağımlılığının kırılma düzeyi üzerine etkisinin belirlenmesi amacı ile yapılmıştır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte fonksiyonel kapasitesinin giderek azalması günlük bakım gereksinimlerinin karşılanmasında yaşlıların başkasına bağımlılığını arttırmaktadır. Kırılma ise yaşlanma ile görülme sıklığı gideren artan, fizyolojik rezervde azalmaya, fonksiyonel bağımlılığın artması ve stresörlere dayanıklılığın azalması ile ölüme neden olabilen bir sendromdur. Kırılmanın neden olduğu sorunlar göz önüne alındığında bakım bağımlılığının, kırılma kapsamında yer aldığı görülmektedir. Kırılma ve bakım bağımlılığı ortak biyolojik bir yola sahip olup, kırılma hem bakım bağımlılığının nedeni hem de sonucu olabilmektedir (15, 18). Buna ek olarak bakım bağımlılığı, kırılma gelişme riskini arttırmaktadır (15). Bu bakımdan yaşlı bireylerin fonksiyonel bağımsızlık düzeyinin ve kırılmanın değerlendirilmesi, erken iyileştirici müdahaleler yapılması bakımından önemlidir.

Bu çalışmada yaşlı bireylerin BBÖ toplam puan ortalamasının 69,08±12,76 (min 17-max 85) olduğu bulunmuştur. Benzer olarak Özbudak ve Şahin (2021) tarafından yapılan çalışmada yaşlı bireylerin BBÖ toplam puan ortalaması 34,01±10,43 bulunmuştur (19). Benzer şekilde Tabalı ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmalarında bakımevinde kalan yaşlı hastaların bağımlılık düzeyleri yaşlıların %92,5'inde BBÖ toplam puan ortalaması 53,9±11,9 puan ile orta düzey bağımlı olarak bulunmuştur (20). Literatürde yer alan çalışmalarda bakım bağımlılığı düzeylerinde farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu çalışmada yaşlıların bakım bağımlılığı düzeylerinin düşük olması, çalışmanın pandemi döneminde yürütülmüş olmasından kaynaklanacağı düşünülmektedir. Çünkü pandemi de yaşlılar en savunmasız ve en çok kayıp yaşayan yaş grubu olmaları nedeniyle, çoklu kronik hastalığı olan, bağımlı, kanser tanısı olan yaşlıların sağlık bakım gereksinimleri tele-tıp uygulamaları şeklinde yürütülmeye çalışılmıştır (21). Bu bakımdan acil servise başvuran yaşlı bireylerin daha az risk taşıyan ve fonksiyonel olarak daha bağımsız yaşlılar olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada EKÖ toplam puan ortalamasının 7,91±3,11 olup, yaşlı bireylerin %21,8'inin şiddetli, %25,2'sinin orta ve %19,3'ünün hafif

kırılma olduğu belirlenmiştir. Literatürde de benzer çalışmalar yer almaktadır (12, 22, 23). Aşiret ve Çetinkaya tarafından hastanede yatan yaşlı bireyler ile yapılan çalışmada EKÖ puanının 8,18±3,4 ve yaşlıların %27,4'ünün şiddetli kırılma, %19,9'unun hafif kırılma, %19,4'ünün orta kırılma olduğu saptanmıştır (12). Yaşlı bireylerde kırılma ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise değerlendirilen 420 hastanın 71'i (%16,9) hafif, 58'i (%13,8) orta derecede kırılma ve 76'sı (%18,1) ileri derecede kırılma varlığı saptanmıştır.(11) Yapılan kesitsel bir çalışmada, yaş arttıkça kırılma düzeyinin arttığı ve 70-79 yaş aralığındaki yaşlıların %9,5'i kırılma iken, ≥90 yaşındaki yaşlıların %25,3'ünde fiziksel kırılma olduğu bildirilmiştir (24). Kırılma ileri yaş, çoklu komorbiditelerin varlığı, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, çoklu ilaç kullanımı, yetersiz beslenme gibi birçok faktörle etkileşim içindedir (8, 23, 25). Acil servise başvuran yaşlı bireylerde de çoklu kırılma risk faktörlerinin varlığına göre kırılma düzeylerinin farklılık gösterebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada kırılma düzeyi puanlarının medeni durum, yaşlılık algısı, yaşını değerlendirme, genel sağlık durumu algısı ve bakım bağımlılığı değişkenlerinden etkilendiği bulunmuştur. Medeni durumu incelediğimizde çalışmada bekâr olan yaşlı bireylerde kırılma skorunun daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu konuda Atakul ve Akyar (2019) tarafından yapılan çalışmada, bekâr olan yaşlıların evli olan yaşlılara göre kırılma düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuş ve yüksek olma nedeni olarak da evli olan yaşlıların eşlerinin yanında daha güvende hissettiklerini ve eşlerin manevi desteklerini hissettikleri belirtilmiştir (26). Bununla birlikte, Temizsoy (2021)'un yaptığı çalışmada ise, evli olan bireylerin kırılma puanları bekâr olan bireylere oranla yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak da aile içi bireylerin rollerini yerine getirememesi ve bir başkasına bağımlı olma zorunluluğu nedeniyle kırılmanın artabileceği belirtilmektedir (27). Literatürdeki araştırma sonuçlarındaki farklılık, çalışmanın yürütüldüğü toplumun kültürel ve dinin özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bekarlarda kırılma düzeyinin yüksek olması, evli olan yaşlılarda eşlerin birbirine sağladığı manevi ve sosyal destek, yalnız olmama ve dolayısıyla güvende hissetme gibi faktörlerle açıklanabilir.

Yapılan bu çalışmada yaşlılık algısı kırılma etkileyen değişkenler arasında yer almaktadır.

Altay ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada yaşlıların %47,9'u kendisini yaşlı olarak tanımlarken, %11,2'sinin çok yaşlı ve %10,7'sinin ise kendisini yaşlı algılamadığı şeklinde sonuç elde etmiştir. Yaşlılığı nasıl değerlendiriyorsunuz sorusuna ise %33'ünün rahatsızlık, %30,7'si yaşamın bir parçası, %20'si çok kötü bir durum ve %15,8'inin ise işe yaramazlık şeklinde cevap almıştır (28). Bu çalışmada yaşlıların genel sağlık durumu algısının da kırılabilirliği etkilediği saptanmıştır. Temizsoy (2021)'un yaptığı çalışmada sağlığını kötü olarak ifade edenlerin kırılabilirlik puanlarının, sağlığını iyi olarak değerlendiren bireylerin kırılabilirlik toplam puanlarından yüksek bulunmuştur (27). Gürçan (2021) 'ın yaptığı çalışmada da katılanların %57,7' si genel sağlık durumunu kötü olarak algıladığını ifade etmiş ve genel sağlık algısı orta ve kötü olan bireylerin yaklaşık yarısı kırılabilir olup, sağlık durumunu kötü algılamamanın kırılabilirliği 6,3 kat arttırdığı bulunmuştur (29). Bir başka çalışmada ise kırılabilirliğin yaşlı bireylerin genel sağlık durumu algısını etkilediği belirlenmiştir (30, 31). Yaşlı için genel sağlık durumu algısının orta veya kötü olması, ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan komorbid durumlar, bakım bağımlılığı, depresyon, malnütrisyon gibi sorunların bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve bu faktörler yaşlılarda kırılabilirlik gelişme riskini arttırabilmektedir (32).

Çalışmada kırılabilirliği etkileyen faktörlerden biri bakım bağımlılığıdır. Yaşlıların bakım bağımlılığı puanı arttıkça kırılabilirlik düzeyi puanları 0,101 puan azalmakta olup, bakım bağımlılığı arttıkça kırılabilirlik riski artmaktadır (33). Yaşlılarda günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık ve düşük fiziksel aktivite düzeyinin kırılabilirlik riskini arttırdığı bildirilmektedir. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığın artmasının kırılabilirliğin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerden biri olduğu ve kırılabilirlik ile fonksiyonel düşüş

arasında çift yönlü bir ilişki olabileceği belirtilmektedir (34, 35). Çakıcı (2020)'nin yaptığı çalışmada düşük yaşam kalitesi ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılıkta artışın yaşlıda kırılabilirliğin artmasına sebep olduğu bildirilmektedir (15). Bakım bağımlılığı artan yaşlı bireylerde sarkopeni gelişme oranının artabileceği, yaşam kalitesinin azalabileceği, çoklu ilaç kullanımının artabileceği ve bunlara bağlı da kırılabilirlik düzeyinin artacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Çalışmada bakım gereksinimlerini karşılamada başkasına bağımlılık arttıkça, kırılabilirlik düzeyinin attığı bulunmuştur. Aynı zamanda bekâr olan, çok yaşlı olan, yaşlılığı kötü bir durum olarak ifade eden, genel sağlık durumu algısı kötü olan, bakım bağımlılık seviyesi yüksek olan yaşlı bireylerin kırılabilirlik gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda yaşlı bireylerin bakım bağımlılığı ve kırılabilirlik yönünden düzenli aralıklarla kapsamlı geriatrik değerlendirmelerinin yapılması kırılabilirliğin erken aşamada saptanması bakımından önemlidir. Ayrıca, yapılan değerlendirmeler doğrultusunda bütüncül bakım anlayışı ile risk altındaki yaşlılarda kırılabilirlik sendromunun önlenmesine yönelik uygun hemşirelik girişimlerinin planlanması önerilmektedir. Ayrıca farklı kültürlerde ve farklı mekânlarda daha geniş örneklem grubunda farklı değişkenlerin etkisinin incelendiği çalışmaların gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın pandemi döneminde tek merkezde yürütülmüş olması ve araştırmadan elde edilen bulguların tüm ülkeye genellenememesi araştırmanın sınırlılığıdır.

Çıkar çatışması: Bu yayın için herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar




1. who.int (homepage on the Internet) World health statistics 2021: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals(updated 20.05.2021; cited 25.05.2022) Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342703/9789240027053eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. tuik.gov.tr (homepage on the Internet) İstatistiklerle Yaşlılar (updated 18.03.2022; cited 08.05.2022) Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-2021>.
3. Esendemir Ş. Türkiye'de yerinde yaşlanma ve mekân gerontolojisinin temel parametreleri. *Sosyoloji Dergisi* 2016;36(2):411-29.
4. Yılmaz CK, Kıl A. The relationship between the older adults' adaptation to old age and perceived social support level. *Cukurova Med J* 2020;45(1):338-46.

5. Yazıcı Ö, Kalaycı İ. Yaşlı hastaların günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi* 2015;3(3):385-90.
6. Akça D, Saraçlı Ö, Emre U, Atasoy N, Gündül S, Barut Ö, Atasoy T. Hastanede Yatan Yaşlılarda Bilişsel İşlevlerin Günlük Yaşam Aktiviteleri, Depresyon, Anksiyete ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. *Noropsikiyatri Arşivi* 2014;51(3):267-74.
7. Tuncay F, Fertelli T. Kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde bakım bağımlılığı ve ilişkili faktörler. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2020;9(1):32-40.
8. Kapucu S, Ünver G. Fragile Elderly and Nursing Care. Osmangazi. *Journal of Medicine* 2017;39(1):122-9.
9. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev* 2020;60(19):101047.
10. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62.
11. Richards SJG, D'Souza J, Pascoe R, Falloon M, Frizelle FA. Prevalence of frailty in a tertiary hospital: A point prevalence observational study. *PLoS ONE* 2019;14(7):e0219083.
12. Aşiret G, Çetinkaya F. Hastanede Yatırılan Yaşlı Hastaların Kırılganlık ile Uyku Kalitesi Arasındaki İlişki. *Fırat Tıp Dergisi* 2018;23(4):184-8.
13. Ülger Z, Arioğlu S. Kırılgan Yaşlı. İstanbul: Geriatri ve Gerontoloji, Medikal Nobel Kitabevleri;2006:385-91.
14. Palabiyik E. Diyabetli yaşlılarda hipoglisemi ve kırılganlık arasındaki ilişkinin incelenmesi. Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2019.
15. Çakıcı M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan geriatrik bireylerde dispne, bakım bağımlılığı ve kırılganlık arasındaki ilişki. Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2020.
16. Aygör E, Fadıoğlu Ç, Şahin S, Aykar Ş, Akçiçek F. Validation of edmonton frail scale into elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;76:133-7.
17. Yönt H, Akın Korhan E, Khorshid L, Eşer İ, Dijkstra A. Bakım bağımlılığı ölçeğinin (care dependency scale) yaşlı bireylerde geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010;13(Özel Sayı):71.
18. Temizsoy M. Kanser hastalarında kırılganlığın umutsuzluğa ve yaşam doyumuna etkisi Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2021.
19. Özbudak E, Şahin A O. Hastanede Yatan Yaşlı Bireylerin Bakım Bağımlılıkları, Hemşirelik Bakımı İle İlgili Değerlendirmeleri Ve Arasındaki İlişki. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi* 2021;9(1):307-22.
20. Tabali M, Ostermann T, Jeschke E, Dassen T, Heinze C. Does the care dependency of nursing home residents influence their health-related quality of life?-A cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:41.
21. Demirel C, Sütçü S. Covid-19 Salgınında Türkiye'de Yaşlılara Yönelik Uygulamalar ve Hizmetlerin Değerlendirilmesi. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi* 2021;17 (Pandemi Özel Sayısı):3641-75.
22. Çelebi K, Erdoğan Ş, Turgut D. Yaşlı Hemodiyaliz Hastalarında Kırılganlığın ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2020;73(1):26-30.
23. Covino M, De Matteis G, Della Polla DA, Santoro M, Burzo ML, Torelli, E, Franceschi, F, et al. Predictors of in hospital mortality and death risk stratification among covid-19 patients aged 80 years old. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;95:104383.
24. Herr M, Arvieu JJ, Robine JM, Ankri J. Health, frailty and disability after ninety: Results of an observational study in France. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;66:166-75.
25. Çakmak B, İnkaya B. COVID-19 Pandemisi ve Kırılgan Yaşlılarda Hemşirelik Yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;10(1):84-91.
26. Atakul E, Akyar İ. Hematolojik kanserli yaşlı erişkinlerde kırılganlık prevalansı ve özellikleri. *Asya-Pasifik Onkoloji Hemşireliği Dergisi* 2019;6(1):43-9.
27. Temizsoy M. Kanser hastalarında kırılganlığın umutsuzluğa ve yaşam doyumuna etkisi. Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2021.

28. Altay B, Çavuşoğlu F, Çal A. Yaşlıların sağlık algısı, yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2016;15(3):181-9.
29. Gürcan M. Toplumda yaşayan yaşlı bireylerde kırılabilirlik için bir risk faktörü olarak ağrının değerlendirilmesi. Thesis of expertise in medicine, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 2021.
30. Ha J, Kim J. Factors influencing perceived health status among elderly workers: occupational stress, frailty, sleep quality, and motives for food choices. *Clin Interv Aging* 2019;14:1493.
31. Göcer Ş, Günay O. Prevalence of frailty syndrome and related factors in older adults living in a nursing home. *Medicine Science* 2019;8(1):21-6.
32. Varan D, Kilic K, Kizilarlanoglu C, Dogrul T, Arik G, Kara O, Yavuz B, et al. Frailty and its Correlates in Older Adults: A Challenging and Preventable Geriatric Syndrome. *Erciyes Medical Journal* 2020;42(2):150-7.
33. Boyer S, Trimouillas J, Cardinaud N, Gayot C, Laubarie-Mouret C, Dumoitier N, Tchalla A, et al. Frailty and functional dependence in older population: lessons from the FREEDOM Limousin–Nouvelle Aquitaine Cohort Study. *BMC geriatrics* 2022;22(1):1-10.
34. Lan X, Yi B, Chen X, Jin S, Chen Q, Wang Z. Prevalence of Frailty and Associated Factors Among Hospitalized Older Adults: A Cross-Sectional Study *Clin Nurs Res* 2022;18:10547738221082218.
35. Hoogendijk O, Afilalo J, Ensrud E, Kowal P, Onder G, Fried P. Frailty: Implications for clinical practice and public health. *Lancet* 2019;394(10206):1365–75.

Previabl membran rüptürünün maternal ve perinatal sonuçları

The maternal and perinatal outcomes of previable rupture of membranes

Fırat Ökmen¹  Hüseyin Ekici²  Merih Oğur³ 

Ghaith Hejazi³  Osman Ökmen⁴  Gülsüm Uysal³ 

¹ Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

² Sivas Numune Hastanesi, Sivas, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

⁴ Özel Medigüneş Hastanesi, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Fetal viabilite öncesinde membran rüptürü meydana gelen olguların maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mart 2020 ile Mart 2022 tarihleri arasında, gebelik haftası 14+0 ile 22+0 arasında olan ve membran rüptürü tanısı konulan gebeler dahil edildi. Olguların maternal ve perinatal sonuçları gebeliğin yönetim şekline göre demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 42 olgu dahil edildi. Bu 42 olgudan 12/42 (%28,6) tanesi gebeliğinin terminasyonunu isterken, 30/42 (%71,4) olgu bekleme yönetimini tercih etmiştir. Bekleme yönetimini tercih eden 30 olgudan 19'unda spontan düşük meydana gelirken, 11 olguda canlı doğum gerçekleşmiştir. Yenidoğan döneminde altı bebek öldü ve genel neonatal sağ kalım % 45,5 (5/11) idi. Bekleme yönetimi ile spontan düşük olguları karşılaştırıldığında membran rüptürün meydana geldiği gebelik haftası ($p>0.001$), spontan düşük/doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ($p>0.001$) ve latent süresi ($p>0.001$) açısından anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Viabilite öncesi gebeliklerde meydana gelen membran rüptürü, hastaları ve klinisyenleri, bekleme yönetimini seçme veya gebeliği sonlandırma konusunda zorlu bir karar verme süreci ile karşı karşıya bırakır. Bekleme yönetimini tercih eden olgulardaki nihai amaç olan neonatal sağkalım oranları ise çok düşüktür.

Anahtar Sözcükler: Erken membran rüptürü, erken doğum, viabilite öncesi, maternal sonuçlar.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the maternal and perinatal outcomes of cases with rupture of membranes before fetal viability.

Materials and Methods: Between March 2020 and March 2022, pregnant women with a gestational age between 14+0 and 22+0, who diagnosed with rupture of membranes were included in the study. Maternal and perinatal outcomes of the cases were compared in terms of demographic and clinical characteristics according to the management type of pregnancy.

Results: 42 cases were included in the study. 12/42 (28.6%) of these cases have wanted the termination of their pregnancy, 30/42 (71.4%) cases have preferred the expectant management. Spontaneous abortion occurred in 19 of 30 cases who preferred the expectant management, while live birth occurred in 11 cases. Six infants died during the neonatal period and overall neonatal survival was 45.5% (5/11). When expectant management and miscarriage cases were compared, there was a statistically significant difference for the gestational week at membrane rupture occurred ($p>0.001$), gestational week at spontaneous abortion/delivery occurred ($p>0.001$) and latency period ($p>0.001$).

Sorumlu yazar: Fırat Ökmen

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

E-posta: fokmen@gmail.com

Başvuru tarihi: 04.07.2022

Kabul tarihi: 12.09.2022

Conclusion: Rupture of membranes in pre-viable pregnancies presents patients and clinicians with a difficult decision-making process to choose between expectant management or termination of pregnancy. The neonatal survival rate, which is the ultimate goal in patients who prefer expectant management, is very low.

Keywords: Premature Rupture of Membrane, Preterm birth, pre-viable, maternal outcomes.

GİRİŞ

Preterm erken membran rüptürü, gebeliklerin %3'ünde meydana gelirken (1), previabl erken membran rüptürü (PvEMR), gebeliklerin yaklaşık %0,4'ünü komplike hale getirir (2). Fetal PvEMR, preterm doğum, maternal ve/veya fetal infeksiyon, ablasyo plasenta, umbilikal kord prolapsusu, fetal veya neonatal ölüm, pulmoner hipoplazi, plasenta retansiyonu, ve klasik histerotomi insizyonu ile sezaryen doğum ihtiyacı gibi ciddi maternal ve fetal/neonatal komplikasyonlara sahiptir.

Fetal viabilite öncesinde membran rüptürü meydana geldiğinde, gebeliğin terapötik olarak sonlandırılması birçok ülkede rutin standart bakım olarak sunulmaktadır (3). Bundan dolayı bu gebeliklerin doğal seyri hakkında çok az güncel kanıt bulunmaktadır. Doğumun yaşayabilirlik sınırına yakın olması durumunda, aileler ve sağlık hizmet sunucuları karmaşık ve etik açıdan zorlayıcı kararlarla karşı karşıya kalır (4).

Bu çalışmada amacımız, fetal viabilite öncesinde membran rüptürü meydana gelen olguların maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirmektir. Böylece sağlık hizmet sunucularına, PvEMR meydana gelmiş gebeler için maternal ve fetal risklerle ilgili doğru bir şekilde danışmanlık yapmalarına yardımcı olacak bilgileri sağlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 01 Mart 2020 ile 01 Mart 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak bir hastanenin kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı (1998-23.06.2022). Çalışmaya gebelik haftası 14+0 ile 22+0 arasında, PvEMR tanısı konulan gebeler dahil edildi. Olguların takip dosyalarından yaş, gebelik sayısı, parite, membran rüptürünün gerçekleştiği gebelik haftası, doğum haftası, latent süre, başvuru anındaki amniyon mayi miktarı, C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi, lökosit sayısı ve prokalsitonin düzeyi gibi parametreler taranmıştır. Gebelik haftası birinci trimester "Baş-Popo mesafesi" biyometrik ölçümüne dayanarak konuldu. Gecikme süresi, membran rüptürü ile

doğum/düşük zamanı arasındaki süre olarak tanımlandı. Spontan düşük, 22. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması olarak kabul edildi.

Previabl erken membran rüptürü tanısı, steril bir spekulum muayenesi ile görünür amniyotik sıvı göllenmesi ve/veya İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) ölçümünün saptanmasına dayanan Actim® PROM (Medix Biochemica) ile doğrulamaya dayandırılmıştır.

Previabl erken membran rüptürü olgularından bekleme yönetimini tercih eden olgularda, yönetim protokolü, yatak istirahati, yaşamsal belirtilerin günlük izlenmesi, ilk 48 saat boyunca 6 saatte bir 2 g ampisilin + sonraki 5 gün boyunca 8 saatte bir 500 mg amoksisilin ve 1 g oral azitromisin ile antibiyotik tedavisini içeriyordu. Antibiyotik ajan seçimi veya uygulama süresi, hastanın tıbbi durumuna, kültür sonuçlarına ve ilgili doktorun takdirine bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Antenatal kortikosteroidler (24 saat arayla iki doz intramüsküler 12 mg betametazon) doğumun bir hafta içinde beklediği 23+0 Gebelik haftasını aşmış gebelere uygulandı. Sezaryen ile doğum obstetrik endikasyonlara göre uygulandı.

Amniyon mayi miktarına en derin tek cep ölçümüne göre karar verildi. En derin tek cep ölçümü 2 cm'den büyük olan olgular normal amniyon mayi olarak tanımlanırken en derin tek cep ölçümü < 2 cm olan olgular oligohidramniyos olarak tanımlandı. Ablasyo plasenta tanısı esas olarak karın ağrısı ve/veya ultrasonografide retroplasental hematoma gibi semptomlarla klinik ve/veya görüntüleme zeminde konulmuştur.

İstatistiksel analiz, IBM SPSS, Sürüm 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-testi ve Mann Whitney-U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. p<.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde merkezimizde 19574 doğum gerçekleşti. 14-22 gebelik haftaları arasında meydana gelen PvEMR olgu sayısı ise

42 olarak saptandı. Fetal viabilite öncesi PvEMR prevalansı %0,2 olarak saptandı. Fetal viabilite öncesi membran rüptürü ortalama 18,8 haftada meydana geldi.

Çalışmaya dahil edilen 42 olgudan 12/42 (%28.6) tanesi gebeliğinin terminasyonunu (GT) isterken

30/42 (%71.4) olgu bekleme yönetimini tercih etmiştir. Bekleme yönetimi ile GT olgularının demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de gösterildi.

Tablo-1. Bekleme yönetimi ile gebelik terminasyonunu tercih eden PvEMR olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Gebelik terminasyonu S:12		Bekleme yönetimi S:30		P değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Maternal yaş (yıl)	29,08	6,99	29,20	6,20	0,95
Gebelik	2,42	1,37	2,93	1,63	0,34
Parite	0,92	1,16	1,67	1,51	0,13
PvEMR gerçekleştiği GH	18,08	2,26	19,17	2,32	0,17
CRP (mg/L) *	24,70	23,11	27,34	25,78	0,76
Procalsitonin (µg/L) *	0,03	0,02	0,03	0,02	0,97
Lökosit (10 ³ /µL) *	11,07	2,62	11,13	3,13	0,95

GH: gebelik haftası, PvEMR: Previabl erken membran rüptürü

* Başvuru anında değerlendirilen laboratuvar değerleri

Tablo-2. Bekleme yönetimi olgularının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Bekleme yönetimi S:30				P değeri
	Spontan Düşük S: 19		Canlı Doğum S: 11		
	Ortalama	(Aralık)	Ortalama	(Aralık)	
Maternal yaş (yıl)	30,1	(21-39)	27,6	(18-39)	0,30
Gebelik	2,79	(1-7)	3,18	(1-7)	0,53
Parite	1,53	(0-6)	1,91	(0-5)	0,51
PvEMR gerçekleştiği GH	17,98	(14,6-21.4)	21,21	(20-22)	>0,001
Spontan düşük/doğumun gerçekleştiği GH	18,80	(15,2-22)	26,81	(23,2-34)	>0,001
Latent süre (gün)	5,79	(2-18)	37,18	(4-91)	>0,001
CRP (mg/L) *	29,78	(1,9-82,4)	23,12	(1,3-95.4)	0,50
Procalsitonin (µg/L) *	0,04	(0,01-0,11)	0,03	(0,01-0,12)	0,63
Lökosit (10 ³ /µL) *	11,56	(7,5-21,6)	10,38	(6,6-15,6)	0,32

GH: gebelik haftası, PvEMR: Previabl erken membran rüptürü

* Başvuru anında değerlendirilen laboratuvar değerleri

Bekleme yönetimini tercih eden 30 olgudan 19'unda gebeliğin takibi sürecinde spontan düşük meydana gelirken, 11 olguda canlı doğum meydana geldi. Bekleme yönetimi ile spontan düşük olguları karşılaştırıldığında, PvEMR gerçekleştiği gebelik haftası (p>0.001), spontan düşük/doğumun gerçekleştiği gebelik haftası

(p>0.001) ve latent süresi (p>0.001) açısından anlamlı fark saptandı. Bekleme yönetimi olgularının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-2'de gösterildi. Previabl erken membran rüptürü olgularının başvuruda ki amniyotik mayi miktarının karşılaştırılması Tablo-3'te gösterildi. Gebeliği canlı doğum ile

sonuçlanan olguların amniyon mayi düzeyinin normal olması spontan düşük ile sonuçlanan olgulardan anlamlı şekilde fazla saptandı. Bekleme yönetimini tercih eden olguların doğum endikasyonları değerlendirildiğinde 5/11 (%45,5) olgu spontan doğum eylem başladığı için, 4/11 (%36,4) olguda ablasyo plasenta geliştiğinden ve 2/11 (%18,1) olguda ise takip sürecinde koryoamniyonit geliştiği için gerçekleştirilmiştir. Canlı doğum ile sonuçlanan olgulardan, neonatal takip esnasında 6 olgu neonatal ölüm ile sonuçlanırken, 5 olgu canlı olarak hastaneden

taburcu edilmiştir. Neonatal dönemde ölen ve yaşayan olguların latent süre, doğum haftası ve PvEMR gerçekleştiği gebelik haftası Tablo-4'te gösterildi. Olgu sayısı az olduğundan karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Takip sürecinde maternal sepsis veya ölüm gözlenmedi. Bekleme yönetimi olgularından doğan bebeklerin cinsiyetlerine bakıldığında 2 bebek kız cinsiyetindeyken 9 olgunun cinsiyeti erkek olarak saptandı.

Tablo-3. Previabl erken membran rüptürü olgularının amniyotik sıvılarının karşılaştırılması.

		Başvuru anındaki Amniyotik mayi		P değeri
		Normal	Oligohidramnios	
Gebelik Terminasyonu	S:12	2	10	0,46
Bekleme yönetimi	S:30	9	21	
Bekleme yönetimi	S:30	3	16	0,04
Spontan düşük	S:19			
Canlı Doğum	S:11			

Tablo-4. Neonatal dönemde ölen ve yaşayan olguların latent süre, doğum haftası ve PvEMR haftalarının değerlendirilmesi.

	Neonatal Ortalama	Ölüm S:6 (Aralık)	Canlı Ortalama	Taburcu S:5 (Aralık)
PvEMR gerçekleştiği GH	21,2	(21-22)	21,2	(20-22)
Doğum haftası	26,9	(23,2-34)	26,7	(24-28)
Latent Süre (gün)	35,7	(4-91)	31	(14-49)

GH: gebelik haftası, PvEMR: Previabl erken membran rüptürü

TARTIŞMA

Çalışmamızda 42 PvEMR olgusundan, 30 (%71,4) olgu bekleme yönetimini tercih ederken, 12 (%28,6) olgu gebelik terminasyonunu tercih ettiğini belirledik. Literatürde İkinci trimester başlangıcından 24. Gebelik haftasına kadar olan PvEMR olgularında, GT oranlar %27-56 arasında değişmektedir (5-7). Previabl erken membran rüptürü ile ilgili maternal ve fetal riskler göz önüne alındığında fetal viabilite öncesi gebeliğin yönetimi konusunda karar vermek zordur. Previabl erken membran rüptürü olgularının değerlendirildiği bir çalışmada GT'nun tercih edilmesinde; membran rüptürünün 22. gebelik haftasından önce meydana gelmesi, ultrasonografide tahmini fetal ağırlığın 500 gr altında olması ve amniotik sıvı indeksinin <2 cm olması ile ilişkili bulunmuştur (5). Ancak biz

çalışmamızda GT ile bekleme yönetimini tercih eden olgular arasında PvEMR gerçekleştiği gebelik haftası, enfeksiyonu yansıtan laboratuvar parametreleri ve oligohidramniyos varlığı açısından fark saptamadık.

Bekleme yönetimini tercih eden olgulardan yaklaşık üçte ikisi takip sürecinde spontan düşük ile sonuçlanmıştır. Çalışmamızda canlı doğum ile sonuçlanan olgular ile spontan düşük ile sonuçlanan olgular arasında PvEMR gerçekleştiği gebelik haftası, spontan düşük/doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ve latent süre arasında anlamlı fark saptadık. Canlı doğum ile sonuçlanan 11 olgudan 5'i yenidoğan yoğun bakım müdahalesi ardından canlı olarak taburcu edilmiştir. Bekleme yönetimini tercih eden olgulardan canlı olarak hastaneden taburcu edilme oranı 5/30 (%16,7) olarak saptanırken,

canlı doğanlar arasında canlı olarak hastaneden taburcu edilme oranı 5/11 (%45,5) olarak saptandı. Kiver ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PvEMR li olguların %27.4'ü spontan düşük ile sonuçlanırken, canlı doğan olguların %79.5'i hayatta kalmıştır (6).

Çalışmamızda, PvEMR' li olgularda ki başlangıç amniyon mayi miktarının gebelik sonuçları üzerine etkisine bakıldığında GT 'nu tercih eden olgular ile bekleme yönetimini tercih eden olgular arasında anlamlı fark saptanmazken, bekleme yönetimini tercih eden olgulardan spontan düşük ile sonuçlanan olgular ve canlı doğum ile sonuçlanan olgular arasında başvuru anındaki amniyon mayi miktarı arasında anlamlı fark saptandı. Previabl erken membran rüptürü olan olgularda amniyotik sıvı miktarının perinatal sonuçlara etkisini değerlendiren bir çalışmada, başvuru sırasında erken membran rüptürü sonrası yeterli amniyotik sıvı hacmine sahip kadınların, gebeliklerini 25 haftadan sonra sürdürme şanslarının daha yüksek olduğunu ve yetersiz amniyotik sıvı hacmine sahip kadınlara göre daha yüksek yenidoğan sağkalım oranlarına sahip olduklarını göstermiştir (8). Bizim çalışmamızda da benzer olarak başvuru sırasında yeterli amniyotik sıvı hacmine sahip olguların canlı doğum ile sonuçlanma oranları daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda canlı doğum ile sonuçlanan olguların en sık doğum endikasyonları; spontan doğum eylemi, ablasyo plasenta ve koriyoamniyonit olarak saptandı. Preterm erken membran rüptürü olgularında doğum endikasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada

en sık doğum endikasyonları spontan doğum eylemi ve koriyoamniyonit olarak saptanmıştır (7).

Ablasyo plasenta, PvEMR olgularında hem maternal hem de fetal ciddi etkileri olabilen bir durumdur. Ablasyo plasenta, PvEMR'li olgularda genel obstetrik popülasyona göre daha yaygındır (8). Yirminci gebelik öncesinde PPROM' lu gebelikler arasında ablasyo plasenta riskini değerlendiren iki çalışmada, bu oran %40-50 olarak saptanırken (9, 10), 20-24 gebelik haftalarında membran rüptürü saptanan olguların değerlendirildiği başka bir çalışmada bu oran %17 olarak saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda Ablasyo plasenta bekleme yönetimi olgularının 4/30 (%13,3) saptandı.

SONUÇ

Viabilite öncesi gebeliklerde meydana gelen membran rüptürü, hastaları ve klinisyenleri, bekleme yönetimini seçme veya gebeliği sonlandırma konusunda zorlu bir karar verme süreci ile karşı karşıya bırakır. Bekleme yönetimini tercih eden olguların yaklaşık üçte ikisi spontan düşük ile sonuçlanırken, üçte biri canlı doğum ile sonuçlandı. Yirminci gebelik haftasından önce PvEMR meydana gelen olgular arasında canlı doğum izlenmedi. Bu çalışmada sağlanan bilgiler ile viabilite öncesi gebeliklerde meydana gelen membran rüptürü olgularına danışmanlık yapma konusunda klinisyenlere daha fazla yardımcı olacağını umuyoruz.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.


















Kaynaklar

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411-28.
2. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:230-40
3. Linehan LA, Walsh J, Morris A, Kenny L, O'Donoghue K, Dempsey E, et al. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;29;16:25.
4. Obstetric care consensus No. 6 summary: periviable birth. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):926-8.
5. Azria E, Anselem O, Schmitz T, Tsatsaris V, Senat MV, Goffinet F. Comparison of perinatal outcome after pre-viable preterm prelabour rupture of membranes in two centres with different rates of termination of pregnancy. *BJOG*. 2012 ;119(4):449-57.
6. Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich W, Weichert A. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J Perinat Med*. 2018 26;46(5):555-65.

7. Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parritz A, Cohen AP, Ecker J, Wilkins-Haug L,, et al. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol.* 2004;24(10):611-6.
8. Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):1139-44.
9. Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1998 ;92(6):895-901.
10. Holmgren PA, Olofsson JI. Preterm premature rupture of membranes and the associated risk for placental abruption. Inverse correlation to gestational length. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(8):743-7.
11. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, Melamed N. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):313-20

Bir üniversite hastanesi meslek hastalıkları polikliniğinin altı yıllık deneyimi

Six years' experience of a university hospital occupational diseases clinic

Meral Türk¹  Şirin Ergüden Kendirlihan¹  Derya Gölgeçen¹  Duygu Şak¹ 
Gülhan Uncu Karapaça¹  Yusuf Samir Hasanlı¹  Emin Erdem¹  Beyza Genç Çetin¹ 
Özden Uçar¹  Zehra Nur Töreyn²  Zeynep Doğrul³  Canan DEMİR⁴ 
Seher Kurtul⁵  Nejdiye Güngördü⁶  Yasemin Yurt Ak⁷  Funda Kaya Ak⁸ 
Nergis Kayacan⁹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

³ İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴ Ankara Gazi Mustafa Kemal Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi, Ankara, Türkiye

⁵ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

⁶ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷ Antalya Şehir Hastanesi, Antalya, Türkiye

⁸ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

⁹ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Amaç: Meslek hastalıklarının tanınması, zararlı etkenlerin çalışan üzerindeki etkisini ortadan kaldırma/azaltma yönünde bir adım olmasının yanı sıra diğer çalışanları korumaya ve hastanın yasal haklardan faydalanmasına da olanak sağlanmaktadır. Bu çalışmada altı yıllık süre içinde bir üniversite hastanesi meslek hastalıkları polikliniğine başvuranların aldıkları tanılar ve çalışma yaşamına ilişkin özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Üniversite hastanesinin meslek hastalıkları polikliniğine 2016-2021 yılı sonuna dek başvuran işçiler bu tanımlayıcı çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Başvuranların sosyodemografik özellikleri, iş öyküleri ve meslek hastalığı tanılarını değerlendirmeye alınmıştır. Veriler, sayımla belirtilen değişkenler için sayı ve frekans ile ölçümle belirtilenler için ise ortalama \pm standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerler ile hesaplanmıştır.

Bulgular: Toplam 703 başvurunun %62,4'ü (n=439) meslek hastalığı tanısı almıştır. Başvuranların %9,8'inin kadın olduğu, % 67,8'inin başvuru sırasında halen çalıştığı, %31,1'inin çalışmaya çocuk işçilik çağında başladığı, en fazla başvurunun çimento, toprak, cam, seramik sektörü (%39,9) ve metal sektörüne (%13,8) ait iş yerlerinden olduğu görülmektedir. En çok tanı konulan hastalık grubu kas iskelet sistemi hastalıkları (%40,8) olup bunu işitme kaybı (%28,9) ve mesleki solunum sistemi hastalıkları (%17,9) takip etmiştir.

Sonuç: Çalışma yaşamında olumsuz koşulları düzeltmenin ve yasal alt yapıya dair düzenlemelerin yapılabilmesi için meslek hastalıklarının tanınması ve bildirilmesi büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Meslek hastalıkları, meslek hastalıkları polikliniği, iş sağlığı.

Sorumlu yazar: Şirin Ergüden Kendirlihan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: sirinkendirlihan@gmail.com
Başvuru tarihi: 27.04.2022 Kabul tarihi: 03.10.2022

ABSTRACT

Introduction: Recognition of occupational diseases is a step towards eliminating/reducing the effect of harmful factors on the employee, as well as providing the opportunity to protect other employees and benefit the patient from legal rights. In this study, it was aimed to examine the diagnoses and working life characteristics of those who applied to the occupational diseases polyclinic of a university hospital over a six-year period.

Materials and Methods: The workers who applied to the occupational diseases polyclinic of the university hospital until the end of 2016-2021 constituted the universe of this descriptive study. Sociodemographic characteristics, work histories and occupational disease diagnoses of the applicants were evaluated. Data were calculated by number and frequency for variables indicated by count, and mean \pm standard deviation (SD), minimum and maximum values for those indicated by measurement.

Results: Occupational disease was diagnosed in 62.4% (n=439) of a total of 703 applications. It is seen that 9.8% of the applicants were women, 67.8% were still working at the time of application, 31.1% started working at the age of child labor, and the highest number of applications were from workplaces belonging to the cement, soil, glass, ceramics industry (39.9%) and metal sectors (13.8%). The most commonly diagnosed disease group was musculoskeletal diseases (40.8%), followed by hearing loss (28.9%) and occupational respiratory system diseases (17.9%).

Conclusion: Recognition and notification of occupational diseases are of great importance in order to correct the negative conditions in working life and to make arrangements regarding the legal infrastructure.

Keywords: Occupational diseases, occupational diseases polyclinic, occupational health.

GİRİŞ

Doğayı dönüştürmeye yönelik her türlü faaliyet olarak tanımladığımız çalışma; insanında dönüştüğü, yıprandığı bir süreç olarak sağlığı etkilemektedir. İnsanların sağlık ve iyilik durumunun çevresel faktörlerle ilişkili olduğuna değinen Hipokrat'tan, 1700'lerde Ramazzini'nin hekimlere hastalarına mesleğini sormayı öğütmesi gibi pek çok durumdan, bu sorunun ne kadar eski zamanlardan beri süregeldiği görülmektedir (1). Sanayi devrimi sonrasında çalışma yaşamında meydana gelen sağlık sorunlarının daha da belirginleşmesiyle yasal düzenlemelerin gerekliliği iyice ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu konuda ilk yasal düzenleme İngiltere'de 1802'de çirakların sağlığı ve güvenliği kanunu olmuş ve bunu diğer ülkelerdeki gelişmeler takip etmiştir (2).

Çalışma hakkı sadece bir işte çalışıyor olmayı değil, üretimin gerçekleştiği çalışma ortamlarının işçinin zarar görmeyeceği şekilde düzenlenmesini de kapsamaktadır. Olumsuz çalışma koşullarının sonuçları iş kazaları ve meslek hastalıkları ile görünür hale gelmektedir (1, 2).

Meslek hastalıkları; "Sigortalının çalıştığı veya yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel

veya ruhsal özrürlük halleri" olarak tanımlanmaktadır (3). Bu hastalıklar meslekle, çoğu zaman nedensel faktörün tek olduğu, özgül veya güçlü bir ilişki gösterirler. Kendilerine özgü klinik tabloları ve mesleki kümelenme özellikleri vardır (4). Nedensellik ilişkisinin ortaya konulmasında ilişkinin kuvveti, tutarlılığı, özgüllüğü, zamana uygunluğu gibi Bradford-Hill Kriterleri fayda sağlayabileceği için anamnez alırken bu kriterlerin kullanımı meslek hastalıkları alanında çalışan klinisyenler için yol gösterici olmaktadır (5, 6).

Meslek hastalıkları tanısı yetkilendirilmiş sağlık kuruluşları tarafından konulmakta ve vakaların en geç 10 gün içerisinde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) 'na bildirim zorunluluğu bulunmaktadır (7). Ülkemizde Zonguldak, İstanbul ve Ankara'daki meslek hastalıkları hastanelerinin yanı sıra, İş ve Meslek Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Eğitimi programı kapsamında 7 ayrı klinikte İş ve Meslek Hastalıkları klinik ve/veya poliklinik hizmeti ile Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerde meslek hastalıkları uzmanları tarafından poliklinik hizmeti verilmektedir.

Meslek hastalıkları tümüyle önlenbilir hastalıklardır. Bu hastalıklarının tespitinde amaç; hastalığın maruz kalan çalışan üzerindeki etkisini azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hastanın

yasal haklardan faydalanmasını sağlamak ve diğer çalışanların etkilenimini önlemek olmalıdır (8). Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO)'nün yapmış olduğu araştırma verilerine göre dünya genelinde, her gün yaklaşık olarak 6.300 işçi iş kazası veya meslek hastalığı sonucunda ölmektedir. Ayrıca iş sağlığı ve güvenliğine yönelik yapılan uygulamaların yeterli düzeyde olmamasının yaratacağı maliyetin ekonomik boyutunun ise dünya gayri safi hasılasının yaklaşık %4'ü olduğu tahmin edilmektedir (9).

Bu çalışmada, altı yıllık süre içinde bir üniversite hastanesi meslek hastalıkları polikliniğine başvuranların aldıkları tanılar ve çalışma yaşamına ilişkin özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesi'nin meslek hastalıkları polikliniğine 2016 başından-2021 yılı sonuna dek başvuran işçiler bu tanımlayıcı çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Kontrol başvuruları dahil edilmemiştir. Poliklinik başvurularında kullanılan meslek hastalıkları polikliniği anamnez formu kapsamında başvuranların sosyodemografik özellikleri, iş öyküleri ve meslek hastalığı tanılarını değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirilen değişkenler meslek hastalığı tanısı/tanıları (başvuranlar birden fazla meslek hastalığı tanısı alabilmektedir), endüstri kolu, yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir durumu, mesleki çalışma süresi, kişisel koruyucu donanım kullanma öyküsü, sigara, alkol ve madde kullanım durumu, kronik hastalık öyküsü ve çalışma koşullarına ilişkin anamnez formunda belirtilmiş özelliklerdir. Maruz kalınan tehlikeler kişilerin ifadeleri üzerinden değerlendirilmiştir. Verilerinde eksikler olan hastalar bazı analizlere dahil edilmemiştir.

Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmanın başlangıcından önce 22-1.T/23 karar numarası ile 27.01.2022 tarihinde çalışma onayı alınmıştır. Poliklinik kayıtlarından ve fizik muayene formlarından toplanan veriler SPSS 25.0 programına girilerek, sayımla belirtilen değişkenler için veri sayı ve frekans ile, ölçümle belirtilenler için ise ortalama \pm standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerler ile hesaplanmıştır.

BULGULAR

Polikliniğimize altı yıllık süre içerisinde başvuran 703 hastanın sosyo-demografik özellikleri

incelendiğinde; yaş ortalaması $40 \pm 8,6$ yıl iken, %90,2'si erkek, %81,4'ü evli, %67,8' si başvuru sırasında halen çalışmaktaydı. 702 hastanın %93,6'sı 4A (SSK) kapsamında iken, %77,5'i asgari ücretten fazla gelire sahipti (Tablo-1).

Başvuranların özgeçmiş ve alışkanlıkları sorgulandığında; 334 (%47,7) başvuran vücut kitle indeksine göre fazla kiloluydu. %51,5'i sigara içiyor, %16,4'ü alkol kullanıyordu. Aşı durumu sorgulandığında %57'si tetanoz için tam aşı, %16'sı HBV için tam aşıydı. Özgeçmiş sorgulamasında %19,5'inin allerji, %45,2'sinin komorbid hastalık öyküsü vardı (Tablo-2).

Başvuranların çalıştıkları endüstri kollarına göre en çok başvuru olan beş sektör sırasıyla: çimento, toprak, cam, seramik sektörü (%39,9), metal, metalurji sektörü (%13,8), maden sektörü (%12,1), petrol, kimya, lastik sektörü (%6,6), gıda sektörü (%4,3) şeklindeydi (Tablo-3).

İşyerinde çalışma koşulları sorgulandığında; 702 hastanın 48'i (%6,8) solventle el yıkadığını, 246'sı (%35) ise işyerinde kokan kimyasal olduğunu ifade ederken, son bir yılda iş kazası geçirenlerin oranı %40,3 olarak bulundu (Tablo-4). Polikliniğe başvuranların işyerinde maruz kaldıklarını ifade ettikleri tehlikelere bakıldığında 643 çalışan (%91,4) fiziksel, 663 çalışan ergonomik (%94,4) risk faktörlerine maruz kaldıklarını ifade ederken, 526 çalışan (%74,9) toz maruziyeti tarifledi (Tablo-5). 642 çalışan (%91,4) en az bir çeşit kişisel koruyucu donanım kullandığını belirtti.

Başvuranların tarafımızca düzenlenen rapor sonuçlarına göre, 703 başvuranın %62,4'ü meslek hastalığı, %1,1'i iş ile ilişkili hastalık tanısı aldı (Tablo-6). Meslek hastalığı tanısı alan 439 hastanın aldıkları mesleki tanıların toplamı 674'tür. Mesleki tanılar içerisinde hastalıkların dağılımına bakıldığında %40,8'i kas iskelet sistemi hastalığı, %28,9'u işitme kaybı, %17,9'u solunum sistemi hastalığı, %4,1'i dermatit, %2,9'u psikiyatrik hastalık, %0,5'i göz ile ilişkili hastalık şeklindeydi. Kas iskelet sistemi hastalıkları içinde %40'ı lomber diskopati, %22,5'i servikal diskopati, %10,9'u karpal tünel sendromu, %7,2'si menisküs patolojisi, %12'si rotator cuff sendromu, %7,2'si epikondilit şeklindeydi. Solunum sistemi hastalıkları içerisindeki dağılım ise %78,5 pnömokonyoz, %14 astım, %6,6 KOAH, %0,8 hipersensitivite pnömonisi şeklindeydi. Psikiyatrik hastalıklar grubunda %70 depresyon, %30 anksiyete tanısı yer almaktaydı (Tablo-7).

Tablo-1. Polikliniğe başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri.

	Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet (N:703)		
Kadın	69	9,8
Erkek	634	90,2
Yaş grupları (N:703)		
15-24 yaş	17	2,4
25-34 yaş	165	23,5
35-44 yaş	322	45,8
45-54 yaş	161	22,9
55 yaş ve üzeri	38	5,4
Medeni durum (N:703)		
Evli olmayan	131	18,6
Evli	572	81,4
Çocuk sayısı (N:703)		
0	136	19,3
1-2	438	62,3
3 ve üzeri	129	18,3
Mevcut çalışma durumu (N:702)		
Çalışmıyor	176	25,1
Çalışıyor	476	67,8
Emekli	50	7,1
Sosyal güvence (N:702)		
Sigortasız	38	5,4
4A (SSK)	657	93,6
4B (Bağkur)	5	0,7
4C (Emekli Sandığı)	1	0,1
Özel Sigorta/Tamamlayıcı	1	0,1
Gelir düzeyi (N:702)		
Asgari ücretten düşük	26	3,7
Asgari ücret	132	18,8
Asgari ücretten fazla	544	77,5
İlk çalışmaya başlama yaşı (N:702)		
15 yaş ve altı	218	31,1
16-18	210	29,9
19-24	223	31,8
25-30	43	6,1
30 yaş ve üzeri	8	1,1

Tablo-2. Polikliniğe başvuran hastaların özgeçmişlerine ve alışkanlıklarına ait bazı özellikler.

	Sayı	Yüzde (%)
Vücut kitle indeksi(N:702)		
Düşük kilolu	13	1,9
Normal	202	28,9
Fazla kilolu	334	47,7
Obez	151	21,6
Sigara kullanım durumu (N:702)		
Hiç içmemiş	177	25,2
Bırakmış	163	23,2
Halen içiyor	362	51,5
Tüketilen sigara türü (N:525)		
Endüstriyel	517	98,5
Sarma	6	1,1
Her ikiside	2	0,4
Alkol kullanımı(N:698)		
Var	115	16,4
Yok	583	83
HBV aşı durumu(N:702)		
Aşısız	127	18,1
Bilmiyor	426	60,7
Tam aşıllı	112	16
Eksik aşıllı	22	3,1
Geçirilmiş-Bağışık	7	1,0
Geçirilmiş-Taşıyıcı	8	1,1
Tetanoz aşı durumu (N:700)		
Aşısız	22	3,1
Bilmiyor	147	20,9
Tam aşıllı	401	57
Eksik aşıllı	130	18,5
Allerji öyküsü(N:695)		
Var	137	19,5
Yok	558	79,4
Komorbid hastalık varlığı(N:703)		
Var	318	45,2
Yok	385	54,8
Sürekli kullandığı ilaç varlığı(N:702)		
Var	258	36,7
Yok	444	63,2

Tablo-3. Polikliniğe başvuran hastaların çalıştığı endüstri kolu.

	Sayı	Yüzde (%)
Çimento, toprak, cam, seramik	280	39,9
Metal, metalurji	97	13,8
Madencilik	85	12,1
Petrol, kimya, lastik	46	6,6
Gıda	30	4,3
İnşaat	22	3,1
Dokuma	21	3,0
Ağaç işleri, kağıt	16	2,3
Enerji	16	2,3
Haberleşme	15	2,1
Sağlık ve sosyal hizmetler	11	1,6
Diğer* (Tarım,ormancılık, gemi imalat_söküm, taşımacılık, temizlik, vb.)	63	8,9
Total	702	100

Tablo-4. Polikliniğe başvuran hastaların çalışma yaşamına ait bazı özellikler.

	Sayı	Yüzde (%)
İşyerinde elleri solventle yıkıyor mu? (N:702)		
Evet	48	6,8
Hayır	654	93
İşyerinde kokan kimyasal var mı? (N:702)		
Evet	246	35
Hayır	451	64,2
Son bir yılda işten uzak kalma durumu (N:701)		
Evet	199	28,3
Hayır	502	71,4
Son bir yılda sağlık sorunu nedeniyle görev değişikliği (N:701)		
Evet	98	13,9
Hayır	603	85,8
Son bir yılda iş kazası geçirme durumu (N:701)		
Evet	283	40,3
Hayır	418	59,5

Tablo-5. Polikliniğe başvuran hastaların karşılaştıklarını ifade ettikleri mesleki riskler.

	Sayı (N:702)	Yüzde (%)
Fiziksel	643	91,4
Kimyasal	304	43,2
Biyolojik	259	36,8
Ergonomik	663	94,3
Tozlar	526	74,8
Psikososyal	554	78,8

*Birden fazla tehlike belirtilmiştir

Tablo-6. Polikliniğe başvuran hastaların rapor sonucu.

	Sayı	Yüzde (%)
Sağlam	239	34
Meslek hastalığı tanısı alan	439	62,4
Tanı sürecini tamamlamayan	15	2,1
İş ile ilişkili hastalık tanısı alan	8	1,1
Meslek hastalıkları hastanesine sevk edilen	1	0,1
Mesleki ve çevresel hastalık tanısı alan	1	0,1
Total	703	100

Tablo-7. Mesleki tanılar içinde hastalıkların dağılımı.

Tanı	Sayı	Yüzde %
Mesleki Solunum Sistemi Hastalıkları	121	17,9
Pnömonyozlar	95	78,5
Astım	17	14
KOAHA	8	6,6
Hipersensitivite Pnömonisi	1	0,8
Kas İskelet Sistemi Hastalıkları	275	40,8
Lumbar diskopati	110	40
Servikal diskopati	62	22,5
Karpal Tünel Sendromu	30	10,9
Menisküs Patolojileri	20	7,2
Rotator cuff	33	12
Epikondilit	20	7,2
İşitme Kaybı	195	28,9
Dermatit	28	4,1
Göz patoloji	4	0,5
Psikiyatrik Hastalıklar	20	2,9
Depresyon	14	70
Anksiyete	6	30
Diğer	31	4,5
Toplam	674	100

TARTIŞMA

Çalışmamızda 6 yıllık bir izlemde meslek hastalığı ve işin şiddetlendirdiği hastalık tanısı almış olanların oranı sırasıyla %62,4 ve %1,1 olarak bulunmuşken, Çımrın ve ark. tarafından üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin meslek hastalıkları polikliniğine 2013-2016 yılları arasında yapılan başvuruların değerlendirildiği bir çalışmada (10), 3 yıllık izlemde 826 hastadan 435 (%50,6) olguya meslek hastalığı, 78 (%9,0)

olguya ise işin şiddetlendirdiği hastalık tanısı konulmuş olduğu, yine Alagüney tarafından ikinci basamak bir hastaneye 2017-2019 yılları arasında yapılan başvuruların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise (11), 491 hastanın 47'sinin (%9,6) daha önceden meslek hastalığı tanısı almış olduğu, 418 hastadan 162'sine (%38,7) yeni meslek hastalığı tanısı konulduğu, 94 hastanın (%22,5) bir üst merkeze sevk edildiği, 7 hastaya ise (%1,7) işle ilişkili hastalık

tanısı konulmuş olduğu bildirilmiştir. Meslek hastalığı tanılarıyla ilişkili oranların çalışmamıza göre diğer çalışmalarda daha düşük düzeylerde olduğu, bu farkın çalışmaların değişik sektörlerin hakim olduğu farklı merkezlerde yapılmış olmasına, hastanenin ikinci ve ya üçüncü basamak olup olmamasına göre değiştiği söylenebilir.

Çalışma yaşamında olumsuz koşulları düzeltmenin yolu meslek hastalıkları sayı ve oranlarını bilmekten geçmektedir. Ülkeden ülkeye sosyal güvenlik sistemi, meslek hastalıkları tanı (liste kapsamı açısından) ve tazmin süreçlerinin farklılığı karşılaştırmaları pek mümkün kılmamaktadır. Bu nedenle, Avrupa Birliği (AB), yıllar içindeki değişimi değerlendirmek üzere AB İndeksi'ni hesaplamış ve 2013-18 yılları arasında indekste düşüş olduğunu saptamıştır (12). Türkiye Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) verilerine göre 2019'da 1088 sigortalıda meslek hastalığı tespit edilirken, 2020'de bu sayı 909'dur (13). Fransa da 2019-20 yılları arasında %19'luk bir gerileme kaydetmiştir; bu düşüş pandemi nedeniyle olan kapanmalara bağlanmıştır (14).

Başvuranlar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadın çalışan oranının %9,8 olduğu görülmektedir. Çımrın ve ark. tarafından yapılan aynı ildeki diğer çalışmada polikliniğe başvuranlardaki kadın oranı (%17,9) polikliniğimizin oranından biraz daha yüksek olsa da erkek başvuranlarla (%82,1) karşılaştırıldığında çok büyük fark görülmektedir. Türkiye verilerinde de 2020 yılında meslek hastalığı tanısı alanlar içinde 725 erkek, 184 kadın mevcuttur. Söz konusu oranın düşüklüğü kadının istihdamdaki konumu ile ilişkili olarak değerlendirilebilir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2020 yılında Türkiye'de istihdam oranı %45,7'dir. Bunların %28,7'si kadın, %63,1'i erkektir (15). Çalışma yaşamındaki sektörel açıdan farklı dağılım, kadınların çalıştıkları işlerin özelliği, işteki ilerleme olanaklarının zayıf olması, özel yaşam/iş yaşamı dengesinin kadınlar açısından daha zor kurulması nedeniyle kadınlar erkekler kadar yıpransa da tarımda, ev eksenli çalışma, kayıtdışı istihdam kadın başvurularının çok düşük olmasına yol açmaktadır (16). Meslek hastalıkları açısından da kendini gösteren ayrımcılık kadınların başvuru ve onay konusunda görünmez kalmasına yol açmaktadır (17).

Ülkemizde TÜİK verilerine göre çalışma çağındaki nüfus 15-64 yaş arası olarak tanımlanmaktadır (18). Bizim çalışmamızda başvuranların yaş ortalaması olan 40± 8,6, diğer meslek hastalıkları poliklinik verilerinin değerlendirildiği çalışmalarla benzerdir (10, 11, 19). Başvuranların dörtte biri başvuru anında çalışmadıklarını belirtmişlerdir. Ülkemizde TÜİK, işsizlik oranını Aralık 2021'de %11,2 olarak vermiştir (20). SGK verilerinde meslek hastalığı tanısı alanlardan sadece bir kişi sigortalılığı sona erdikten sonra tanı almıştır (13). Türkiye Devrimci İşçi Sendikaları Konfederasyonu Araştırma Merkezi' nin (Disk-Ar) Aralık 2021'de yayınlanan Asgari Ücret Gerçeği Araştırması 2022'de asgari ücretle çalışanların oranı bizim çalışmamızdakine benzer şekilde %18 olarak saptamıştır (21).

Başvuruların %93,6'sı Sosyal Güvenlik Mevzuatına göre 4A (SSK) ve % 0,7'si 4B (Bağkur) statüsünde yer alan işçilerdir. Bunun nedeni, meslek hastalığı sigortasının kısa vadeli sigorta kollarından karşılanan bir hak olması ve priminin sadece 4A ve 4B'lilerden kesilmesidir (22). 4C kapsamındakiler bu nedenle meslek hastalığı açısından çok fazla başvuruda bulunmamaktadır. Bu çalışmada da sadece 4C'li bir kişi başvuru yapmıştır. Başvuranların üçte birine yakını "çocuk işçilik çağına işe başladıklarını belirtmişlerdir. Türkiye'nin 1998'de kabul ettiği İLO'nun 138 nolu sözleşmesinde "belirlenen asgari yaş sınırı, zorunlu öğrenim yaşının bittiği yaşın altında ve her halükarda 15 yaşın altında olmayacaktır" denmesine karşın, ülkemizde hala bu sorunun sürdüğü görülmektedir. TÜİK Çocuk İşgücü Anketi 2019'a göre mevcut iş kanunu ve yasal düzenlemelere göre çalışması kesinlikle yasak olan 15 yaş altı 146 bin çocuğun çalıştığı saptanmıştır (23).

Uzun süreli hareketsizliğin söz konusu olduğu mesleklerde hem iş sağlığı risklerine yol açabilme hem de işi ve çalışma potansiyelini olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle obezite ve eşlik eden kronik hastalıklar önem arz etmektedir. Bu çalışmadaki obezite oranı, fındık fabrikasında çalışan işçilerde yapılan bir çalışmadaki % 29,2 ve özel bir güvenlik firmasında vardiyalı çalışan işçilerde yapılan çalışmadaki kadınlarda % 31,2, erkeklerde % 29,6 obezite oranlarından daha düşük bulunmuştur. Aradaki bu fark farklı sektörlerden olan başvurulardan kaynaklanmış olabilir (24, 25). Bir otomotiv fabrikasında vardiyalı çalışan işçilerin %48,9'u bizim çalışmamıza benzer şekilde fazla kilolu grubuna dâhil edilmiştir (26).

Çalışma alanlarında karşılaşılan toksik maddelere ve tütüne maruz kalma, akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına yakalanma riskini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda sigara kullanma durumuna baktığımızda; halen içenlerin oranı (%51,5), aynı ildeki bir üniversite hastanesinin meslek hastalıkları polikliniğine yapılan başvuruların değerlendirildiği çalışmadaki %42, Kolaç ve ark. tarafından yapılan fabrika çalışanlarında sağlıklı yaşam biçimi davranışı ve sağlık algısını incelediği çalışmadaki %42,5 ile Yılmaz G. ve ark. nın çalışmasındaki %48,2 oranlarından yüksek, iki ayrı çimento fabrikası işçilerinde yapılan çalışmalarda %67,8 ve %57,5 oranlarından daha düşük bulunmuştur (10, 27, 28, 29, 30, 31).

Türkiye’de haneler düzeyinde alkol tüketim alışkanlığıyla ilgili yapılan çalışmada 12 yıllık ortalama alkol tüketim oranı %8 civarında bulunmuştur (32). Tekstil fabrikası işçilerinde yapılan bir tez çalışmasında % 7,6’sinin alkol kullandığı, % 25,7’sinin ise bazen alkol kullandığı görülmüştür (33). Otomotiv fabrikası işçileri ile yapılan başka bir çalışmada vardiyalı çalışanların %15,1’i, vardiyasız işçilerin %11,2’si alkol kullandığını belirtmiş; bununla birlikte vardiyalı çalışanların %16,5’i bazen alkol kullandığını belirtirken bu oran vardiyasız çalışanların %28,3’üdür (26). Bizim çalışmamızda alkol kullanım oranı %16,4 olarak bulunmuştur. Farklılık başvuruların farklı şehir ve sektörlerden olmasından ve vardiya sisteminden kaynaklanmıştır olabilir.

Aşılı olma durumu açısından tetanos aşısı durumunu bilme ve olma durumu Hepatit B aşısına göre işçilerde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde daha yüksekti (28, 34). Bu durum tetanos aşısının çalışma ortamında karşılaşılan tehlikeler ve iş kazaları açısından daha fazla uygulanan ve bilinen bir aşı olmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmada polikliniğe başvuran işçilerin HBV ve tetanos aşılarını olma durumu çimento fabrikasında çalışan işçilere göre daha düşük, İzmir’de işe yeni başlayanlarda yapılan çalışmanınkinden biraz daha yüksek saptanmıştır (28, 34). İsviçre’de bir banka ve bir sanayi şirketi çalışanları arasında yapılan çalışmaya göre ise bu çalışmada tetanos aşısı olma oranı daha düşük fakat hepatit aşısı olma oranı daha yüksek bulunmuştur (35). Bu durum iş kollarındaki ve ülke sağlık sistemlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmanın gerçekleştiği meslek hastalıkları polikliniğine olan başvuruların sektörel dağılımı diğer meslek hastalıkları polikliniklerinkine benzer şekilde sıralanmıştır; en fazla başvuru sırasıyla çok tehlikeli işyerlerinin bulunduğu çimento, toprak, cam, seramik sektörü, ardından metal, metalurji sektörüne ait işyerlerindedir. İnşaat sektörünün büyümesi ile birlikte artan talep nedeniyle seramik sektörünün ihracat payı da artış göstermiştir (36). Meslek hastalıklarına tutulan 909 sigortalıdan 17’sini inşaat alanında çalışanlar, 48’ini de metal sektöründe çalışanlar oluşturmaktadır (13).

Absentizm, yasal izin dışındaki nedenlerle iş günü kayıplarını içeren ve planlanan çalışma zamanından çeşitli nedenlere bağlı olarak kaybedilen zaman olarak tanımlanmaktadır (37). Kanada’da 2011 yılında yapılan bir araştırmada, her tam zamanlı çalışan için ortalama işe devamsızlık gün sayısı 1 yıl içinde ortalama 9,3 gün olarak saptanmıştır (38). 2020 yılı verilerine göre 4-A kapsamında hastalık olay sayısının zorunlu sigortalı sayısına oranı %39,17’dir. (13). Bizim polikliniğimize başvuran hastaları değerlendirdiğimizde son bir yılda sağlık sorunları nedeniyle işten uzak kalma oranı %28,3’tür. İş kazası istatistiklerine göre Türkiye’de 2020 yılında toplam 384.262 iş kazası bildirilmiştir (13). 2013 yılında yapılan iş kazaları ve işe bağlı sağlık problemleri konulu araştırmaya göre Türkiye genelinde son 12 ay içinde istihdam edilenlerden %2,3’ü bir iş kazası geçirmiştir (39). Bizim çalışmamızda son bir yılda iş kazası geçirenlerin oranı %40,3’tür.

Çalışanların işyerinde maruz kaldıkları risk faktörleri sorulduğunda en sık fiziksel ve ergonomik risk faktörlerine maruz kaldıklarını ifade etmişlerdir. Fiziksel risklerde en sık titreşim ve gürültü, ergonomik risklerde ise ağır yük, eğilerek çalışma, itme, çekme gibi riskler ifade edilmiştir. Avrupa Çalışma Koşulları Anketi 2017 raporuna göre fiziksel çevre indekslerine bakıldığında tekrarlayan el kol hareketleri, yorucu ve ağırlı pozisyonlarda çalışma, ağır yük taşıma gibi ergonomik risklerin indeksi yüksek bulunmuştur. Gürültü ve titreşimde bizim çalışmamızda olduğu gibi ikinci sıklıkta belirlenmiştir (40).

Mesleki tanılarının sistemlere göre dağılımına bakıldığında en çok tanı alan hastalık grubu kas iskelet sistemi ile ilgiliydi. Solunum sistemi ile ilgili hastalıklar ve işitme kaybı kas iskelet sisteminden sonra en sık görülen hastalık

gruplarıydı. Aynı ildeki bir başka meslek hastalığı polikliniğinin üç yıllık deneyimi kapsamında yapılan çalışmada en sık solunum sistemi hastalıkları görülürken, kas iskelet sistemi ve dermatolojik hastalıklar ikinci ve üçüncü sıklıkta saptanmıştır (10). Farklı bir ilde yapılan iki yıllık deneyim ile ilgili çalışmada da solunum sistemi hastalıkları en sık saptanırken, kurşun zehirlenmesi ve kas iskelet sistemi hastalıkları ikinci ve üçüncü sıklıkta saptanmıştır (11). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda kas iskelet sistemi hastalıkları farklı olarak solunum sistemi hastalıklarından daha sık saptandı. Diğer çalışmalara bakıldığında kas iskelet sistemi hastalıkları işle ilgili olarak Avrupa'da en sık karşılaşılan hastalıklardır. Avrupa'da üye devletlerde işe bağlı hastalıkların %60,9'unu kas iskelet sistemi hastalıkları oluşturmaktadır (41). Kas iskelet sistemi hastalıklarının görülme sıklığının artması hizmet sektörünün yükselmesiyle masa başı çalışmanın ve çalışanların bu konuda farkındalığının artması ile ilgili olabilir.

Kas iskelet sistemi hastalıkları içerisindeki hastalık dağılımlarına bakıldığında en sık lomber diskopati, sonra servikal diskopati saptanırken; üçüncü sıklıkta karpal tünel sendromu saptandı. Lomber diskopatili hastaların en sık yakınması bel ağrısıydı. Mesleki bel ağrısı, özellikle 45 yaş altı işçiler arasında iş göremezliğin en yaygın nedenlerinden biridir ve tüm erken malullük vakalarının yaklaşık dörtte birinden sorumludur (42). Mesleki maruziyetler ve kas iskelet sistemi bulgularının değerlendirildiği bir makalede kas iskelet sistemi yakınması olan 83 hastanın 55'inde lomber diskopati, 16'sında ise servikal diskopati saptanmıştır (43). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da lomber diskopati en sık görülen kas iskelet sistemi hastalığıydı.

Pnömokonyoz, akciğerlerde inorganik toz birikmesi nedeniyle doku reaksiyonu ile oluşan hastalıkları tanımlamaktadır (44). Fibrojenik tozlar silika, asbest, kömür tozu gibi akciğer de fibrojenik reaksiyon oluşturan, fibrojenik olmayan tozlar ise demir, kalay, baryum gibi akciğerde minimum fibrotik reaksiyon oluşturan tozlardır (45). Türkiye'de 2019 yılında SGK yıllık istatistiklerinde 1088 meslek hastalığı yayımlanmış olup bunların 370'ini pnömokonyozlar oluşturmaktadır (46). Aynı ildeki bir başka meslek hastalığı polikliniğinin üç yıllık deneyimi kapsamında yapılan çalışmada da bizim sonuçlarımızla benzer şekilde pnömokonyoz en sık solunum sistemi hastalığı

olarak saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak pnömokonyoz en sık görülen solunum sistemi hastalığıydı.

Mesleki astım gelişmiş ülkelerin çoğunda mesleki akciğer hastalıklarının en sık gözlenen grubunu oluşturmaktadır. Mesleki astım erişkin astım olgularının %9-15'inden sorumludur (47). Astım oluşturan mesleki ajanların sayısı 2000'den önce 150 iken, 2016 yılında 500'e ulaşmıştır (48). Farklı bir ilde yapılan iki yıllık deneyim ile ilgili çalışmada da mesleksel astım pnömokonyozlardan sonra en sık görülen solunum sistemi hastalığı olarak saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda mesleki astım literatürle uyumlu olarak pnömokonyozlardan sonra en sık saptanan solunum sistemi hastalığıydı.

Mesleki işitme kayıplarının çoğu gürültü kaynaklıdır. Gürültüye bağlı işitme kaybı genellikle nörosensoryel tipte ve bilateraldir (41). ABD'li işçiler arasındaki işitme zorluğunun yaklaşık %24'ü mesleki maruziyetlerden kaynaklanmaktadır. Her yıl yaklaşık 22 milyon işçi tehlikeli gürültüye maruz kalmaktadır. Yaklaşık 10 milyon işçi solventlere ve bilinmeyen sayıda işçi diğer ototoksik maddelere maruz kalmaktadır (49). Bizim çalışmamızda mesleki işitme kaybı, kas iskelet sistemi hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta olup diğer kliniklerdeki oranlara göre daha yüksekti (10, 11).

SONUÇ

Çalışma yaşamında olumsuz koşulları düzeltmenin ve yasal altyapıya dair düzenlemelerin yapılabilmesi meslek hastalıklarının tanınması ve bildirilmesinden geçmektedir. Meslek hastalıkları klinik ve polikliniklerinin bu alandaki katkısı önemlidir. Ancak sürecin meslek hastalığı tanısı koyma aşamasına gelmesi işçinin sağlık ve güvenliğinin korunamadığı, olumlu çalışma ortamının sağlanamadığı anlamını da taşımaktadır. Meslek hastalıklarına erken tanı koyduğumuzu umut ettiğimiz ve meslek hastalıkları tanılarının görünürlüğüne artıran poliklinik deneyimlerinin paylaşıldığı bu gibi çalışmalar işçi sağlığı ve meslek hastalıkları alanında birincil ve ikincil korumanın önemine dikkat çekmektedir. Bu nedenle işçi sağlığı ve meslek hastalıkları sisteminde düzenlemelere, işçi sağlığı politikalarının planlanmasına ve ulusal multidisipliner bir yapıya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışmamız yoktur.

Kaynaklar


1. Türk M. İş ve Sağlık. In: Türk M (ed). Olgularla Meslek Hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021:1-11.
2. Bilir N. Giriş. In: Bilir N (ed). Türkiye'de Dünden Bugüne İş Sağlığı ve Güvenliği Hizmetleri. Ankara: Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Yayınları; 2021: 7.
3. T. C. Resmî Gazete. 5510 Sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu. 31 Mayıs 2006. [Cited: 03.02.2022]. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/06/20060616-1.htm>
4. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. Meslek Hastalıkları ve İşle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi, Ankara; 2012:9. [Cited: 04.02.2022]. Available from: <https://www.csgb.gov.tr/medias/4597/rehber20.pdf>
5. Alagüney ME. Meslek Hastalıkları Temel Kavramlar. In: Yıldız AN (ed). İş Sağlığı ve Güvenliği Meslek Hastalıkları. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2020:782
6. Demir C. Pnömozlarda Tanı Süreçleri. Demir C (ed). Çalışma Yaşamında Pnömoz. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021:13-17.
7. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü (İSGGM) Meslek Hastalıkları Bildirim Rehberi. [Cited: 04.02.2022]. Available from: <http://isg.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/160/2020/01/Meslek-Hastal%C4%B1klar%C4%B1-Bildirim-Rehberi.pdf>
8. Ilıman ZE. Türkiye'de Meslek Hastalıkları. Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Dergisi. 2015; 1(1): 21-36.
9. Business, Occupational Safety and Health. [cited 25.2.2022]. Available from: https://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/events-training/events-meetings/WCMS_DOC_ENT_HLP_OSH_EN/lang-en/index.htm,
10. Çımrın A, Demiral Y, Alıcı NŞ, Coşkun Beyan A. Three-year' experience of a tertiary level occupational diseases clinic. Tuberk Toraks 2019; 67(4):285-291.
11. Alagüney M. The Importance of Occupational Medicine Outpatient Clinics; a Single Center Experience in Turkey. Acta Medica 2021; 52(2):109-113.
12. Eurogip, Statistiques européennes de maladies professionnelles, 2021 [cited 27.2.2022]. Available from: <https://eurogip.fr/wp-content/uploads/2021/07/Eurogip-Focus-2021-projet-SEMP-EODS-stat-EU-maladies-pro.pdf>,
13. T.C Sosyal Güvenlik Kurumu. İstatistik Yıllıkları. [cited 27.2.2022]. Available from: <https://www.sgk.gov.tr/Istatistik/Yillik/fcd5e59b-6af9-4d90-a451-ee7500eb1cb4/>
14. Assurance Maladie, L'Essentiel 2020, Santé et sécurité au travail, [cited 27.2.2022]. Available from: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/publications-reference/assurance-maladie-risques-professionnels/rapports-annuels#:~:text=Les%20maladies%20professionnelles%20prises%20en,de%2087%20%25%20des%20maladies%20professionnelles>,
15. TÜİK Haber Bülteni. İstatistiklerle Kadın 2020. [cited 06.03.2022]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Kadin-2020-37221>
16. Türk M. Çalışma Yaşamı, Kadın ve Sağlık. In: Akın A, Özpınar S (ed) Toplumsal Cinsiyet ve Kadın Sağlığı. Ankara; Nobel Yayınevi; 2018.
17. Vogel L. La santé des femmes au travail en Europe: des inégalités non reconnues, Bruxelles: Bureau technique syndical; 2003:387. ISBN 2-930003-48-0
18. Şentürk F. Türkiye'de İşgücü Piyasası ve İstihdamın Yapısı. Sosyal Güvence Dergisi 2015; 0(7):113-143. DOI:10.21441/sguz.2015717914
19. Güder S. The effectiveness of İstanbul Occupational Diseases Hospital on employer attitude and worker's health in terms of occupational skin diseases. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2020;54819:5-8.
20. TÜİK. İşgücü İstatistikleri Aralık 2021 [cited 07.03.2022]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Isgucu-Istatistikleri-Aralik-2021-45642>
21. DİSKAR. Asgari Ücret Gerçeği 2022 Raporu. [cited 27.2.2022]. Available from: <http://arastirma.disk.org.tr/?p=7995>,

22. Demir C. Yetkilendirilmiş Sağlık Hizmet Sunucuları İçin: Meslek Hastalıkları Bildirimi Amaçlı Sağlık Kurul Raporu Nasıl Yazılır?. In: Türk M (ed). Olgularla Meslek Hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021:38-52.
23. TÜİK. Çocuk İşgücü Anketi 2019. [cited 7.3.2022]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Child-Labour-Force-Survey-2019-33807>.
24. Avcı İA, Erdoğan TK. Fındık fabrikasında çalışan işçilerde obezite sıklığı ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2015; 14(5):364-69.
25. Çakmak G, Kızıl M. Vardiyalı Çalışan İşçilerde Beslenme Durumu, Uyku Kalitesi ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki. Bes Diy Derg 2018;46(3):266-275.
26. Kırtız G, Son NE. İşçilerin Vardiyalı ve Vardiyasız Sistemde Çalışmasının Beslenme Durumu Üzerine Etkisi: Kesitsel, Karşılaştırmalı Bir Çalışma. Türkiye Klinikleri J Health Sci. 2022;7(1):19-28.
27. Le Denmat V, Dewitte JD. Tobacco and work. Rev Mal Respir 2019; 36(10):1117-1128. doi: 10.1016/j.rmr.2019.01.010
28. Yılmazel G, Naçar M, Çetinkaya F. Bir sanayi kuruluşunda çalışan işçilerin sağlığı geliştirme davranışları. TAF Preventive Medicine Bulletin 2015;14(2):161-170.
29. Demirel Y, Güler N, Sezer H, Sezer RE. Sivas çimento fabrikasında çalışanların sigara içme durumu. CÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001;23(1): 37-42.
30. Kolaç N, Balcı AS, Şişman FN, Ataçer BE, Dinçer SE. Fabrika çalışanlarında sağlıklı yaşam biçimi davranışı ve sağlık algısı. Bakırköy Tıp Dergisi 2018; 14(3): 267-74.
31. Mollaoğlu M, Tuncay FÖ. Bir Çimento Fabrikasında İşçilerin KOAH Risk Faktörleri Yönünden İncelenmesi. TTB Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi 2010;10(36):36-40.
32. Aydın K. Türkiye'de Alkollü İçki Kültürü Ve Hanehalkı Alkol Harcamaları. Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi 2011; 10(38): 335-47.
33. Tangut E, Çakıroğlu FP (Tez Danışmanı). İşçilerin sağlıklı beslenmeye yönelik tutum ve alışkanlıkları. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ev Ekonomisi Anabilim Dalı. 2007
34. Torun M. İzmir'de İşe Yeni Başlayan İşçilerde İşçi Güvenliği ve Sağlığı Açısından Aşıyla Önlenebilen Enfeksiyonların Değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Dergisi 2015; 7(4):188-192.
35. Lee CY, Naguel C, Gyurech D, Duvoisin N, Schilling J. Awareness of vaccination status and its predictors among working people in Switzerland. BMC Public Health 2013;3(1): 1-8.
36. ÇCSTÜB. Çimento, Cam, Seramik ve Toprak Ürünleri İhracatçıları Birliği. Seramik Sektörü Makro Pazar Araştırması 2018/2019. [cited 30.3.2022]. Available from: <https://serfed.com/upload/sunum/T%C3%9CRK%C4%B0YE%20SERAM%C4%B0K%20VE%20MAK%C4%B0NE%20SEKT%C3%96RLER%C4%B0N%C4%B0N%20%C4%B0C5%9EB%C4%B0RL%C4%B0C4%9E%C4%B0N%C4%B0N%20GEL%C4%B0C5%9E%C4%B0M%C4%B0%20DURUM%20TESP%C4%B0T%20RAPORU>,
37. Yıldız AN, Ergör A. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı Alanında Araştırma 2.'lik Ödülü. Türkiye Cumhuriyeti Devlet Demiryolları Ankara Lokomotif Bakım Atölyesinde İşyeri Durum Saptaması ve Absentizm Araştırması. 1994.
38. Stewart, N. Missing in action: absenteeism trends in Canadian organizations. in Ottawa: The Conference Board of Canada. 2013.
39. İş Kazaları ve İşe Bağlı Sağlık Problemleri Araştırma Sonuçları 2013. [cited 30.03.2022]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Is-Kazalari-ve-Ise-Bagli-Saglik-Problemleri-Arastirma-Sonuclari-2013-16118>
40. The multiple dimensions of job quality, 6th European Working Conditions Survey 2017 Update [cited 02.04.2022]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b4f8d4a5-b540-11e7-837e-01aa75ed71a1/language-en>
41. Koyuncu A, Uğur N, Kaymak B. İşe Bağlı Kas İskelet Sistemi Hastalıkları. In Yıldız AN(ed). İş Sağlığı ve Güvenliği Meslek Hastalıkları. Ankara; Hacettepe Üniversitesi Yayınları;2020:937-947.
42. Junior MH, Goldenfum MA, Siena C. Occupational low back pain. Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 583-9.

43. Akbal A, Erođlu P, Yılmaz H, Tutkun E. Mesleki Maruziyetler ve Kas İsklet Sistemi Bulguları. Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi 2012;15:3.
44. T.C. Resmî Gazete. Tozla Mücadele Yönetmeliđi. 28812, 05 Kasım 2013. [cited 28.03.2022]. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/11/20131105-9.htm>
45. David A. Pneumoconioses: Definition. ILO. Encyclopedia of Occupational Health and Safety.2 011
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Pnömkonyozlarda Sağlık Gözetimi Klinik Tanı, Kayıt, Bildirim ve İzlem Protokolü. Ankara; 2021. [cited 28.03.2022]. Available from: <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/40207/0/pnomkonyozklinikprotokol04032021pdf.pdf>
47. Arbak P. Mesleki astım ve bisinosis. Klinik Gelişim.2010; 23.4: 23-8.
48. Bakır K. Mesleki ve Çevresel Plöropulmoner Hastalıklar. Toraks Cerrahisi Bülteni 2017; 10:53-59.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Occupational Hearing Loss Surveillance. [cited 15.03.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/ohl/default.html>

Examination of depression and perceived social support levels and affecting factors in hemodialysis patients

Hemodiyaliz hastalarının depresyon ve algılanan sosyal destek düzeyleri ve etkileyen faktörler incelenmesi

Semra Gündoğdu¹  Fatma Arıkan¹  Mehtap Pekesen² 
Yasemin Yıldırım³  Fisun Şenuzun Aykar⁴ 

¹ Akdeniz University, Faculty of Nursing, Antalya, Türkiye

² Akdeniz University Health Services Vocational High School, Antalya, Türkiye

³ Ege University Faculty of Nursing, Izmir, Türkiye

⁴ Izmir Tınaztepe University, Faculty of Health Science Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate depression and perceived social support levels and affecting factors in hemodialysis patients

Materials and Methods: This descriptive cross section study was conducted hemodialysis patients in two hemodialysis units. Patient identification forms representing the information, Beck Depression Inventory and Multidimensional Scale of Perceived Social Support were used for the data collection.

Results: It was found that hemodialysis patients was 44.7% of them had mild level depression, 20.4% of had medium depression and 1.6% of had severe depression. It was also identified that the multidimensional scale of perceived social support score average of hemodialysis patients was 63.91±14.2 The mean friend subscale score of the patients over the age of 60 was found to be low ($p<0.05$). In our study, the difference in the total BDI score average depending on the hemodialysis patients'gender was statistically detected as significant($p<0.01$). The depression level of female patients was higher than that of male patients. There was a significant negative correlation between BDI total score and social support scale ($r= -0.225$, $p= 0.000$).

Conclusion: In this study, a negative relationship was found between social support and depression. High-risk patients (such as female gender, low education level, unemployed) should be screened for depression. Attempts to strengthen the social support networks of hemodialysis patients will contribute to the reduction of depression.

Keywords: Hemodialysis, depression, perceived social support.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz hastalarında depresyon ve algılanan sosyal destek düzeylerinin ve etkileyen faktörlerin incelenmektir.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı-kesitsel tipteki bu çalışma, iki hemodiyaliz ünitesinde hemodiyaliz hastaları ile yürütüldü. Verilerin toplanmasında hastaların sosyodemografik ve hastalık bilgilerini içeren hasta tanıtım formu, Beck Depresyon Envanteri ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği kullanılmıştır.

Corresponding author: Semra Gündoğdu
Akdeniz University, Faculty of Nursing, Antalya, Türkiye
E-mail: sgundogdu@akdeniz.edu.tr
Application date: 16.05.2022 Accepted: 09.10.2022

Bulgular: Hemodiyaliz hastalarının depresyon puan ortalaması 12,18±6,41 olarak belirlendi. Çalışmamızda hastaların %44,7'sinin daha düşük düzeyde depresyon, %20,4'ünün orta düzeyde depresyon yaşadığı saptandı. Hemodiyaliz hastalarının çok boyutlu algılanan sosyal destek puan ortalamasınının 63,91±14,2 olduğu belirlendi. 60 yaş üstü hastaların arkadaş alt ölçeği puan ortalaması düşük bulundu ($p<0.05$). Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarının cinsiyetine bağlı olarak toplam depresyon puan ortalamasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.01$). Kadın hastaların depresyon düzeyi erkek hastalara göre daha yüksekti. BDÖ toplam puanı ile sosyal destek ölçeği arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı ($r= -0.225$, $p= 0.000$).

Sonuç: Bu çalışmada sosyal destek ile depresyon arasında negatif yönde bir ilişki olduğu bulundu. Yüksek riskli hastalara depresyon taraması yapılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarının sosyal destek ağlarını güçlendirmeye yönelik girişimler depresyonun azalmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Hemodiyaliz, depresyon, algılanan sosyal destek.

INTRODUCTION

The advances in medicine have made the extension of lifespan possible for the patients having a chronic disease; however this has caused the patients not only to be exposed to the disease for a long time but also to undertake the burden of treatment. Furthermore, the quality of life and the importance of parameters influencing it represents an increase (1). The patients suffering from the end stage renal disease live the experience of loss both biologically and psychologically. With these losses, addiction to the treatment triggers the lack of control and the feeling of insufficiency. The inclusion of invasive intervention for the hemodialysis practice and getting the patients addicted to the healthcare organizations all the time result in frequent symptoms such as impairment of social support network and depression in hemodialysis patients (2, 3). The depression rate among the hemodialysis patients ranges between 20% and 70% (4). It was stated that the daily life, the interpersonal relations and the marriage of hemodialysis patients were affected negatively the depression has a direct effect on the biological process and behaviors. It was pointed out that there is an association between the dialysis patients' depressive symptoms and negative clinical results (5, 6). It was also emphasized that hospitalization, morbidity and mortality rates are higher for the depressed dialysis patients compared to the non-depressed patients (7). The social isolation, the change in life style, the loss of freedom and the decrease in self-perception associated with the chronic disease induce the existence of depression. It is stated that the social support in the chronic diseases provides decreased levels of depressive symptoms increasing the emotional and functional support and also it is protective as

it prevents isolation or loneliness (8). It was stated that the low social support in dialysis patients is correlated with poor nutrition and fluid intake (9). Depression leads to the loss of energy and appetite, the decrease in interests and the lack of self-care. It was determined that there is a correlation between social support and low depression. The prevalence of social support produce positive effects for chronically ill patients' self-care ability, nutrition and adaptability to the healthcare (8, 10). There is a requirement to determine the social support perception and the depression levels of hemodialysis patients to identify the relations and influencing factors between them. The aim of this study is to seek answers to the following questions; a) what is the level of depression and perceived social support in hemodialysis patients b) is there a relationship between depression and social support c) what factors influence depression and perceived social support.

MATERIALS and METHODS

This is a descriptive cross section study. The research was conducted between February, 2015 and July, 2015. Participants of this study are the patients in two hemodialysis units. The patients aged 18 years or older, speaking and understanding Turkish and undergoing hemodialysis for at least 6 months were included. Exclusion criteria were, current diagnosis of depression. The interviews were carried out with 182 outpatients from two hemodialysis units and the study was conducted with 123 of them accepting to participate in the research and meeting the inclusion criteria.

Measurements

Face-to-face interview method was conducted in order to collect the data of this study. Patient identification forms representing the information

on patients' socio-demographic characteristics and their diseases, Beck Depression Inventory (BDI) and Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) were used for the data collection.

Beck Depression Inventory (BDI)

The Beck Depression Inventory (BDI) is self-report rating scale that measures severity of depression. This scale was first developed by Beck et al. The validity and reliability of the Turkish version of were adapted by Hisli (11). The inventory has 21 items and each item represents one characteristic attitude or symptom of depression. Each question in the test has a set of four possible responses and a value of 0 to 3 is assigned for each answer (12). The maximum total score obtained from the scale can be 63. The score classification is given as follows: no depression or minimal depression between 0-9; mild depression between 10-16; moderate depression between 17-29; and severe depression between 30- 63. BDI's Cronbach Alpha coefficient was assessed as 0.79 in our study.

Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS)

Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) subjectively measures the support from family, friend and significant other. The self-report scale was developed by Zimet et al (13). The validity and reliability of Turkish version of the scale was conducted by Eker et al. (14). The scale consists of 12 items with 4 items for each subscale. Items (3, 4, 8, and 11) evaluate family support, items (6, 7, 9 and 12) evaluate friend support and items (1, 2, 5 and 10) evaluate a significant person other support. The assessment is graded in a 7-point Likert scale including response descriptors as "very strongly agree" and "very strongly disagree". The score of the subscale is calculated with the sum of the four items composing their subscale and the final mean score is calculated with the sum of all subscales' scores. The summated scores can range from a low of 12 to a high of 84. High scores represent high perceived social support (13). Eker et al. (2001) assessed the Cronbach's alpha coefficient of internal consistency for each subscales and found the values between 0.80 and 0.92 (14). In our study, the Cronbach's alpha coefficient of internal consistency of the subscales is 0.84 for family support, 0.92 for family support and 0.70 for a significant person other support.

Statistical Analysis

Percentages and standard deviation values were used to measure the patients' socio-demographic characteristics and the symptoms of the disease. Mann Whitney U-test and Kruskal-Wallis test were used to analyze the differences between the score averages of Perceived Social Support according to the dialysis patients' indications and Beck Depression Inventory. Pearson correlation analysis was used as a measure to determine the association between the depression and perceived social support. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows 22. The limits for significance in these analyses were set at $p \leq 0.05$.

Ethical Approval

The Institutional Review Ethics Boards at Akdeniz University (Date: 15.10.2014- Decision No: 453) approved the study and all participants provided informed consent. In order to carry out the study, all necessary written permissions were granted by authorities.

RESULTS

Among the patients, 62.6% were male and 53.7% were older than 60 years. 69.9% of hemodialysis patients were married, 52.0% of them had attained primary education and 89.4% of them were not working. Living with their spouses and children was 72.4%. Most of the participants were living in the city center. Before starting hemodialysis, the percentage of patients having received peritoneal dialysis was and, hemodialysis patients treated by kidney transplantation and faced with rejection was 17.1%. The rate of patients having a second chronic disease was 49.6%. The rate of hemodialysis patients informed on hemodialysis and renal failure 58.5%. The mean duration of hemodialysis is approximately 6.10 ± 5.28 and 50.4% of them has been a hemodialysis patient for less than 5 years. Hemodialysis patients was 44.7% of them had mild depression (Table-1).

The mean MSPSS score of the hemodialysis patients was 63.91 ± 14.5 and the mean BDI score was 12.18 ± 6.41 (Table-2).

There was a significant negative correlation between BDI total score and social support scale ($r = -0.225$, $p = 0.000$). There was also a significant negative correlation between the BDI total score and the subscales of the social support scale friend ($r = -0.228$, $p = 0.001$) and an important person ($r = -0.166$, $p = 0.013$) (Table-3).

Table–1. The sociodemographic and disease characteristics of hemodialysis patients.

Characteristics	n (123)	%
Age		
Under 40	20	16.3
40-48	13	10.6
49-59	24	19.5
Over 60	66	53.7
Gender		
Female	46	37.4
Male	77	62.6
Marital Status		
Married	86	69.9
Single	37	30.1
Education Level		
Illiterate	28	22.8
Primary	64	52.0
Secondary	17	13.8
University	14	11.4
Working Status		
Employed	13	10.6
Unemployed	110	89.4
Other Person at Home		
Alone	18	14.6
The Spouse and Children	89	72.4
Relatives	16	13.0
Residence		
City	98	79.7
County and Town	25	20.3
Prior ERS D Intervention		
Never	91	74.0
Peritoneal Dialysis	11	8.9
Kidney Transplantation	21	17.1
Other Chronic Diseases		
Yes	61	49.6
No	62	50.4
Informed of the Disease		
Yes	72	58.5
No	51	41.5
The Duration of Hemodialysis		
Less Than 5 Years	62	50.4
5-9 Years	38	30.9
10 Years or More	23	18.7
The Score of BDI		
Minimal	41	33.3
Mild	55	44.7
Medium	25	20.4
Severe	2	1.6

Table-2. Mean scores of scales and subscales.

Scales	Mean	SD
BDI	12.18	6.41
MSPSS	63.91	14.52
Family Support	25.96	4.32
Friend Support	15.43	9.56
A Significant Person Other Support	22.50	5.35

Table-3. The correlation of BDI and MSPSS scores.

BDI	Family	Friend	A Significant Person Other	MSPSS Total
	-0.106	-0.228**	-0.166*	-0.225**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

The difference in the total BDI score average according to the hemodialysis patients' gender was statistically significant ($p < 0.01$). The depression level of female patients is higher than that of male patients. The statistical difference between the patients' level of education and Beck Depression Inventory total score ($p < 0.05$) was identified as significant. The depression score average of the college graduates was determined to be low. According to the working status of the hemodialysis patients, the depression symptoms were analyzed and the BDI total score average of the patients who are not working is higher compared to that of patients who are working ($p < 0.01$). The difference between the duration of hemodialysis and the score averages from Beck Depression Inventory total score was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The depression score average was identified to be high for the patients having the duration of hemodialysis between 5 and 9 years. The existence of another chronic disease increases the depression score average ($p < 0.05$). MSPSS family support subscale score average of women was higher whereas the friend support subscale of men was higher than that of women. However, these differences were not statistically significant.

The MSPSS's friend subscale score average of patients aged over 60 years was found to be lower than that of other age groups and there is a statistically significant difference ($p < 0.05$). According to the marital status of the patients and the people they live with the MSPSS family support subscale score average was found to be statistically significant ($p < 0.01$). The family support perception score average for married patients living with their spouses and children was higher. The differences between hemodialysis patients' level of education and the score average from MSPSS friend subscale was found to be statistically significant ($p < 0.01$). The friend support perception score averages of the college graduates were determined to be higher. According to the working status of hemodialysis patients, when the social support network was examined, it was determined that the friend support subscale score average of patients who were not working was lower than that of the patients who were working and the difference between them was statistically significant ($p < 0.05$). In addition, the MSPSS friend subscale score average of the patients experiencing another chronic disease and the MSPSS total score average were found to be significantly low ($p < 0.05$) (Table-4).

Table-4. The Relationship between Sociodemographic and Disease Characteristics of the Patients and Total Scores of BDI and MSPSS.

Characteristics	Beck Depression Inventory (mean±SD)	Family Support (mean±SD)	Friend Support (mean±SD)	A Significant Person Other Support (mean±SD)	MSPSS Total (mean±SD)
Gender					
Female	15.3 ± 7.1	26.3± 4.1	13.6±9.4	22.6±5.3	62.6± 14.5
Male	10.3 ± 5.1	25.7±4.4	16.5±9.5	22.4±5.4	64.6±14.5
	Z: -3.969 p< 0.001	Z: -.036 P=0.971	Z: -1.647 p=0.100	Z: -.037 p=0.970	Z: -.893 p=0.372
Age					
Under 40 years	11.3±7.5	24.8±5.4	20.3±7.4	21.3±7.0	66.4±15.5
40-48 years	10.6±9.0	26.2±3.3	18.7±7.2	24.1±4.0	69.1±10.6
49-59 years	12.5±5.4	25.5±5.8	14.6±10.3	22.2±6.2	62.4±17.0
Over 60 years	12.6±5.8	26.4±3.4	13.5±9.7	22.6±4.6	62.6±13.8
	KW: 4.403 p=0.221	KW: 1.026 p=0.795	KW: 9.052 p<0.05	KW: .932 p=0.818	KW: 3.364 p=0.339
Marital Status					
Married	12.2±6.5	26.6±3.8	15.0±9.4	23.3±4.5	65.0±13.9
Single	12.0±6.2	24.4±5.0	16.2±9.8	20.5±6.4	61.2±15.7
	Z: -.094 p=0.925	Z: -3.575 p< 0.001	Z: -.706 p=0.480	Z: -1.907 p=0.057	Z: -1.348 p=0.178
Education Level					
Illiterate	13.7±6.1				
Primary	12.2±6.1	26.7±2.5	11.7±8.81	22.7±3.9	61.1±12.2
Secondary	12.6±7.8	25.8±4.7	5.5±9.2	22.2±5.6	63.5±14.9
University	8.0±4.7	24.7±5.1	15.8±9.3	21.7±6.5	62.3±16.7
	KW: 8.842 p<0.05	26.5±4.0 KW:1.215 p=0.749	22.1±9.5 KW:12.621 p<0.05	24.1±5.1 KW:2.112 p=0.550	72.7±11.6 KW:7.525 p=0.057
Other Person at Home					
Alone	11.8±5.6		13.0±9.9	22.1±5.5	60.4±15.6
The Spouse and Children	12.3±6.6	25.2±4.4	15.3±9.5	23.2±4.7	65.1±14.0
Relatives	11.6±6.3	26.5±3.7	18.4±9.2	19.0±7.1	60.8±15.7
	KW:137 p=0.934	23.4±5.9 KW: 11.358 p <0.05	22.1±9.5 KW: 2.944 p =0.229	24.1±5.1 KW: 3.885 p =0.143	72.7±11.6 KW: 2.549 p =0.280
Working Status					
Employed	9.0±8.8				
Unemployed	12.5±6.0	25.3±5.0	20.1±8.6	22.4±5.4	67.9±15.2
	Z:-2.608 p <0.05	26.0±4.2 Z: -.351 p =0.725	14.8±9.5 Z:-2.007 p <0.05	22.5±5.3 Z: -.067 p =0.946	63.4±14.4 Z: -1.174 p =0.240
The Duration of Hemodialysis					
Less Than 5 Years	11.5±6.4	26.1±3.9	15.2±9.4	22.3±5.1	63.7±13.6
5-9 Years	14.3±6.2	26.1±4.5	14.5±9.4	22.6±5.1	63.3±15.0
10 Years or More	10.3±5.9	25.1±4.9	17.3±10.1	22.7±6.5	65.2±16.3
	KW: 6.828 p <0.05	KW: 2.687 p =0.261	KW: 1.635 p =0.442	KW: 1.333 p =0.514	KW: .531 p =0.767
Other Chronic Diseases					
Available	13.6±6.7	25.8±4.6	12.6±9.1	22.3±5.7	60.8±14.7
Not Available	10.7±5.7	26.1±4.0	18.1±9.2	22.6±4.9	66.9±13.7
	Z: -2.415 p <0.05	Z: -.302 P = 0.763	Z: -2.985 p <0.05	Z: -.244 p =0.808	Z: -2.326 p <0.05

SD: Standard Deviation, Z: Mann Whitney U-test, KW: Kruskal- Wallis test

DISCUSSION

In this study that hemodialysis patients was 44.7% of them had mild level depression, 20.4% of had medium depression and 1.6% of had severe depression. The previous studies, it was reported that the rate of depression in hemodialysis patients was between 29% and 93.7% and that depression negatively affected the quality of life (15-18). Our study corresponds to the results of other studies although there are differences in the prevalence of depression rate because of the social characteristics.

The MSPSS score average of hemodialysis patients was found to be 63.91 ± 14.2 . This score shows that the perceived social support of hemodialysis patients is at medium level. Moreover, our study identified the family support for hemodialysis patients to be higher. Spinale et al. (2008) conducted a study including 166 hemodialysis patients with the same scale and they found that MSPSS score average was (69.1 ± 13.2), which is similar to our study results (19). In two different studies carried out in Turkey, it was stated that the perceived social support of hemodialysis patients was at medium level and the families of hemodialysis patients provided the highest support (20, 21).

This study, according to the gender of hemodialysis patients a significant difference in the BDI total score averages was found ($p < 0.01$). The depression level of female patients is higher than that of male patients. The reasons for higher depression levels can be the roles given to women in Turkish society as they involve more caring activities and the sense of responsibilities. In addition, the women try to get help from other easily compared to the men. In the studies examining the hemodialysis patients' depression, it was determined that the depressive symptoms of female patients are higher (22, 23). On the other hand, the studies conducted on the association between gender and depression represents inconsistent results (24, 25). The social support in chronic diseases produces an improvement in access to the healthcare, the adaptability to the treatment, amelioration of nutritional status and life quality in general, the reduction in depressive symptoms and enhancement to the immune system (26). It was stated that with the older ages, the social interaction and the support of people decreases (27). In our study, it was found out that the gender did not have a significant

effect on MSPSS; however, the MSPSS's friend subscale score average of patients aged over 60 years was low ($p < 0.05$). In this study, the family support perception score average for married patients living with their spouses and children was determined to be higher.

We found that the difference between hemodialysis patients' level of education and the score average from BDI's total score and MSPSS's friend subscale was statistically significant ($p < 0.05$). It was determined that the depression score average of the college graduates was low, but the score average of friend support perception was higher. It was emphasized that hemodialysis patients' level of education is an important factor that determines the frequency of depression level as well (28). In another study conducted in Turkey it was reported that the depression score average of the patients who had attained secondary school or higher degrees is lower (29). Özdemir (2019) stated that perceived social support was higher for those with education levels of secondary school and above (21). The lower educational degree is an obstacle for the patients to access to the correct information on the disease and it also prevents access to the health care services producing a reduction in the life quality (30). It can be suggested that higher levels of education of the patients and improvements in their social communication networks have impacts on depression and perceived social support. In parallel with the burden of the treatment, work withdrawal increases the risk of depression for the dialysis patients (29). The BDI total score average of working hemodialysis patients was detected to be higher than that of non-working patients ($p < 0.01$). Tezel et al. (2011) determined in their study including 147 hemodialysis patients that depression rate for non-working patients were high (31). The depression score of patients with low monthly income was higher versus those who had higher monthly income, but the difference between two groups was not statistically significant (29). A strong association between the economic status and depression rates of dialysis patients was identified and the depression rate of unemployed patients was found to be higher versus employed patients (32-34).

In our study, the difference between the patients' hemodialysis duration and the score average they had from the total score was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Beck Depression Inventory score average was identified to be high for the patients whose hemodialysis process lasted between 5 and 9 years. Kocaman et al.'s study with 124 hemodialysis patients, a strong positive correlation between the increase in the duration of hemodialysis undergone and depression risk was determined (35). Baydogan and Dağ stated that a positive relation between the duration hemodialysis and the depressive symptom levels was identified (25). The existence of another chronic disease increases the depression score average ($p < 0.05$). Hemodialysis patients experiencing another chronic disease had higher depression rates. Araujo et al. (2012); Rosenthal et al. (2012) determined the correlation between the existence of another chronic disease and depression and mortality (23, 36). The existence of comorbid conditions, especially the diabetes, and the existence of depression were identified to be positively correlated (3, 7, 37). Lin et al. (2013) stated that the depression scores of peritoneal dialysis patients suffering from diabetes were higher than the patients who did not suffer from diabetes (38). In our study, the MSPSS friend subscale score average and the MSPSS total score average ($p < 0.05$) of hemodialysis patients experiencing another chronic disease were found to be significantly low.

The existence of comorbid situations, e.g., another chronic disease impairs the social support network, increases the burden of disease, decreases the adaptability to the treatment and exerts a negative effect on life qualities and survivals, so our study results supports the other study results (10,39,40). In the present study, a negative correlation was identified between the BDI, MSPSS total scores and friend, a significant person other subscale scores. In the study examining the peritoneal

dialysis patients by Lin et al., (2013), the social support for depressed patients was determined to be low (38). In a systematic review analyzing the social support for the patients with coronary artery disease, it was stated that low social support produces negative effects on individuals' psychological conditions and leads to depression and anxiety symptoms. It was emphasized that the social support and depression were directly related to each other (10, 41).

Limitations

The study was conducted with a limited number of hemodialysis patients and because of this reason, the generalization of the results were restricted.

CONCLUSION

In our study, socio-demographic characteristics such as age, gender, level of education, marital status, living with the family, working status, the duration of hemodialysis, employment status and the disease characteristics such as the duration of being hemodialysis patient and the existence of comorbid conditions were represented to influence the social support and level of depression. In addition, it was determined that the social support and depression were inversely correlated. High-risk patients (such as female gender, low education level, unemployed) should be screened for depression. It is evident that improving the social support network of the hemodialysis patients exerts a positive influence on the life quality and lifespan and also reduces the rate of depression. Consequently, it is essential for the healthcare organizations and professionals to work on this area meticulously in order to ameliorate the conditions for hemodialysis patients.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Mitema D, Jaar BG. How can we improve the quality of life of dialysis patients. *Semin Dial* 2016; 29 (2): 93-102.
2. Pei M, Aguiar R, Pagels AA, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P, Qureshi AR. Health-related quality of life as predictor of mortality in end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Nephrology* 2019; 20 (1): 1-10.
3. Stasiak CES, Bazan KS, Kuss RS, et al. Prevalence of anxiety and depression and its comorbidities in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. *J. Bras. Nefrol* 2014; 36(3): 325-31.


4. Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, et al. Depression in endstage renal disease patients: a critical review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14 (4): 328–34.
5. Clark S, Farrington K, Chilcot J. Nonadherence in dialysis patients: prevalence, measurement, outcome, and psychological determinants. *Semin Dial* 2014; 27(1): 42-9.
6. Loosman WL, Rottier MA, Honig A, et al. Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC. Nephrol* 2015; 16 (1): 1-8.
7. Chen SF, Wang IJ, Lang HC. Risk of major depression in patients with chronic renal failure on different treatment modalities: a matched-cohort and population-based study in Taiwan. *Hemodial Int* 2016; 20 (1): 98-105.
8. Davaridolatabadi E, Abdeyazdan G. The relation between perceived social support and anxiety in patients under hemodialysis. *Electronic Physician* 2016; 8(3): 21-44.
9. Kara B, Çağlar K, Kılıç S. Nonadherence with diet and fluid restrictions and perceived social support in patients receiving hemodialysis. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39(3): 243-8.
10. Cohen SD, Sharma T, Acquaviva K, et al. Social support and chronic kidney disease: an update. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14(4): 335-44.
11. Hisli N. Reliability and validity of Beck Depression Inventory in university students. *Psikol Derg* 1989; 23:3–13.
12. Tezel A, Arslan S, Topal M, et al. The investigation of the problem solving skill and depression level of nursing students. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2009; 12(4):1-10.
13. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, et al. The multidimensional scale of perceived social support. *J Pers Assess* 1988; 52(1): 30–41.
14. Eker D, Arkar H, Yaldız H. Factorial structure, validity, and reliability of revised form of the multidimensional scale of perceived social support. *Turkish Journal of Psychiatry* 2001; 12(1):17-25
15. Teles F, Amorim de Albuquerque AL, Freitas Guedes Lins IK, Carvalho Medrado P, Falcão Pedrosa Costa A. Quality of life and depression in haemodialysis patients. *Psychology, Health & Medicine* 2018; 23(9): 1069-78.
16. Daniel SC, Azuero A, Gutierrez OM, Heaton K. Examining the relationship between nutrition, quality of life, and depression in hemodialysis patients. *Quality of Life Research* 2021; 30(3): 759-68.
17. Santos DGM, Ferreira LGS, Pallone JM, Ottaviani AC, Santos-Orlandi AA, Pavarini SCI, Orlandi FDS. Association between frailty and depression among hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal* 2022; 140: 406-11.
18. Noor MU, Kuma S, Junejo A M, Rehman S, Lal O, Khan MT, Rani B. Prevalence of anxiety and depression in hemodialysis patients of end stage renal disease. *Rawal Medical Journal*, 2021; 46(4): 844.
19. Spinale J, Cohen SD, Khetpal P, et al. Spirituality, social support, and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6):1620-7.
20. Karadağ E, Ugur O, Mert H, Erunal M. The relationship between psychological resilience and social support levels in hemodialysis patients. *JBACHS*. 2019; 3(1): 9-15.
21. Ozdemir N. The relationship between perceived social support, psychological resilience and happiness levels of hemodialysis patients. *Annals of Medical Research* 2019; 26(10): 2286-94.
22. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, et al. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:1662–8.
23. Araujo SM, de Bruin V, Daher EDF, Almeida GH, Medeiros CA, de Bruin PFC. Risk factors for depressive symptoms in a large population on chronic hemodialysis. *International Urology and Nephrology* 2012; 44 (4): 1229-35.
24. Cukor D, Coplan J, Brown C, et al. Anxiety disorders in adults treated by hemodialysis: a single-center study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:128-36.
25. Baydogan M, Dağ I. Prediction of depression by locus of control, learned resourcefulness and sociotropy-autonomy in hemodialysis patients. *Turkish Journal of Psychiatry* 2008; 19:19- 28.
26. Cohen SD. Social support interventions will improve the quality of life of ESRD patients. *Semn Dial*. 2013-May; 26(3): 262-5.
27. Siedlecki KL, Salthouse TA, Oishi S, et al. The relationship between social support and subjective well-being across age. *Soc Indic Res* 2014; 117(2): 561-76.

28. Anees M, Barki H, Masood M, et al. Depression in hemodialysis patients. *Pak J Med Sci* 2008; 24(4): 560-65.
29. Çelik HC, Acar T. The investigation of depression and anxiety level of chronic hemodialysis patients according to different variables. *Firat University Medical Journal of Health Sciences* 2007; 12:23-7.
30. Imam SZ, Hashmi SH, Malick GI, et al. Liaison psychiatry and depression in medical inpatients. *J Pak Med Assoc* 2007; 57: 159-61.
31. Tezel A, Karabulutlu E, Sahin Ö. Depression and perceived social support from family in Turkish patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *J Res Med Sci* 2011; 16(5):666-73.
32. Kojima M, Hayano J, Tokudome S, et al. Independent associations of alexithymia and social support with depression in hemodialysis patients. *J Psychosom Res* 2007; 63(4): 349-56.
33. Bokhari SS, Samad AH, Hanif S, et al. Prevalence of depression in patients with coronary artery disease in a tertiary care hospital in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2002; 52(9): 436-9.
34. Son YJ, Choi KS, Park YR, et al. Depression, symptoms and the quality of life in patients on hemodialysis for end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2008;29 (1): 36-42.
35. Kocaman Yıldırım N, Okanlı A, Yılmaz Karabulutlu E, et al. Effects of illness perception on anxiety and depressive symptoms in hemodialysis patients: a multi-center study. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2013; 14(3): 252-9.
36. Rosenthal Asher D, Ver Halen N, Cukor D. Depression and nonadherence predict mortality in hemodialysis treated end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2012; 16(3): 387-93.
37. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, et al. Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 424-32.
38. Lin J, Guo Q, Ye X, et al. The effect of social support and coping style on depression in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis in southern china. *Int Urol Nephrol* 2013; 45(2): 527-35.
39. Gomez AT, Kiberd BA, Royston JP, et al. Comorbidity burden at dialysis initiation and mortality: A cohort study. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2(1):2-9.
40. Ibrahim N, Teo SS, Din NC, et al. The role of personality and social support in health-related quality of life in chronic kidney disease patients. *Plos One* 2015; 10(7): 1-11.
41. Barth J, Schneider S, Von Känel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 2010; 72(3): 229-38.


Evaluation of a SARS-CoV-2 antigen test in the rapid diagnosis of COVID-19 suspected patients

COVID-19 şüpheli hastaların hızlı tanısında SARS-CoV-2 antijen testinin değerlendirilmesi


Mehmet Soylu¹ 


Meltem Taşbakan² 

Ayşın Zeytinoğlu³ 

Ayça Aydın Uysal¹ 

Gamze Şanlıdağ² 

Seichan Chousein Memetali² 

Candan Çiçek¹ 

Ayşe Deniz Gökengin² 

Funda Karbek Akarca⁴ 

Selda Erensoy¹ 

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

³ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Kyrenia University, Kyrenia, Cyprus

⁴ Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Diagnostic testing for SARS-CoV-2 is an important component of the overall COVID-19 prevention and control strategy. Antigen detection using lateral flow assay (LFA) platforms can be performed at the point-of-care, providing quick results while being inexpensive and simple to perform. The current study sought to determine the success of a rapid antigen test in COVID-19 suspected cases, as well as the characteristics of discrepant results.

Materials and Methods: Upper respiratory samples from 352 adult patients suspected of acute COVID-19 cases with related symptoms for <8 days, who were admitted to Ege University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Department of Emergency Unit were tested routinely for SARS-CoV-2 RNA and evaluated with TOYO COVID-19 antigen test (TürkLab-Turkey).

Results: There were 164 females and 184 males among the 352 adult patients (>18 years old) suspected of acute COVID-19 cases. The patients ranged in age from 18 to 88 years old, with a median age of 41.25 years. A routine test for SARS-CoV-2 RNA found positive results in 127 (37.1%) of the patients and negative results in 225 (63.9%). The COVID-19 Ag test was positive in 116(33%) of these patients' nasal swab samples and negative in 236 (67%). The sensitivity and specificity of the COVID-19 Ag test was 89.7% and 99%, respectively.

Conclusion: A rapid SARS-CoV-2 antigen test, which will be tested easily and supervised by medical personnel, could help decide for immediate isolation for patients or asymptomatic individuals that are shedding large number of viruses. In this study, lower viral loads can be strongly linked to the false negative antigen test results.

Keywords: SARS-CoV-2, antigen-antibody reactions, COVID-19 testing.

ÖZ

Amaç: SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireyler için erken teşhis, izolasyon ve tedavi stratejileri kritik öneme sahiptir. Lateral akış testleri (LFA) kullanılarak antijen tespiti, ucuz ve basit olmakla birlikte hızlı sonuçlar sağlar. Bu çalışmada, COVID-19 şüpheli vakalarda hızlı antijen testinin başarısını ve ayrıca tutarsız sonuçların özelliklerini belirlemek hedeflenmiştir.

Corresponding author: Mehmet Soylu
Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye
E-mail: mehmet.soylu@ege.edu.tr
Application date: 23.06.2022 Accepted: 08.10.2022

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ile Acil Servis ünitesine yatırılan, 8 günden daha kısa süredir COVID-19 ilişkili semptomları olan 352 yetişkin hastadan alınan üst solunum yolu örnekleri; rutin olarak kullanılan SARS-CoV-2 RNA testi ve TOYO COVID-19 (Türklab-Türkiye) antijen testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Akut COVID-19 vakalarından şüphelenilen 352 yetişkin hasta arasında 164 kadın ve 184 erkek mevcuttu. Hastaların yaşları 18 ile 88 arasında olup ortalama yaş 41.25 idi. Rutin olarak çalışılan SARS-CoV-2 RNA PCR testi hastaların 127'sinde (%37.1) pozitif, 225'inde (%63.9) negatif olarak saptandı. Bu hastaların nazal sürüntü örneklerinin 116'sında (%33) COVID-19 antijen testi pozitif ve 236'sında (%67) negatif saptandı. COVID-19 hızlı antijen testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %89.7 ve %99 olarak saptandı.

Sonuç: Sağlık personeli için kullanımı kolay ve hızlı bir SARS-CoV-2 antijen testi, semptomatik hastalar veya çok sayıda virüs saçan asemptomatik bireyler için acil izolasyon kararı vermede yardımcı olabilir. Bu çalışmada, düşük viral yükler, yanlış negatif antijen testi sonuçlarıyla daha yakın olarak ilişkilendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2, antijen-antikor testleri, COVID-19 testleri.

INTRODUCTION

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a severe viral disease caused by a novel RNA virus that originated in China and has now spread over the world, resulting in a pandemic (1).

Diagnostic testing for SARS-CoV-2 is an important part of the overall COVID-19 prevention and control plan, and early detection, isolation, and treatment options for SARS-CoV-2 infected individuals are key to the pandemic response. The ongoing COVID-19 pandemic has reaffirmed diagnostic testing's important role in outbreak control (2). All currently available technologies have been used to generate extremely sensitive and specific detection assays for SARS-CoV-2 in the last year. Testing for SARS-CoV-2 should be linked to public health strategies for appropriate clinical care and contact tracking to interrupt transmission chains (3).

The identification of SARS-CoV-2 RNA in respiratory specimens using reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) is the optimum specimen and the most reliable diagnostic procedure for a conclusive diagnosis (4). Antibody assays are insensitive in the early stages of acute infection, which necessitates quick diagnosis and intervention to contain the epidemic. Because they allow for widespread testing, rapid antigen tests employing salivary and nasal swabs are gaining popularity. These tests, which can be performed in various locations and have quick turnaround times, have made widespread COVID-19 testing possible. Some antigen tests, according to new research, can detect infectious cases with appropriate

sensitivity, particularly in patients with high viral loads (5).

Antigen detection using lateral flow assay (LFA) platforms can be used as point-of-care testing, with advantages like quick results, low cost, and ease of use. Because these assays' sensitivity is often lower than that of nucleic acid detection tests, to boost testing capacity, new methods were created, such as an inkjet-printed assay with a non-fouling polymer brush to increase signal-to-noise ratio and test-zone pre-enrichment processes.

In upper respiratory samples of probable acute COVID-19 patients, we compared a rapid COVID-19 antigen (Ag) test produced in Turkey with our routine SARS-CoV-2 RNA PCR test, which has a result time of approximately 25 min and six hours, respectively.

MATERIALS and METHODS

Patients and samples

Upper respiratory samples from 352 adult patients (> 18 years old) suspected of acute COVID-19 were admitted to the Ege University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Department of Emergency Unit for the first time between 09.11.2020 and 13.06.2021, with related symptoms for <8 days, were tested routinely for SARS-CoV-2 RNA and were screened with the SARS-CoV-2 antigen test. Related symptoms included fever, chills, congestion or runny nose, body aches, fatigue, headache, sore throat, nausea, vomiting, diarrhea, cough, shortness of breath, difficulty breathing, loss of smell/taste, or severe

respiratory illness. Test results were compared for their performance and result reporting time.

SARS-CoV-2 RT-PCR test

Nasopharyngeal samples were transported to the Virology Laboratory in less than an hour in viral nucleic acid tampon solution (VNat, Bioeksen, Turkey) that was used for transport and RNA release. Three SARS-CoV-2 RT-PCR test kits authorized by the Turkish Ministry of Health (Bio-Speedy® SARS-CoV-2, Bioeksen/Diagnovital SARS-CoV-2 RT-PCR, RTA/Coronex RT-qPCR, Gensutek, Turkey) were used according to the manufacturer's recommendations. Amplification procedures and analyzes were performed using Rotorgene (Qiagen, Luxemburg).

SARS-CoV-2 antigen test

Nasal swab samples were tested for COVID-19 antigen (SARS-CoV-2 antigen) (TOYO COVID-19 antigen test, TürkLab, Turkey). This assay targets the nucleocapsid protein (N) in clinical samples. Swab samples were rotated for 10 seconds in the tube that contained the reagent, and afterwards, the swab was removed out from the tube by pressing the swab along one side of the tube. Two drops were added to the sample well of the flow assay test cartridge. After 20 min with a visible control line, the test was evaluated as positive and negative for SARS-CoV-2 antigen by visually assessing the visible test lines (Figure-1).

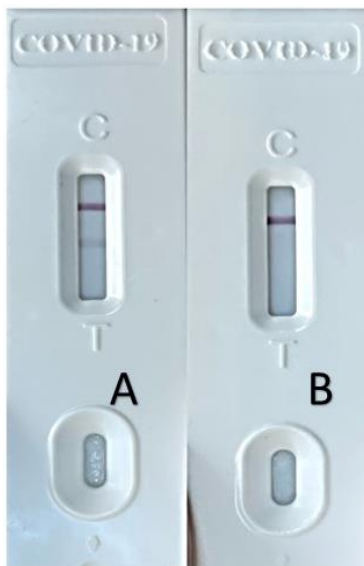


Figure-1. Visual COVID-19 antigen test (TOYO COVID_19 antigen test, TürkLab, Turkey) result.

A. Positive results with both control and test lines visible, **B.** Negative results with only a visible control line.

Ethical approval

Ethical approval for this study was obtained from the Ege University Medical Research Ethical Committee (22-6/43) and permission for this study was obtained from the Turkish Ministry of Health.

RESULTS

Of the 352 adult patients, 168 were female and 184 were male. The age range was 18–88 years, and the median age of the patients was 41.25 years. The routine test performed for SARS-CoV-2 RNA was positive in 127 (127/352, 36.1%) and negative in 225 (225/352, 63.9%) patients. COVID-19 Ag test was positive in 116 (116/352, 33%) and negative in 236 (236/352, 67%) of the same nasal swab samples. The test result time was 5–8 hours for SARS-CoV-2 RNA test and <30 min for the COVID-19 Ag test. SARS -CoV-2 RNA and COVID-19 Ag test results are shown in Table-1.

The sensitivity and the specificity of the COVID-19 Ag test in nasal specimens collected during the first week of symptoms in acute COVID-19 infection was 89.7% and 99%, respectively compared to the SARS -CoV-2 RNA test, considered as the gold standard.

There were two SARS-CoV-2 RNA negative, COVID-19 antigen test-positive cases and 13 cases were SARS-CoV-2 RNA positive but COVID-19 antigen negative (Table-1). Of these 13 discrepant results, only one was tested for variants and delta variant was detected in that sample. The mean of Ct values was 27.48 (min: 21.06 max: 31.51) and the median value was 28.27 in those 13 patients. The mean Ct value of all positive patients (127 of 352) was 22.36 (min: 15 max: 31.51) and median Ct value was 21.91.

SARS-CoV-2 RNA negative, COVID-19 antigen positive both patients had fever and fatigue and their thorax-computed tomography (CT) imaging was reported as COVID-19 pneumonia. The clinical medical records of the 13 patients with SARS-CoV-2 RNA positive and COVID-19 antigen negative revealed that eight patients had mild, two had moderate and three had severe clinical symptoms. Two of the three patients with severe clinical manifestations had underlying malignancy, and the remaining patient had no other risk factor except old age.

Table-1. SARS-CoV-2 RNA and COVID-19 Ag results of patients with suspected acute COVID-19.

	SARS-CoV-2 RNA-Positive	SARS-CoV-2 RNA-Negative	Total
COVID-19 Ag Positive	114	2	116
COVID-19 Ag Negative	13	223	236
Total	127	225	352

DISCUSSION

The World Health Organization (WHO) interim guidance, released on November 6th, 2021, recommends antigen testing in cases with a higher viral load, early during infection, in settings where the SARS-CoV-2 prevalence is 5%, and recommends the use of antigen tests with a sensitivity of 80% and specificity of 97%. (4).

During the year our study was conducted, the mean prevalence of SARS-CoV-2 RNA positivity in our hospital was around 10%, and SARS-CoV-2 RNA was positive in 36.1% of the screened patients (5). Our findings indicate that the TOYO COVID-19 antigen test (Türklab–Turkey), with a sensitivity of 89.7 percent and specificity of 99 percent, can be used reliably in acute COVID-19 infection during the first week of infection.

SARS-CoV-2 RNA tests using upper respiratory samples produce better results within 1–8 days of the onset of symptoms because the viral load is typically at its peak during this time (6, 7). However, the nucleic acid detection test's complex procedure and long turnaround time are significant barriers in a pandemic, where rapid results are critical for clinical management of infected cases and public health measures. A test comparable to nucleic acid testing with a quick turnaround time and high sensitivity/specificity would be ideal, and a rapid and simple SARS-CoV-2 antigen test supervised by qualified healthcare workers would be an excellent candidate. This would allow for isolating patients or asymptomatic individuals who are shedding many viruses, as well as early treatment interventions, to be made in a timely and reliable manner.

Previous research on viral load in upper respiratory specimens suggests that antigen tests perform well during the first week of symptoms (8-10). Compared to the gold standard SARS-CoV-2 RNA test, 36.1% of the 352 patients with symptoms suggestive of acute COVID-19 for 8 days tested positive for SARS-CoV-2 RNA and 33% tested positively for COVID-19 antigen with

very high sensitivity (89.7 percent) and specificity (99 percent). Another study from Turkey reported a sensitivity of 61.8 percent and specificity of 100 percent using a different rapid antigen test (11).

Corman et al. found that the cumulative specificity of seven different antigen tests ranged from 88.24 to 100 percent (when the test with the lowest specificity was excluded, the specificities were greater than 94.85 percent) (6). A cross-sectional study evaluating two rapid antigen tests in asymptomatic and pre-symptomatic close contacts of individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection found that sensitivities in confirmed cases were 63.9 percent and 62.9 percent, respectively, and 58.7 percent and 59.4 percent in pre-symptomatic close contacts. Sensitivities increased to 82.4 percent and 73.3 percent, respectively, in close contacts who developed symptoms later (10).

In the pediatric group, the sensitivity and specificity of antigen detection tests for SARS-CoV-2 were reported to be 85% and 91%, respectively. The lateral flow assay test used by Shaik et al. had low sensitivity and specificity in the pediatric group. One of our study's limitations was the lack of pediatric patients (12).

Current LFA procedures developed for COVID-19 antigen diagnosis are highly specific, but their variable sensitivity precludes their use as a primary detection method (13). These low-cost assays that can test multiple samples at the same time are critical for a quick response to the pandemic, proper patient management, developing clinical algorithms, and implementing isolation procedures.

Previous research has shown that the S1 domain of the spike (S) protein has very low cross-reactivity between epidemic coronaviruses and common human coronaviruses, and the S2 domain of the S protein and the nucleocapsid protein (N protein) have low-level cross-reactivity (14). The high specificity demonstrated by the COVID-19 antigen test, which targets the N

protein and was used in our study, correlates with this finding.

Corman et al. reported that the rate of false positive antigen tests is higher than that of RT-PCR, and we had two patients who were SARS-CoV-2 RNA-negative but COVID-19 antigen positive, which could be interpreted as false positive results. Due to their lower sensitivity compared to the SARS-CoV-2 RNA test, antigen tests may miss the infection in the very early and late stages of COVID-19 (6). The 13 patients who were SARS-CoV-2 RNA-positive (median Ct value of 28.27) but COVID-19 antigen test negative were likely false negatives; however, medical records of those patients did not reveal any underlying factor that would account for the false negative result. Low-viral load titers were a likely cause of the false negative result, but a viral load assay was impossible in those patients (15).

According to viral load studies, antigen tests in upper respiratory tract samples should perform best during the first 8 days of symptoms (8-10, 14). He et al. reported a significant decrease in viral load 8 days after symptom onset, when the virus could no longer be cultured and transmission would be significantly lower (7). The analytical sensitivity of point-of-care antigen tests was reported to be 2 million to 9 million copies per swab by the researchers (6).

References

1. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
2. Kurekci Y, Gumus HH, Ezirmik H. Evaluation of clinical Symptoms, laboratory Findings, radiological characteristics and treatments of adult patients with severe COVID-19 pneumonia. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2021;10:64.
3. Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(3):171–3.
4. World Health Organisation Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [updated 6 October 2021]; [cited 23 June 2022]. Available from: www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays
5. Çiçek C, Soyulu M, Özarslan MA, et al. Characteristics of Laboratory-Confirmed Positive Cases in the First Year of the COVID-19 Pandemic in a University Hospital. *FLORA* 2021;26(3):446–59.
6. Corman VM, Haage VC, Bleicker T, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests: a single-centre laboratory evaluation study. *Lancet Microbe* 2021;2(7):e311–9.
7. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26(5):672–5.

More research is needed to clinically validate these findings, confirm the observed sensitivity and specificity, and incorporate them into clinical guidelines.

The major limitations of our study were the lack of variant data for most of the patients and the small number of participants, which prevented precise projection of sensitivity and specificity rates to the overall population. Finally, because of the small number of participants, we were unable to evaluate the success of this test for rare variants and cross reactions.

CONCLUSION

SARS-CoV-2 antigen tests that meet WHO's minimum requirements can be used in symptomatic COVID-19 patients and asymptomatic individuals at high risk of COVID-19. Antigen tests should be reliable, affordable, and accessible, with results available quickly, to ensure appropriate clinical care and to inform actions to prevent the spread of SARS-CoV-2. According to this study, antigen detection with the TOYO COVID-19 antigen (TürkLab-Turkey) test is a good option for acute COVID-19 diagnosis.

Declaration of competing interest






TOYO Rapid antigen test cartridges and their solutions were donated by TurkLab (İzmir, Turkey) for use in this study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

8. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581(7809):465–9.
9. Van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, et al. Duration and key determinants of infectious virus induction in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 2021;12(1):267.
10. Kim MC, Cui C, Shin KR, et al. The duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384(7):671–3.
11. Kipritci Z, Keskin AÜ, Çıragil P, Topkaya AE. Evaluation of a Visually-Read Rapid Antigen Test Kit (SGA V-Chek) for Detection of SARS-CoV-2 virus. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(3):461–4.
12. Shaikh N, Friedlander EJ, Tate PJ, et al. The performance of a Rapid SARS-CoV-2 Antigen Detection Assay in Symptomatic Children. *Pediatrics* 2021;148(3):e2021050832.
13. Mahmoudinobar F, Britton D, Montclare JK. Protein-based lateral flow assays for COVID-19 detection. *Protein Eng Des Sel* 2021;34:gzab010.
14. Li D, Li J. Immunologic Testing for SARS-CoV-2 Infection from the Antigen Perspective. *J Clin Microbiol* 2021;59(5):e02160–20.
15. Schuit E, Veldhuijzen IK, Venekamp RP, et al. Diagnostic accuracy of rapid antigen tests in asymptomatic and presymptomatic close contacts of individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection: cross-sectional study. *BMJ* 2021;374:n1676.

Kadınların genital hijyen davranışları ve bu davranışların vajinal enfeksiyona etkisi

Women's genital hygiene behaviors and the effect of these behaviors on vaginal infection

Mehmet Arslan¹  Nilüfer Emre²  Büşra Köse Külcü² 
Aysun Özşahin²  Tamer Edirne² 

¹ Pamukkale İlçe Sağlık Müdürlüğü, Denizli, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Amaç: Gelişmekte olan ülkelerde genital enfeksiyon, kadınların çoğunun yaşamları boyunca en az bir kez karşılaştığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Genital enfeksiyonlardan korunmak için genital hijyenin sağlanması en önemli basamaklardan biridir. Genital hijyene dikkat edilmediğinde, genital enfeksiyon riski artmakta, enfeksiyonun tedavi edilmediği durumda ise biyopsikososyal sorunlar oluşabilmektedir. Bu çalışmanın amacı 18-49 yaş arası cinsel aktif kadınlarda genital hijyen davranışları ile genital enfeksiyon arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma vaka kontrol araştırması olarak planlanmıştır. Vaka grubunun evrenini vajinal enfeksiyonu olan, kontrol grubunun evrenini vajinal enfeksiyonu olmayan 18-49 yaş arası cinsel aktif kadınlar oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında, sosyodemografik kısım ve Genital Hijyen Davranışları Envanteri (GHDE)'den oluşan bir anket formu kullanılmıştır. Veriler yüz yüze anket yöntemiyle Ağustos-Kasım 2022 tarihleri arasında toplanmıştır. Bağımsız grup farklılıklarını karşılaştırılmasında Student T testi ve tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 214 katılımcı dahil edildi. Kadınların yaş ortalaması $31,73 \pm 7,50$ ve %45,8'i (n=98) vaka grubunda yer alıyordu. Vaka grubunun %37,7'si (n=37), kontrol grubunun %9,5'i (n=11) vajinal duş yaptığını; vaka grubunun %51'i (n=50), kontrol grubunun %56'sı (65) genital temizliği su ile yaptığını; vaka grubunun %72,4'ü (n=71), kontrol grubunun %75'i (n=87) genital hijyen konusunda yeterli bilgiye sahip olduğunu düşündüğünü belirtti. Vajinal duş sıklığı haftada ortalama $3,10 \pm 1,48$ ve GHDE'den aldıkları toplam puan $82,08 \pm 10,41$ idi. Vaka grubunda kontrol gruba göre vajinal duş yapma durumu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Kontrol grubunun GHDE toplam puanı $83,43 \pm 9,88$, vaka grubunun GHDE toplam puanı $80,50 \pm 10,86$ olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,040$). Genital hijyen konusunda yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünenlerin GHDE toplam puanı $83,21 \pm 9,71$, yeterli bilgiye sahip olmadığını düşünenlerin GHDE toplam puanı $78,91 \pm 11,71$ olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,008$).

Sonuç: Çalışmamızda vaka grubunun GHDE puan ortalaması daha düşük, vajinal duş yapma durumu daha yüksek saptanmıştır. Eğitim seviyesi ve genital hijyen konusunda bilgi düzeyi arttıkça GHDE puan ortalaması yükselmektedir.

Anahtar Sözcükler: Genital bölge, hijyen, enfeksiyon, kadın sağlığı.

Sorumlu yazar: Mehmet Arslan
Pamukkale İlçe Sağlık Müdürlüğü, Denizli, Türkiye
E-posta: mehmt.arslann@gmail.com
Başvuru tarihi: 28.06.2022 Kabul tarihi: 06.10.2022

ABSTRACT

Aim: In developing countries, genital infection is an important public health problem that most women face at least once in their lifetime. Genital hygiene is one of the most important steps to prevent genital infections. When genital hygiene is not taken care of, the risk of genital infection increases, and if the infection is not treated, biopsychosocial problems may occur. This study aims to examine the relationship between genital hygiene behaviors and genital infection in sexually active women aged 18-49.

Materials and Methods: This study was planned as a case-control study. The universe of the case group consisted of sexually active women between the ages of 18-49 who had a vaginal infection and the universe of the control group without vaginal infection. A questionnaire consisting of the sociodemographic part and the Genital Hygiene Behaviors Inventory (GHBI) was used to collect the data. Data were collected between August and November 2022 by face-to-face survey method. Student T-test and one-way ANOVA test were used to compare independent group differences. The differences between the categorical variables were analyzed by Chi-square analysis. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: 214 participants were included in the study. The mean age of the women was 31.73 ± 7.50 years and 45.8% ($n=98$) were in the case group. 37.7% ($n=37$) of the case group and 9.5% ($n=11$) of the control group did vaginal douching; 51% ($n=50$) of the case group and 56% (65) of the control group did genital cleansing with water; 72.4% ($n=71$) of the case group and 75% ($n=87$) of the control group stated that they thought they had sufficient knowledge about genital hygiene. The mean frequency of vaginal douching was 3.10 ± 1.48 per week, and their total score on GHBI was 82.08 ± 10.41 . Vaginal douching was found to be statistically significantly higher in the case group compared to the control group ($p < 0.001$). The GHBI total score of the control group was 83.43 ± 9.88 , and the GHBI total score of the case group was 80.50 ± 10.86 , and this difference was statistically significant ($p = 0.040$). The total GHBI score of those who thought they had sufficient knowledge about genital hygiene was 83.21 ± 9.71 , and those who did not think that they had sufficient knowledge were 78.91 ± 11.71 , and this difference was statistically significant ($p = 0.008$).

Conclusion: In our study, the mean GHBI score of the case group was lower, and vaginal douching was higher. As the level of education and knowledge about genital hygiene increase, the mean GHBI score increases.

Keywords: Genitalia, hygiene, infections, women's health.

GİRİŞ

Kadınların doğurganlık çağı olarak kabul edilen 15-49 yaş dönemi, üreme ile ilgili konuların ve üreme sağlık sorunlarının ön planda olduğu bir dönemdir (1). Genital enfeksiyon, dış ortamdan gelen bir mikroorganizmanın üreme organlarına yerleşmesi ya da üreme organlarında bulunan bir enfeksiyonun yayılması ile ortaya çıkan 15-49 yaş arası kadınların en sık karşılaştığı sağlık sorunudur (1). Dünyada yaklaşık bir milyon kadının her yıl genital enfeksiyon geçirdiği ve kadınların %75'inin vajinal enfeksiyon öyküsü olduğu bildirilmektedir (2, 3). Gelişmekte olan ülkelerde genital enfeksiyon, kadınların çoğunun yaşamları boyunca en az bir kez karşılaştığı önemli bir halk sağlığı sorunudur (4). Ülkemizde yapılan araştırmalarda genital enfeksiyonunun sık karşılaşılan bir sorun olduğu görülmektedir.

Türkiye'de bölgesel çalışmalarda hem genital enfeksiyonların (%52-92) hem de vajinal enfeksiyonlara neden olabilecek riskli hijyen davranışlarının yaygın olduğu bildirilmektedir (5). Genital enfeksiyonlar, doğurganlık çağındaki kadınlarda infertilite, gebelik sorunları ve servikal kanser gibi komplikasyonların gelişimine zemin hazırlamakta ve aile ve cinsel hayatı olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini bozmaktadır (2). Kadınlarda üretra, vaginal açıklık ve anüsün anatomik olarak yakın olması ve üretranın erkeklere göre daha kısa olması enfeksiyon riskinin erkeklere göre daha fazla olmasına neden olmaktadır (6, 7). Genital enfeksiyon gelişiminde eğitim eksikliği, düşük sosyo-ekonomik düzey, çocuk sayısının fazla olması, yetersiz perine ve menstruasyon hijyeni, tuvalete gitmeden önce ve gittikten sonra el yıkamama,

vajinal duş, uygun olmayan iç çamaşırı kullanımı, sık değiştirilmeyen vajinal tamponlar, uzun süreli steroid ve antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus, immun yetersizlikler, güvensiz cinsellik, sigara ve alkol kullanımı, sağlıksız koşullarda düşük ve küretaj yapma gibi pek çok faktör etkilidir, ancak enfeksiyonun temel nedeni hijyen yetersizlikleridir (2, 5, 8). Yapılan birçok çalışmada basit ve doğru uygulamalarla tekrarlayan enfeksiyonların önlenilebileceği belirtilmektedir (6). Genital hijyen uygulamaları; idrar, gaita ve menstruasyonla ilgili kullanılmış olan eliminasyon ürünlerinin uzaklaştırılmasıyla ilgili davranışların tamamını ifade eder (9).

Genital hijyenin sağlanması, genital enfeksiyonlardan korunmak için en önemli basamaklardan biridir (9). Çünkü genital bölge yapı itibarıyla mikroorganizmaların yerleşip çoğalması için son derece elverişli bir ortam sunmaktadır (10). Vajina florasını bozduğu için vajinal bölgeye sabun ve diğer kimyasal ürünlerin kullanımı önerilmemektedir (11). Bu konuda yapılan çalışmalar kadınların genital hijyen uygulamalarına yönelik bilgi eksikliği ve yanlış uygulamalarının olduğunu göstermektedir (10). Vajinal duş, menstrüel hijyen uygulamaları gibi davranışsal faktörlerin, vajinal florayı etkileyebilecek önemli faktörler olduğu bilinmektedir (12, 13). Özellikle genital hijyen ve kişisel hijyen yetersizliği, bu konuların toplumda ayıp, yasak kabul edilmesi gibi nedenlerle genital enfeksiyonlara toplumda sık rastlanmaktadır (11). Bu nedenle genital ve kişisel hijyen davranışları genital enfeksiyonlardan korunmak için çok önemlidir ve genital hijyen, genital enfeksiyonları ve daha ciddi sonuçlarını önlemenin en önemli yöntemidir (5, 11). Genital hijyene dikkat edilmezse, genital enfeksiyon riski artmakta ve enfeksiyon tedavi edilmezse, biyopsikososyal sorunlar oluşabilmektedir (14).

Genital hijyen davranışlarını tespit edebilmek için toplumun genelini kapsayan çalışmalar yapmak oldukça güçtür ve bölgesel farklılıklar olabileceği için toplumdaki hijyen davranışları hakkında fikir verebilecek grupların incelenmesi son derece önemlidir (9). Bu çalışmanın amacı 18-49 yaş arası cinsel aktif kadınlarda genital hijyen davranışları ile genital enfeksiyon arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma vaka kontrol araştırması olarak planlanmıştır. Vaka grubunun evrenini 2020 yılı Ağustos-Kasım ayları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran 18-49 yaş arası vajinal enfeksiyonu olup cinsel aktif olan; gebe, postpartum dönemde ve menopozda olmayan, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonu olmayan ve çalışmayı kabul eden bütün kadınlar oluşturmuştur. Hekim muayenesi sonucu vajinal enfeksiyon tanısı alanlar ve diğer kriterleri sağlayanlar vaka grubuna eklenmiştir. Kontrol grubunun evrenini, herhangi bir sebeple aynı polikliniğe başvuran vajinal enfeksiyonu olmayan bütün kadınlar oluşturmuştur. Gebe, postpartum dönemde veya menopozda olan, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonu olan, çalışmayı kabul etmeyen ve vajinal enfeksiyonu olanlar bu gruba alınmamıştır. %95 güç ve %95 güven düzeyinde, kontrol grubu vaka grubu oranı 1,5 olarak hesaplandığında araştırmaya alınması gereken kişi sayıları, vaka grubu için en az 69, kontrol grubu için en az 104 kişi olarak bulunmuştur (Dalbudak ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan vajiniti olan kadınların GHDE puan ortalaması 77,41±9,05, olmayan kadınların GHDE puan ortalaması 82,58±9,43 olarak hesaplanmıştır (9)). Çalışmaya başlamadan önce Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.07.2020 tarih ve 14 sayılı karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

Verilerin toplanmasında, iki bölümden oluşan bir anket formu kullanılmıştır. Birinci bölümünü, literatür verileri taranarak oluşturulan sosyodemografik verilerin toplandığı kısımdır. İkinci bölümü ise Genital Hijyen Davranışları Envanteri (GHDE) oluşturmaktadır. Anketler uygulanmadan önce katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Veriler yüz yüze anket yöntemiyle Ağustos-Kasım 2022 tarihleri arasında toplanmıştır.

Genital Hijyen Davranışları Envanteri

Genital Hijyen Davranışları Envanteri, Ege ve Eryılmaz (2005) tarafından 15-49 yaş arası cinsel aktif kadınların genital davranışlarını ölçmek amacıyla geliştirilmiş 4'lü likert tipinde bir ölçme

aracıdır (10). Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.86'dır. Envanter; 24 olumlu, 3 olumsuz olmak üzere toplam 27 maddeden ve tek boyuttan oluşmaktadır. Her madde için "hiçbir zaman", "bazen", "sık sık", "her zaman" şıklarından birinin seçilmesi ve işaretlenmesi istenir. Olumlu ifadeleri içeren maddelere verilen "hiçbir zaman" yanıtına "1" puan, diğerlerine ise sırasıyla "2", "3" ve "4" puan verilir. Olumsuz ifadeleri içeren maddeler için bu puanlama ters yönde yapılır. 17, 26 ve 27. maddeler ters yönde puan almaktadır. Envanterden en düşük 27, en yüksek 108 toplam puan alınır. Envanterin toplam puanı genital hijyen davranışları puanını vermektedir. Envanterden alınan puan ne kadar yüksekse genital hijyen davranışlarının o kadar istenilen düzeyde olduğu şeklinde değerlendirilir (10). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,81 olarak hesaplanmıştır.

İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 22.0 (International Business Machines, New York, ABD) paket programıyla analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov Smirnov testleri) ile incelenmiştir. "Kolmogorov Smirnov test sonuçları vaka-kontrol grubu olarak sırasıyla; yaş ortalaması için 0,075-0,053, evlilik yaşı ortalaması için 0,068-0,051, GHDE toplam puan ortalaması için 0,153-0,223 olarak bulunmuştur."Doğum sayısı, gebelik sayısı ve günlük ped sayısı için Kolmogorov Smirnov test sonuçları <0,001 olarak saptanmıştır. Toplanan verilerden sayısal olanlar ortalama, ortanca, standart sapma, değer aralığı; kategorik veriler ise oran, yüzde gibi tanımlayıcı yöntemlerle ifade edilmiştir. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Student T testi ve tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 214 katılımcı dahil edildi. Vaka grubunun yaş ortalaması $33,11 \pm 7,62$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $31,51 \pm 7,16$ idi ve vaka grubunun evlilik yaşı $21,75 \pm 4,41$ iken, kontrol grubunun evlilik yaşı $22,05 \pm 4,18$ idi. %45,8'i (n=98) vaka grubunda yer alıyordu. "Vaka-kontrol grupları arasındaki sosyodemografik verilerin karşılaştırılması Tablo-1'de verilmiştir. Sigara kullanımının ortanca değeri 2,5 yıl (min= 3 ay, maks.=22,5 yıl), doğum sayısı ortanca değeri 2 (min=0, maks.=6), gebelik sayısı ortanca değeri 2 (min=0, maks.=7) idi. Vajinal duş sıklığı haftada ortalama $3,10 \pm 1,48$, günlük ped sayısı $4,14 \pm 2,05$ idi. GHDE'den aldıkları toplam puan $82,08 \pm 10,41$ idi.

Vaka grubunda kontrol grubuna göre vajinal duş yapma durumu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo-1). Vaka ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması, vajinal duş sayısı ve adet sırasında ortalama günlük ped kullanım sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Sırasıyla; $p=0,225$, $p=0,201$, $p=0,416$).

Kontrol grubunun GHDE toplam puanı $83,43 \pm 9,88$, vaka grubunun GHDE toplam puanı $80,50 \pm 10,86$ olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-2). Genital hijyen konusunda yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünenlerin GHDE toplam puanı $83,21 \pm 9,71$, yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünmeyenlerin GHDE toplam puanı $78,91 \pm 11,71$ olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-2). Eğitim durumu üniversite/yükseköğretim olanların GHDE toplam puanı, ortaokul ve altı eğitim durumu olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo-2). Yaş, evlilik yaşı, doğum sayısı, kullanılan günlük ped sayısı ile genital hijyen davranışı envanteri toplam puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla; $p=0,875$, $p=0,103$, $p=0,119$, $p=0,084$).

Tablo-1. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Vaka grubu N (%)	Kontrol grubu N (%)	İstatiksel analiz X ²	p
Eğitim durumu				
Ortaokul ve altı	42 (52,5)	38 (47,5)	2,969	0,227
Lise	24 (38,1)	39 (61,9)		
Üniversite/yüksekokul	32 (45,1)	39 (54,9)		
Gelir düzeyi				
Geliri giderinden az	28 (44,4)	35 (55,6)	1,150	0,563
Geliri giderine eşit	57 (44,9)	70 (55,1)		
Geliri giderinden fazla	13 (56,5)	10 (43,5)		
Yaşanılan yer				
Kırsal	27 (46,6)	31 (53,4)	0,033	0,878
Kentsel	70 (45,2)	85 (54,8)		
Korunma yöntemi				
Geleneksel	43 (43,4)	56 (56,6)	0,413	0,583
Tıbbi	55 (52,2)	60 (47,8)		
İlişki sıklığı				
Haftada 1'den az	26 (45,6)	31 (54,4)	0,672	0,715
Haftada 1-2 kez	50 (43,9)	64 (56,1)		
Haftada 3'den fazla	22 (51,2)	21 (48,8)		
Genital temizlik				
Su	50 (43,5)	65 (56,5)	0,537	0,493
Temizlik ürünü	48 (48,5)	51 (51,5)		
Kronik hastalık				
Evet	23 (44,2)	29 (55,8)	0,068	0,873
Hayır	75 (46,3)	87 (53,7)		
Sürekli kullanılan ilaç				
Evet	19 (51,4)	18 (48,6)	0,556	0,474
Hayır	79 (44,6)	98 (55,4)		
Sigara kullanımı				
Evet	26 (57,8)	19 (42,2)	3,296	0,092
Hayır	72 (42,6)	97 (57,4)		
Vajinal duş				
Evet	37 (77,1)	11 (22,9)	24,405	<0,001***
Hayır	61 (36,7)	105 (63,3)		
Tampon kullanımı				
Evet	10 (50)	10 (50)	0,157	0,815
Hayır	88 (45,4)	106 (54,6)		
Hijyen bilgisi				
Evet	71 (44,9)	87 (55,1)	0,179	0,755
Hayır	27 (48,2)	29 (51,8)		

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo-2. Genital Hijyen Davranışları Envanteri puanının gruplar arası karşılaştırılması.

	Toplam puan	İstatiksel analiz
	M±SD	p
Vajinit durumu		
Vajiniti olan	80,50±10,86	0,040*
Vajiniti olmayan	83,43±9,88	
Çalışma durumu		
Çalışıyor	82,99±10,76	0,202
Çalışmıyor	81,16±10,02	
Yaşanılan yer		
Kırsal	80,43±10,29	0,157
Kentsel	82,70±10,46	
Kronik hastalık		
Evet	82,57±11,22	0,699
Hayır	81,93±10,17	
Sürekli kullanılan ilaç		
Evet	83,75±11,01	0,285
Hayır	81,74±10,28	
Sigara kullanımı		
Evet	81,55±11,51	0,700
Hayır	82,23±10,14	
Korunma yöntemi		
Geleneksel	82,37±9,80	0,711
Tıbbi	81,84±10,95	
Vajinal duş		
Evet	80,50±11,46	0,231
Hayır	82,54±10,08	
Tampon kullanımı		
Evet	85,50±8,79	0,124
Hayır	81,73±10,52	
Genital temizlik		
Su	81,82±11,06	0,692
Temizlik ürünü	82,39±9,65	
Hijyen bilgisi		
Evet	83,21±9,71	0,008**
Hayır	78,91±11,71	
Eğitim durumu		
Ortaokul ve altı (I)	80,21±10,93	0,033*
Lise (II)	81,66±10,50	
Üniversite/yüksekokul (III)	84,57±9,33 ^a	
Gelir düzeyi		
Geliri giderinden az (IV)	82,19±10,47	0,938
Geliri giderine eşit (V)	81,88±10,55	
Geliri giderinden fazla (VI)	82,69±10,10	
İlişki sıklığı		
Haftada 1'den az (VII)	81,12±11,70	0,189
Haftada 1-2 kez (VIII)	81,60±9,59	
Haftada 3'den fazla (IX)	84,65±10,56	

^aGrup III, Grup I'den anlamlı olarak yüksek* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

TARTIŞMA

Çalışmamızda 18-49 yaş arası cinsel aktif kadınlarda genital hijyen davranışları ile genital enfeksiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Kontrol grubunun vaka grubuna göre GHDE toplam puanı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Vaka grubunda kontrol grubuna göre vajinal duş yapma durumu anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda GHDE puan ortalaması $82,08 \pm 10,41$ olarak bulunmuştur. Vajiniti olmayan, genital hijyen konusunda yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünen ve eğitim durumu üniversite/yüksek okul olan gruplarda GHDE puan ortalamalarını istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Benzer ölçeğin kullanılarak yapıldığı çalışmalarda GHDE puan ortalamaları $77,41 \pm 9,05$ ile $84,95 \pm 9,20$ arasında değişmektedir (4, 5, 8, 9, 14). Bu çalışmalardan Dalbudak ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışma, vaka kontrol çalışması olup vajiniti olan kadınların GHDE puan ortalaması $77,41 \pm 9,05$, olmayan kadınların GHDE puan ortalaması $82,58 \pm 9,43$ olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (9). Çalışmamızda vaka grubunun GHDE puan ortalaması $80,50 \pm 10,86$, kontrol grubunun $83,43 \pm 9,88$ 'dir ve aradaki bu fark anlamlı bulunmuştur. Vajiniti olan grupta GHDE puanının daha düşük olması beklenen bir durumdur ve çalışmamızda bulduğumuz sonuç ile literatürdeki diğer sonuçlarda bunu desteklemektedir. Eğitim düzeyi düştükçe toplam GHDE puan ortalamasının azaldığının saptandığı, sık banyo yapmayanların ve genital bölgeyi uygun şekilde temizlemeyenlerin GHDE puan ortalamalarının daha düşük olduğu, eğitimi ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kadınların daha yüksek oranda olumlu genital hijyen davranışı sergilediklerinin saptandığı çalışmalar mevcuttur (3-5, 8). Eğitim seviyesi ve genital hijyen konusunda bilgi düzeyi arttıkça GHDE puan ortalaması yükselmektedir. Genital hijyen ile ilgili eğitimler düzenlenerek, kadınların bu konuda bilgi düzeyleri artırılabilir ve vajinit, vajinal duş vb. durumlar azaltılabilir.

Literatürde yapılan çalışmalarda vajinal duş sıklığının %21 ile %89,2 arasında çok geniş bir aralıkta saptandığı görülmektedir (4, 7, 9, 12, 14, 15-18). Bizim çalışmamızda da vajinal duş yapma durumu %22,4 olarak bulunmuştur. Bu durum bize vajinal duş yapma durumunun sadece ülkeler arasında değil, bir ülkenin farklı

bölgelerinde bile farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Bunda kadınların kültürel alışkanlıkları, genital hijyen bilgi düzeyleri, sosyoekonomik düzeyleri etkili olabilir. Ege ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada vajinal duş yapan kadınlarda vajinal enfeksiyon daha sık bulunmuştur ve bu sonuç bizim çalışmamızla benzerdir (17). Vajinal duş genital enfeksiyona yatkınlık yaratan bir durumdur ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Literatürde yapılmış olan çalışmalar göstermektedir ki, kadınların büyük çoğunluğu genital temizlik için su kullanımını tercih etmektedir ve bunu daha düşük oranda sabun kullanımı izlemektedir (6, 7, 11, 14, 18). Bizim çalışmamızda, genital temizlik için %53,7'si su kullanırken %36,9'unun sabun kullandığı saptanmıştır. Genital temizlik için sadece su kullanımı daha sağlıklıdır ve ek ürün kullanımı vajinal enfeksiyon riskini artırmaktadır. Vulval mukozaya köpük banyosu yapan kadınların bakteriyel vajinoz olasılığı iki kat ve antiseptik solüsyon kullanan kadınların bakteriyel vajinoz olasılığı üç kat daha fazla bulunmuştur (19). Crann ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada herhangi bir vajinal/genital hijyen ürünü kullandığını bildiren kadınların, herhangi bir olumsuz sağlık durumu yaşama olasılıkları yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur (15). Klebanoff ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyel vajinozis sıklığı banyo sıklığı, genital hijyen ürünleri kullanımı ve naylon iç çamaşırı türü ile pozitif olarak ilişkili saptanmıştır (20). Vajinit gelişimi açısından genital hijyen davranışı en önemli faktörlerden biridir. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için tanımlayıcı faktörlerin irdelenebileceği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda kadınların %9,3'ünün tampon kullandığı ve menstruasyon sırasında günlük ped sayısının ortalama 4 olduğu saptanmıştır. Ülkemizde hijyenik ped kullanımının %85,1 ile %98 arasında olduğunu gösteren çalışmalar vardır ve günlük ped kullanımı çoğunlukla 3-4 adet olarak görülmektedir (6, 7, 9, 11, 14). Menstruasyon sırasında hijyenik ped kullanımı ve sık aralıklarla ped değişimi en önemli konulardan biridir ve toplum bu konuda bilinçlendirilmelidir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir. Çalışmamız bir anket çalışması olup katılımcıların beyanı esas alınarak yapılmıştır. Anketlerin katılımcılara yüz yüze ve aynı kişi tarafından yapılmasıyla bu duruma bağlı oluşabilecek aksaklıklar önlenmeye çalışılmıştır. Sosyodemografik verilerin toplandığı anket kısmında kronik hastalık, sürekli kullanılan ilaç, korunma yöntemi vb. sorular sorulmuştur. Fakat bu durumların vajinal enfeksiyona ve genital hijyen davranışlara etkisini net olarak anlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalar ve daha ileri istatistiksel analizler yapmak gereklidir. Vajinit muayenesi farklı hekimler tarafından yapılabildiği için, bu durum çalışmamız için bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Kahyaoğlu Süt H. 18-49 yaş arası kadınlarda genital hijyen davranışları ile genital enfeksiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi. DÜ Sağlık Bil Enst Derg. 2016;6(1):8-13.
2. Karahan N. Genital hijyen davranışları ölçeğinin geliştirilmesi: Geçerlik güvenirlik çalışması. İstanbul Med J. 2017;18:157-62.
3. Ilgaz A, Sevinç Ö, Uzun SU. İki farklı aile sağlığı merkezine kayıtlı doğurgan çağıdaki evli kadınların genital hijyen davranışları. TAF Prev Med Bull. 2015;14(2):153-60.
4. Sinan Ö, Çamözü E, Tosun B. Genital hygiene behaviors among married women and the outcomes of counseling practices. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Derg. 2019;21(1-2):12-22.
5. Yeşilçiçek Çalık K, Erkaya R, İnce G, Korkmaz Yıldız N. Genital hygiene behaviors of women and their effect on vaginal infections. Clin Exp Heal Sci. 2020;10:210-6.
6. Topuz Ş, Duman Büyükkayacı N, Güneş A. Sağlık Bilimleri Fakültesi birinci sınıftaki kız öğrencilerin genital hijyen uygulamaları. Turkish J Clin Lab. 2015;6(3):85-90.
7. Akca D, Türk R. Kadınların genital hijyene ilişkin davranışlarının belirlenmesi. Kafkas J Med Sci. 2021;11(1):1-9.
8. Ejder Apay S, Özdemir F, Nazik E, Coşkun Potur D, Hadımlı A, Tanrıverdi D, et al. Yedi farklı ildeki kadınların genital hijyen davranışlarının belirlenmesi: Çok merkezli kesitsel bir çalışma. J Anatolia Nurs Heal Sci. 2014;17(4):245-52.
9. Dalbudak S, Bilgili N. GATA kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran kadınların genital hijyen davranışları ve bu davranışların vajinal enfeksiyona etkisi. Gulhane Med J. 2013;55:281-7.
10. Ege E, Eryılmaz G. Genital Hijyen Davranışları Envanterinin (GHDE) geliştirilmesi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Derg. 2005;8(3):67-75.
11. Bilgiç D, Yüksel P, Gülhan H, Şirin F, Uygun H. Üniversitede yurttan kalan kız öğrencilerin genital hijyen davranışları ve sağlık sonuçları. ACU Sağlık Bil Derg. 2019;10(3):478-85.
12. Demba E, Morison L, van der Loeff MS, Awasana AA, Gooding E, Bailey R, et al. Bacterial vaginosis, vaginal flora patterns and vaginal hygiene practices in patients presenting with vaginal discharge syndrome in The Gambia, West Africa. BMC Infect Dis. 2005;5:12.
13. Bahram A, Hamid B, Zohre T. Prevalence of bacterial vaginosis and impact of genital hygiene practices in non-pregnant women in Zanjan, Iran. Oman Med J. 2009;24(4):288-93.
14. Ergün S, Gök G, Karlıdağ E, Er Güneri S. Determination of women's genital hygiene behaviors. Turkish J Fam Med Prim Care. 2020;14(4):540-7.
15. Crann SE, Cunningham S, Albert A, Money DM, O'Doherty KC. Vaginal health and hygiene practices and product use in Canada: A national cross-sectional survey. BMC Women's Health. 2018;18(1):52.

SONUÇ


Çalışmamızda vaka grubunun GHDE puan ortalaması daha düşük, vajinal duş yapma durumu daha yüksek saptanmıştır. Eğitim seviyesi ve genital hijyen konusunda bilgi düzeyi arttıkça GHDE puan ortalaması yükselmektedir. Genital hijyen ile ilgili eğitimler düzenlenerek, kadınların bu konuda bilgi düzeyleri artırılabilir ve vajinit, vajinal duş vb. durumlar azaltılabilir. Genital hijyen konusunda bilgi düzeyinin artması, genital hijyen davranışlarının düzelmesine yol açacak ve bu davranışlarla ilgili doğru uygulamaların da genital enfeksiyonları azaltacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

16. Yurttaş Akar ÇB. Bir Aile Sağlığı Merkezi'ne kayıtlı 15-49 yaş kadınlar arasında vajinit prevalansı ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *J Midwifery and Health Sci.* 2020;3(2):100-14.
17. Ege E, Timur S, Zincir H, Egri M, Sunar Reeder B. Women's douching practices and related attitudes in eastern Turkey. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(3):353-9.
18. Pete PMN, Biguioh RM, Izacar AGB, Adogaye SBB, Nguemo C. Genital hygiene behaviors and practices: A cross-sectional descriptive study among antenatal care attendees. *J Public Health Africa.* 2019;10(1):746.
19. Rajamanoharan S, Low N, Jones SB, Pozniak AL. Bacterial vaginosis, ethnicity, and the use of genital cleaning agents: a case control study. *Sex Transm Dis.* 1999;26(7):404-9.
20. Klebanoff MA, Nansel TR, Brotman RM, Zhang J, Yu K-F, Schwebke JR, et al. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2010;37(2):94-9.

Tiroid ve paratiroid cerrahisinde intraoperatif nöromonitörizasyon uygulamasında iğne elektrot ve yüzey elektrotlu endotrakeal tüp kullanımının karşılaştırılması

Comparison of needle electrode and endotracheal tube surface electrode for intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery

Erman Alçı 

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yüzey elektrotlu endotrakeal tüp kullanılarak yapılan intraoperatif nöromonitörizasyon güvenli ve basit olması sebebiyle günümüzde en yaygın kullanılan teknik haline gelmiştir. Yüzey elektrotlu endotrakeal tüp ile intraoperatif nöromonitörizasyonun, yanlış pozitif sinyal kaybı gibi bazı dezavantajları vardır. Bu nedenle, tiroid kıkırdağına yerleştirilen elektrotlar, tiroaritenoid kasın ve RLS' nin fonksiyonunu değerlendirmek için alternatif bir araçtır. Bu çalışmanın amacı, tiroid ve paratiroid cerrahisinde uygulanan aralıklı intraoperatif nöromonitörizasyon esnasında tiroid kıkırdak iğne elektrotları ve standart endotrakeal tüp yüzey elektrotları beraber kullanılarak eşzamanlı olarak kaydedilen EMG sinyallerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada tek merkezde, aralıklı intraoperatif nöromonitörizasyon sisteminin kayıt tarafı olarak hem tiroid kıkırdak iğne elektrotları hem de endotrakeal tüp yüzey elektrotları birlikte kullanılıp eş zamanlı olarak EMG sinyali kaydedilen ilk 21 tiroid ve paratiroid ameliyatının verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Genel olarak, hem sağ hem de sol tarafta tiroid kıkırdak iğne elektrotlarından kaydedilen EMG genlikleri, her adımda (V1-R1-R2-V2) endotrakeal tüp yüzey elektrotlarından kaydedilenlerden belirgin olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (tüm uyarı basamaklarında $p < 0.05$)

Sonuç: Her ne kadar endotrakeal tüp yüzey elektrotları Uluslararası Sinir Monitörizasyonu Çalışma Grubu tarafından tiroid ameliyatları sırasında intraoperatif nöromonitörizasyon için önerilen kayıt tarafı yöntemi olsa da, tiroid kıkırdak iğne elektrotları, tiroid cerrahisi sırasında RLS fonksiyonunun monitörize edilmesinde yararlı, basit ve ucuz bir alternatif tekniktir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid kıkırdak iğne elektrotu, endotrakeal tüp yüzey elektrotu, tiroidektomi, rekürren laringeal sinir, intraoperative sinir monitörizasyonu.

ABSTRACT

Aim: Intraoperative neuromonitoring using an endotracheal tube surface electrode has become the most widely used technique due to its safety and simplicity. Intraoperative neuromonitoring with an endotracheal tube surface electrode has some disadvantages, such as false positive loss of signal. Therefore, electrodes on the thyroid cartilage are an alternative means to assess the thyroarytenoid muscle and recurrent laryngeal nerve function. This study aims to evaluate and compare the EMG signals recorded simultaneously using thyroid cartilage needle electrodes and standard endotracheal tube surface electrodes during intermittent intraoperative neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery.

Sorumlu yazar: Erman Alçı
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim
Dalı, Balıkesir, Türkiye
E-posta: ealci@yahoo.com
Başvuru tarihi: 26.10.2022

Kabul tarihi: 10.11.2022

Materials and Methods: In this study, the data of the first 21 thyroid and parathyroid surgeries, in which both thyroid cartilage needle electrodes and endotracheal tube surface electrodes were used together as the recording side of the intermittent intraoperative neuromonitoring system in a single center, and EMG signals were recorded simultaneously, were analyzed retrospectively.

Results: Overall, EMG amplitudes recorded from thyroid cartilage needle electrodes on both the right and left sides were significantly higher than those recorded from endotracheal tube surface electrodes at each step (V1-R1-R2-V2) ($p < 0.05$ at all stimulation steps)

Conclusion: Although the endotracheal tube surface electrodes are generally used for intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery and are the recording-side method recommended by the International Neural Monitoring Study Group, the use of thyroid cartilage needle electrodes is an inexpensive, easy, and efficient alternative.

Keywords: Thyroid cartilage electrodes, endotracheal tube surface electrodes, thyroidectomy, recurrent laryngeal nerve, intraoperative neural monitoring.

GİRİŞ

Ses ve konuşma bozuklukları, tiroid ve paratiroid ameliyatları sonrası gelişebilecek en önemli komplikasyonlardandır ve hastalar tarafından bu ameliyatlara dair endişe duyulmasına sebep olur. Reküren laringeal sinir (RLS) ses ve konuşma bozukluklarının önlenmesi için korunması gereken en önemli anatomik yapıdır. Yapılan çalışmalar ameliyat esnasında RLS'nin rutin olarak ortaya konulup göz ile görülmesinin sinir yaralanma oranlarını belirgin derecede azalttığını göstermiştir (1, 2). Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte 2009 yılında yayınlanan çok büyük hacimli vaka sayısına sahip bir sistematik derlemede, geçici ve kalıcı RLS hasarlanma oranları sırasıyla 9,8% (1,4%-38,4%) ve 2,3% (0%-18,6%) olarak gösterilmiştir (3). Şu an için sinirin explore edilip operasyon sahasındaki trasesinin takip edilmesi, halen RLS yaralanmasını önlemek için altın standart tekniktir (2).

Tiroid ve paratiroid cerrahisi sırasında RLS'nin monitörizasyonu için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlar, laringeal palpasyon, glottik gözlem veya basınç kaydı, intramusküler elektrotların vokal kord üzerine endoskopik olarak veya krikotiroid membran yoluyla yerleştirilmesi ve postkrikoid veya elektromiyografik (EMG) endotrakeal tüp (ET) bazlı yüzey elektrotlarının kullanımını içerir (4). Yüzey elektrotlu ET kullanılarak yapılan intraoperatif nöromonitörizasyon (İONM) güvenli ve basit olması sebebiyle günümüzde en yaygın kullanılan teknik haline gelmiştir (4).

Her ne kadar İONM'nin tiroid ameliyatları sonrası gelişen vokal kord paralizisini azaltmadaki üstünlüğü halen tartışmalı olsa da, RLS'nin belirlenmesi, korunması ve fonksiyonunun ön görülmesi için kullanışlı olduğu birçok çalışmada

gösterilmiştir (5, 6). Yüzey elektrotlu ET ile İONM'nin, tüpün aşağı veya yukarı doğru yer değiştirmesi; sağa veya sola doğru dönmesi; elektrotlar ile vokal kord arasında teması engelleyen kan, mukus veya tükürük birikmesi nedeniyle yanlış pozitif sinyal kaybı (SK) gibi bazı dezavantajları vardır. Yanlış pozitif SK, tiroid ameliyatları esnasında yüzey elektrotlu ET ile uygulanan İONM vakalarının 10,0%-15,0%'inde görülür ve EMG sinyallerinin yanlış yorumlanmasına sebep olabileceği için yüzey elektrotlu ET ile uygulanan İONM'de büyük bir tuzak noktası olarak kabul edilir (4, 7, 8). Ayrıca, EMG tüpünün ameliyat esnasında yeniden konumlandırılması zahmetli ve zaman alıcı olabilmektedir (8). Dionigi ve ark., tiroid ameliyatlarının %10'unda yüzeyel elektrotlar ile ses telleri arasındaki temasın zayıf olması nedeniyle ET'nin ameliyat esnasında düzeltilmesi gerektiğini göstermişlerdir (9). Yüzey elektrotlu ET ile ilgili bir başka sorun da, Uluslararası Sinir Monitörizasyonu Çalışma Grubu (USMÇG) tarafından edilen V1 sinyalinin 500 μV 'un üzerinde olması tavsiyesine uyacak doğrultuda yüksek genlik değerlerinin sıklıkla elde edilememesidir (10). Özellikle ameliyatın başında elde edilen yüksek V1 genlik değerleri ameliyatın ilerleyen aşamalarında hem SK'nın tanımlanması için hem de ameliyat esnasında İONM ile ilişkili alınacak kararların doğru verilebilmesi için oldukça önemlidir. ET yüzey elektrotlarının (ETYE) yukarıda bahsedilen dezavantajları sebebiyle farklı elektrot sistemleri aranmış ve denenmiştir.

Anatomik olarak tiroaritenoid kasları tiroid kıkırdağın iç yüzeyinin ön kısmına yapışıktır. Bu nedenle, tiroid kıkırdağına yerleştirilen elektrotlar, tiroaritenoid kasın ve RLS'nin fonksiyonunu değerlendirmek için alternatif bir araçtır. Ayrıca, tiroid kıkırdağ elektrotları kullanan kayıt sistemleri

teorik olarak ETYE kullananlardan daha stabildir çünkü tiroid kıkırdak elektrotları ile tiroaritenoid kasları arasındaki anatomik ilişki cerrahi manipülasyondan etkilenmez. Chiang ve ark., çalışmalarında bilateral kıkırdak iğne elektrotları ile İONM'nin kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Lateral tiroid kıkırdağının her iki laminasına iğne elektrot yerleştirme tekniğinin güvenli, uygulanabilir ve muhtemelen tiroidektomi sırasında İONM için alternatif bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (11). Tiroid kıkırdağa yerleştirilen iğne elektrotların uygulanabilir olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir ancak buna rağmen hala tiroid ve paratiroid cerrahisindeki İONM sisteminin kayıt tarafı olarak yaygın kullanımı yoktur (7, 12–14).

Bu çalışmada, tiroid ve paratiroid cerrahisinde uygulanan aralıklı İONM esnasında tiroid kıkırdak iğne elektrotları (TKİE) ve standart ETYE beraber kullanılarak eşzamanlı olarak kaydedilen EMG sinyalleri değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

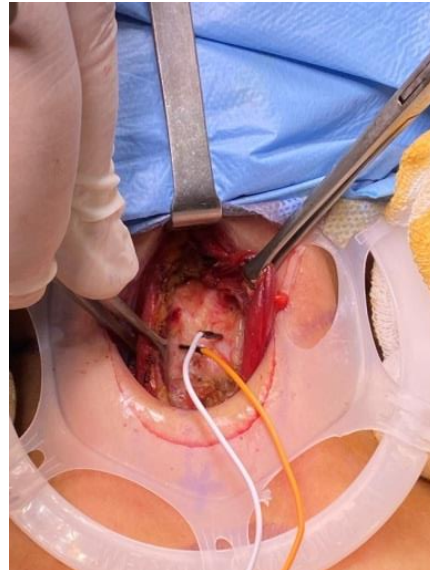
GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, TKİE ile ETYE'nin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği retrospektif bir klinik çalışmadır. Bu çalışmada tek merkezde (Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.), aralıklı İONM sisteminin kayıt tarafı olarak hem TKİE hem de ETYE birlikte kullanılıp eş zamanlı olarak EMG sinyali kaydedilen ilk 21 tiroid ve paratiroid ameliyatının verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Tüm anestezi ve cerrahi prosedürler her hastada standart şekilde uygulanmış ve tüm ameliyatlar aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir (Alçı, E). Daha önce aynı taraftan boyun cerrahisi (tiroidektomi/paratiroidektomi veya tiroidektomi/paratiroidektomi dışında boyun cerrahisi) geçirmiş olan, boyuna radyoterapi öyküsü olan, preoperatif ses telleri bakısında ses telleri paralizisi saptanan ve veri kayıtları eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyip çıkarılmıştır, ve böylece risk altındaki 35 sinir çalışmaya dahil edilmiştir.

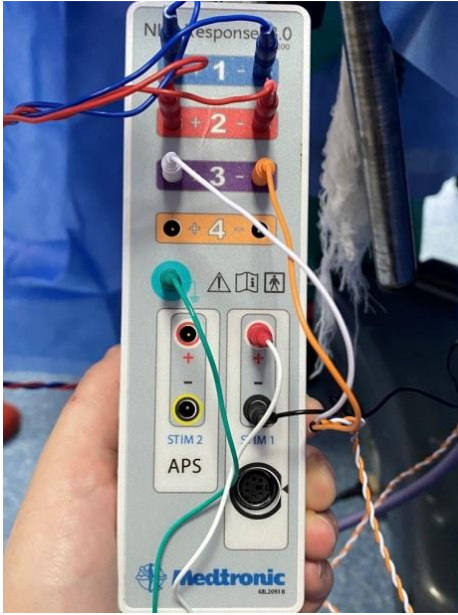
Ameliyattan önce tüm hastalara preoperatif laringeal muayene (L1) yapıldı. Tüm anestezi ve cerrahi prosedürler her hastada standart olarak uygulandı ve rutin olarak her hastaya postoperatif laringeal muayene (L2) yapıldı. Hasta özellikleri, demografik veriler, ameliyat endikasyonu, yapılan ameliyatın türü ve tarafı, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve her iki elektrottan alınan EMG verileri kaydedildi ve analiz edildi.

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2022/113) ve tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

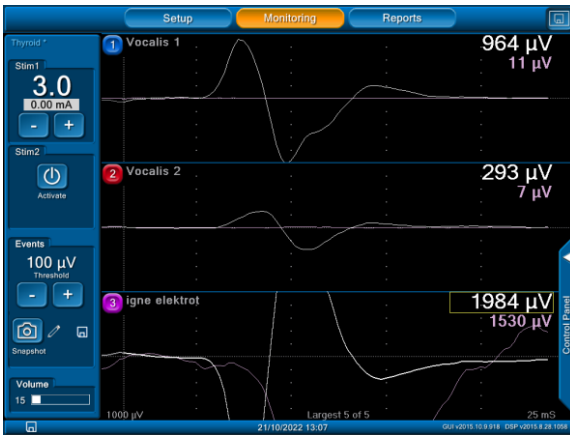
İONM uygulaması NIM-Neuro 3.0 cihazı ile (Medtronic, Jacksonville, FL) USMÇG tarafından tanımlanan standart prosedüre göre gerçekleştirilmiştir (diseksiyon öncesi vagus sinirinin uyarımı [V1], diseksiyon öncesi RLS'nin uyarımı [R1], diseksiyon sonrası RLS'nin uyarımı [R2], ve diseksiyon sonrası vagus sinirinin uyarımı [V2]) ve her EMG sinyalinin genliği kayıt edilmiştir (4, 15). Her hasta yüzey elektrotlu ET (Medtronic Xomed, Jacksonville, FL, USA) ile entübe edildi. ET boyutu, ses tellerinin her iki tarafına mümkün olduğunca sıkı oturacak şekilde seçilmiştir. Vagus sinirinin uyarımı için 3 miliamper (mA), RLS'nin uyarımı için 1 mA akım ile standart bir monopolar uyarıcı prob (Medtronic Xomed) kullanılmıştır. Ameliyat esnasında piramidal lob veya prelaringeal lenf bezleri diseke edildikten sonra tiroid kıkırdak ortaya çıkarılmıştır ve bir çift TKİE (17mm.x0.4mm., Disposable subdermal needle electrodes-twisted-, Friendship Medical, Xi'an, Shaanxi, China) lateral tiroid kıkırdak laminasının her iki yanına yerleştirilmiştir (Şekil-1). Ardından TKİE NIM-Neuro 3.0 sistemine bağlanmıştır (Şekil-2). Vagus sinirinin veya RLS'nin uyarımı esnasında ortaya çıkan ve ETYE tarafından algılanan EMG sinyalleri monitör ekranının 1. ve 2. kanalında görüntülenirken, TKİE tarafından algılananlar 3. kanalda görüntülenmiştir (Şekil-3).



Şekil-1. TKİE'nin tiroid kıkırdak laminasının her iki yanına yerleştirilmesi.



Şekil-2. TKİE'nin NIM-Neuro 3.0 sisteminin 3 numaralı kanalına bağlanması.



Şekil-3. ETYE (1 ve 2 numaralı kanal) ve TKİE (3 numaralı kanal) tarafından algılanan EMG sinyallerinin monitör ekranında birlikte görüntülenmesi.

Tüm vakalarda, iki yöntemi karşılaştırmak için hem ETYE'den hem de TKİE' den gelen EMG sinyalleri aynı anda kaydedilerek standart prosedürün (V1, R1, R2, V2) her dört adımında EMG sinyalinin genlik değerleri ve her iki tekniğin etkinliği karşılaştırılmıştır.

Veriler SPSS paket programı (SPSS Statistics for Windows, version 23.0; IBM Corp.,NY) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı görsel grafikler (histogram vb) ve uygun istatistiksel yöntemler (Shapiro Wilkis) kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan verilerde 2 grup karşılaştırılmasında

Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Tüm testler için $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada İONM sisteminin kayıt tarafı olarak hem TKİE hem de ETYE birlikte kullanılıp eş zamanlı olarak EMG sinyali kaydedilen 21 hasta ve toplam 35 risk altındaki sinir değerlendirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1' de gösterilmiştir.

Hem ETYE hem de TKİE, uyarılmış laringeal EMG sinyallerini güvenilir bir şekilde kaydetmiştir. Ancak genel olarak, her iki taraf için de TKİE ile önemli ölçüde daha yüksek EMG genlikleri elde edilmiştir. ETYE ve TKİE tarafından kaydedilen ortanca (min.-maks.) diseksiyon öncesi EMG genlikleri V1 sinyali için sırasıyla 475,5 (43 - 1117) μV 'ye karşı 1019,0 (155 - 3589) μV iken ($p < 0.001$); R1 sinyali için sırasıyla 303,0 (34 - 1142) μV 'ye karşı 1088,0 (302 - 2733) μV olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca, TKİE ile yalnızca 8 sinirde (%22,9) 500 μV 'den daha düşük başlangıç V1 sinyal genliği elde edilirken, ETYE ile 22 sinirde (%62,9) 500 μV 'den daha düşük başlangıç V1 sinyal genliği elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 35 sinirin hiç birisinde ameliyat esnasında SK yaşanmamıştır. Tüm hastaların ameliyat sonrası rutin olarak yapılan laringeal muayeneleri (L2) normal olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada ne geçici/kalıcı RLS felci, ne de ETYE'nin (kanama, kıkırdak içi hematoma oluşumu, iğne elektrotun kırılması vb.) veya TKİE'nin (ET kafının patlaması vb.) kullanımından kaynaklanan herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Hiç birinde SK yaşanmayan 35 sinirin ETYE ve TKİE tarafından kaydedilen ortalama diseksiyon sonrası EMG genlikleri R2 sinyali için sırasıyla 350 (36 - 1220) μV 'ye karşı 1348 (364 - 4728) μV iken ($p < 0.001$); V2 sinyali için sırasıyla 351 (37 - 1725) μV 'ye karşı 1102 (304 - 3340) μV olarak saptanmıştır ($p < 0.001$).

Genel olarak, hem sağ hem de sol tarafta TKİE'den kaydedilen EMG genlikleri, her adımda (V1-R1-R2-V2) ETYE'den kaydedilenlerden belirgin olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (tüm uyarı basamaklarında $p < 0.05$) (Tablo-2).

Tablo-1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Yaş (yıl), ortalama (± SS), (Min. - Maks.):	53,0 ± 10,0; (36 - 69)
Cinsiyet, n(%):	
Kadın	19 (90,5%)
Erkek	2 (9,5%)
Operasyon endikasyonu, n(%):	
Bethesda 1	1 (4,8%)
Bethesda 4	3 (14,3%)
Bethesda 5	4 (19,0%)
Bethesda 6	4 (19,0%)
Hipertiroidi	4 (19,0%)
Primer Hiperparatiroidi	5 (23,8%)
Uygulanan operasyon tipi, n(%):	
Sağ Hemitiroidektomi	1 (4,8%)
Sol Hemitiroidektomi	2 (9,5%)
Bilateral Total Tiroidektomi	14 (66,7%)
Paratiroidektomi	4 (19,0%)
Operasyon uygulanan taraf, n(%):	
Sağ	4 (19,0%)
Sol	3 (14,3%)
Bilateral	14 (66,7%)
Risk altındaki sinir sayısı	35

Tablo-2. ETYE ve TKİE tarafından kaydedilen EMG genlikleri.

Sinir(ler)	ETYE Genlik Değeri (µV)			TKİE Genlik Değeri (µV)			p-değeri	
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum		
Sağ	V1	475,5	43	1117	1019,0	155	3589	0,013
	R1	303,0	34	1142	1088,0	302	2733	0,001
	R2	350,0	36	1220	1348,0	364	4728	<0,001
	V2	351,0	37	1725	1102,0	304	3340	0,001
Sol	V1	177,0	14	928	900,0	165	2033	<0,001
	R1	474,0	87	1764	1344,0	728	4050	<0,001
	R2	403,0	109	1976	1517,0	616	3989	<0,001
	V2	296,0	12	990	1050,0	413	2035	<0,001

µV: Mikrovolt, ETYE: Endotrakeal Tüp Yüzeysel Elektrodu, TKİE: Tiroid Kıkırdak İğne Elektrodu

TARTIŞMA

RLS yaralanması, tiroid cerrahisi sonrası önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmektedir ve gerçekleştiğinde yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Son 10 yıl içerisinde tiroid cerrahisinde büyük bir değişiklik yaşanmış ve RLS'yi görsel olarak tanımlamanın standart uygulanmasına ek olarak İONM de yaygın olarak

kullanılmaya başlanmıştır (4). Bu çalışma ETYE ve TKİE ile elde edilen EMG kayıtlarını karşılaştırmıştır. Bu karşılaştırma, her iki elektrot tipiyle de uyarılmış laringeal EMG sinyallerinin güvenilir bir şekilde kaydedilebildiğini ve tüm sinirlerde benzer dalga biçimlerinin elde edildiğini göstermiştir. Çalışmaya dahil edilen sinirlerin hiçbirinde ameliyat esnasından SK

yaşanmadığından EMG genliğinde meydana gelen azalmaları güvenilir şekilde tespit edebilmeleri açısından iki elektrot karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada, TKİE'nin, ETYE'den daha yüksek EMG genliklerine sahip, kolay uygulanabilir ve güvenli bir kayıt tarafı tekniği olduğu görülmüştür. Ayrıca tüm İONM adımları, USMÇG kılavuzlarının önerilerine sıkıca uyularak gerçekleştirildiğinden TKİE'nin kayıt tarafı tekniği olarak uygulanabilirliği ortaya konmuştur.

Son çalışmalar, TKİE kullanımının İONM için alternatif bir uygulanabilir kayıt tarafı yöntemi olduğunu ortaya koymuştur (7, 13). Chiang ve ark., bu çalışmadakine benzer şekilde İONM sisteminin kayıt tarafı olarak aynı hastada hem TKİE hem de ETYE'yi birlikte kullanılıp eş zamanlı olarak EMG sinyallerini kaydetmişler ve tiroid kıkırdağının lateraline ve perikondrium altına yerleştirilen subdermal iğne elektrotlarıyla, ETYE'den daha yüksek genlik değerlerinin ve daha kararlı EMG dalgalarının elde edilebildiğini bildirmişlerdir. (7). Zhao ve ark. tarafından yürütülen deneysel bir hayvan çalışmasında da, RLS'nin monitörizasyonu için TKİE'nin uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (13). Jung ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir prospektif çalışmada, İONM sırasında EMG dalgalarını kaydetmek için uygulanan TKİE ve ETYE yöntemleri karşılaştırılmıştır. TKİE ile yapılan İONM'nin tüm adımlarında (V1-R1-R2-V2) tüm genlik değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde hem sağ hem de sol tarafta TKİE'den kaydedilen EMG genlikleri, her adımda (V1-R1-R2-V2) ETYE'den kaydedilenlerden belirgin olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (tüm uyarı basamaklarında $p < 0.05$).

500 μ V ve üzerindeki bir başlangıç genliği doğru bir İONM uygulaması ve RLS hasarının saptanması için önemlidir (16, 17). Yüksek bir başlangıç genliği, RLS'nin erken tanımlanmasını ve haritalanmasını kolaylaştırır. RLS sağlam olsa bile, traksiyon ve elektrik hasarı daha düşük genliğe veya SK'ya neden olabilir. Yüksek EMG genlikleri sayesinde RLS monitörizasyonu daha hassas şekilde uygulanabilir ve böylece cerrahlar RLS yaralanmasının önüne geçebilir (18, 19).

Yapılan çalışmalar ETYE bazlı İONM sistemlerine ilişkin genellikle %92-100' lük yüksek bir negatif prediktif değer bildirirken, %10-90 aralığında düşük ve oldukça değişken bir pozitif prediktif değer bildirmektedirler (20). Bu nedenle,

tiroidektomi sonrası sağlam bir EMG sinyali olan hastaların genellikle normal ses teli fonksiyonuna sahip olması beklenmektedir. Bunun aksine, önemli bir sinyal azalması veya kaybı, normal vokal hareketliliğinden geçici veya kalıcı ses teli felcine kadar son derece öngörülemeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bu durumun muhtemel açıklaması, ameliyat esnasında cerrahi manipülasyon sebebiyle ET'nin hareket etmesi ve buna bağlı olarak ETYE ile ses telleri arasındaki temasın bozulmasıdır (21). Bu nedenle, ETYE ve ses telleri arasındaki uygun temasın sürdürülmesi İONM sırasında yüksek ve kararlı EMG genliklerini ortaya çıkarmak için şarttır. Bu sebeple, ses telleriyle elektrot arasındaki teması en uygun hale getireceğinden, entübasyonun güvenli kabul edilen en büyük endotrakeal tüp ile gerçekleştirilmesi önerilmektedir (4). Ancak her hasta için doğru entübasyon tüpünü seçebilmek zor olabilmektedir.

SK cerrahın aşamalı cerrahi kararını gibi, ameliyat stratejini değiştirmesine sebep olabilecek önemli bir faktördür (10). Yalancı pozitif SK, uyarım sırasında laringeal seyirme ile ispatlanmış normal RLS fonksiyonunun EMG SK ile birlikte olmasıdır. İONM cihazının ekipman arızası, ET malpozisyonu ve nöromüsküler bloke edici ajanların yanlış kullanımı yalancı pozitif SK'ya neden olabilir (21). USMÇG, kılavuzlarında İONM'nin esaslarını açıklarken, kullanım kolaylığı ve invaziv olmamaları nedeniyle kayıt tarafında ETYE'nin kullanımından bahsetmiş olsa da bu tekniğin bazı dezavantajları vardır ve en önemlisi de endotrakeal tüp malpozisyonu ile ilgili yalancı pozitif SK'dır. Tükrük göllenmesi ve trakeanın cerrah tarafından manipülasyonu genlik azalmasına ya da yalancı pozitif SK'ya sebep olabilir. Bu durumun ameliyat esnasında düzeltilmesi hem kolay değildir hem de her zaman ET'nin pozisyonunu kontrol edebilecek ya da düzeltme manevrası uygulayabilecek deneyimli bir anesteziist bulunamayabilir. Uygun olmayan ET kullanımı da yine yalancı pozitif SK'nın sık görülen bir başka sebebidir.

ETYE'nin en önemli dezavantajı, ET pozisyonundaki değişikliklere bağlı ortaya çıkan yanlış pozitif SK'dır. Bazen ET'nin pozisyonunu düzeltmek oldukça zaman alıcı olabileceği gibi bazen de tamamen düzeltmek mümkün olmayabilir. Buna karşılık TKİE devamlı olarak cerrahi sahada bulunduğundan, ET hareketi veya cerrahın trakea manipülasyonu elde edilen EMG genliklerini etkilemez. Ayrıca TKİE gerekli olduğunda kolaylıkla kontrol ve manipüle edilebilir.

Bazı çalışmalarda, TKİE ile gerçekleştirilen İONM'lerde ETYE'de olduğu gibi yanlış pozitif SK görülmediği belirtilmiştir (7, 14).

TKİE'nin önemli bir özelliği de ETYE'ye kıyasla belirgin bir maliyet avantajına sahip olmasıdır. Türk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada iki elektrot tipi arasında yaklaşık 20 kat maliyet farkı olduğu gösterilmiştir (22).

Bizim bu çalışmadaki deneyimimiz, ayarlanması ve konumunun doğruluğunun teyit edilmesi zahmetli ve zaman alıcı olan ETYE'nin aksine TKİE'nin kurulmasının hızlı ve kolay bir şekilde gerçekleştirilebileceğini göstermiştir. TKİE'lerin kolaylıkla çıkması ve ameliyat sahasında sürekli doğrudan görülebilmesi konumlarının daha iyi doğrulanabilmelerini sağlar. TKİE'ler tiroid kıkırdağa sokulmayıp perikondrium altına yerleştirildiğinden bu çalışmadaki deneyimimiz güvenli olduklarını göstermiştir. Bu çalışmada TKİE uygulamasına bağlı laringeal hematoma, laserasyon, enfeksiyon, endotrakeal kaf rüptürü vb. hiçbir komplikasyon yaşanmamıştır. Prosedürün uygulanabilmesi için tiroid kıkırdağın ortaya konulmasının gerekmesi sebebiyle minimal invaziv ve endoskopik tiroidektomilerde kullanımının zor olması, tiroid kıkırdağın kalsifikasyonu sebebiyle yaşlı hastalarda perikondrium altına yerleştirilmelerinin zor olması TKİE'lerin dezavantajlarıdır. Yine tiroid kıkırdağı kaplayan dev bir guatrda TKİE kullanımı güç olabilir. Bu çalışmada böyle bir güçlük karşılaşılmamış olmakla birlikte tiroid hacmi TKİE kullanımını etkileyebilir.

Bu çalışmada TKİE tarafından kaydedilen ilk EMG sinyallerinin, ETYE tarafından kaydedilenlerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu görüldü (V1 sinyali: sırasıyla 412 µV'ye karşı 1074 µV; p < 0,001). İONM sırasındaki yüksek bir başlangıç EMG genliğinin, özellikle anatomik RLS varyasyonları olan tiroid operasyonlarında RLS'nin erken bulunmasını ve tanımlanmasını sağladığı bildirilmiştir (23, 24).

Kaynaklar

1. Lahey FH, Hoover WB. Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations: their management and avoidance. Ann Surg. 1938;108(4):545.
2. Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk. Ann Surg. 2002;235(2):261.
3. Jeannon J, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. Int J Clin Pract. 2009;63(4):624–9.

Retrospektif olması, superior laringeal sinirin external dalının verilerinin dahil edilmemiş olması, gecikme zamanı verilerinin (latency) değerlendirilmemiş olması ve kliniğimizde iki tekniğin bir arada kullanımına yeni başlanmış olması sebebiyle çalışmada incelenen hasta sayısının kısıtlı olması bu çalışmanın eksik yönleridir. Yine ameliyatın başında eğer TKİE ile 500 µV üzerinde bir V1 sinyali alınmışsa, ETYE ile alınan V1 sinyali 500 µV altında olsa bile vakit kaybetmemek için ET'ye herhangi bir kontrol ya da düzeltici manevra yapılmadan operasyona devam edilmiş olması bu çalışmanın bir diğer eksik yönüdür.

Daha güvenli ve doğru sonuçlar için, bu çalışmadakine benzer şekilde aynı hastada iki farklı kayıt yöntemini birlikte kullanan ancak daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalar tasarlanabilir. Bu çalışmada TKİE tekniğinin operasyon süresini uzatmadığı gözlenmiş olmakla birlikte bu açıdan objektif bir değerlendirme yapılmamıştır.

SONUÇ

Hem geleneksel ETYE hem de TKİE kayıt yöntemleri, İONM sırasında laringeal EMG sinyallerini kaydetmek için kullanışlı ve güvenilirdir. Ancak ETYE ile karşılaştırıldığında, TKİE İONM sırasında daha yüksek ve daha kararlı EMG sinyallerinin yanı sıra daha az yanlış EMG sinyali elde eder. Bu nedenle, her ne kadar ETYE USMÇG tarafından tiroid ameliyatları sırasında İONM için önerilen kayıt tarafı yöntemi olsa da, TKİE kayıt yöntemi, tiroid cerrahisi sırasında RLS fonksiyonunun monitörize edilmesinde yararlı, basit ve ucuz bir alternatif tekniktir. Yalancı pozitif SK'nın daha kolay yönetilebilmesi ve ameliyat sahasında doğrudan cerrah tarafından kontrol edilebilmesi gibi birçok avantajı olan bu tekniğin yakın gelecekte muhtemelen kılavuzlara dahil edileceği ve özellikle maliyet avantajı sebebiyle kullanımının daha da yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması: Yazar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

4. Randolph GW, Dralle H, Group with the IIMS, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope*. 2011;121(S1):S1–16.
5. Wong KP, Mak KL, Wong CKH, Lang BHH. Systematic review and meta-analysis on intra-operative neuro-monitoring in high-risk thyroidectomy. *Int J Surg*. 2017;38:21–30.
6. Lombardi CP, Carnassale G, Damiani G, Acampora A, Raffaelli M, De Crea C, et al. “The final countdown”: is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis. *Surgery*. 2016;160(6):1693–706.
7. Chiang F, Lu I, Chang P, Dionigi G, Randolph GW, Sun H, et al. Comparison of EMG signals recorded by surface electrodes on endotracheal tube and thyroid cartilage during monitored thyroidectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(10):503–9.
8. Van Slycke S, Van Den Heede K, Magamadov K, Brusselaers N, Vermeersch H. New placement of recording electrodes on the thyroid cartilage in intra-operative neuromonitoring during thyroid surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019;404(6):703–9.
9. Dionigi G, Bacuzzi A, Boni L, Rovera F, Dionigi R. What is the learning curve for intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery? *Int J Surg*. 2008;6:S7–12.
10. Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, Wu C, Barczynski M, Chiang F, et al. International neural monitoring study group guideline 2018 part I: staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope*. 2018;128:S1–17.
11. Chiang F-Y, Wu C-W, Chang P-Y, Wu S-H, Chen H-Y, Lin Y-C, et al. Trans-thyroid cartilage recording for neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Laryngoscope*. 2020;130(4):E280–3.
12. Li P, Liang Q-Z, Wang D-L, Han B, Yi X, Wei W. Modified arytenoid muscle electrode recording method for neuromonitoring during thyroidectomy. *Gland Surg*. 2019;8(5):469.
13. Zhao Y, Li C, Zhang D, Zhou L, Liu X, Li S, et al. Experimental study of needle recording electrodes placed on the thyroid cartilage for neuromonitoring during thyroid surgery. *J Br Surg*. 2019;106(3):245–54.
14. Jung SM, Tae K, Song CM, Lee SH, Jeong JH, Ji YB. Efficacy of transcartilaginous electrodes for intraoperative neural monitoring during thyroid surgery. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020;13(4):422–8.
15. Chiang F-Y, Lee K-W, Chen H-C, Chen H-Y, Lu I-C, Kuo W-R, et al. Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg*. 2010;34(2):223–9.
16. Phelan E, Schneider R, Lorenz K, Dralle H, Kamani D, Potenza A, et al. Continuous vagal IONM prevents recurrent laryngeal nerve paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: a prospective, multicenter study. *Laryngoscope*. 2014;124(6):1498–505.
17. Schneider R, Randolph GW, Sekulla C, Phelan E, Thanh PN, Bucher M, et al. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck*. 2013;35(11):1591–8.
18. Sitges-Serra A, Gallego-Otaegui L, Fontané J, Trillo L, Lorente-Poch L, Sancho J. Contralateral surgery in patients scheduled for total thyroidectomy with initial loss or absence of signal during neural monitoring. *J Br Surg*. 2019;106(4):404–11.
19. Sadowski SM, Soardo P, Leuchter I, Robert JH, Triponez F. Systematic use of recurrent laryngeal nerve neuromonitoring changes the operative strategy in planned bilateral thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23(3):329–33.
20. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg*. 2008;32(7):1358–66.
21. Wu C-W, Wang M-H, Chen C-C, Chen H-C, Chen H-Y, Yu J-Y, et al. Loss of signal in recurrent nerve neuromonitoring: causes and management. *Gland Surg*. 2015;4(1):19.
22. Türk Y, Kıvratma G, Özdemir M, İçöz G, Makay Ö. The use of thyroid cartilage needle electrodes in intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy: Case-control study. *Head Neck*. 2021;43(11):3287–93.
23. Chiang F-Y, Lu I-C, Chen H-C, Chen H-Y, Tsai C-J, Hsiao P-J, et al. Anatomical variations of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: how to identify and handle the variations with intraoperative neuromonitoring. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26(11):575–83.
24. Chiang F, Lu I, Chen H, Chen H, Tsai C, Lee K, et al. Intraoperative neuromonitoring for early localization and identification of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26(12):633–9.

Bir üniversite hastanesi sağlık kurulu polikliniğine dil ve konuşma sorunları ile gelen olguların sosyodemografik-klinik özellikleri ve rapor düzeylerinin incelenmesi

Investigation of sociodemographic-clinical characteristics and report levels of cases with language and speech problems in a university hospital health board polyclinic

Burcu Kardaş^{ID} Ömer Kardaş^{ID} Zeynep Uçar^{ID} Tuğçe Kapucu^{ID}

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Dil ve konuşma sorunları çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Bizim çalışmamızın amacı, çocuk ve ergen psikiyatri sağlık kurulu polikliniğine dil ve konuşma sorunları ile başvuran okul öncesi yaş grubundaki olguların sosyodemografik-klinik özelliklerini ve rapor düzeylerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya dil ve konuşma sorunları olan ve Mart 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında Sağlık kurulu polikliniğine özel gereksinim raporu almak için başvuran 171 çocuk dahil edildi. Dil ve konuşma sorunları; konuşmama, yaşlarına göre konuşma becerilerinin yetersiz olması, telaffuz-artikülasyon sorunları ve konuşmada takılma olarak kategorize edilmiştir. Bu çocukların dosya verileri (yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soy geçmişi, gelişim testi sonuçları, tanıları, rapor düzeyleri) retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 171 olgunun yaş ortalaması 45,9±14,4/ay olarak saptandı. Bu olguların 115 (% 67,3) tanesi erkek cinsiyet, 56 (%32,7) tanesi kız cinsiyetti. Sağlık kurulu polikliniğine en sık başvuru nedeni (%49,1) yaşlarına göre konuşma becerilerinde gerilik olması idi. Gelişim düzeyi için yordayıcılar önemlilik sırasına göre; okul öncesi eğitime gitme ($\beta=370$, $p<0,001$), hipoksi olmaması ($\beta=237$, $p<0,001$) ve özel eğitime gitme ($\beta=176$, $p<0,001$) şeklinde saptandı. Gelişim düzeyi, okul öncesi eğitim alan ve özel eğitime devam eden grupta daha ileride iken, hipoksi öyküsü olan grupta daha geri olarak bulundu.

Sonuç: Otizm spektrum bozukluğu, zihinsel yetersizlik gibi birçok nörogelişimsel bozukluk dil ve konuşma sorunları ile prezente olabilir. Bu çocukların erken dönemde tespiti, tedavisi ve uygun rapor gereksinimleri büyük bir önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Dil, konuşma, çocuk psikiyatri, sağlık kurulu.

Not: Bu araştırma sözel bildiri olarak 31. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde (17-20 Mayıs) sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: Language and speech problems are one of the most common reasons for applying to child and adolescent psychiatry outpatient clinics. The aim of our study is to examine the sociodemographic-clinical characteristics and report levels of the cases in the preschool age group who applied to the child and adolescent psychiatry health board outpatient clinic with speech and language problems.

Materials and Methods: This study included 171 children with language and speech problems who applied to the Health Board outpatient clinic between March 2021 and February 2022 to receive a special needs report. Language and speech problems were categorized as cannot speaking, insufficient speaking skills compared to their peers, pronunciation-articulation problems, and stuttering.

Sorumlu yazar: Burcu Kardaş
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri
Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
E-posta: burcu-atar@hotmail.com
Başvuru tarihi: 01.06.2022 Kabul tarihi: 29.11.2022

Results: The mean age of 171 patients included in the study was 45.9±14.4/month. Of these cases, 115 (67.3%) were male, while 56 (32.7%) were female. The most common reason for referral to the health board outpatient clinic (49.1%) was retardation in speaking skills compared to their peers. Predictors for development level, in order of importance; pre-school education ($\beta=370$, $p<0.001$), absence of hypoxia ($\beta=237$, $p<0.001$) and special education ($\beta=176$, $p<0.001$). The model created for this analysis was significant ($F=16.554$, $p<0.001$) and explained 24% of the variance. While the level of development was higher in the group who received pre-school education and continued special education, it was found to be lower in the group with a history of hypoxia.

Conclusion: Many neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorder and intellectual disability may present with language and speech problems. Early detection, treatment and appropriate reporting requirements of these children are of great importance.

Keywords: Language, speech, child psychiatry, health committee.

GİRİŞ

Dil gelişimi için en önemli zaman yaşamın ilk yıllarıdır. Dil gelişimi ve konuşma süreci birçok faktörden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle çocuklar gelişim sürecinde farklılıklar gösterebilir. Yetişkinler bu süreçte aktif bir rol oynar. Bakımverenin sözcük dağarcığı, uyaran sayısı ve kalitesi, sosyoekonomik düzey, aile bireylerinin sayısı, çocuk ve ailedeki kronik hastalıkların çocuktaki dil gelişimini etkilemektedir. Ayrıca zeka gerilikleri, otizm spektrum bozuklukları, hiperaktivite ve davranış sorunları gibi psikiyatrik bozuklukların dil gelişimini etkilediği bilinmektedir (1).

Konuşma bozuklukları DSM-5 (Diagnostic and Statical Manuel of mental Disorders 5th ed.) ile birlikte iletişim bozuklukları olarak adlandırılmış ve nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında incelenmeye başlanmıştır. İletişim bozuklukları içinde; dil bozukluğu, konuşma sesi bozukluğu, çocukluk çağı akıcılık bozukluğu (kekemelik), sosyal (pragmatik) dil bozukluğu ve özgül olmayan dil bozukluğu tanıları yer almaktadır (2). Gelişimsel dil bozuklukları başlığı tanısız olarak diğer nörogelişimsel bozukluklardan daha az kabul görmektedir. Bu durum muhtemelen terminolojinin ve hangi aşamada tedavi edileceğinin net olmaması ile ilgilidir. Konuşma ve dile ait sorunlar çocuk psikiyatri polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden olmasına rağmen bu alanda yapılan çalışmalar kısıtlıdır (3).

Çocuklar için özel gereksinim raporları Şubat 2019'dan itibaren yürürlüğe giren Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (ÇÖZGER) ile düzenlenmektedir (4). Bu değişiklik ile dil ve konuşma sorunları olan çocuklar tanılarına göre; dil-konuşma alanı, bilişsel alan veya çocuk ve genç psikiyatri alanı olmak üzere üç farklı alanda özel gereksinim

düzeyleri belirlenmektedir. Çocuk ve ergen psikiyatrinin bir diğer amacı, hastalıkların takip ve tedavisinin yanında, özel gereksinimi olan çocuk ve ergenlerin özel eğitim ve dil-konuşma terapilerine yönlendirilmesi ve sosyal eğitsel ve hak ve olanaklardan faydalanması için rapor düzenlenmesidir (5).

Ülkemizde ÇÖZGER'e birçok nedenle başvuru yapılmaktadır. Bu alanda yapılmış çalışmalara rastlanmakla beraber dil ve konuşma alanını değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızın amacı; dil ve konuşma sorunları ile başvuran olguların sosyodemografik-klinik verilerinin ve rapor düzeylerinin incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlık Kurulu Polikliniği'ne dil ve konuşma sorunları olup ÇÖZGER amacı ile başvuran 1302 olgunun verileri retrospektif olarak taranmıştır. Dil ve konuşma sorunları konuşmama, yaşıtlarına göre konuşma becerilerinin geride olması, telaffuz-artikülasyon sorunları ve konuşmada takılma olarak kategorize edilmiştir. Çalışmada sosyoekonomik düzey (SED) koşulları 2021 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre belirlenmiştir. Asgari ücret altı düşük, asgari ücret ve en yüksek memur maaşı arası orta, en yüksek memur maaşı üstü yüksek SED olarak belirlenmiştir. Çalışmaya 0-6 yaş aralığında olup henüz ilkokula başlamayan 179 olgunun alınması planlanmış, 8 olgunun tetkikleri tamamlanmadığı için 171 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Dosya verileri eksik olup, henüz rapor işlemleri tamamlanmayan, ilkokul eğitimine başlamış olan olgular çalışmaya alınmamıştır. Olguların gereksinim düzeyleri şu an yürürlükte olan ÇÖZGER esas alınarak belirlenmiştir. Olguların

gelişim düzeyleri Denver II Gelişimsel Tarama Testi ile belirlenmiştir. Olguların ayrıntılı anamnez bilgileri alınıp, psikiyatrik muayeneleri yapılarak DSM-5 kriterlerine dayanarak tanı konulmuştur. Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır (etik kurul onay no: GOKAEK 2022-07.09, tarih: 14.04.2022).

Denver II Gelişim Tarama Testi (DGTT): 0-6 yaş çocukların gelişimini değerlendirmek için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir gelişim tarama testidir. Eğitimi almış ve yeterlilik sınavını geçmiş kişilerce uygulanabilmektedir. Kişisel-sosyal, ince motor-uyumsal, dil, kaba motor olmak üzere dört bölümde toplanmış 134 maddeden oluşmaktadır. Tarama amacıyla 6 yaşına kadar tekrar tekrar kullanılabilir. Alınan puanlara göre, "normal", "anormal", "şüpheli" ve "test edilemez" şeklinde yorumlanmaktadır (6). Olguların DGTT sonuçları takvim yaşlarına oranlanarak "gelişim düzeyi yüzdesi" elde edilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Çalışmaya alınan olguların verileri SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) aracılığı ile hazırlanan bir veri tabanına girilmiş ve tanımlayıcı istatistikler ile değerlendirildi. Numerik değişkenlerin normallik varsayımları için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Numerik değişkenler için ortalama (ort.) ve standart sapma (SS) verildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Gelişim düzeyini öngören faktörleri değerlendirmek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi uygulandı. Modele cinsiyet, anne yaşı, baba yaşı, sosyoekonomik düzey, okul öncesi eğitimin varlığı, özel eğitimin varlığı, doğumda hipoksiye maruz kalma, doğum zamanı, fototerapi alma, entübasyon öyküsü değişkenleri alındı. Modeldeki çoklu bağıntı problemini ortadan kaldırmak amacıyla "stepwise metodu" kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 171 olgunun yaş ortalaması $45,9 \pm 14,4$ /ay olarak saptanmıştır. Bu olguların 115 (% 67,3) tanesi erkek cinsiyet, 56 (%32,7) tanesi kız cinsiyetten oluşmaktadır. Sağlık kurulu polikliniğine en sık başvuru nedeni en sık (%49,1) yaşlıtlarına göre konuşma becerilerinde gerilik olarak saptanmıştır.

Diğer başvuru nedenleri sırasıyla konuşmama (%38), telaffuz-artikülasyon sorunları (%11,1) ve konuşmada takılma (%1,8) olarak belirlenmiştir. Olguların %25,9'unun (n=44) okul öncesi eğitime devam ettiği, %44,4'ünün (n=76) özel eğitim ve/veya konuşma terapisi aldığı tespit edilmiştir (Tablo-1).

Olguların prenatal (gebelik takibi, gebelikte sigara kullanımı, gebelikte alkol kullanımı), perinatal (doğum şekli, doğum zamanı, doğumda hipoksi, mekonyum aspirasyonu, doğumda kardiyopulmoner resusitasyon) ve postnatal (sarılık, fototerapi, entübasyon, yoğun bakım desteği) özellikleri kategorize edilmiştir (Tablo-2). Olgulara eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında; %46,4'nde (n=78) herhangi bir hastalık görülmezken, %53,6'sında (n=93) en az bir fiziksel hastalık (genetik, metabolik, nörolojik vs.) bulunuyordu. Olguların tamamına bakıldığında; %13,4'nde (n=23) epilepsi tanısı, %1,8'nde (n=3) febril konvülsiyon öyküsü, % 2,3'nde (n=4) yarık dudak-damak deformitesi ve %1,2'sinde (n=2) işitme kaybı mevcuttu.

ÇÖZGER amacıyla başvuran olguların tamamına DGTT II uygulanmıştır. Test sonuçları Tablo-3'te özetlenmiştir. Olguların %95'i anormal olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların tanıları sırasıyla bilişsel gelişimde gerilik, OSB, dil bozukluğu, konuşma sesi bozukluğu, çocukluk çağı konuşmada akıcılık bozukluğu, ve sosyal (pragmatik) dil bozukluğu olarak saptanmıştır. Tanıların sayısal değerleri ve yüzdeleri Tablo-4'te verilmiştir.

Olguların sadece %4,1'i (n=7) özel gereksinimi olmadığı için sağlık kurulu raporu düzenlemedi. Kalan 164 olguya ÇÖZGER düzenlenmiştir (Tablo-5).

Gelişim düzeyinin çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi Tablo-6'da gösterilmiştir. Modele cinsiyet, anne yaşı, baba yaşı, sosyoekonomik düzey, okul öncesi eğitimin varlığı, özel eğitimin varlığı, doğumda hipoksiye maruz kalma, doğum zamanı, fototerapi alma, entübasyon öyküsü şeklinde değişkenler alınmıştır.

Gelişim düzeyi için yordayıcılar önemlilik sırasına göre; okul öncesi eğitime gitme ($\beta=370$, $p < 0,001$), hipoksi olmaması ($\beta=237$, $p < 0,001$) ve özel eğitime gitme ($\beta=176$, $p < 0,001$) olarak saptanmıştır. Bu analiz için oluşturulan modelin anlamlı olduğu ($F=16,554$, $p < 0,001$) ve varyansın %24'ünü açıkladığı sonucuna ulaşılmıştır (Tablo-6).

Tablo-1. Polikliniğe başvuran olguların sosyodemografik verileri.

		n	%	Ort.-SS	Min-maks
Yaş (ay)		171		45,9±14,4	4-72
Cinsiyet	Kız	56	32,7		
	Erkek	115	67,3		
Başvuru nedeni	Konuşmama	65	38		
	Yaşıtlarına göre konuşma becerilerinde gerilik	84	49,1		
	Telaffuz-artikülasyon	19	11,1		
	Konuşmada takılma	3	1,8		
Anne yaş (yıl)		171		32,4±5,9	19-47
Baba yaş (yıl)		171		36,6±6,5	18-55
Anne eğitim düzeyi	Okuryazar olmayan	4	2,5		
	Okuryazar	3	1,8		
	İlkokul mezunu	50	30,7		
	Ortaokul mezunu	39	23,9		
	Lise mezunu	41	25,2		
	Üniversite mezunu	26	16,0		
Baba eğitim düzeyi	Okuryazar olmayan	1	0,6		
	Okuryazar	3	1,9		
	İlkokul mezunu	33	20,5		
	Ortaokul mezunu	29	18		
	Lise mezunu	53	32,9		
	Üniversite mezunu	42	26,1		
SED	Düşük SED	13	7,6		
	Orta SED	65	38		
	Yüksek SED	18	10,5		
	Bilinmiyor	75	43,9		
Akrabalık öyküsü	Var	35	20,3		
	Yok	123	71,6		
	Bilinmiyor	14	8,1		
Aile tipi	Çekirdek	105	61,4		
	Geniş	43	25,1		
	Anne ve baba ayrı	12	7,0		
	Bilinmiyor	11	6,4		
Bakımveren	Anne	154	90,1		
	Akraba	10	5,8		
	Bakıcı	1	0,6		
	Bilinmiyor	6	3,5		
Okul öncesi eğitim	Var	44	25,9		
	Yok	126	74,1		
Özel eğitim	Var	76	44,4		
	Yok	95	55,6		

(Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum değer, maks: Maksimum değer, SED: Sosyoekonomik düzey)

Tablo-2. Dil gelişim ve konuşma sorunları ile ilgili prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörleri.

		n	%
Gebelik takibi	Var	162	94,7
	Yok	9	5,3
Gebelikte sigara kullanımı	Var	9	5,3
	Yok	162	94,7
Gebelikte alkol kullanımı	Var	1	0,6
	Yok	170	99,4
Doğum şekli	NSVD	46	26,9
	C/S	115	67,3
	Bilinmiyor	10	5,8
Doğum zamanı	Prematür	36	21,1
	Term	126	73,7
	Bilinmiyor	9	5,3
Doğumda hipoksi	Var	54	31,6
	Yok	117	68,4
Mekonyum aspirasyonu	Var	4	2,3
	Yok	167	97,7
Doğumda KPR öyküsü	Var	8	4,7
	Yok	163	95,3
Sarılık öyküsü	Var	45	26,3
	Yok	126	73,7
Fototerapi	Var	35	20,5
	Yok	136	79,5
Entübasyon	Var	41	24
	Yok	116	67,8
	Bilinmiyor	14	8,2
Yoğunbakım desteği	Var	79	46,2
	Yok	78	45,6
	Bilinmiyor	14	8,2

(NSVD: Normal spontan vajinal doğum, C/S: Sezaryen ile doğum, KPR: Kardiyopulmoner resusitasyon)

Tablo-3. Olguların gelişim tarama testlerinin sonuçları.

		n	%	Ort.-SS	Min-maks
DGTT II sonuç	Normal	6	3,5		
	Şüpheli	1	1,5		
	Anormal	164	95		
DGTT II ort. (ay)		171		25,3±15,07	4-68,5
Gelişimsel yüzde		171		54±23,7	2,17-117

(Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum değer, maks: Maksimum değer, gelişimsel yüzde: DGTT II ort. X 100/takvim yaşı)

Tablo-4. Olguların sağlık kurulu polikliniğinde yapılan değerlendirmeler sonucu aldıkları tanılar.

		n	%
Bilişsel gelişimde gerilik (ZY)	Hafif	49	28,7
	Orta	25	14,5
	Ağır	28	16,3
Otizm spektrum bozukluğu	Var	41	24
	Yok	130	76
Dil bozukluğu	Var	26	15,2
	Yok	145	84,2
Konuşma sesi bozukluğu	Var	22	12,9
	Yok	149	87,1
Çocukluk çağı konuşmada akıcılık bozukluğu	Var	3	1,8
	Yok	168	98,2
Sosyal (pragmatik) dil bozukluğu	Var	1	0,6
	Yok	171	99,4

(ZY:Zeka geriliđi)

Tablo-5. Olguların özel gereksinim düzeyleri.

		N	%
Rapor düzeyi	ÖGY	7	4,1
	ÖGV	30	17,5
	Hafif ÖGV	2	1,2
	Orta ÖGV	40	23,4
	Çok ileri ÖGV	21	12,3
	ÖKGV	71	41,5

(ÖGY: Özel gereksinimi yoktur, ÖGV: Özel gereksinimi vardır, Hafif ÖGV: Hafif düzeyde özel gereksinimi vardır, Orta ÖGV: Orta düzeyde özel gereksinimi vardır, çok ileri ÖGV: Çok ileri düzeyde özel gereksinimi vardır, ÖKGV: Özel koşul gereksinimi vardır.)

Tablo-6. Gelişim düzeyinin çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	β (%95 B)	t	P
Okul öncesi eğitim durumu	,370 (12,460;27,742)	5,197	,000
Özel eğitim durumu	-,176 (-18,458;-4,635)	-2,468	,015
Doğumda hipoksi	-,237 (-6,438;0,713)	-3,301	,001
Model analizi			F=16,525, p<0,001, R ² =0,24

Çoklu doğrusal regresyon analizi, Condition Index: 2,72, Durbin Watson: 2

TARTIŞMA

Çalışmamızda Mart 2021 ve Şubat 2022 tarihleri arasında polikliniğimizde değerlendirdiğimiz olguların sosyodemografik-klinik özellikleri ve rapor düzeyleri incelenmiştir. Olguların yaklaşık 2/3'ünün erkek cinsiyet ve yaş ortalamasının 45,9 olduğu belirlenmiştir. En sık başvuru nedeni yaşlıtlarına göre konuşma becerilerinde gerilik

olarak saptanmıştır. Olguların ebeveynlerinin çoğunda düşük–orta SED ve düşük eğitim düzeyinin olduğu görülmüştür. Tanısal olarak incelendiğinde en sık konulan tanı bilişsel gelişimde gerilik olarak belirlenmiştir. Rapor düzeyleri açısından bakıldığında en çok belirtilen gereksinim düzeyi ÖKGV (özel koşul gereksinimi vardır) olarak saptanmıştır. Prenatal hipoksi, okul

öncesi eğitim ve özel eğitim varlığı olguların gelişim düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Sağlık kuruluna başvuran okul öncesi yaş olarak tariflenen 0-6 yaş aralığındaki çocuklar değerlendirildiğinde, dil ve konuşma sorunları ile başvuran olguların büyük çoğunluğunun (%67,3) erkek cinsiyet olduğu saptanmıştır. Nörogelişimsel bozuklukların sayıca kızlara oranla erkekleri daha fazla etkilediği bilinmektedir. Otizmde erkek/kız oranı 4,5/1 iken, mental gerilikte 1,6/1, dil bozukluklarında ise 1,3/1 bulunmuştur (7, 8, 9). Bizim çalışmamızda da erkek/kız oranı yaklaşık 2/1 olarak saptanmıştır. Ayrıca konuşma sesi bozuklukları ve konuşmada akıcılık bozukluğunda da erkeklerde görülme oranı kızlara nazaran fazla olduğu bilinmektedir (10).

İletişim alanında sorun yaşayan okul öncesi grupta doktora en sık başvuru nedeni konuşma becerilerindeki gecikmedir. Akranlarına göre konuşma becerilerinde gerilik/gecikme durumu en sık rastlanan nörogelişimsel bozukluklardandır (11). Bizim çalışmamızda da polikliniğe en sık başvuru nedeni konuşma becerilerinde gerilik (%49,1) olarak saptanmıştır. Başvuru nedenleri daha sonra sırasıyla konuşmama, telaffuz-artikülasyon ve konuşmada takılma sorunları olarak belirlenmiştir. Otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizlik tanısı saptanan olguların da polikliniğe en sık başvuru nedeni konuşma gecikmesi olarak bildirilmiştir (10).

Otizm spektrum bozukluğu etiyolojisinde ileri ebeveyn yaşı, zihinsel yetersizlikte ise ileri anne yaşı suçlanmaktadır (10). Literatürde iletişim bozukluklarında ise ebeveyn yaşı ile direkt ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak ileri anne yaşı ile ilişkili olarak gebeliğe bağlı komplikasyonların arttığı dolaylı olarak bunların iletişim bozukluklarına yol açabileceği düşünülmektedir. Bizim istatistik modellememizde de anne ve baba yaşı ile gelişim düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,005$). Anne yaşı ortalaması 32,4 (min:19-maks:47) iken baba yaşı ortalaması 36,6 (min18-maks:55) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın örnekleminin tanısız olarak heterojen bir grup olması dolayısıyla ebeveyn yaşı ile gelişim düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilemediği düşünülmektedir.

Çocuğun dil gelişim sürecinde etrafında konuşulan dilin kalitesi bilişsel gelişimini etkilemektedir. Bakım verenin kullandığı kelime sayısı, uyarının kalitesi, ailedeki kişi sayısı, gelir düzeyi ve ebeveynlerin eğitim düzeylerinin bilişsel gelişimi etkilediği bilinmektedir. Bizim

çalışmamıza alınan olguların annelerinin çoğu (%58,9) ortaöğretim seviyesinin altında olduğu görülmüştür. Sosyoekonomik düzey açısından incelendiğinde; bir kısmı bilinmemekle birlikte düşük/orta sosyoekonomik düzey (%45,6), oranı diğer gruba oranla daha fazla bulunmuştur. Olguların çoğu çekirdek aile yaşadıkları tespit edilmiştir (%61,4). Düşük sosyoekonomik düzey, ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi dil bozukluğu ile özellikle ilişkili bulunmuştur (12). 0-6 yaş aralığının alındığı Çin'de yapılan bir çalışmada; zihinsel gerilik, düşük anne eğitim düzeyi ve düşük gelir ile ilişkili olduğu görülmüştür (13). Ancak otizm ve sosyoekonomik düzey arasında net bir ilişki saptanamamıştır (14). Aynı şekilde anne eğitim düzeyi, ebeveyn eğitim düzeyi ile otizm ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Amerika'da yapılan bir prevalans çalışmasında düşük eğitim düzeyi olan annelerin nörogelişimsel bozukluk tanılı bir çocuğu olma riski daha fazla bulunmuştur (15). On dört çalışmanın incelendiği bir gözden geçirme yazısında çocukla yaşayan yetişkin sayısının dil gelişimi ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (1). Bizim çalışmamızda da olguların çoğunun çekirdek aile yapısında olduğu ve anne-baba dışında evde yaşayan yetişkin olmadığı görülmüştür.

Olguların eğitsel durumları incelendiğinde; okul öncesi eğitimin varlığı ile gelişimsel düzey arasında pozitif bir korelasyon varken, özel eğitimin varlığı ile çocukların gelişim düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Okul öncesi eğitimin bilişsel gelişimi desteklediği uzun yıllardır bilinmektedir. Okul öncesi eğitimin etkilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde eğitsel desteğin hem bilişsel gelişime hem de sosyal gelişime katkı sağladığı belirtilmiştir (16). Özel eğitim varlığının gelişim düzeyi ile negatif ilişkisinin olması, erken dönem özel eğitime yönlendirilen çocukların daha belirgin gelişimsel gerilik göstermesine bağlanmıştır. Literatürde bu veri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Dil becerileri ve zeka gelişimi genetik ve çevresel birçok faktörün etkisi ile şekillenir. Kalıtsal geçişin OSB, zihinsel yetersizlik ve iletişim bozuklukları etiyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Ancak çevresel faktörlerin de rolü nörogelişimsel bozukluklar için yadsınamaz. Özellikle prenatal ve perinatal faktörler nörogelişimsel bozukluklar için önemlidir (10). Bizim çalışmamızda prenatal ve perinatal faktörler incelendiğinde; doğumda hipoksi öyküsünün bulunması ile çocuğun bilişsel gelişimi ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Perinatal

hipoksinin nörogelişimsel bozukluklar için risk faktörü uzun yıllardır bilinmektedir. Perinatal hipoksiye maruz kalan prematür olgular ve hipoksisi olmayan prematür olgular okul öncesi dönemde bilişsel ve dil gelişimi açısından karşılaştıran bir çalışmada hipoksiye maruz kalan grubun gelişiminde bir sapma olduğu tespit edilmiştir (17). Başka bir çalışmada saturasyonu %80'inin altında tespit edilen bebeklerde 18 aylıkken yapılan değerlendirmede bilişsel ve dil gelişimi açısından sağlıklı kontrollerde göre 3 kat daha riskli bulunmuştur (18). Hipoksi, gelişimini tamamlayan veya prematür doğan bebekler için dil ve bilişsel gelişim açısından risk oluşturmaktadır.

Tanısal anlamda çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında en çok konulan tanı bilişsel gelişimde gerilik (zihinsel yetersizlik) (%59,5) daha sonra sırasıyla otizm spektrum bozukluğu (%24) ve dil bozukluğu (%15,2) olmuştur. Prevalans çalışmalarına bakıldığında dil bozukluğu daha yaygın olmakla birlikte (%3-8) otizm ve zihinsel yetersizliğe göre daha geç tanı aldığı belirtilmektedir (10). OSB ve zihinsel yetersizlik, dil ve konuşma alanları dışında başka yaşamsal alanları da etkilediği için daha erken başvurulara neden olabilmektedir. Dil bozukluğu çok erken yaşlarda var olsa bile ağır düzeyde iletişimsel aksamalara neden olmuyorsa fark edilmeyebilir. ÇÖZGER'i değerlendiren bir çalışmada raporlarda en çok belirtilen tanı zihinsel yetersizlik ve bilişsel gelişimde gerilik (%52,7) için kullanılan gecikmiş dönüm noktasıdır (5). Bir yıllık ÇÖZGER sonuçlarının incelendiği bir çalışmada en sık konulan tanı %44,7 ile gecikmiş dönüm noktası olmuştur (19). Bu anlamda çalışmamızın sonuçları alan yazın ile uyumlu bulunmuştur. Bilişsel gerilik düzeyleri açısından bakıldığında bizim çalışmamızda en çok hafif düzeyde gerilik tespit edilmiştir. Sağlık kurulu başvurularının değerlendirildiği başka bir çalışmada sırasıyla hafif, orta ve ağır düzeyde mental gerilik tespit edilmiştir (20). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak ağır düzeyde bilişsel gerilik oranı orta düzeyde bilişsel gerilik oranından fazla idi. Bu farklılık bizim çalışmamızda okul öncesi yaş grubunun ve sadece dil konuşma sorunları olan çocukların alınması nedeni ile olmuş olabilir. Diğer tanıları açısından bakıldığında sırasıyla konuşma sesi bozukluğu (%12,9), konuşmada akıcılık bozukluğu (%1,8) ve sosyal iletişim bozukluğu (%0,6) tanıları saptanmıştır. Yukarıda bahsedilen bir yıllık sonuçların değerlendirildiği çalışmada

bizim çalışmamıza benzer olarak dil bozukluğundan sonra en sık konuşma sesi bozukluğu (%16,3), konuşmada akıcılık bozukluğu (%4) saptanmıştır. Sosyal iletişim bozukluğu yeni bir tanı olduğu için çalışmalarda rastlanmamıştır.

Ülkemizde ÇÖZGER raporlarını değerlendiren bir çalışmada en çok verilen özel gereksinim düzeyi ÖKGV (%41,4), ÖGV (%19,8) ve hafif ÖGV (%19,8) olarak saptanmıştır (5). Başka bir çalışmada ise en çok ÖGV (%45,5) ve ÖKGV (%27,7) şeklinde raporlandırma yapılmıştır (18). Bizim çalışmamızda saptanan gereksinim düzeyleri ÖKGV (%41,5) ve orta düzeyde ÖGV (%23,4) olarak belirlenmiştir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalar 0-18 yaş aralığını ve tüm başvuru nedenlerini kapsamaktadır. Literatürde dil ve konuşma sorunlarına ve okul öncesi çocuklara yönelik özel gereksinim düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamız geriye yönelik verileri araştıran bir çalışma olduğu için bazı verilere (APGAR skoru, entübasyon süresi, oksijen saturasyonu vb.) ulaşamamıştır. Bu veriler hipoksi düzeyi açısından önem taşımaktadır. Çalışma tek merkezin bir yıllık verilerinin taranmasıyla oluşturulmuştur. Bu nedenle topluma genellemek uygun olmayacaktır. Tüm bu sınırlılıklara rağmen okul öncesi yaş grubundaki dil ve konuşma sorunlarını ÇÖZGER özelinde inceleyen bir çalışma olması dolayısıyla çocuk ve ergen psikiyatri pratiğinde yaklaşımlar açısından fayda sağlayacağı, yapılacak çalışmalar için bir basamak oluşturacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak; dil ve konuşma sorunları en sık başvuru şikâyetlerinden olmasına rağmen çocuk ve ergen psikiyatri uzmanlarınca yeterince ele alınmamış, özellikle terminoloji alanında tam bir uzlaşmaya varılamamıştır. Ayrıca bu çocukların tedavi ve izlem kısmı ile ilgili net bir algoritma da belirlenememiştir. Çalışmamızda bu sorunları olan çocuklarla ilgili risk faktörleri ve rapor düzeyleri incelenmiştir. Literatürde okul öncesi yaş grubunda dil ve konuşma sorunlarına yönelik ÇÖZGER özelinde yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan ülkemizde bu alanda yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Carvalho Ade J, Lemos SM, Goulart LM. Language development and its relation to social behavior and family and school environments: a systematic review. *Codas*. 2016;28(4):470-9.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: APA; 2013.
3. Bishop DVM. Why is it so hard to reach agreement on terminology? The case of developmental language disorder (DLD). *Int J Lang Commun Disord*. 2017;52(6):671-80.
4. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (ÇÖZGER). Resmi Gazete Tarihi: 20.02.2019, Resmi Gazete Sayısı: 30692 mükerrer. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm>.
5. Kayhan M, Öztürk Y. "Bir Üniversite Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporuna Başvuran Olguların Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri." *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;42(2): 240-8.
6. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu, B. Denver II Gelişimsel Tarama Testi "Türkiye Standardizasyonu". Ankara: Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği. 2011.
7. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(2):9.
8. Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):117-34.
9. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, et al. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res*. 1997;40(6):1245-60.
10. Mukaddes NM, Ercan ES. (2018) Nörogelişimsel Bozukluklar, 1. Baskı Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul.
11. Law J, Garrett Z, Nye C. Speech and language therapy interventions for children with primary speech and language delay or disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD004110.
12. King TM, Rosenberg LA, Fuddy L, et al. Prevalence and early identification of language delays among at-risk three year olds. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26(4):293-303.
13. Zheng X, Chen R, Li N, et al. Socioeconomic status and children with intellectual disability in China. *J Intellect Disabil Res*. 2012;56(2):212-20.
14. Becker KG. Autism and Socioeconomic Status-An Immune Link? *Am J Public Health*. 2018;108(3):16.
15. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Prevalence and Trends of Developmental Disabilities among Children in the United States: 2009-2017. *Pediatrics*. 2019; 144(4):201-90.
16. Camilli G, Vargas S, Ryan S, et al. Meta-analysis of the effects of early education interventions on cognitive and social development. *Teachers college record*. 2010; 112(3):579-620.
17. Hopkins-Golightly T, Raz S, Sander CJ. Influence of slight to moderate risk for birth hypoxia on acquisition of cognitive and language function in the preterm infant: A cross-sectional comparison with preterm-birth controls. *Neuropsychology*. 2003;17(1): 3-13.
18. Poets CF. Intermittent hypoxia and long-term neurological outcome: How are they related? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(2):101-072.
19. Güller B, Yaylacı F. Çocuklar için özel gereksinim raporuna geçiş sonrası bir yıllık sağlık kurulu verilerinin değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2021;24(2):207-16.
20. Öztürk Y, Demir N, Topal Z, et al. Bir üniversite hastanesine engelli çocuk sağlık kurulu için başvuran olguların klinik ve sosyodemografik özellikleri: Bir ön çalışma. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2018;25:101-10.

Pralatrexate in patients with relapsed and refractory T-cell lymphomas: real world data

Relaps ve refrakter T-hücreli lenfoma hastalarında pralatrexate kullanımı: gerçek yaşam verileri

Eren Arslan Davulcu¹ ID, Fatma Keklik Karadağ² ID, Ayşenur Arslan³ ID, Zühal Demirci⁴ ID,
Derya Demir⁵ ID, Nur Soyer⁴ ID, Fahri Şahin⁴ ID, Güray Saydam⁴ ID

¹ University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Hematology Clinic, İstanbul, Türkiye

² University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Hematology Clinic, İzmir, Türkiye

³ Osmaniye Public Hospital, Osmaniye, Türkiye

⁴ Ege University Faculty of Medicine, Hematology Department, İzmir, Türkiye

⁵ Ege University Faculty of Medicine, Pathology Department, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: T-cell lymphomas are a subtype of Non-Hodgkin lymphoma with a poor prognosis and treatment options are limited. Pralatrexate, an antimetabolite drug, has been approved for the treatment of relapsed and refractory T-cell lymphoma.

Materials and Methods: Our study retrospectively evaluated relapsed and refractory T-cell lymphoma patients who received pralatrexate in terms of efficacy and safety of the drug.

Results: A total of 13 patients were recruited. The median age at diagnosis was 63 years. The most common histologic types were *mycosis fungoides* with large cell transformation (31%) and angioimmunoblastic T-cell lymphoma (31%). The median number of prior systemic therapies before pralatrexate was 2 (range 1-6). The most common side effect was mucositis (54%). The overall response rate was 38% (15% complete remission and 23% partial remission). The median OS was 32±6.5 months and PFS was 6.78±1.6 months.

Conclusion: Our study provided real-world data on the efficacy and safety of pralatrexate and supports current literature. This drug has acceptable toxicity and significant effectiveness on peripheral T-cell lymphomas.

Keywords: T-cell lymphoma, lymphoma, pralatrexate.

ÖZ

Amaç: T-hücreli lenfomalar, non-Hodgkin lenfomaların kötü prognozlu bir alt tipidir ve tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bir antimetabolit ilaç olan pralatrexate, relaps ve refrakter T-hücreli lenfoma tedavisinde onaylanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda pralatreksat alan relaps ve refrakter T-hücreli lenfoma hastaları ilacın etkinlik ve güvenliliği açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 13 hasta alındı. Tanı anındaki ortalama yaş 63 olarak bulundu. En yaygın histolojik tipler, büyük hücre transformasyonu gösteren mikozis fungoides (%31) ve anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfomaydı (%31). Pralatreksattan önceki medyan sistemik tedavi sayısı 2'ydi (1-6 aralığında). En sık görülen yan etki mukozitti (%54). Genel yanıt oranı %38'di (%15 tam remisyon ve %23 kısmi remisyon). Ortalama OS 32±6,5 ay ve PFS 6,78±1,6 aydı.

Corresponding author: Eren Arslan Davulcu
University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Training and Research Hospital, Hematology Clinic, İstanbul,
Türkiye
E-mail: erenarslan85@yahoo.com
Application date: 25.12.2022 Accepted: 21.01.2023

Sonuç: Çalışmamız, pralatreksatın etkinliği ve güvenliği hakkında gerçek dünya verileri sağlamıştır ve sonuçlar mevcut literatürü desteklemektedir. Toksisitesi kabul edilebilir düzeydedir ve periferik T-hücreli lenfomalar üzerinde önemli etkinliği vardır.

Anahtar Sözcükler: T-hücreli lenfoma, lenfoma, paralatrexate.

INTRODUCTION

T-cell lymphomas (TCL) are mature T and natural killer (NK) cell neoplasms which is a group of non-Hodgkin lymphomas (NHL) (1). Among peripheral TCL (PTCL) the most common subtypes are angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITCL), systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL), and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). Cutaneous TCL (CTCL) consists of a heterogeneous group of diseases, some of which are indolent, while there are aggressive types that require systemic chemotherapy. The most common subtypes are mycosis fungoides (MF) and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL) (1, 2). Despite advances in NHL treatment, TCL has a poor prognosis (2). In general, the most frequently applied regimens are cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) and CHOP+etoposide (CHOEP), but treatment responses are heterogeneous and less than satisfactory (2, 3). In recent years, combining brentuximab vedotin with chemotherapy (breantuximab+CHP) for CD30-positive PTCL showed superior results compared to classical chemotherapy (CHOP) in the first line (4). Consolidation with autologous stem cell transplant in the front-line setting is also recommended (2). In relapsed-refractory patients, there are options with comparable outcomes (5).

Pralatrexate is an anti-folate agent which is highly selective for reduced folate carrier-1, which is a protein highly expressed in malign T-cells. Pralatrexate has been shown to be superior to other antimetabolites, including methotrexate, in preclinical studies (6-8). A multicenter phase 2 PROPEL study evaluated the efficacy and tolerability of pralatrexate, and showed an overall response rate (ORR) of 29%, a median overall survival (OS) of 14.5 months, and a median progression-free survival (PFS) of 3.5 months in relapsed and refractory PTCL (9). Thus, pralatrexate was approved by the US Food and Drug Administration as a single agent in relapsed and refractory PTCL (10).

Our study is designed to retrospectively evaluate relapsed and refractory patients with TCL who

received pralatrexate in terms of efficacy and safety of the drug.

MATERIALS and METHODS

We retrospectively evaluated TCL patients who received pralatrexate because of relapsed and refractory disease. Patients older than 18 years were available for inclusion.

Pralatrexate was administered intravenously in a 7-week cycle at the dose of 30 mg/m²/week for 6 weeks, following 1 week of rest. All patients received parenteral vitamin B12 and oral folic acid supplementations in order to reduce mucositis. Pralatrexate treatment continued until the progression or occurrence of severe adverse side effects.

We obtained data regarding their age at diagnosis, gender, histopathology, stage of the disease at the time of diagnosis, type of and the median number of prior systemic treatments, median number of pralatrexate cycles, best response, progression, death, and toxicities. Topical therapies, localized radiotherapy, and oral steroids were not classified as prior systemic therapies. Evaluation criteria for treatment response were based on IWC (11). Physical examination, complete blood count, basic biochemical tests, and, where necessary, bone marrow biopsy and PET CT were performed on each patient for staging or evaluation of treatment response. Toxicity was evaluated in every visit by physical and laboratory examinations, adverse events were graded using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events scale, version 3.0.

Outcome measures were ORR, PFS, OS, and toxicity. Data were reported as frequency (percentage) or median for categorical and continuous variables. Survival analyses were performed using the Kaplan–Meier method. PFS and OS were calculated from the start of therapy until disease progression or death, or until the last follow-up. IBM SPSS Statistics 25 for Windows was used for statistical analyses.

This study was approved by the local ethics committee and was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent.

RESULTS

A total of 13 relapsed and refractory TLC patients received pralatrexate in our center. The baseline characteristics of patients are detailed in Table-1. The median number of prior systemic therapies before pralatrexate was 2 (range 1-6). The median number of pralatrexate cycle numbers was 5 (range 1-34).

The best response to pralatrexate was complete remission (CR) in 2 patients (15%), partial response (PR) in 3 patients (23%), progressive disease (PD) in 8 patients (62%), and resulting in

an ORR of 38%. Median OS was 32±6.5 months and PFS was 6.78±1.6 months respectively (Figure-1 and Figure-2). Adverse events are summarized in Table-2. For the patient who developed hepatitis B reactivation, the drug had to be interrupted for 2 months. This patient is still taking pralatrexate and is being followed up with a CR. Dose modification was required in three patients who developed grade 3-4 mucositis and hematological side effects. No drug-induced anemia developed in our patient group. The treatment details of patients are summarized in Table-3.

Table-1. Patients' characteristics.

Parameter	Number	Percentage (%)
Gender		
-Male	7	54
-Female	6	46
Median age at diagnosis	63 years (Range 40-71 years)	
Histopathology		
-MF LCT	4	31
-AITCL	4	31
-PTCL, NOS	3	23
-sALCL-ALK negative	2	15
Type of prior systemic therapies		
-IFN	4	30
-Electron beam	1	8
-Bexaroten	1	8
-CHOP/CHOP like therapy	8	62
- Non-platinum-containing multi-agent chemotherapy	3	23
- Platinum-containing multi-agent chemotherapy	7	54
-PUVA	3	23
-Brentuximab vedotin	3	23
-Tretinoin	1	8
-Autologous stem cell transplantation	3	23

MF LCT: *Mycosis fungoides* with large cell transformation, PTCL, NOS: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, AITCL: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, sALCL-ALK negative: Systemic anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative, IFN: Interferon, CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, PUVA: Psoralen ultraviolet A

Table-2. Adverse events.

	All grades (Grade 1-4) Number (%)	Grade 3-4 Number (%)
Mucositis	7 (54%)	3 (23%)
Thrombocytopenia	2 (15%)	1 (8%)
Neutropenia	2 (15%)	2 (15%)
Hepatitis B virus infection	1 (8%)	

Table-3. Treatment details of patients.

Patient No	Histopathology	Stage	1 st line treatment	2 nd line treatment	3 rd line treatment	4 th line treatment	5 th line treatment	6 th line	Best response to pralatrexate	Status
1	MF LCT	4	IFN+electron BEAM+bexaroten	CHOEP	Methotrexate	Pralatrexate	Brentuximab	-	PR	PD, exitus
2	AITCL	3	CHOEP	GEMOX	Pralatrexate	Bendamustine	-	-	PR	PD, exitus
3	sALCL-ALK negative	3	EPOCH	Autologus SCT	GIFOX	Brentuximab	Paralatrexate	-	CR	CR, alive
4	AITCL	4	CHOP	Brentuximab	Pralatrexate	ICE	-	-	PD	SD, alive
5	MF LCT	2	IFN+PUVA	EPOCH	Pralatrexate	-	-	-	PD	PD, exitus
6	PTCL, NOS	3	Brentuximab	Pralatrexate	ICE	Autologus SCT	-	-	PD	PD, exitus
7	AITCL	3	CHOP	Pralatrexate	-	-	-	-	PD	PD, Exitus
8	AITCL	4	CHOEP	ICE	Autologus SCT	Pralatrexate	Lenalidomide	-	PD	SD, Exitus
9	MF LCT	4	IFN+PUVA	Pralatrexate	Bendamustine	-	-	-	PD	PD, exitus
10	PTCL, NOS	3	CHOEP	GEMOX	Pralatrexate	-	-	-	PD	PD, exitus
11	Sclcl-ALK negative	1E	CHOEP	Pralatrexate	-	-	-	-	CR	CR, alive
12	MF LCT	2B	IFN+PUVA+tretinoin	Pralatrexate	-	-	-	-	PD	PD, exitus
13	PTCL, NOS	4	CHOP	ESHAP	Autologus SCT	Pralatrexate	Romdepsine	Belinostat	PR	PD, exitus

MF LCT: Mycosis fungoides with large cell transformation, PTCL, NOS: Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified, AITCL: Angioimmunoblastic T cell lymphoma, sALCL-ALK negative: Systemic anaplastic large cell lymphoma, ALK negative IFN: Interferon, CHOEP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, EPOCH: etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, PUVA: Psoralen+ ultraviolet A, GEMOX: Gemcitabine, oxaliplatin, ICE: Ifostamide, carboplatin, etoposide, ESHAP: Etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine, GIFOX: Gemcitabine, ifostamide, oxaliplatin, HCT: Hematopoietic stem cell transplantation, PD: Progressive disease, CR: Complete remission, SD: Stable disease, PR: Partial response.

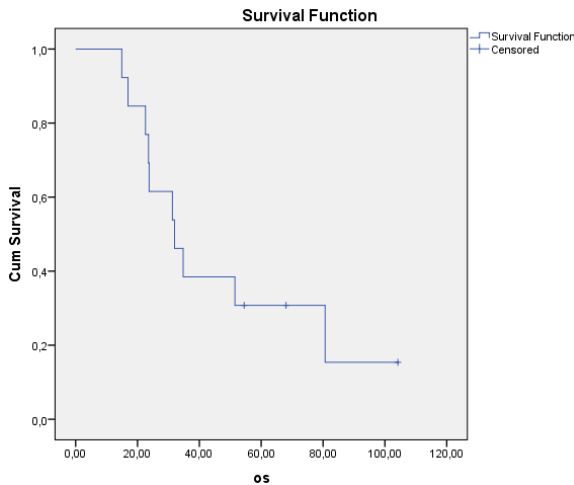


Figure-1. Overall survival.

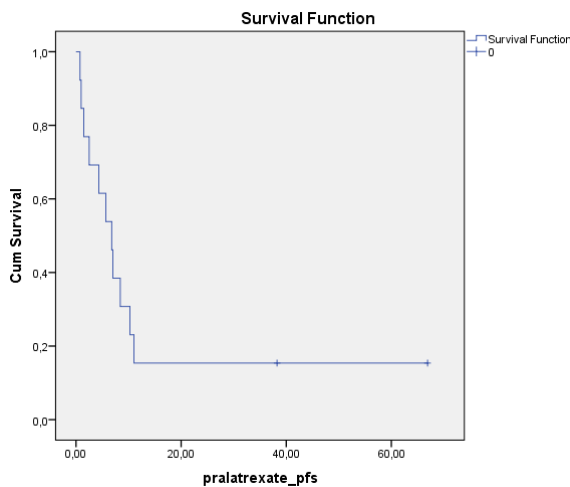


Figure-2. Progression free survival.

DISCUSSION

Patient demographics are quite similar between studies on pralatrexate treatment in TCL patients. The median age was 63 years in our patient cohort, compared with 69 years in the Australian study (12), 71 years in the Korean study (13), and 58 years in the PROPEL study (9). In all other studies, the most common histological type was PTCL NOS, while in our group it was mycosis fungoides with large cell transformation (MF LCT) and AITCL. The reason for the difference in distribution may be that our patient group included relatively few patients.

TCL patients are usually those who are in the advanced stage and have received multiple lines of therapy. In our study, patients received

pralatrexate as their $\geq 3^{\text{rd}}$ line therapy of 62% (8 patients). The ORR rate (38%) and CR rate (15%) in our study were similar to the rates of ORR and CR of 35.5%- 13% (12), 29%-11% (9), and 21.1%- 7.9% (13) respectively, in other studies.

Pralatrexate also acts as a bridge in the transition period before allogeneic stem cell transplantation in TCL patients. However, in our patient group, there was no patient who had allogeneic stem cell transplantation due to the development of mortality or insufficient bridging function, even though it was planned.

The toxicity profile encountered by the patients in our study was similar to other pralatrexate studies. To our knowledge, the only patient in our study who reported hepatitis B virus infection while taking pralatrexate. Before treatment, it was known that he was negative for hepatitis B surface antigen and anti-HBS antibody. It was thought that it may have been caused by reactivation or a new infection. He still continues to use pralatrexate under antiviral therapy after a 2-month break from pralatrexate.

In our study, 2 patients were still receiving pralatrexate with complete response (one was on the 32nd cycle and the other was on the 34th cycle at the end of the study period). The histological type of both patients was systemic anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. Our study did not have a sufficient number of patients to evaluate histological interspecies treatment responses. There is no information about this yet in other publications in the literature.

Our study has many limitations. The small number of patients, the heterogeneity of the distribution of histological types, the lack of a fixed approach in the choice of treatment, and the order of initiation of pralatrexate are the most important reasons.

CONCLUSION

Our research is important in providing real-world data on the efficacy and safety of pralatrexate, and our results support literature data on these issues. In such a poor prognosis group, pralatrexate also supports that it is an effective and safe treatment method.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interest. This research did not receive any funding.

References

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
2. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014;123:2636-44.
3. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol* 2011;2011:623924.
4. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240.
5. Petrich AM, Rosen ST. Peripheral T-cell lymphoma: new therapeutic strategies. *Oncology (Williston Park)* 2013;27:878-84.
6. Toner LE, Vrhovac R, Smith EA, et al. The schedule-dependent effects of the novel antifolate pralatrexate and gemcitabine are superior to methotrexate and cytarabine in models of human non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:924-32.
7. Wang ES, O'Connor O, She Y, Zelenetz AD, Sirotiak FM, Moore MA. Activity of a novel anti-folate (PDX, 10-propargyl 10-deazaaminopterin) against human lymphoma is superior to methotrexate and correlates with tumor RFC-1 gene expression. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1027-35.
8. Marchi E, Paoluzzi L, Scotto L, et al. Pralatrexate is synergistic with the proteasome inhibitor bortezomib in in vitro and in vivo models of T-cell lymphoid malignancies. *Clin Cancer Res* 2010;16:3648-58.
9. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1182-9.
10. Malik SM, Liu K, Qiang X, et al. Folutyn (pralatrexate injection) for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res* 2010;16:4921-7.
11. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
12. Bhurani M, Admojo L, Van Der Weyden C, et al. Pralatrexate in relapsed/refractory T-cell lymphoma: a retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma* 2021;62:330-6.
13. Hong JY, Yoon DH, Yoon SE, et al. Pralatrexate in patients with recurrent or refractory peripheral T-cell lymphomas: a multicenter retrospective analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):20302.

Erişkinlerde koksiksin bilgisayarlı tomografi ile morfolojik ve morfometrik değerlendirilmesi

Morphological and morphometric evaluation of the coccyx in adults with computed tomography

Seray Akçalar Zorlu  Ayşegül Öz Özcan 
Kent Sağlık Grubu Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Türkiye popülasyonunda bilgisayarlı tomografide yapılan ölçümler ile normal koksigeal morfoloji ve morfometriyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında merkezimizde alt batin bilgisayarlı tomografi veya pelvik bilgisayarlı tomografi çekilen 428 hastaya ait görüntüler retrospektif olarak değerlendirildi. Sakral ya da koksigeal patolojisi ya da kırığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sagittal plan reformatlardan koksiks segment sayıları, koksiks tipleri; morfometrik olarak parametreler olarak sakral ve koksigeal dik uzunluk, sakral ve koksigeal kavisli uzunluk, sakral ve koksigeal eğrilik indeksi, sakrokoksigeal ve interkoksigeal açılar ölçüldü. Bu parametrelerin yaş ve cinsiyetle ilişkileri ve farklılıkları analiz edildi.

Bulgular: Tip 1 koksiks (%45,8) en sık saptanan koksiks tipi olup 2 hastada (%0,5) Tip 0 koksiks saptandı. Hastaların 234'ünde (%54,6) koksiks 4 segmentten oluşmaktaydı ve en sık görülen varyasyondur. Sakrum ve koksiksin ortalama dik uzunluğu 110,2 mm ve 33,1 mm olarak; kavisli uzunlukları sırasıyla 124,5 mm ve 41,6 mm olarak saptandı. Ortalama sakral ve koksigeal eğrilik indeksi 90,4 ve 86,3 olarak ölçüldü. Ortalama sakrokoksigeal ve interkoksigeal açılar ise 109,2° ve 43,3° derece olarak saptandı. Sakrokoksigeal açı ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$).

Sonuç: Koksigeal morfoloji ve morfometri ülkemizde yapılmış diğer araştırmalarla karşılaştırıldığında daha heterojen olarak saptanmıştır. Tip 0 koksiks literatürde yeni tanımlanmış, sadece Türk popülasyonunda tariflenmiş bir morfolojik tip olup radyolojik sınıflamaya eklenmesi faydalı olacaktır. Özellikle asemptomatik hastalarda olağan vertebral anatomisinin bilinmesi koksidinialı hastalarda gereksiz cerrahi önleyebilir.

Anahtar Sözcükler: Koksiks, sakrum, sakrokoksigeal eklem, sakrokoksigeal açı, interkoksigeal açı.

ABSTRACT

Aim: We aimed to detect the normal coccygeal morphology and morphometry in the Turkish population using computed tomography.

Materials and Methods: Lower abdominal computed tomography or pelvic computed tomography images of 428 patients obtained between November 2020 and April 2021 were evaluated retrospectively. Patients with sacral or coccygeal pathology or fracture were excluded from the study. Coccyx segment numbers from sagittal plane reformats, coccyx types; Sacral and coccygeal vertical length, sacral and coccygeal curved length, sacral and coccygeal curvature index, sacrococcygeal and intercoccygeal angles were measured as morphometric parameters. The relationships and differences of these parameters with age and gender were analyzed.

Sorumlu yazar: Seray Akçalar Zorlu
Kent Sağlık Grubu Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
E-posta: serayakcalar@gmail.com
Başvuru tarihi: 01.01.2023 Kabul tarihi: 16.01.2023

Results: Type 1 coccyx (45.8%), was the most common type of coccyx and Type 0 coccyx was detected in 2 patients (0.5%). The coccyx consisted of 4 segments in 234 (54.6%) patients and was the most common variation. Mean vertical length of sacrum and coccyx was 110.2 mm and 33.1 mm; curved lengths were found to be 124.5 mm and 41.6 mm, respectively. The mean sacral and coccygeal curvature indexes were measured as 90.4 and 86.3. The mean sacrococcygeal and intercoccygeal angles were 109.2° and 43.3°. There was a statistically significant correlation between the sacrococcygeal angle and gender ($p=0.001$).

Conclusion: The coccygeal morphology and morphometry show more heterogeneity when compared with other studies made in our population. Type 0 coccyx is a newly defined morphological type in the literature. It is detected only in the Turkish population, and it would be useful to add it to the radiologic classification. Knowing the usual vertebral anatomy, especially in asymptomatic patients, may prevent unnecessary surgery in patients with coccydynia.

Keywords: Coccyx, sacrum, sacrococcygeal joint, sacrococcygeal angle, intercoccygeal angle.

GİRİŞ

Koksiks ya da bir diğer adıyla kuyruk sokumu kemiği insanlarda vertebral kolonun en distal parçası olup ters bir üçgen şeklinde bazisi, sakrum apeksi ile eklem yapmakta ve sakrokoksigeal eklemi oluşturmaktadır. Koksiks bireysel farklılık göstermesi nedeniyle sayıları 3 ile 5 arasında değişebilen omurlardan oluşur ve kişiden kişiye farklılık gösterir. Segmentler arası eklem varlığı ya da füzyon durumu kişiden kişiye değişir ve bu yapıya perineyi oluşturan birçok fibröz bağ, tendon ile anüsü destekleyen levator ani ve iliokoksigeus gibi pelvik taban kasları yapışır (1, 2). Koksiks oturur pozisyonda her iki iskiyal tuberositas ile yük binen üç kemik yapıdan merkezde yer alanıdır. Koksigeal bölgede ağrı "koksidiinia" ya da "koksigidinia" olarak adlandırılır. Ağrı kadınlarda erkeklere göre dört kat daha sıktır (3). Ağrının sebebi hastaların 1/3'ünde idiopattiktir. Hastalarda saptanabilen ağrı sebebi genellikle travma, obezite, zor doğum, bu bölgeye ait tümör, enfeksiyon, disk dejenerasyonu veya bu düzeydeki eklem instabilitesine neden olan patolojilerdir (4, 5). Koksidiinia ile başvuran hastalar, özellikle uzun süreli oturma ya da yatma sonrası ile yatar pozisyondan oturur pozisyona geçerken ağrının arttığından yakınmaktadırlar. Bu bölgenin ağrısı inflamatuvar kaynaklı ise günlük aktiviteleri kısıtlayacak düzeyde olabilir. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, fizik tedavi, postürel düzeltmeler, anestezi ya da steroidlerin bu bölgeye enjeksiyonu, koksiksın manüplasyonu, ekstrakorporal şok tedavisi ve radyofrekans ablasyon bu bölgedeki ağrıların cerrahi olmayan tedavileri olup konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalarda total koksigektomi veya mobil segmentin eksizyonu son seçenek olarak tercih edilebilmektedir (6).

Geçmişte yapılan ve koksiksın morfolojik ve morfometrik sınıflandırılmasına dayanan ve en sık kullanılan radyolojik sınıflama Postacchini ve Massobrio'nun sınıflamasıdır (7). Bu sınıflamaya göre koksiks beş tipe ayrılmıştır. Tip 1: hafif anteriora göstermekte ancak distal ucu inferioru gösterir; Tip 2: koksiksın daha belirgin bir eğimi vardır ve distal ucu anterioru gösterir; Tip 3: koksiksın anteriora doğru çok keskin açılanması vardır; Tip 4: koksikte sakrokoksigeal ya da interkoksigeal subluksasyon vardır; Tip 5: retroverttir (Şekil-1). Bu sınıflama ile farklı koksigeal morfolojik ve morfometrik özelliklere sahip olmanın koksidiininin altta yatan bir nedeni olabileceği fikri ilk kez ortaya atılmış oldu. Anterioru gösteren eğimli bir koksikse sahip olmak, anteriora doğru ani açılanmanın olması ya da sakrokoksigeal ile interkoksigeal eklemler arasında subluksasyon olması koksiks ilişkili ağrı gelişme riskini artırıyor olabilir. Koksiks en temel olarak direkt grafi ile değerlendirilse de yapısal farklılıkları net anlamak için kesitsel görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans görüntüleme (MRG) oldukça faydalıdır.

Bu çalışmada amacımız; Türkiye popülasyonunda erişkin asemptomatik grupta, pelvis BT ile, koksiksın morfolojik ve morfometrik özelliklerini, tiplerini, bu tiplerin yaş ve cinsiyete göre farklılıklarını incelemek ve önceki çalışmalar ile kalitatif ve kantitatif bulguları kıyaslamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup Kasım 2020 - Nisan 2021 tarihleri arasında merkezimizde alt batın ya da pelvis BT çekilmiş hastalar dahil edildi. Pelvis, koksiks ya da sakrumda kırığı, enfeksiyon ya da tümöre bağlı deformasyonu olan hastalar çalışma dışı

birakıldı. Toplamda 428 bireye ait BT görüntüleri üzerinden analiz yapıldı. Çalışmada tüm hastalara Toshiba Aquilion 64-kesit (Toshiba Medical Systems, Irvine, California, USA) multidedektör BT ile supin pozisyonda çekim yapıldı. Ana görüntüleme parametreleri: 64 x 0,5 mm kollimasyon, 1,25 mm kesit kalınlığı, 0,8 mm rekonstrüksiyon intervalı, 120 KVp tüp voltajı, 512*512 matrix boyutu, 250-300 mm FOV (field of view) olarak belirlendi. Hastane PACS (Picture archiving and communication systems) sisteminde (Synapse 3D, Fujifilm Healthcare System) 1,25 mm kesitlerden sagittal reformatlar yapıldı. Sakrokoksigeal anatomik, morfolojik ve morfometrik parametreler analiz edildi. Bu

parametrelerin açıklamaları Tablo-1 ve Tablo-2' de gösterilmiştir. Koksiks tiplendirilmesi Postacchini ve Massobrio sınıflamasına göre yapıldı (7). Morfolojik parametreler olarak koksiks segment sayıları, koksiks tipleri; morfometrik parametreler olarak sakral ve koksigeal dik uzunluk, sakral ve koksigeal kavisli uzunluk, sakral ve koksigeal eğrilik indeksi, sakrokoksigeal ve interkoksigeal açılar ölçüldü (Şekil-2). Bu parametrelerin yaş ve cinsiyetle ilişkileri ve farklılıkları analiz edildi. Çalışmamız için lokal girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan izin alındı. Hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı (0568 izin numarası ile).

Tablo-1. Sakrokoksigeal morfolojik değerlendirmede kullanılan parametrelerin açıklamaları.

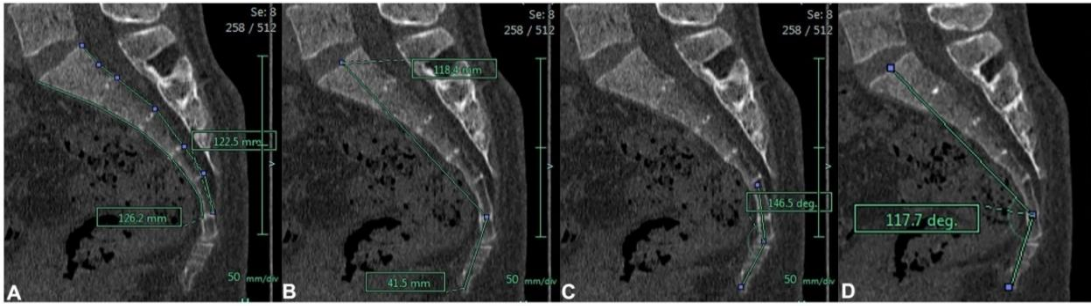
Parametre	Tanımı
<i>Koksigeal segment sayısı</i>	Füzyon göstermemiş segment sayısı
<i>Koksiks Tipi</i>	Tip 0: İnterkoksigeal açı göstermeyen, inferiora bakan Tip 1: Inferiora bakan hafif kavisli Tip 2: İleri bakan ve anteversiyonu daha kavisli Tip 3: İnterkoksigeal eklemden keskin açılı Tip 4: sakrokoksigeal ya da 1. interkoksigeal eklemler arası sublüksasyon Tip 5: Retroversiyon

Tablo-2. Sakrokoksigeal morfometrik değerlendirmede kullanılan parametrelerin açıklamaları.

Parametre	Tanımı
<i>Sakral dik uzunluk</i>	S1 vertebranın üst kenarının ortasından, S5 vertebranın orta alt kenarı arasındaki düz çizginin uzunluğu
<i>Koksigeal dik uzunluk</i>	Co1 vertebranın üst kenarının ortasından, koksigeal tip arasındaki düz çizginin uzunluğu
<i>Sakral kavisli uzunluk</i>	S1 vertebranın üst kenarından, S5 vertebranın alt kenarının anterior ve posteriordan kavisli ölçüm uzunluğunun ortalaması
<i>Koksigeal kavisli uzunluk</i>	Co1 vertebranın üst kenarından, koksiks ucu arası anterior ve posteriordan kavisli ölçüm uzunluğunun ortalaması
<i>Sakral eğrilik indeksi</i>	Sakral dik uzunluk, sakral kavisli uzunluğa bölünür ve 100 ile çarpılır
<i>Koksigeal eğrilik indeksi</i>	Koksigeal dik uzunluk, koksigeal kavisli uzunluğa bölünür ve 100 ile çarpılır
<i>Sakrokoksigeal açı</i>	S1 ile Co1 orta hattın kesen üst kenarlarını birleştiren düz çizgi ile Co1 koksigeal tipi birleştiren düz çizgi arasındaki açı
<i>İnterkoksigeal açı</i>	Co1 ortasından geçen düz çizgi ile geri kalan segmentleri ortlayan dik çizgi arasındaki açı



Şekil-1. A. Tip 0; interkoksigeal açısı 0 olan koksiks morfolojisi, Postacchini ve Massobrio'nun sınıflamasına göre B. Tip 1; hafif anteriora ancak distal ucu aşağıyı gösteren koksiks; C. Tip 2; eğimi daha belirgin ve distal ucu anterioru gösteren koksiks, D. Tip 3; Anteriora doğru keskin açılanma, E. Tip 4; sakrokoksigeal ya da interkoksigeal subluksasyon, F. Tip 5; retrovert koksiks.



Şekil-2. A. Kavisli uzunluk ölçümü, B. Düz uzunluk ölçümü, C. İnterkoksigeal açı ölçümü, D. Sakrokoksigeal açı ölçümü

İstatistiksel yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikte kategorik verilerde n (%), sürekli sayısal verilerde ortanca (min-maks) değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Sürekli sayısal verilerde iki grup karşılaştırmasında normal dağılım gösterenlerde Bağımsız gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi, 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin korelasyonu için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiki değerlendirilmede $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplamda 206 erkek, 222 kadın toplamda 428 bireye ait görüntüler analiz edildi. Yaş ortalaması 53,7 olarak hesaplandı (19-88 arası).

Koksigeal Morfoloji

Türk popülasyonunda en sık görülen koksiks tipi Tip 1 olarak saptandı (%45,8). İkinci sıklıkta Tip 2

(%33,2) idi. Sonrasında sırasıyla Tip 3, 4, 5 ve tip 0 geliyordu (%13,1, %5,6, %1,9, %0,5). Koksiks tipleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tip 0; interkoksigeal açısı 0 olan koksiks morfolojisi olarak tanımlandı (8) (Şekil-1). Koksiks tipleri ile yaş arasında 5 koksiks tipi ile anlamlı farklılık tespit edilmedi, anlamsızlık sınırında idi ($p=0,066$). Bu nedenle 8 kişinin yer aldığı tip 5 ile 4 birleştirilerek 4 tip grubunda yapılan karşılaştırmada farklılık tespit edildi. Dört koksiks tipi ile yaş arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,039$). Bu 4 tip arasında yapılan ikili karşılaştırmada Tip 2'de yer alan bireylerin yaşları Tip 1' de yer alan hastalardan anlamlı yüksek olarak tespit edildi ($p=0,049$). Diğer grup karşılaştırmalarında farklılık tespit edilmedi (Tablo-3). Dört koksigeal segment en sık saptanan varyasyondur ve hastaların 234'ünde saptandı (%54,6). İkinci sıklıkta 112 hastada 3 segment saptandı (%26,1). Hastaların 42'sinde 5 segment (%9,8); 40'ında 2 segment saptandı (Tablo-4).

Tablo-3. Cinsiyete göre koksiks tipleri.

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Tip 0	0 (%0)	2 (%0,9)	2 (%0,5)
Tip 1	104 (%50,5)	92 (%41,4)	196 (%45,8)
Tip 2	66 (%32)	76 (%34,2)	142 (%33,2)
Tip 3	24 (%11,7)	32 (%14,4)	56 (%13,1)
Tip 4	12 (%5,8)	12 (%5,4)	24 (%5,6)
Tip 5	0 (%0)	8 (%3,6)	8 (%1,9)

Tablo-4. Cinsiyete göre koksiks segment sayıları.

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Segment 2	3 (%1,5)	4 (%1,8)	40 (%9,3)
Segment 3	57 (%27,6)	64 (%28,8)	112 (%26,1)
Segment 4	124 (%60,3)	134 (%60,4)	234 (%54,6)
Segment 5	22 (%10,7)	20 (%9)	42 (%9,8)

Tablo-5. Cinsiyete göre morfometrik parametre değerleri.

	Toplam Medyan (min-maks)	Erkek Medyan (min-maks)	Kadın Medyan (min- maks)	P değeri
Sakrokoksigeal Açık	109 (74-152)	113 (75-139)	102 (74-152)	0,001
İnterkoksigeal Açık	43 (3-133)	41 (3-134)	43 (3-98)	0,498
Sakrum Dik Uzunluk	112 (90-144)	116 (96-144)	110 (90-135)	0,001
Koksiks Dik uzunluk	35 (18-58)	37 (18-58)	33 (18-50)	0,001
Sakrum Kavisli Uzunluk	124,5 (23-148)	128 (23-148)	121 (101-148)	0,001
Koksiks Kavisli Uzunluk	41,5 (16-140)	43 (29-140)	39 (16-64)	0,002
Sakrum Eğrilik İndeksi	90,44	90,62	90,35	0,824
Koksiks Eğrilik İndeksi	86,36	86,36	86,48	0,747

Koksiks segmentleri ile yaş arasında ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Koksigeal Morfometri

Sakrum ve koksiksın ortalama dik uzunluğu 110,2 mm ve 33,1 mm olarak; kavisli uzunlukları sırasıyla 124,5 mm ve 41,6 mm olarak saptandı. Ortalama sakral ve koksigeal eğrilik indeksi 90,4 ve 86,3 olarak ölçüldü. Ortalama sakrokoksigeal ve interkoksigeal açılar ise 109,2° ve 43,3° derece olarak saptandı. Koksiks ve sakrum dik uzunluğu ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,001) (p=0,001). Erkeklerin sakral ve koksigeal dik uzunluğu kadınlardan daha yüksek tespit edildi. Sakrum ve koksiks eğimli

uzunluğu ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,001) (p=0,002). Erkeklerin sakrum ve koksiks eğimli uzunluğu kadınlardan daha yüksekti. Sakrokoksigeal açı ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,001). İnterkoksigeal açı ile cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit saptanmadı. Sakrum ve koksiks eğrilik indeksi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-5).

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda Türkiye popülasyonunda aşağıya bakan hafif kavisli ve

anteriora bakan kavimli koksiks yapısının daha sık olduğunu ve yarısından fazlasında dört segmentli koksiks olduğunu saptadık. Literatürde sadece Türkiye'den yapılmış bir çalışmada saptanmış interkoksigeal açısı sıfır ölçülen ve Tip 0 olarak isimlendirilen koksiks tipinden serimizde iki hastada olduğunu bulduk.

Koksiks farklı dizilimlere ve değişken varyasyonlara sahip olan bir kemik yapı olup özellikle çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ya da MRG gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildiğinde direkt grafiye göre anatomi ve morfolojik/morfometrik yapısı hakkında oldukça kapsamlı bilgi edinilir.

Postacchini ve Massobrio'nun BT ile yaptığı sınıflamaya göre değerlendirildiğinde Tip 1 koksiks (%45,8), çalışmamızda en sık görülen koksiks tipi, Tip 2 (%33,2) ise 2. en sık görülen koksiks tipi olarak saptandı. Polonya'da yapılan bir çalışma sonucunda (9) popülasyonda en sık Tip 2 ikinci sıklıkla Tip 3'ü saptanırken; Kore'de de yapılmış başka bir analiz Tip 2 koksiksi en sık (%51), Tip 1'i ikinci sıklıkta (%27,4) saptamıştır (10). Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar ortaya koyan Türkiye popülasyonunda yapılmış Hekimoğlu ve Ergun'un 2019'da yayınladığı 224 hastadan oluşan seride en sık Tip 1 (%60,7); ikinci olarak Tip 2 koksiks (%29) saptanmış, Tip 4 varyasyonuna ise hiç rastlanmamıştır (8). Serimizde farklı olarak 24 hastada (%5,6) Tip 4 koksiks varyasyonu saptadık. Aynı çalışmada literatürde ilk kez isimlendirildiği üzere Tip 0 yani interkoksigeal açısı 0 olarak saptanan koksiks varyasyonunu ise serimizde iki hastada %0,5 oranında saptadık. Kerimoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 92 bireyden oluşan başka bir seride de çalışmamızla benzer şekilde en sık Tip 1, ikinci sıklıkta Tip 2 koksiks mevcuttu (11). Bu sonuçlardan farklı olarak Güneri ve Güngör'ün 500 hastalık serilerinde Türkiye popülasyonunda en sık Tip 2 (%69,6), ikinci sıklıkta Tip 1 (%12,6) ve yakın oranda Tip 3 koksiksi (%11) buldular (12). Genel olarak Türk, Arap ve Avrupalılarda en sık Tip 1 koksiks saptanmaktadır. Az sayıda çalışma bundan farklı olarak en sık koksiks tipini Tip 2 koksiks olarak bulmuştur. Bu da göstermektedir ki farklı ırk ve etnik gruplarda ve benzer popülasyonlarda da heterojen olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bunun nedeni herediter, coğrafik ya da çevresel faktörler olabilir. Bunun dışında bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile koksiks tipleri arasında ilişki olmadığını bulduk. Literatürde Tip 1 koksiks erkeklerde, Tip 2 koksiks kadınlar da daha sık görüldüğünü yayınlayan bir çalışma mevcuttur

(13). Ancak yukarıda tartışılan Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda koksiks tiplerinin cinsiyet ile ilişkisi saptanmamıştır.

Morfolojik değerlendirmede koksiks tiplerinde olduğu gibi segment sayıları da değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık dört koksigeal segment (%54,6) ve ikinci sıklıkta üç koksigeal segment (%26,1) bulundu. Güneri ve Güngör'ün çalışmasında; Hekimoğlu ve Ergun çalışmalarında da Türkiye popülasyonunda en sık görülen koksiks segment sayısı 4 iken, Hekimoğlu ve Ergun çalışmasında bizim serimize benzer şekilde %23,2 ile ikinci en sık segment sayısı 3'tür (8). Güneri ve Güngör'ün araştırmasında ise beş segment (%13,4) koksiks sayısı ikinci sıklıkta saptanmıştır. Aynı çalışmada tek segment koksiks oranı %14,6 iken bizim çalışmamızda tek segment koksiks saptanmadı (12). Arap popülasyonunda (%68,3) ve Polonya popülasyonunda ise üç segment koksiks en sık saptanan koksiks tipidir (9, 13). Çalışmamızda koksiks segment sayıları ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki literatür ile uyumlu şekilde ilişki saptanmadı (13, 14). Ancak Türkiye popülasyonunda yapılmış bazı çalışmalarda kadınların ortalama segment sayılarının erkeklerden daha az olduğu bildirilmiş olsa da segment sayısı ile cinsiyet arasında direk bir ilişkilendirme henüz bildirilmemiştir (12, 15).

Cinsiyete dayalı koksigeal morfoloji ve morfometri değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda erkeklerin sakral ve koksigeal dik ve eğimli uzunluklarının kadınlara göre daha fazla olduğunu saptadık. Bu bulgu literatürdeki bulgular ile uyumlu idi (9,14). Sakrokoksigeal açı ise erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulundu. Hindistan'dan yapılan bir çalışmada, Tetiker ve arkadaşlarının çalışmasında, Güneri ve Güngör çalışmasında ve bizim çalışmamızda sakrokoksigeal açı erkeklerde daha yüksek olarak saptanmıştır (12, 16, 17).

Koksiks en sık rastlanan bozukluğu koksidiniadır ve şiddetine göre fiziksel aktiviteyi kısıtlamaktadır. Bazı çalışmalarda koksidiniayı açıklayacak majör bir patoloji (tümör, travma, enfeksiyon, dejenerasyon vb.) saptanmaz ise etyolojinin koksigeal morfoloji olabileceği düşünülmüştür. Kim ve arkadaşları interkoksigeal açının koksidiniyalı hastalarda farklı olduğunu savunurken koksidiniya kadınlarda erkeklere göre dört kat sık görünmesine karşın (18) bizim çalışmamızda interkoksigeal açı değerlerinde cinsiyetler arası fark saptanmadı. Bu nedenle sadece koksiks morfolojisinin koksidiniayı tek başına açıklayamayabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın ilk limitasyonu sonuçlarımızın boy ve vücut-kitle indeks değerleri ile korele

edilmemiş olması ve ölçümlerin supin pozisyonda yapılan BT'den yapılmasıdır. Koksidinia şikayeti varlığına yönelik araştırma yapılmamış olması bir diğer kısıtlılıktır. Pozisyonel ve postürel olarak koksiks ve sakrokoksigeal eklemdeki instabilite ve sublüksasyon değişebileceğinden ölçüm sonuçlarını da etkileyebilir. Ayrıca mesane ve rektum distansiyonu da koksiks mobilizasyonunu etkileyebilmektedir. Ancak retrospektif asemptomatik olgularda yaptığımız ölçümlerde BT çekimi öncesi standart bir mesane ve rektum boşaltılması yapılmamıştır. Çalışmanın güçlü yönü ise literatürdeki benzer çalışmalar ile kıyaslandığında geniş bir popülasyonda yapılmış bir araştırma olmasıdır.

SONUÇ

Bu çalışmada erişkinlerde ÇKBT ile ölçüm yapılarak Türkiye popülasyonuna ait morfolojik ve morfometrik temel parametreler ölçüldü ve sunuldu. Tip 0 koksiks, yani interkoksigeal açının 0° olması, yeni tanımlanan ve koksiks morfolojik sınıflamasına eklenmesi gereken ve şimdiye kadar sadece Türk popülasyonunda saptanmış bir varyasyondur. Bunun dışında asemptomatik hastalarda vertebral anatominin iyi bilinmesi koksidinia için yapılabilecek gereksiz cerrahileri önleyecektir. Bu konuda anatomiye daha iyi anlamak ve tanımlamak için daha geniş serilerde araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Duncan G. Painful coccyx. Arch Surg 1937;34(6):1088-104.
2. Lirette LS, Chaiban G, Tolba R vd. An overview of the anatomy, etiology, and treatment of coccyx pain. Ochsner J 2014;14(1):84-7.
3. Karadimas EJ, Trypsiannis G, Giannoudis PV. Surgical treatment of coccygodynia: an analytic review of the literature. Eur Spine J 2011;20(5):698-705.
4. Maigne JY, Doursounian L, Chatellier G. Causes and mechanisms of common coccydynia: role of body mass index and coccygeal trauma. Spine 2000;25(23):3072-9.
5. Ballain B, Eisenstein M, Alo G. Coccygectomy for coccydynia: case series and review of literature. Spine (Phila Pa 1976) 2006 ;31(13):E414-20 .
6. Wray C, Easom S, Hoskinson J. Coccydynia: aetiology and treatment. J Bone Joint Surg Br 1991;73(2):335-8.
7. Postacchini F, Massobrio M. Idiopathic coccygodynia: analysis of fifty-one operative cases and a radiographic study of the normal coccyx. J Bone Joint Surg Am 1983;65(8):1116-24.
8. Hekimoglu A, Ergun O. Morphological evaluation of the coccyx with multidetector computed tomography. Surg Radiol Anat 2019;41(12):1519-24.
9. Przybylski P, Pankowicz M, Boćkowska A, vd. Evaluation of coccygeal bone variability, intercoccygeal and lumbo-sacral angles in asymptomatic patients in multislice computed tomography. Anat Sci Int 2013;88(4):204-11.
10. Yoon MG, Moon MS, Park BK, vd. Analysis of Sacrococcygeal Morphology in Koreans Using Computed Tomography. Clin Orthop Surg. 2016;8(4):412-9.
11. Kerimoglu U, Dagoglu MG, Ergen FB. Intercoccygeal angle and type of coccyx in asymptomatic patients. Surg Radiol Anat 2007;29(8):683-7.
12. Guneri B, Gungor G. Morphological Features of the Coccyx in the Turkish Population and Interrelationships Among the Parameters: A Computerized Tomography-Based Analysis. Cureus 2021;13(11):e19687.
13. Marwan YA, Al-Saeed OM, Esmaeel AA, vd. Computed tomography-based morphologic and morphometric features of the coccyx among Arab adults. Spine (Phila Pa 1976) 2014;39(20):E1210-9.
14. Woon JT, Maigne JY, Perumal V, vd. Magnetic resonance imaging morphology and morphometry of the coccyx in coccydynia. Spine (Phila Pa 1976) 2013;38(23):E1437-45.
15. Karayol S. S., Karayol K.C., Sen Dokumacı D. Anatomic and morphometric evaluation of the coccyx in the adult population. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2019;16(2):221-6.
16. Indiran V, Sivakumar V, Maduraimuthu P. Coccygeal Morphology on Multislice Computed Tomography in a Tertiary Hospital in India. Asian Spine J 2017;11(5):694-9.
17. Tetiker H, Koşar MI, Çullu N, vd. MRI-based detailed evaluation of the anatomy of the human coccyx among Turkish adults. Niger J Clin Pract 2017;20(2):136-42.
18. Kim NH, Suk KS. Clinical and radiological differences between traumatic and idiopathic coccygodynia. Yonsei Med J 1999;40(3):215-20.

Evaluation of the effectiveness of real-time elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules

Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırıcı tanısında gerçek zamanlı elastografinin etkinliğinin araştırılması

Lale Tuna¹  Gülğün Kavukçu¹  İlhan Hekimsoy¹  Özer Makay² 
Yeşim Ertan³  Sadık Tamsel¹ 

¹ Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Izmir, Türkiye

² Ege University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Division of Endocrine Surgery, Izmir, Türkiye

³ Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the efficiency of real-time elastography (RTE) in the differential diagnosis of thyroid nodules.

Materials and Methods: Fifty-two patients with 60 thyroid nodules were included in this study. Real-time elastography examinations were performed on the axial and longitudinal planes. Elastography images were classified between score 1 (whole nodule is soft) and score 5 (hardness in whole nodule and surrounding tissues). Nodules with scores of 1, 2 and 3 were considered benign, and nodules with scores of 4 and 5 were considered malignant. Nodule-to-sternocleidomastoid and thyroid tissue-to-nodule strain ratios (SR) were calculated. The nodules were evaluated by means of size, echogenicity, border, presence of halo and micro calcifications. Elasticity scores and mean strain ratios of all nodules were compared with the cytological or histopathological diagnosis.

Results: Forty-three of all cases were benign, and seventeen were malignant. Hypoechoogenicity, micro calcifications and absence of halo were statistically related but irregular margins, and a high elasticity score were not statistically related to malignancy. The diagnostic performance of strain ratio was found insignificant. Nodule echogenicity had the highest accuracy among all nodule characteristics.

Conclusion: Diagnostic performance of real-time elastography in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules is suboptimal. Real-time elastography is not an alternative to gray scale ultrasound.

Keywords: Ultrasonography, elastography, thyroid, nodule, thyroid cancer.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı tiroid nodüllerinin benign-malign ayırıcı tanısında gerçek zamanlı elastografinin (GZE) etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 52 olgudaki 60 tiroid nodülü dahil edildi. Nodüller boyut, ekojenite, kontur özellikleri, halo ve mikrokalsifikasyon varlığı açısından değerlendirildi. Aksiyel ve longitudinal planlarda gerçek zamanlı elastografi incelemeleri gerçekleştirildi. Elastografi görüntüleri skor 1 (nodülün tamamı yumuşak) ile skor 5 arasında (nodülün tamamı ve çevre dokularda sertlik) sınıflandırıldı. Skor 1, 2 ve 3 nodüller benign, skor 4 ve 5 olan nodüller malign olarak kabul edildi. Nodül/sternokleidomastoid kası ve tiroid dokusu/nodül gerinim oranları hesaplandı. Tüm nodüllerin elastografi skorları ve ortalama gerinim oranları sitolojik ve histopatolojik tanı ile karşılaştırıldı.

Corresponding author: Lale Tuna
Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology,
Izmir, Türkiye
E-mail: tuna.lale@yahoo.com
Application date: 19.08.2022 Accepted: 05.12.2022

Bulgular: Tüm olguların 43'ü benign, 17'si maligndi. Malignite tanısında nodül ekojenitesi doğruluğu en yüksek olan özellikti. Hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve halo yokluğu ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Yüksek elastisite skoru ile malignite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Gerinim oranının diagnostik ROC eğrisi analizi önemsiz bulundu.

Sonuç: Tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında gerçek zamanlı elastografinin tanısıl performansı suboptimaldir. Gerçek zamanlı elastografi gri skala ultrasona alternatif olabilecek bir yöntem değildir.

Anahtar Sözcükler: Ultrasonografi, elastografi, tiroid, nodül, tiroid kanseri.

11-16 Kasım 2014, Antalya, Türkiye, 35.Ulusal Radyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri şeklinde sunulmuştur.

INTRODUCTION

Thyroid nodules are common lesions that are clinically difficult to diagnose (1). While nodules are detected in 19-67% of the population by ultrasonography, only 5-15% of these nodules are malignant (2). While ultrasonography is a highly sensitive examination in detecting thyroid nodules, its sensitivity and specificity are not sufficient in distinguishing benign from malignant nodules. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) used for this purpose is an invasive procedure and causes additional cost and patient stress. There is a need for a diagnostic method that will reduce these invasive procedures.

Elastography is a technique that aims to reveal the elasticity of tissues by using sound waves with a computer software and appropriate hardware. The basic principle in sonoelastography technique is that soft tissues are easier to deform with compression than harder ones. The amount of displacement in different tissues is determined by the displacement of the ultrasound signals reflected from the tissues before and after compression. Accordingly, the strain degree of the tissue is determined in relation to the amount of displacement (3). With the method used in superficial tissues where sound waves can reach, solid pathologies that tend to be less elastic and rigid compared to normal tissues can be shown, and differential diagnosis can be made, especially between benign and malignant ones. Like other US methods, it is inexpensive, easily accessible, real-time, does not contain ionizing radiation, and is noninvasive. The aim of this study was to investigate the effectiveness of real-time elastography technique in revealing malign or benign etiology in nodular growths of the thyroid.

MATERIALS and METHODS

This study was approved by the Ege University Faculty of Medicine Ethical Committee with the protocol number 13-1.1/6. Written informed

consent was obtained from the volunteers. The study was conducted according to the latest form of the Declaration of Helsinki.

A total of 83 thyroid nodules in 70 patients who were admitted to the Ege University Hospital "Endocrine surgery" outpatient clinic and were scheduled for thyroidectomy or referred to the Department of Radiology for fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules were prospectively evaluated. The cases were selected according to the criteria specified in Table-1. Thirteen nodules whose cytology or histopathology results could not be reached, and 10 nodules with biopsy results reported as suspicious for malignancy or non-diagnostic and did not undergo thyroidectomy were excluded from the study. The data of 60 nodules in 52 cases were evaluated.

Table-1. Inclusion and exclusion criteria for thyroid nodules.

Recruitment criteria:	Exclusion criteria:
Being between the ages of 19-80	Cases that cannot stand still
At least one solid nodule in the thyroid gland	Cases under the age of 19
Volunteer acceptance to participate in the study	Solid nodules larger than 4 cm in diameter
	Cystic or hemorrhagic nodules
	Nodules containing "eggshell" calcification
	Cases treated with radiotherapy to the neck region
	Cases who had previously undergone thyroid surgery
	Those with severe cardiovascular or lung diseases

Cases with histopathology results or cases with negative or positive results for malignancy after FNAB were included in the study. Nodules with a benign cytology that had no histopathology results were included in the study only if they had no increase in size in the US follow-up for at least six months.

All cases were evaluated in the supine position using an ultrasonography device with real-time strain elastography software (Acuson S2000, Siemens, Erlangen, Germany) and a 4-9 MHz high resolution linear probe. All thyroid nodules were evaluated for size, echogenicity, contours, presence of halo and micro calcifications by real-time B-mode. US images were recorded digitally. Then, real-time elastography images were obtained with the same probe by switching to elastography mode.

Real-time elastography

Elastography examinations were performed by a radiology resident (LT) with four- years of experience in thyroid ultrasonography, in both axial and longitudinal planes with the head slightly extended and in a neutral position. During the examination, light and constant pressure was applied with the probe perpendicular to the thyroid. During real-time examination, the B-mode US and elastogram images of the area evaluated could be viewed side by side in two separate windows on the screen. Images displayed on the screen with a quality factor of 60 and above, indicating that the press is sufficient, were deemed eligible for evaluation. Three elastogram images in axial and longitudinal planes were then digitally recorded to evaluate the elastography score. After the elastograms were obtained, the strain values of the nodule and adjacent normal thyroid tissue were measured numerically with the help of the ROI on the static elastography image in the longitudinal plane and were automatically proportioned by the device. The strain ratio (strain ratio, strain index, SR, SI) obtained by dividing the strain of normal thyroid tissue by the strain of the nodule was measured and recorded three times for each nodule. The sizes of the region of interest (ROI) for nodule and normal tissue were adjusted to be similar. Care was taken to ensure that both measurements were of approximately equal depth (Figure-1). In the axial examination, the strain values of the nodule and the ipsilateral sternocleidomastoid (SCM) muscle were measured numerically with the help of ROI and

were automatically proportioned by the device. The ratio obtained by dividing the strain value of the nodule by the SCM muscle strain was measured and recorded three times for each nodule. The demographic information of the cases was recorded, as well as images.

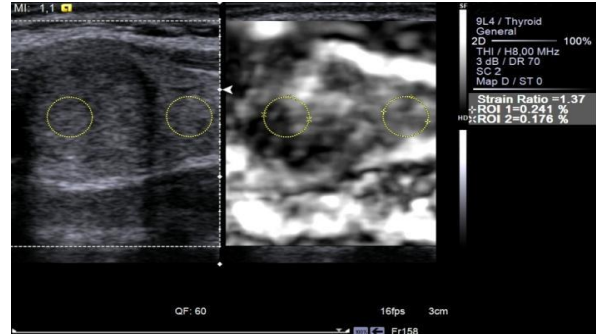


Figure-1. Calculation of strain ratio on static elastography image in the longitudinal plane.

To evaluate the elasticity of thyroid nodules, elasticity scores were determined by using current literature information on the subject (4-12). Table-2. Elasticity scoring

Table-2. Elasticity scoring.

Elastography Score	Definition
1	There is no dark"red" coded area in the drawn area
2	There is a small amount of dark"red" coded areas in the drawn area
3	The ratio of the dark"red" coded area to the whole nodule area in the drawn area is between 30% - 70%
4	Area with code "red" in the drawn area > 70%
5	Dark"red" coding across the entire drawn area + overflow to surrounding soft tissues

The elastography images in the axial and longitudinal planes were evaluated by two physicians (GK and LT), who were unaware of each other and did not know the histopathological diagnoses, in order to determine the consistency between the observers ("inter-observer") in an unbiased and blind way. Scoring was done for the images in both planes. The highest score was recorded among three elastography images of each nodule. The cases graded differently by the two observers were re-evaluated together and a

consensus was reached. Subsequently, the cases were classified as malignant or benign according to their elastography score. Elastography score 1, 2, and 3 nodules were classified as benign, and elastography score 4, and 5 nodules as malignant. These diagnoses were compared with the final histopathological diagnoses in 35 nodules, and cytological diagnoses in 25 nodules, and statistical analysis of the elastography ratings in the axial and longitudinal planes and their performances in characterization were performed.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by an expert faculty member of Ege University, Department of Biostatistics and Medical Informatics, using the SPSS 20.0 for Windows® program. In order to examine the diagnostic performance of each examination method; ROC curve analysis was performed and sensitivity, specificity, positive and negative predictive and accuracy values were calculated. Inter-observer agreement was evaluated using the "Weighted Kappa" test. The inter-observer statistical significance level was accepted as 0.05.

RESULTS

Of the 52 cases included in the study, 12 (23.1%) were male and 40 (76.9%) were female, with a mean age of 46.4. The largest sizes of the nodules varied between 7-40 mm (average 20 mm).

Forty-three (71.7%) of 60 nodules were benign and 17 (28.3%) were malignant.

Twenty-five (58.1%) of benign nodules were diagnosed by FNAB and US follow-up for at least six months, and 18 by histopathological examination. Of the 18 nodules diagnosed histopathologically, 15 (34.8%) were reported as hyperplastic (colloid) nodules, and 3 (6.9%) were reported as nodules developing on the basis of thyroiditis.

All malignant nodules were diagnosed by histopathological examination. Of the 17 malignant nodules, 14 (82.3%) were papillary cancers (seven classic type, three follicular variant, three papillary micro carcinoma and one oncocytic variant), two (11.7%) were medullary carcinomas and one (5.8%) nodule was follicular carcinoma.

B-mode ultrasonography findings

Benign thyroid nodules ranged in size between 0.9-4.0 cm (mean 2.0 cm). The size of malignant

thyroid nodules varied between 0.7-3.7 cm (mean 1.8 cm).

Thirty-seven of the nodules were isoechoic, 20 were hypoechoic, and three were hyperechoic. While 13.5% of isoechoic nodules were malignant, 60% of hypoechoic nodules were malignant. All of the hyperechoic nodules were benign. When the nodules were divided into two groups as hypoechoic and iso-hyperechoic in terms of their echogenicity, there was a significant difference between the two groups in terms of malignancy risk ($p < 0.001$). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and accuracy of hypo-echogenicity for malignancy were calculated as 70.6%, 81.4%, 60%, 87.5%, and 78.3%, respectively.

Forty-four nodules had a prominent and smooth contour. The borders of 16 nodules were irregular. Twenty-five percent of those with smooth contours and 37.5% of those with irregular contours were malignant. No statistically significant correlation was found between the irregular contour finding and malignancy ($p=0.35$). When nodules were divided into two groups as smooth and irregular contours according to their contour features; the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of the irregular contour for malignancy were 35.3%, 76.7%, 37.5%, 75%, and 65% respectively.

Peripheral halo was observed in 45 of the nodules. While 18% of nodules with halo were malignant, 60% of nodules without halo were malignant. A statistically significant difference was found between nodules with and without halos in terms of malignancy ($p=0.003$). When nodules were divided into two groups according to the absence of halo, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and accuracy of absence of halo for malignancy were calculated as 52.9%, 86%, 60%, 82.2%, and 76.7%, respectively.

Micro calcification was observed in 17 nodules. While nine of these (53%) were malignant, eight (19%) of 43 nodules without micro calcification were malignant. A statistically significant relationship was found between the presence of micro calcification and malignancy ($p=0.012$). When nodules were divided into two groups according to the presence of micro calcification, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of micro calcification for malignancy were calculated as

52.9%, 81.3%, 52.9%, 81.3%, and 73.3% respectively.

Real-time elastography findings

Since the highest score was recorded among three elastography images taken from each nodule, no nodule was scored as 1 in both transverse, and longitudinal images.

Elastograms of appropriate quality (QF≥60) in the transverse plane could not be obtained in four cases. The distribution of scores in 56 nodules evaluated in the transverse plane is shown in Table-3.

The distribution of thyroid nodules according to elastography scores in the longitudinal plane is presented in Table-4.

In determining the elastography scores, the "inter-observer" agreement strength between the observers was "moderate" for transverse images ($\kappa = 0.597$), and "very good" ($k = 0.867$) for longitudinal evaluation, and was calculated as 84% and 93%, respectively.

Nodules with elastography score 1, 2, and 3 were accepted as benign, and score 4, and 5 as malignant.

A statistically significant difference was investigated for malignancy between score 1-3, and score 4-5. There was no statistically

significant correlation between US elastography scores obtained in transverse and longitudinal planes and malignancy ($p=0.75$, $p=0.083$). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and accuracy value in distinguishing benign and malignant thyroid nodules of scoring in transverse images on US elastography were calculated as 75%, 32.5%, 30.8%, 76.5%, 44.6% respectively. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and accuracy of scoring in longitudinal images in distinguishing benign and malignant thyroid nodules were calculated as 64.7%, 62.8%, 40.7%, 81.8%, 63.3% respectively.

The diagnostic value of the Nodule / SCM strain ratio values in distinguishing malignant nodules from benign nodules was found to be insignificant by ROC curve analysis ($p=0.517$). Similarly, for thyroid / nodule strain ratio, ROC curve analysis of both the mean ($p=0.293$) and the maximum ($p=0.201$) value of three measurements were found to be insignificant. The strain indices of benign and malignant nodules overlapped, and a threshold value for differentiation could not be determined (Table-5).

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy value according to all parameters studied are presented in Table-6.

Table-3. Distribution of thyroid nodules according to elastography scores obtained in the transverse plane.

Elastography score	Benign	Malignant	Total
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2	5 (100%)	0 (0%)	5 (8.9%)
3	8 (66.7%)	4 (33.3%)	12 (21.4%)
4	27 (73%)	10 (27%)	37 (66.1%)
5	0 (0%)	2 (100%)	2 (3.6%)
Total	40 (71.4%)	16 (28.6%)	56 (100%)

Table-4. Distribution of thyroid nodules according to elastography scores obtained in the longitudinal plane.

Elastography score	Benign	Malignant	Total
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2	12 (92.3%)	1 (7.7%)	13 (21.7%)
3	15 (75%)	5 (25%)	20 (33.3%)
4	15 (65.2%)	8 (34.8%)	23 (38.3%)
5	1 (25%)	3 (75%)	4 (6.7%)
Total	43 (71.7%)	17 (28.3%)	60 (100%)

Table-5. Mean values of strain index in benign and malignant nodules.

Strain Ratio	Benign	Malignant	P value
SR Nodule / SCM Average	1.19±1.30	1.07±1.10	0.517
SR Thyroid / nodule Average	1.69±0.88	2.35±1.57	0.293
SR Thyroid / nodule Maximum	2.23±1.18	3.34±2.63	0.201

SR: Strain Ratio, SCM: sternocleidomastoid muscle

Table-6. Sensitivity, specificity, positive and negative prediction and accuracy values according to the different parameters investigated.

Variables	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Echogenicity	70.6%	81.4%	60%	87.5%	78.3%
Contour feature	35.3%	76.7%	37.5%	75%	65%
Absence of halo	52.9%	86%	60%	82.2%	76.7%
Micro calcification	52.9%	81.3%	52.9%	81.3%	73.3%
Elastography:					
TRANSVERSE	75%	32.5%	30.8%	76.5%	44.6%
LONGITUDINAL	64.7%	62.8%	40.7%	81.8%	63.3%

NPV: Negative predictive value, PPV: Positive predictive value

DISCUSSION

According to the results of this prospective cohort, diagnostic performance of B-mode ultrasonography was superior to qualitative and semi-quantitative real-time elastography in the differentiation of benign-malignant thyroid nodules. The most statistically significant finding among both grey scale findings and elastography findings was found to be 'hypo-echogenicity'. The sensitivity of this finding was consistent with the literature (9, 12-15). The sensitivity of contour irregularity and absence of halo for malignancy was 35.3% and 52.9%, respectively, and were found to be lower than in the literature. This can be explained by the histopathological subtypes of malignant nodules in our study (16-18). Oncocytic and follicular variants of papillary carcinoma and follicular carcinoma, which make up five of 17 malignant nodules in our study, tend to be well-circumscribed and to have a halo (Figure-2, 3, 4). The sensitivity of the presence of micro calcification for malignancy was 52.9%, and it was found to be lower than the literature (13-15, 19-21). This result can be explained by the proportional excess (41%) of follicular carcinoma or papillary carcinoma follicular variant and oncocytic variant subtypes in our malignant cases, in which micro calcification is observed less frequently than papillary carcinoma.

In real-time elastography studies evaluating thyroid nodules, multivariate sensitivity and specificity values are reported in the differentiation of malignant thyroid nodules from benign ones. This may be due to different patient selection criteria and the use of different scoring systems for qualitative assessment. The prevalence of malignant nodules in studies varies according to patient selection criteria. The highest sensitivity and specificity values observed in the literature were reported by Rago et al. (Sensitivity 97% and specificity 100%) (6). In recent studies, sensitivity and specificity values are not reported as high as in previous years. In general, these values decrease as the number of cases increases.

In our study, the sensitivity and specificity of RTE examination in the evaluation of malignancy were found to be lower than the literature in previous years. In our study, three color map images were archived in each case. There were score differences between the elastograms recorded by the same practitioner. When there was a difference in score between the three images, the highest score was accepted. The highest score may not reflect the true elasticity of the nodule. Excessive compression on the nodule can lead to deterioration of the linear relationship between compression and strain and the tissue to be perceived as harder than it is (8).



Figure-2. Fifty seven-years-old female. Ultrasound elastography images A. Transverse plane. B. Longitudinal plane. The nodule was evaluated as score 3 in both planes. Postoperative histopathology result was papillary ca oncocytic variant.

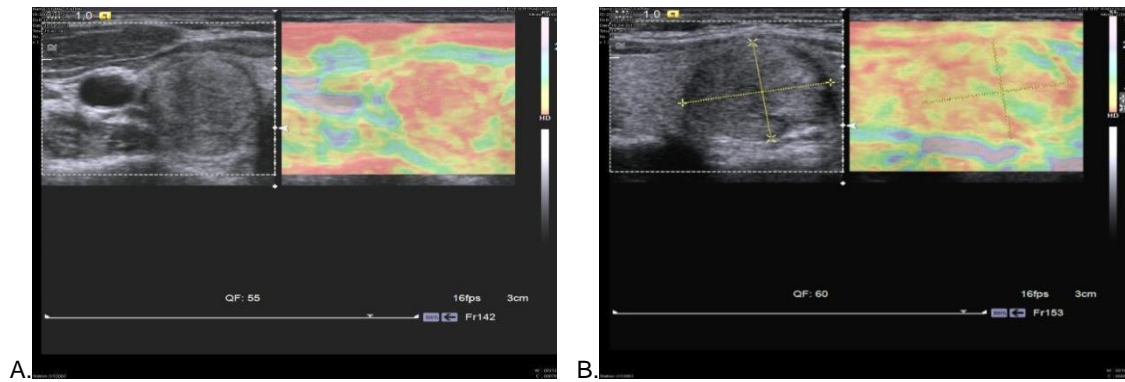


Figure-3. Thirty one-years-old female. Ultrasound elastography images A. Transverse plane B. Longitudinal plane. The nodule was evaluated as score 4 in both planes. Postoperative histopathology result was papillary ca macro follicular variant.

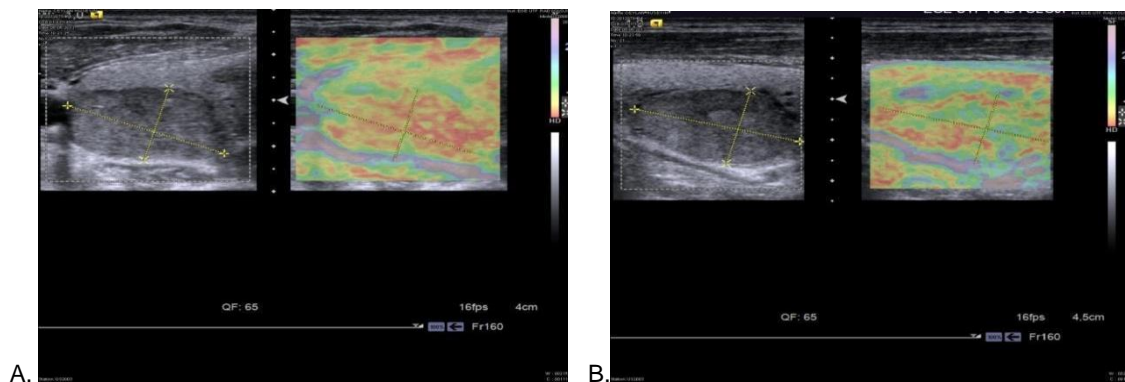


Figure-4. Fifty three-years-old male. Ultrasound elastography images A. Transverse plane B. Longitudinal plane. The nodule was evaluated as score 4 in the transverse plane and score 3 in the longitudinal plane. Postoperative histopathology result was follicular carcinoma of the thyroid.

Inclusion of only solid nodules and exclusion of nodules containing large cystic areas might have affected the results. In solid nodules, especially in long-term follow-up, areas of fibrosis that develop within the nodule increase the elastography score

and reduce the difference between benign and malignant nodules (22, 23).

Histopathological subtypes of malignant nodules in our study might have affected the results.

Medullary thyroid cancers and follicular neoplasms have a cellular pattern and are softer than papillary cancers (22). There is no significant difference between the cellular pattern and gross anatomy of follicular adenomas and carcinomas (24). In our cases, the proportional excess of follicular carcinoma or papillary carcinoma follicular variant subtypes among malignant nodules might have affected the sensitivity and sensitivity results of grey scale findings as well as elastography results and strain ratio values.

It has been reported that calcifications observed in benign nodules affect elastography results and SR values (22). Nodules with eggshell calcification were not included in our study. However, since coarse calcifications were not excluded from the study, this factor might have decreased the diagnostic value of the examination.

Nine of 16 nodules, whose elastography findings were compatible with malignancy and pathology results were reported as benign, were evaluated with FNAB. Since there was no histopathological examination in these cases, malignancy could not be completely ruled out. The small number of cases included in the study might have affected the results.

Studies in recent years have reported lower sensitivity and specificity values for qualitative evaluation compared to previous years. Scoring made on the color map is subjective, and despite different scoring systems, inter-observer agreement is not sufficient. In their meta-analysis study, Dobruch-Sobczak et al. stated that there are inconsistencies between the results obtained by different examiners (inter-observer variability) and by the same examiner (intra-observer variability) in performing sonoelastographic techniques such as relative strain sonoelastography and shear wave sonoelastography (25).

In our study, real-time examinations were performed by a single radiologist (LT). The recorded elastography images were evaluated and scored by two physicians. Inter-observer agreement was not achieved in 14 (28.5%) of 49 nodules in the transverse plane with a score of 3 and 4, and in 10 (23.2%) of 43 nodules in the longitudinal plane, with a score of 3 and 4. Agreement between different operators who use different amounts of compression is likely to be lower.

It has been suggested that semi-quantitative methods such as the strain ratio in RTE or quantitative assessment methods such as elasticity index measurement in shear wave elastography can increase the diagnostic performance by eliminating the operator dependence of the RTE method. Different strain ratio and elasticity index threshold values have been reported in the literature for the distinction between benign and malignant thyroid nodules (26, 27). Hu et al, in their meta-analysis studies investigating the contribution of RTE and SWE in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules, concluded that both methods have diagnostic potential and similar sensitivities, while the specificity of RTE is higher (28). There is no consensus and further research is needed.

In our study, the diagnostic value of Nodule / SCM strain ratio in distinguishing malignant nodules from benign nodules was found to be insignificant with the ROC curve analysis ($p=0.517$). Similarly, for thyroid parenchyma / nodule strain index, the diagnostic value of both the average value of three measurements ($p = 0.293$) and the maximum of the three measurements in distinguishing malignant nodules from benign nodules were found to be insignificant by ROC curve analysis ($p=0.201$). The strain indices of benign and malignant nodules overlapped, and a threshold value for differentiation could not be determined.

The causes affecting the elastography results such as operator's experience and pressure applied to tissue may also affect the strain ratio values. In addition, the strain ratio varies if the parenchymal tissue surrounding the nodule is normal, thyroiditis, or multinodular goiter (22, 29). Especially in cases with MNG, small foci of papillary cancer may not be detected by elastogram and strain ratio values. The large size of MNG nodules may affect the results. In this case, there is not enough normal thyroid tissue to be used as a reference. In our study, 8 out of 25 nodules evaluated by FNAB had findings compatible with MNG, and one with thyroiditis on B-mode ultrasonography. Histopathologic evaluation revealed MNG in 15 of 35 patients and thyroiditis in seven of them.

Nodules of 4 cm and smaller were included in the study. During the evaluation of the strain ratio in large nodules, a small normal thyroid area remains as a reference. Comparison with normal thyroid parenchyma cannot be made ideally.

Therefore, if strain ratio measurement is to be made, it may be more accurate to determine a smaller upper limit for the nodule size.

Among the gray scale and elastography findings in our study, the variables with the highest sensitivity were RTE in the transverse plane (75.0%), echogenicity (70.6%), RTE in the longitudinal plane (64.7%), absence of halo (52.9%), presence of micro calcification (52.9%) and contour feature (35.3%). The variables with the highest specificity are the absence of halo (86.0%), echogenicity (81.4%), presence of micro calcification (81.3%), contour feature (76.7%), RTE in the longitudinal plane (62.8%) and RTE performed in the transverse plane (32.5%). The variable with the highest overall accuracy was echogenicity (78.3%). The accuracy of RTE performed in the longitudinal plane was higher

than the RTE performed in the transverse plane, but lower than B-mode ultrasonography findings such as echogenicity, contour feature, absence of halo, and micro calcification.

In this study it was shown that elastographic findings of benign and malignant nodules overlapped and the diagnostic performance of real-time elastography is suboptimal. The specificity, PPV and accuracy of RTE performed in both the transverse and longitudinal planes were lower than the gray scale US features. RTE is not an alternate method to gray scale US. Multi-Center studies involving large numbers of patients are needed to search RTE efficiency and to add this method to the diagnostic algorithm of thyroid nodules.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.





References

1. Bender Ö, Kılıç Y, Hot S, Ertürk A, Coşkun Z.Ü, Akan A. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Ultrason elastografinin Tanısal Doğruluğu ve Güvenilirliği. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Radyoloji Kliniği, İstanbul Okmeydanı Tıp Dergisi 2012; 28 (3):151-6.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–214.
3. Merritt CRB. Physics of ultrasound. In: Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Missouri: Mosby, 2005; 3–35.
4. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *RSNA, Radiology*. 2006 May;239(2):341-50.
5. Moon HJ, Kim EK, Yoon JH, Kwak JY. Clinical implication of elastography as a prognostic factor of papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul;19(7):2279-87.
6. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):2917-22.
7. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 2009 Jul;28(7):861-7.
8. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008 May;18(5):523-31.
9. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, et al. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4524-30.
10. Rago T, Scutari M, Santini F, et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5274-80.
11. Chong Y, Shin JH, Ko ES, Han BK. Ultrasonographic elastography of thyroid nodules: is adding strain ratio to colour mapping better? *Clin Radiol*. 2013 Dec;68(12):1241-6.
12. Xing P, Wu L, Zhang C, Li S, Liu C, Wu C. Differentiation of Benign From Malignant Thyroid Lesions Calculation of the Strain Ratio on Thyroid Sonoelastography. 2011 by the American Institute of Ultrasound in Medicine | *J Ultrasound Med* 2011;30:663–9.
13. Unlü Türk U, Erdoğan MF, Demir O, Güllü S, Başkal N. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. *Thyroid*. 2012 Oct;22(10):1031-8.
14. Mansor M, Okasha H, Esmat S, Hashem AM, Attia KA, El-din Hussein H. Role of ultrasound elastography in prediction of malignancy in thyroid nodules. *Endocr Res*. 2012;37(2):67-77.

15. Dighe M, Luo S, Cuevas C, Kim Y. Efficacy of thyroid ultrasound elastography in differential diagnosis of small thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2013 Jun;82(6):e274-80.
16. Köseoğlu R.D, Filiz NO. The Oncocytic Variant of Papillary Thyroid Carcinoma *Turk J Med Sci* 2006;36(6):387-92.
17. Lloyd RV, Buehler D, Khan Afshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol.* 2011; 5(1):51-6.
18. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2007 May-Jun;27(3):847-60.
19. Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Aug; 143(2):230-4.
20. Shweel M, Mansour E. Diagnostic performance of combined elastosonography scoring and high-resolution ultrasonography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2013 Jun;82(6):995-1001.
21. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Real-time elastography: a useful tool for predicting malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic findings. *J Ultrasound Med.* 2012 Nov;31(11):1777-82.
22. Shuzhen C. Comparison analysis between conventional ultrasonography and ultrasound elastography of thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2012 Aug;81(8):1806-11.
23. Lippolis PV, Tognini S, Materazzi G, et al. Is elastography actually useful in the presurgical selection of thyroid nodules with indeterminate cytology? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):E1826-30.
24. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):202-11.
25. Dobruch-Sobczak K, Adamczewski Z, Dedecjus M, et al. Summary of Meta-analyses of Studies Considering Lesion Size Cut-off Thresholds for The Assessment of Eligibility for FNAB and Sonoelastography and Inter- and Intra-observer Agreement in Estimating the Malignant Potential of Focal Lesions of The Thyroid Gland. *J Ultrason.* 2022 Apr 27;22(89):130-5.
26. Cantisani V, Grazhdani H, Ricci P, et al. Q-elastosonography of solid thyroid nodules: assessment of diagnostic efficacy and interobserver variability in a large patient cohort. *EurRadiol.* 2014 Jan;24(1):143-50.
27. Chong Y, Shin JH, Ko ES, Han BK. Ultrasonographic Elastography of thyroid nodules: is adding strain ratio to colour mapping better? *ClinRadiol.* 2013 Dec;68(12):1241-6.
28. Hu X, Liu Y, Qian L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(43):e8282.
29. Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol.* 2012 Feb;81(2):286-91.

Synergistic effect of RAD50 downregulation on combination of rucaparib and doxorubicin

RAD50'nin downregülasyonunun rucaparib ve doksorubisin kombinasyonuna sinerjik etkisi

Ramazan Gundogdu¹  Mehmet Kadir Erdoğan²  Aydın Sever²  Yusuf Toy² 

¹ Vocational School of Health Services, Department of Pharmacy Services, Bingöl, Türkiye

² Bingöl University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Bingöl, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The MRN (MRE11-RAD50-NBS1) protein complex functions as a DNA damage sensor and plays essential roles to coordinate the repair of DNA double-strand breaks. Although dysfunctional MRN activity has been shown to sensitize cancer cells to certain DNA-damaging agents or PARP inhibitors, the functional significance of RAD50 upon rucaparib and doxorubicin treatments has yet to be studied. The aim of this research was to investigate the response of RAD50-defective cancer cells toward the combination of rucaparib and doxorubicin.

Materials and Methods: Human bone osteosarcoma epithelial cells (U2OS) were used in this study to assess the therapeutic potential of RAD50 expression levels. The RNA interference technology was applied to silence the expression of the RAD50 mRNA activity. The qRT-PCR technique was used to investigate the mRNA expression levels of the relevant genes. Western blotting analysis was conducted to assess the relevant protein expression levels. Clonogenic survival assay was performed to dissect the effect of RAD50-loss on the rucaparib and doxorubicin combination treatment.

Results: RAD50 knockdown resulted in a significant decrease in MRE11 and NBS1 protein levels, whereas it did not affect p53 and p21 expressions at mRNA and protein levels. Furthermore, the cells with RAD50-loss had impaired DNA damage response activation against acute doxorubicin treatment. We finally showed that RAD50 depletion increased the cytotoxicity of doxorubicin when combined with the PARP inhibitor rucaparib.

Conclusion: Taken together, our preclinical findings suggest that RAD50 expression levels can be explored as a predictive biomarker in the evaluation for precision cancer treatments involving PARP inhibitors.

Keywords: RAD50, MRN complex, rucaparib, doxorubicin.

ÖZ

Amaç: MRN (MRE11-RAD50-NBS1) protein kompleksi bir DNA hasar sensörü olarak işlev görür ve homolog rekombinasyon onarım mekanizması ile DNA çift sarmal kopmalarının onarımının koordine edilmesinde önemli roller oynar. Fonksiyonel olmayan MRN aktivitesinin kanser hücrelerini DNA'ya zarar veren ajanlara veya PARP inhibitörlerine karşı duyarlı hale getirdiği gösterilmiş olsa da, RAD50'nin rucaparib ve doksorubisin tedavileri üzerindeki fonksiyonel önemi henüz araştırılmamıştır. Bu araştırmanın amacı, RAD50 defektif kanser hücrelerinin rucaparib ve doksorubisin kombinasyonuna yanıtının araştırılmasıdır.

Corresponding author: Ramazan Gundogdu
Vocational School of Health Services, Department of
Pharmacy Services, Bingöl, Türkiye
E-mail: rgundogdu@bingol.edu.tr

Application date: 11.08.2022

Accepted: 07.12.2022

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada RAD50 ekspresyon seviyelerinin terapötik potansiyelini değerlendirmek için insan kemiği osteosarkoma epitel hücreleri (U2OS) kullanıldı. RAD50 mRNA aktivitesinin ifadesini susturmak için RNA interferans teknolojisi uygulandı. İlgili genlerin mRNA ekspresyon seviyelerini araştırmak için qRT-PCR tekniği kullanıldı. İlgili protein ekspresyon seviyelerini değerlendirmek için Western blot analizi yapıldı. RAD50 kaybının rucaparib ve doksorubisin kombinasyon tedavisi üzerindeki etkisini incelemek için klonojenik sağkalım analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: Azalan RAD50 ifadesinin, MRE11 ve NBS1 protein seviyelerinde önemli bir düşüşe neden olduğu gözlenirken, p53 ve p21'in mRNA ve protein seviyelerini etkilemediği görüldü. Ayrıca, RAD50 kaybı olan hücrelerin akut doksorubisin tedavisi ile DNA hasar yanıt aktivasyonunu kaybettiği belirlendi. Son olarak, RAD50 susturulmasının PARP inhibitörü olan rucaparib ile birleştirildiğinde doksorubisin sitotoksitesini artırdığı gözlemlendi.

Sonuç: Tüm bu sonuçlar birlikte ele alındığında, klinik öncesi bulgularımız, PARP inhibitörlerinin kanser tedavisinde kullanılmasında RAD50 ekspresyon seviyelerinin prediktif bir biyobelirteç olarak araştırılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: RAD50, MRN kompleksi, rucaparib, doksorubisin.

INTRODUCTION

Human cells constantly receive endogenous and/or exogenous genotoxic insults, which potentially cause various structural DNA alterations, including the sugar-phosphate backbone breaks of DNA (1, 2). DNA double-strand breaks (DSBs) are among the most catastrophic lesions, and cells utilize several multi-step molecular pathways to detect and repair these complex damages (2–4). DSBs are primarily repaired by homologous recombination (HR) and non-homologous end-joining (NHEJ) repair pathways (4, 5). Unrepaired DSBs eventually induce tremendous cellular consequences, including cell death or genome instability which is defined as a hallmark of cancer (6–8). Although dysfunctional DSB repair may consequently lead to cellular transformation, novel cancer treatment strategies aim to harness the inefficient DSB repair capacity of cancer cells to offer more specific and potent treatment regimens for cancer patients (9). Therefore, it is of clinical importance to study the underlying molecular mechanisms of dysfunctional DSB repair activities.

The MRN (MRE11-RAD50-NBS1) protein complex functions as a DNA damage sensor. Following DSB formation, MRN is recruited to the vicinity of damaged DNA, where it is mainly responsible for processing the broken DNA ends and activating the ATM (ataxia telangiectasia mutated) kinase (10). The primary function of RAD50 is to tether the two broken DNA ends in close proximity to allow MRE11-driven DNA end resection and subsequent DSB repair through the HR mechanism (11, 12). Among others, the

products of *BRCA1* and *BRCA2* genes have significant roles in the HR-dependent DSB repair, and therefore, loss-of-functional mutations in either of these two genes impair the integrity of the HR mechanism (2, 7, 13).

The PARP enzymes have been reported to participate in many cellular processes, including DNA single-strand break (SSB) repair pathways. As members of ADP-ribosyltransferases (ARTs), PARPs are capable of transferring ADP-ribose molecules from NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) to acceptor proteins in order to recruit the relevant DNA repair proteins towards damaged chromatin by constituting PAR units (polymers of ADP-ribose, a process termed PARylation) (14). Genetic or chemical inactivation of PARP activity leads to the accumulation of spontaneous SSBs, which are mostly converted to complex DSBs during DNA replication (15). Thus, cancer cells with HR deficiency are hypersensitive to PARP inhibition due to intolerable DSB accumulation (16–18). Cancer cells with *BRCA1/2*-deficiency become vulnerable to PARP inhibitors, including rucaparib (19–21). Although clinically-approved PARP inhibitors have been successfully used to treat cancer patients with *BRCA1/2* mutations, research have revealed that PARP inhibition may also be effective against *BRCA1/2*-efficient conditions, which underlines the importance of defining alternative predictive biomarkers for better patient stratifications (18, 22, 23). Considering the PARP inhibitor resistance reported in the clinic (24, 25), research on the characterization of further predictive biomarkers and combination treatments with conventional

drugs will strengthen the anti-cancer effects of PARP inhibitors (26–29).

In this report, we have investigated the functional significance of RAD50 loss and PARP inhibition in combination with chemotherapeutic agent doxorubicin. The research herein demonstrates that the MRN complex is indeed required for a fully functional DDR response upon DNA damage induction. We discovered that U2OS cancer cells with RAD50 knockdown have reduced MRE11 and NBS1 protein levels, and inefficient activation of DDR, as judged by diminished CHK2 and p53 phosphorylations. We further revealed that RAD50 loss sensitizes cancer cells to doxorubicin treatment, which becomes more synergistic when combined with small molecule PARP inhibitor rucaparib. These findings have significant preclinical implications regarding RAD50-dependent DDR response upon combination treatment of rucaparib and doxorubicin.

MATERIALS and METHODS

Chemicals and antibodies

Dimethyl sulfoxide (DMSO) and crystal violet were purchased from Bioshop Canada and Sigma Aldrich, respectively. The primary antibodies for anti-RAD50, anti-p53 and β -Actin were bought from Santa Cruz (#sc-56209, #sc-126 and #sc-1616, respectively); anti-MRE11 and anti-NBS1 were obtained from BD Biosciences (#611366 and #611870, respectively); anti-p21, anti-phospho-p53 (ser15), anti-CHK2 and anti-phospho-CHK2 (thr68) were bought from Cell Signaling Technology (#2947, #9284, #2662 and #2661, respectively). The HRP(horseradish peroxidase)-linked secondary antibodies against anti-rabbit, anti-rat and anti-mouse were purchased from GE Healthcare (#GENA934, #GENA935 and #GENA931, respectively), and anti-goat were obtained from Santa Cruz (#sc2056). Rucaparib phosphate (AG-014699) and doxorubicin hydrochloride were purchased from Selleckchem (#S1098) and Sigma (#D1616), respectively.

Cell culture

Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM), fetal bovine serum (FBS), Trypsin-EDTA (0.25%) and Dulbecco's phosphate buffered saline (dPBS) were purchased from Gibco (Thermo Fisher Scientific). Penicillin and streptomycin were purchased from Sigma Aldrich and Bioshop Canada, respectively. U2OS osteosarcoma

cancer cell line was gently provided by Dr Alexander Hergovich (UCL, London, UK) and maintained in DMEM supplemented with 10% fetal bovine serum with 1% antibiotic (final concentration of 64 μ g/mL penicillin and 100 μ g/mL Streptomycin). Cells were grown in humidity-saturated cell culture incubators at 37°C with 5% CO₂. Stock solutions of rucaparib and doxorubicin were prepared in DMSO and stored at -80°C. Drug/inhibitor treatments were performed as indicated in the corresponding figure legends.

Cell transfection

Lipofectamine RNAiMAX transfection reagent was bought from Thermo Fisher Scientific (#13778150). Reduced serum medium (OPTI-MEM) was purchased from Gibco (Thermo Fisher Scientific). All siRNAs were from Qiagen (FlexiTube GeneSolution GS10111 for RAD50) and sequences are available upon request. Briefly, U2OS cells plated at a density of 20,000 cells/cm² in the antibiotic-free medium were transfected with final concentration of 5 nM siRNA using Lipofectamine RNAiMAX. All the experiments were performed 48h after siRNA transfection unless otherwise stated. The efficacy of all siRNA transfections was confirmed by Western blot analysis.

qRT-PCR

Total RNA isolation was performed at room temperature using TRIzol® Reagent (Invitrogen) as instructed by the manufacturer. Briefly, TRIzol (for 6-cm plates) was applied to cells, which were collected into a microcentrifuge tube by using a cell scraper. Chloroform was then added into collected samples to separate RNA from other cellular contents. After the resulting mixture had been centrifuged at 10,000 rpm for 15 minutes at 4°C, the upper aqueous phase was transferred into a microcentrifuge tube, which was mixed with isopropanol to precipitate RNA. The samples were incubated for 10 minutes at room temperature and then centrifuged at 10,000 rpm for 10 minutes at 4°C. Consequently, the pellets were washed with ethanol at room temperature and centrifuged again at 8,000 rpm for 5 minutes at 4°C. The RNA pellet was dissolved in nuclease-free water and incubated at 55-60°C for 10 minutes. cDNA synthesis was performed using iScript One-Step RT-PCR Kit (Bio-Rad) according to the manufacturer's protocol. qPCR was performed using verified qPCR primers (Qiagen) and the QuantiTect SYBR Green PCR

Kit (Bio-Rad) using the Mastercycler system (Eppendorf, Germany). 18S rRNA was employed as internal control for standardization.

Western blotting

The cell pellets were incubated in standard lysis buffer (20 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 10% glycerol, 1% NP-40, 5 mM EDTA, 0.5 mM EGTA, 50 mM NaF, 20 mM beta-glycerophosphate, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM DTT, 1 mM benzamidine, 0.5 mM PMSF, 1 mM leupeptin, pH 8.0) on ice for 90 minutes. After centrifugation at 10,000 rpm for 20 minutes at 4°C, the soluble protein fractions were transferred into microcentrifuge tubes. Laemmli SDS sample buffer (1 mM Tris-HCl, 0.05% SDS, 5% beta-mercaptoethanol, 10% bromophenol blue) was added to the total cell lysates and the mixtures were heated at 95°C for 5 minutes. Proteins were resolved by 12% SDS-PAGE before being transferred to a PVDF membrane. Membranes were blocked with 5% skim milk prepared in TBS-T (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0.5% Tween-20, pH 7.5) and then incubated with the corresponding antibody overnight. The protein-antibody complex was then probed by secondary antibodies conjugated with HRP and finally subjected to ECL (Amersham) substrates for chemiluminescent detection. Densitometry analysis of Western blots was conducted using the NIH ImageJ program.

Colony survival assays

Clonogenic survival assays were performed as described in (30, 31). Briefly, 500 of exponential phase cells were seeded in 6-well plates and allowed to adhere for 24 hours, before being treated with rucaparib with/out doxorubicin for 72 hours. Cell medium was refreshed every 3-4 days until each colony has more than 50 cells (7-10 days). Colonies were first fixed with methanol and acidic acid solution (3:1), then stained with 0.5% crystal violet dissolved in methanol. All survival experiments were conducted in triplicate with three independent experiments.

Statistical Analysis

Graphics and statistical analyses were acquired by GraphPad Prism software (GraphPad, CA, USA) and results were plotted displaying the means \pm SEM. The significance of differences between the means was determined using one-tailed unpaired Student's t-test. Differences were considered statistically significant when p- values

were below 0.05 (*), 0.01 (**), 0.001 (***) or 0.0001 (****) for all experiments.

RESULTS

RAD50 knockdown by RNA interference

In our experiments we used U2OS osteosarcoma cancer cells since they have been widely used as a suitable cell model for identification of molecular and biological significance of related DDR proteins (32). The efficacy of four different siRNA constructs targeting RAD50 mRNA in U2OS cells was evaluated by transient transfection. Cells were harvested at 24h, 48h and 72h after transfection and subjected to Western blot analysis (Figure-1A). Densitometric analyses of immunodetected bands revealed that all siRNA oligonucleotides but siRAD50#1 effectively silenced the RAD50 mRNA at 48h after transfection (Figure-1B). We selected siRAD50#2 for our further siRNA-based gene knockdown experiments.

We next aimed to investigate whether RAD50 loss would have any effect on the protein levels of MRE11 and NBS1, other two components of the MRN complex. In line with the previous studies (33), we showed that RAD50 depletion causes reduced MRE11 and NBS1 protein levels in U2OS cells (Figure-1C,D), suggesting MRN deficiency. In other words, siRNA-based RAD50 targeting is likely to impair the conformation and stability of the MRN complex since RAD50 is large structural component of the heterotrimeric complex. p53 is a tumour suppressor protein that is activated upon DNA damage induction and further activates a set of genes at the transcriptional and protein levels to determine the cell fate (34). As a transcriptional target of p53, p21 protein plays a key role in cell cycle arrest in response to endogenous and exogenous DNA damages (35, 36). Therefore, we also assessed whether RAD50 loss would have any effect on the p53 and p21 mRNA and protein levels. RAD50 depletion did not affect p53 and p21 protein levels (Figure-1C,D) and our qRT-PCR experiments revealed that RAD50 targeting (Figure-1E) did not alter transcriptional profile of both genes (Figure-1F,G).

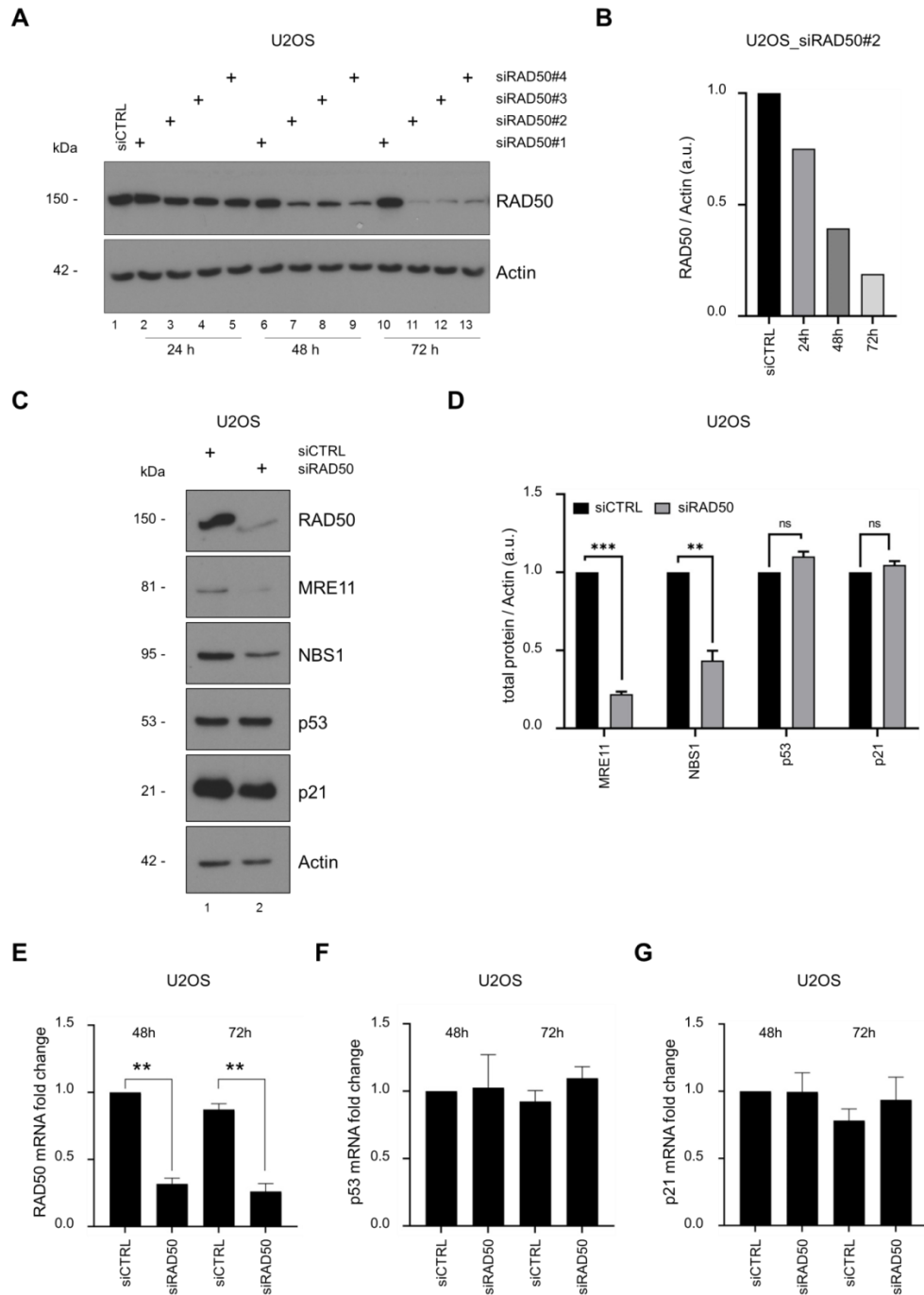


Figure-1. RAD50 knockdown impairs the MRN stability by inhibiting MRE11 and NBS1 expressions. (A) Western blotting with indicated antibodies of U2OS cell lysates from cells transfected with indicated siRNAs in order to investigate the silencing efficacy of four different siRNA oligonucleotides against RAD50 mRNA. (B) histogram showing the time-dependent silencing efficacy of the siRAD50#2 construct, obtained by densitometric quantification of Western blots represented in A. Arbitrary units were normalized to the expression of the corresponding β -actin ($n=1$). (C) Western blotting with indicated antibodies of U2OS cell lysates from cells transfected with indicated siRNA. (D) histogram showing the expression profile of indicated proteins, obtained by densitometric quantification of Western blots represented in D. Arbitrary units were normalized to the expression of the corresponding β -actin ($n=3$). (E,F,G) qRT-PCR analysis of the RAD50, p53 and p21 genes in U2OS cells with/out siRAD50#2 at indicated time points ($n=3$).

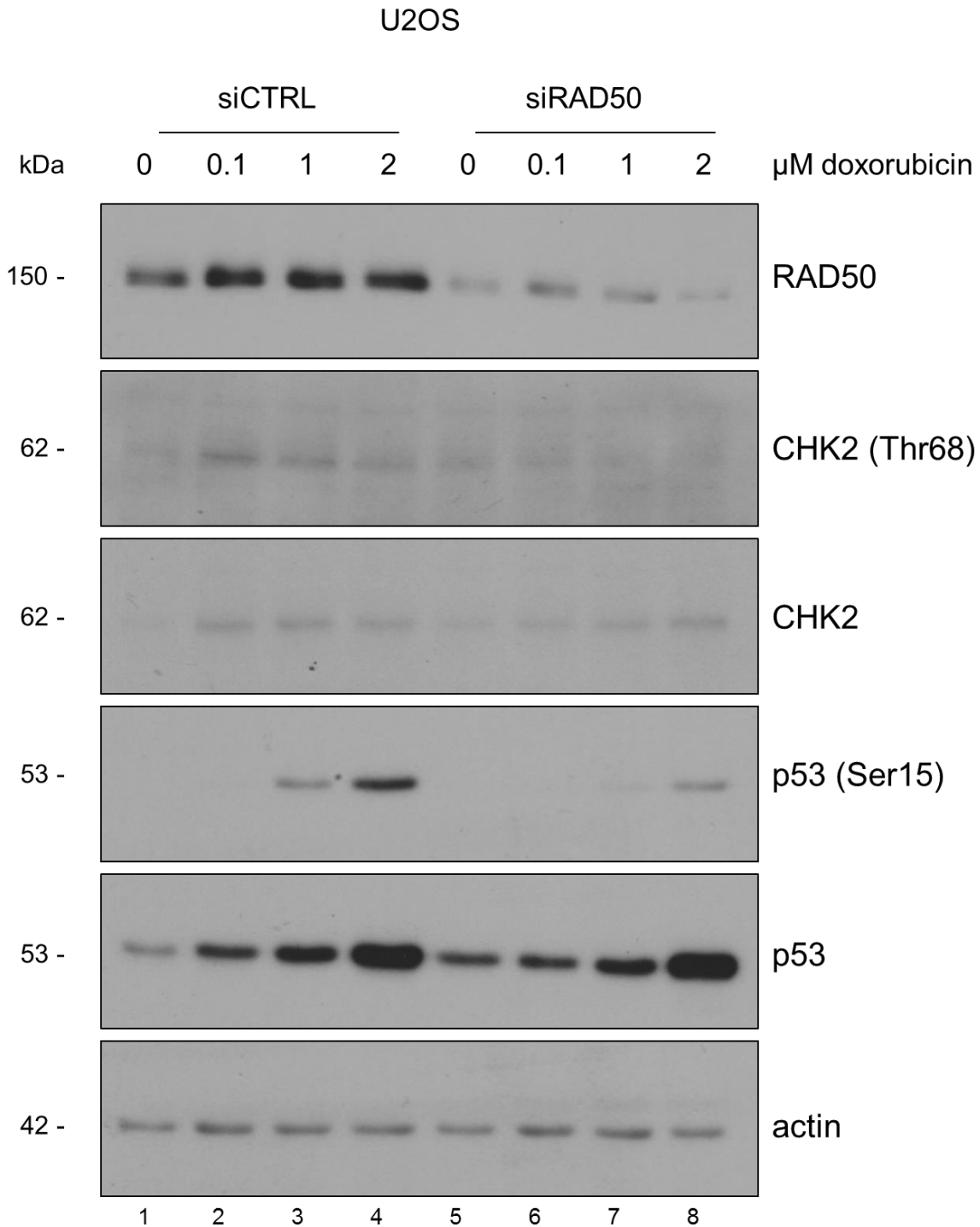


Figure-2. RAD50 supports DDR activation upon exogenous DNA damage exposure. (A) Western blotting with indicated antibodies of U2OS cell lysates from cells transfected with indicated siRNAs and treated with/out doxorubicin. 48h after siRNA transfection cells were treated either with DMSO or doxorubicin (0 - 0.1 - 1 - 2 μM) for 1h, then collected and subjected to Western blot analysis. (B,C) histograms showing the expression profile of indicated proteins, obtained by densitometric quantification of Western blots represented in D. Arbitrary units were normalized to the expression of the corresponding total protein (n=3).

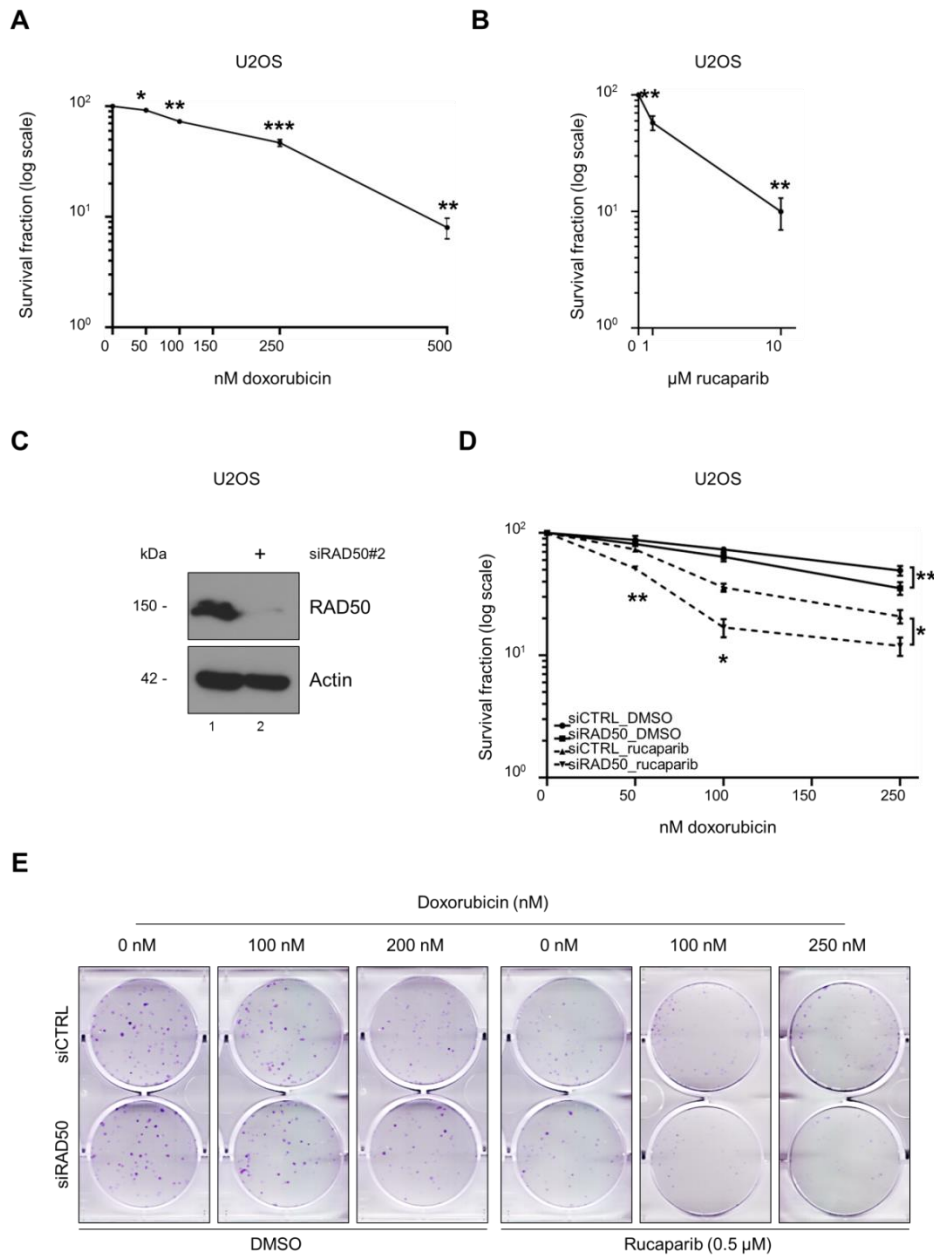


Figure-3. RAD50 loss sensitizes cancer cells to the rucaparib-doxorubicin combination treatment. (A,B) Clonogenic survival of U2OS cells in response to doxorubicin treatments (0 - 50 - 100 - 250 - 500 nM) or rucaparib treatments (0 - 1 - 10 μM) for 3 days. Quantifications are displayed as percentage (in log scale) of colonies formed after treatment with indicated doses (n=3). Results were corrected according to plating efficiencies of the corresponding untreated control. (C) Western blotting with indicated antibodies of U2OS cell lysates from cells transfected with indicated siRNAs. 24h after siRNA transfection cells were harvested and re-plated for either clonogenic survival assays or Western blot analysis. 24h after plating cells were collected and subjected to Western blot analysis to confirm the successful RAD50 silencing. (D) Clonogenic survival of U2OS cells upon RAD50 knockdown (siRAD50#2) compared with controls in response to the increasing doses of doxorubicin alone (0 - 50 - 100 - 250 nM) or combined with rucaparib (0.5 μM). Quantifications are displayed as percentage of colonies formed after treatment with indicated doses (n=3). Results were corrected according to plating efficiencies of the corresponding untreated controls. (E) Representative images of the clonogenic survival assays shown in D.

RAD50 loss impairs the DDR activation

The DDR signaling pathway becomes activated in the case of a DSB induction in the chromatin. The heterotrimeric MRN complex detects the damage and controls the management of the proper repair. The inactive ATM kinase dimers are activated by an auto-phosphorylation and becomes active monomers, which then target and phosphorylate CHK2 kinases at Thr68. ATM kinases directly or through CHK2 kinases stimulate the activation of downstream effector proteins including p53 phosphorylation at Ser15 (2, 37, 38). Since these events are indispensable for a proper DDR signaling upon DNA damage, we next analyzed the DDR integrity in RAD50-defective cancer cells in response to acute doxorubicin treatment. 48h after transfection with siRAD50 there was no change in expressions of p53 and p21 (Figure-1C and D), therefore, 48h after transfection U2OS cells were treated with increasing doses of doxorubicin (0 - 0.1 - 1 - 2 μ M) for 1h and collected for Western blot analysis. As shown in Figure-2, siRNA-based targeting successfully silenced the RAD50 protein expression. Remarkably, compared to the relevant total protein expressions, Western blot assays using phospho-specific antibodies revealed a significant decrease in the phosphorylation of CHK2 and p53 proteins (Figure-2), suggesting that cells with RAD50 knockdown have a defective DDR signaling upon exogenous DNA damage.

RAD50 loss sensitizes U2OS cancer cells to rucaparib combined with doxorubicin

To investigate the biological significance of our previous results we performed *in vitro* clonogenic survival assays with U2OS cancer cells. Doxorubicin is an anthracycline antibiotic widely used as an anti-neoplastic agent to treat patients in the clinic (39). The small molecule PARP inhibitor rucaparib is a clinically-approved novel anti-cancer drug for the treatment of cancer patients with *BRCA*-mutations (21). Recently published reports demonstrated that rucaparib treatment augmented anti-cancer effects of conventional chemotherapeutics, including doxorubicin (21). Since RAD50 knockdown impairs the MRN complex stability by affecting MRE11 and NBS1 expressions, and probably, therefore, disrupts the functionality of DDR signaling in response to exogenous damage induction, we hypothesized that RAD50 deficiency would render cancer cells vulnerable

to doxorubicin and rucaparib combination. First, we determined the individual cytotoxic effects of doxorubicin and rucaparib treatments in U2OS cells, revealing that the 72h-treatment with 250 nM doxorubicin or 1 μ M rucaparib killed nearly half of the cells (Figure-3A and B, respectively). Therefore, 48h after transfection (Figure-3C) cells were exposed to increasing doses of doxorubicin (0 - 50 - 100 - 250 nM) with/out rucaparib (0.5 μ M) for 72 hours. RAD50-depleted cancer cells became significantly sensitive to high dose of doxorubicin (250 nM) whereas rucaparib combination synergistically potentiated the cytotoxic activity of doxorubicin in the cells (Figure-3D and E). Taken together, our results suggest that cancer cells with decreased RAD50 levels may respond better to the combination treatment of PARP inhibitors with conventional anti-cancer agents.

DISCUSSION

The common mechanism of action that chemotherapeutics employ is introducing genotoxic stress and activating programmed cell death mechanisms to eliminate rapidly dividing neoplastic cells from the proliferation pool (40). Although these conventional anti-cancer agents have been successfully used to treat cancer patients in the clinic, their lack of specificity impedes their clinical success. As standard chemotherapeutics target both rapidly proliferating normal and cancer cells, they cause adverse side effects frequently observed in the patients. Another success-limiting factor of cancer treatments is acquired chemotherapy resistance, mostly appearing as a result of altered DDR capacity (41, 42). Therefore, identifying the biological significance of cellular proteins especially involved in the DDR and repair pathways, including ATR, ATM, CHK1, CHK2, DNA-PK and WEE1 has attracted great attention in recent years (9,26,40,43,44). The status of regulator DDR proteins may enable us to predict the treatment response since neoplastic cells can be addicted to their altered activity for survival. In addition, pharmacological inhibition of their augmented activity may render neoplastic cells sensitive to standard anti-cancer therapies (26, 27, 44). The synthetic lethality defined between PARP and BRCA proteins stands as a milestone achievement among the DDR-targeted anti-cancer treatment strategies (45). Inhibition of PARP activity causes

accumulation of SSBs, which become DSBs during replication. PARP inhibition is specifically cytotoxic to cancer cells with dysfunctional or inefficient HR activity since they are unable to resolve these replication-associated DSBs. Therefore synthetic lethality concept offers selective cancer cell killing without harming healthy ones (45–47).

The MRN DNA damage sensor complex instantly detects DSB formations and activates the corresponding DDR pathways (48). *MRE11* and *NBS1* genes are mostly mutated in human cancers, leading to heritable genomic instability disorders ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD) and Nijmegen-breakage syndrome (NBS), respectively. Functional inactivation of both genes may lead to cellular hypersensitivity to ionizing radiation (IR) and transformation (49,50). RAD50 is a member of the SMC (structural maintenance of chromosome) protein family, which have been identified to function in supporting sister-chromatid cohesion and chromosome condensation in cells (10). The ATPase domain of RAD50 holds an N-terminal Walker A and a C-terminal Walker B motifs, both of which are required for its activities to bind and partially unwind DNA double helix strands upon DSB induction (51,52). Koppensteiner and her colleagues identified *MRE11* expression as a candidate biomarker of PARP inhibitor treatment (53). A recent whole-exome deep sequencing study demonstrated that the *RAD50* gene copy number deletion could be used as a potential biomarker to predict PARP inhibitor response of ovarian cancer patients (54). Flores-Pérez et al. revealed that RAD50 supports DDR and breast cancer cell survival against cisplatin treatment (55). Furthermore, RAD50 targeting was shown to sensitize cancer cells to platinum drugs (56, 57). However, to our knowledge, there is no direct demonstration of whether RAD50 loss renders cancer cells vulnerable to rucaparib combined with DNA-damaging agents.

We define herein the functional consequence of RAD50 loss in survival of cancer cells encountered with exogenous therapeutic stress.

Our immunoblotting analyses showed that RAD50 knockdown precludes the integrity of the MRN complex since the *MRE11* and *NBS1* protein levels were significantly decreased in RAD50-defective U2OS cancer cells, suggesting an inefficient HR activation upon RAD50 loss. Given that MRN activation and recruitment towards damaged chromatin is important for the activation of ATM kinase and corresponding signaling axis, compromised *CHK2* and *p53* activation upon RAD50 knockdown would consolidate our findings that RAD50 loss reduces MRN activity therefore, negatively affects the ATM-CHK2-p53 pathway activation. Our clonogenic survival assays with U2OS cells revealed that RAD50 depletion renders cancer cells sensitive to the doxorubicin and rucaparib combination treatment. Doxorubicin inhibits the topoisomerase II activity, thus mostly inducing DSBs (58). Although RAD50 depletion sensitizes cancer cells to doxorubicin treatment alone, rucaparib combination potentiates the chemotoxicity of doxorubicin in RAD50-defective cells. Considering the synthetic lethal interaction between the BRCA-dependent HR and the PARP-dependent SSB repair mechanisms (19, 20), one may argue that RAD50 knockdown results in impaired MRN functionality in HR, which in turn weakens the cellular response of PARP-inhibited cancer cells towards chemotherapeutics. A recent report revealed that nearly 18% of ovarian cancer patients with wild-type *BRCA* exhibit RAD50 deletion (54). Together with several recent preclinical studies showing that RAD50 silencing sensitized various tumour cells to anti-cancer treatments (55–57,59,60), our results suggest RAD50 for further evaluation as a potential biomarker of PARP inhibitor treatments.

Acknowledgments

The author thanks all the laboratory members for critical reading of the manuscript.

Declaration of interest statement

The author declares no conflict of interest.

References

1. Lindahl T, Barnes DE. Repair of endogenous DNA damage. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2000;65:127–33.
2. Ciccia A, Elledge SJSJ, Adamo A, Collis SJ, Adelman CA, Silva N, et al. The DNA Damage Response: Making It Safe to Play with Knives. *Mol Cell.* 2010 Oct;40(2):179–204.





3. Vilenchik MM, Knudson AG. Endogenous DNA double-strand breaks: Production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 2003 Oct;100(22):12871–6.
4. Jackson, S. P. 2002. "Sensing and repairing DNA double-strand breaks". *Carcinogenesis*, 23(5), 687–696.
5. Goodarzi AA, Jeggo PA. The Repair and Signaling Responses to DNA Double-Strand Breaks. In: *Advances in genetics*. 2013. p. 1–45.
6. Hanahan, D., Weinberg, R. A. 2011. "Hallmarks of cancer: the next generation.". *Cell*, 144(5), 646–674.
7. Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet.* 2001 Mar;27(3):247–54.
8. Wei Dai, Y. Y. 2014. "Genomic Instability and Cancer". *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, 05(02), 1–13.
9. Trenner, A., Sartori, A. A. 2019. "Harnessing DNA Double-Strand Break Repair for Cancer Treatment". *Frontiers in Oncology*, 9(1388), 1–10.
10. Rupnik A, Lowndes NF, Grenon M. MRN and the race to the break. Vol. 119, *Chromosoma*. 2010. p. 115–35.
11. Krejci L, Altmannova V, Spirek M, Zhao X. Homologous recombination and its regulation. *Nucleic Acids Res.* 2012 Jul;40(13):5795–818.
12. Chapman JR, Taylor MRG, Boulton SJ. Playing the End Game: DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice. *Mol Cell.* 2012 Aug;47(4):497–510.
13. Bain, A. L., Mastrocola, A. S., Tibbetts, R. S., Khanna, K. K. 2014. "DNA Damage Response: From Tumorigenesis to Therapy". eLS (ss. 329–346). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
14. Morales JC, Li L, Fattah FJ, Dong Y, Bey EA, Patel M, et al. Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr [Internet]*. 2014 [cited 2022 Feb 22];24(1):15–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24579667/>
15. D'Andrea, A. D. 2018. "Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance". *DNA Repair*, 71, 172–176.
16. Lord, C. J., Ashworth, A. 2013. "Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers". *Nature Medicine*, 19(11), 1381–1388.
17. Lord CJ, Tutt ANJ, Ashworth A. Synthetic Lethality and Cancer Therapy: Lessons Learned from the Development of PARP Inhibitors. *Annu Rev Med.* 2015 Jan;66(1):455–70.
18. Lord, C. J., Ashworth, A. 2017. "PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic". *Science*, 355(6330), 1152–1158.
19. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005 Apr;434(7035):913–7.
20. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005 Apr;434(7035):917–21.
21. Shirley M. Rucaparib: A Review in Ovarian Cancer. *Target Oncol.* 2019;14(2):237–46.
22. Sachdev E, Tabatabai R, Roy V, Rimel BJ, Mita MM. PARP Inhibition in Cancer: An Update on Clinical Development. *Target Oncol [Internet]*. 2019;14(6):657–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00680-2>
23. Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol [Internet]*. 2018;15(9):564–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-018-0055-6>
24. Li H, Liu ZY, Wu N, Chen YC, Cheng Q, Wang J. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. Vol. 19, *Molecular cancer*. NLM (Medline); 2020. p. 107.
25. Noordermeer, S. M., van Attikum, H. 2019. "PARP Inhibitor Resistance: A Tug-of-War in BRCA-Mutated Cells". *Trends in Cell Biology*, 29(10), 820–834.
26. Pilié, P. G., Tang, C., Mills, G. B., Yap, T. A. 2019. "State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer". *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(2), 81–104
27. Cleary, J. M., Aguirre, A. J., Shapiro, G. I., D'Andrea, A. D. 2020. "Biomarker-Guided Development of DNA Repair Inhibitors". *Molecular Cell*, 18(78), 1070–1085
28. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2018 Jul;110(7):704–13.

29. Pilié PG, Gay CM, Byers LA, O'Connor MJ, Yap TA. PARP inhibitors: extending benefit beyond BRCA-mutant cancers. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3759–71.
30. Gomez V, Gundogdu R, Gomez M, Hoa L, Panchal N, O'Driscoll M, et al. Regulation of DNA damage responses and cell cycle progression by hMOB2. *Cell Signal.* 2015 Feb;27(2):326–39.
31. Franken NAPP, Rodermond HM, Stap J, Haveman J, van Bree C. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nat Protoc.* 2006 Dec;1(5):2315–9.
32. Moudry P, Watanabe K, Wolanin KM, Bartkova J, Wassing IE, Watanabe S, et al. TOPBP1 regulates RAD51 phosphorylation and chromatin loading and determines PARP inhibitor sensitivity. 2016 Feb;212(3):281–8.
33. Zhong H, Bryson A, Eckersdorff M, Ferguson DO. Rad50 depletion impacts upon ATR-dependent DNA damage responses. *Hum Mol Genet.* 2005;14(18):2685–93.
34. Menendez D, Inga A, Resnick MA. The expanding universe of p53 targets. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(10):724–37.
35. Georgakilas, A. G., Martin, O. A., Bonner, W. M. 2017. "p21: A Two-Faced Genome Guardian". *Trends in Molecular Medicine*, 23(4), 310–319.
36. Kulaberoglu, Y., Gundogdu, R. and Hergovich A. The Role of p53/p21/p16 in DNA-Damage Signaling and DNA Repair. In: *Genome Stability*. 2016. p. 243–53.
37. Ahn J, Urist M, Prives C. The Chk2 protein kinase. *DNA Repair (Amst)*. 2004;3(8–9):1039–47.
38. Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER, Hurov KE, Luo J, et al. ATM and ATR Substrate Analysis Reveals Extensive Protein Networks Responsive to DNA Damage. *Science* (80-). 2007 May;316(5828):1160–6.
39. Shepherd GM. Hypersensitivity Reactions to Chemotherapeutic Drugs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003 Jun;24(3):253–62.
40. Desai A, Yan Y, Gerson SL. Advances in therapeutic targeting of the DNA damage response in cancer. Vols. 66–67, *DNA Repair*. 2018. p. 24–9.
41. Curtin NJ. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(12):801–17.
42. Goldstein M, Kastan MB. The DNA Damage Response: Implications for Tumor Responses to Radiation and Chemotherapy. *Annu Rev Med.* 2015 Jan;66(1):129–43.
43. Curtin, N. J. 2013. "Inhibiting the DNA damage response as a therapeutic manoeuvre in cancer". *British Journal of Pharmacology*, 169(8), 1745–1765.
44. Stover, E. H., Konstantinopoulos, P. A., Matulonis, U. A., Swisher, E. M. 2016. "Biomarkers of response and resistance to DNA repair targeted therapies". *Clinical Cancer Research*, 22(23), 5651–5660.
45. Huang A, Garraway LA, Ashworth A, Weber B. Synthetic lethality as an engine for cancer drug target discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(1):23–38.
46. Stover, E. H., Konstantinopoulos, P. A., Matulonis, U. A., Swisher, E. M. 2016. "Biomarkers of response and resistance to DNA repair targeted therapies". *Clinical Cancer Research*, 22(23), 5651–5660.
47. Giovannini S, Weller MC, Repmann S, Moch H, Jiricny J. Synthetic lethality between BRCA1 deficiency and poly(ADP-ribose) polymerase inhibition is modulated by processing of endogenous oxidative DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 2019 Sep;47(17):9132–43.
48. Syed, A., Tainer, J. A. 2018. "The MRE11-RAD50-NBS1 Complex Conducts the Orchestration of Damage Signaling and Outcomes to Stress in DNA Replication and Repair". *Annual Review of Biochemistry*, 87, 263–294.
49. Varon, R., Vissinga, C., Platzer, M., Cerosaletti, K. M., Chrzanowska, K. H., Saar, K., ... Reis, A. 1998. "Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome". *Cell*, 93(3), 467–476.
50. Stewart, G. S., Maser, R. S., Stankovic, T., Bressan, D. A., Kaplan, M. I., Jaspers, N. G. J., Taylor, A. M. R. 1999. "The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder". *Cell*, 99(6), 577–587.
51. Hopfner K-P, Karcher A, Craig L, Woo TT, Carney JP, Tainer JA. Structural Biochemistry and Interaction Architecture of the DNA Double-Strand Break Repair Mre11 Nuclease and Rad50-ATPase a template for

- DNA resynthesis and rejoining (Roth and Wilson The Mre11/Rad50 (MR) complex plays a key role in DSB repair. Homologs of Mre11 and Rad50 are found Mre11 and Rad50 catalytic domains and examined the. Vol. 105, Cell. Gellert; 2001.
52. Paull TT, Gellert M. The 3 to 5 Exonuclease Activity of Mre11 Facilitates Repair of DNA Double-Strand Breaks Other genetic clues to the identity of DNA repair factors have come from yeast, which primarily utilizes homologous recombination to repair its chromosomal. Vol. 1, Molecular Cell. 1998.
 53. Koppensteiner R, Samartzis EP, Noske A, Von Teichman A, Dedes I, Gwerder M, et al. Effect of MRE11 loss on PARP-inhibitor sensitivity in endometrial cancer In Vitro. PLoS One. 2014;9(6).
 54. Zhang M, Liu G, Xue F, Edwards R, Sood AK, Zhang W, et al. Copy number deletion of RAD50 as predictive marker of BRCAness and PARP inhibitor response in BRCA wild type ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2016;141(1):57–64.
 55. Flores-Pérez A, Rafaelli LE, Ramírez-Torres N, Aréchaga-Ocampo E, Frías S, Sánchez S, et al. RAD50 targeting impairs DNA damage response and sensitizes human breast cancer cells to cisplatin therapy. Cancer Biol Ther. 2014;15(6):777–88.
 56. Abuzeid WM, Jiang X, Shi G, Wang H, Paulson D, Araki K, et al. Molecular disruption of RAD50 sensitizes human tumor cells to cisplatin-based chemotherapy. J Clin Invest. 2009;119(7):1974–85.
 57. Alblihy A, Alabdullah ML, Toss MS, Algethami M, Mongan NP, Rakha EA, et al. RAD50 deficiency is a predictor of platinum sensitivity in sporadic epithelial ovarian cancers. 2020;1–10.
 58. Yi LL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II β -mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Cancer Res. 2007;67(18):8839–46.
 59. Wang Y, Gudikote J, Giri U, Yan J, Deng W, Ye R, et al. RAD50 expression is associated with poor clinical outcomes after radiotherapy for resected non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2018;24(2):341–50.
 60. Chang L, Huang J, Wang K, Li J, Yan R, Zhu L, et al. Targeting Rad50 sensitizes human nasopharyngeal carcinoma cells to radiotherapy. BMC Cancer. 2016;16(1):1–12.

Specific binding of D-Amino neuraminic acid to ganglioside studied in prostate cancer cells

Prostat kanseri hücreleri'nde D-Amino nöraminik asidin gangliozid'e spesifik bağlanmasının çalışılması

Kenan Demir¹  Huseyin Aktug²  Gurkan Yigitturk³  Eda Acikgoz⁴ 
Gunnur Guler⁵  Hadi Rouhrazl⁶ 

¹ Department of Histology and Embryology, Samsun Training and Research Hospital, University of Health Sciences Türkiye, Samsun, Türkiye

² Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

³ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Mugla Sitki Kocman University, Mugla, Türkiye

⁴ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Van Yuzuncu Yil University, Van, Türkiye

⁵ Department of Biomedical Engineering, Izmir University of Economics, Izmir, Türkiye

⁶ Department of Basic Oncology, Institute of Health Sciences, Ege University, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the cellular binding site of human D-Amino Neuraminic Acid (KDN, 2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid). The KDN molecule is a member of the sialic acid family, and its expression increases in cancer cells. KDN has been shown to bind to Monosialodihexosyl Ganglioside (GM3) in trout sperm.

Materials and Methods: In this study, a prostate cancer cell line (DU145) was used. Each experimental group was divided into 3 groups: Control, Glucosylceramide synthase (GCS) enzyme inhibitor Genz-123346-treated, and GM3 synthesis inhibitor Triptolide-treated. Each group was stained using the immunocytochemical method for GM3, Disialosyllactosylceramide (GD3) and KDN. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy analysis was performed to elucidate the cellular changes after treatment.

Results: The group of non-treated number 1 cells stained positive with GM3, GD3 and KDN, and the GCS enzyme was blocked with the Genz-123346 group of number 2 cells stained positive only with KDN. Furthermore, the group of GD3 synthase inhibitor Triptolide treated number 3 cells stained positive with GM3 and KDN. FTIR measurements showed apoptotic characteristics with Triptolide, while Genz-123346 did not have a negative effect on cell viability. There was a reduction in sugar structures and the results obtained with immunocytochemical staining were reinforced with FTIR.

Conclusions: Determining the location of the bound KDN is important for the selection of new targets for cancer treatment research. KDN has been shown to be not inhibited by GM3 inhibition and GD3 inhibition. KDN can be on GM3 as well as connected to different places or can be free. In this study, it was demonstrated that it would not bind to any of the gangliosides in the pure GM or GD series.

Keywords: Ganglioside, Genz-123346, GM, KDN, prostate cancer, triptolide.

Corresponding author: Kenan Demir
Department of Histology and Embryology, Samsun Training and Research Hospital, University of Health Sciences Türkiye, Samsun, Türkiye
E-mail: kenandemir@hotmail.com
Application date: 05.11.2022 Accepted: 07.12.2022

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, insan D-Amino Nöraminik Asid'inin (KDN, 2-keto-3-deoksi-D-glisero-D-galakto-nononik asit) hücresel bağlanma bölgesini araştırmaktır. KDN molekülü, sialik asit ailesinin bir üyesidir ve kanser hücrelerinde ekspresyonu artar. KDN'nin alabalık spermünde Monosialodihexosyl Gangliosid'e (GM3) bağlandığı gösterilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada bir prostat kanseri hücre dizisi (DU145) kullanıldı. Her deney grubu; Kontrol, Glukosilseramid sentaz (GCS) enzim inhibitörü Genz-123346 ile tedavi edilen ve GM3 sentez inhibitörü Triptolid ile tedavi edilen olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her grup, GM3, Disialosyllactosylceramide (GD3) ve KDN için immünohistokimyasal yöntem kullanılarak boyandı. Tedaviden sonra hücresel değişikliklerin sağlanması Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopi analizi ile yapıldı.

Bulgular: Tedavi edilmeyen 1 numaralı hücre grubu, GM3, GD3 ve KDN ile pozitif boyandı ve GCS enzimi, sadece KDN ile pozitif boyanan 2 numaralı hücrelerin Genz-123346 grubuyla bloke edildi. Ayrıca, GD3 sentaz inhibitörü Triptolide ile muamele edilmiş 3 numaralı hücre grubu, GM3 ve KDN ile pozitif boyandı. FTIR ölçümleri Triptolide ile apoptotik özellikler gösterirken, Genz-123346 hücre canlılığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip değildi. Şeker yapılarında azalma ortaya çıktı ve immunohistokimyasal boyama ile elde ettiğimiz sonuçlar FTIR ile pekiştirildi.

Sonuç: KDN'nin yerinin belirlenmesi, kanser tedavisi araştırmaları için yeni hedeflerin seçilmesi açısından önemlidir. KDN'nin GM3 inhibisyonu ve GD3 inhibisyonu tarafından inhibe edilmediği gösterilmiştir. KDN, GM3 üzerinde olabileceği gibi farklı yerlere de bağlanabilir veya serbest halde olabilir. Bu çalışmada yalnızca salt GM veya GD serisindeki gangliozidlerden herhangi birine bağlanmayacağı ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Gangliozid, Genz-123346, GM, KDN, prostat kanseri, triptolide.

INTRODUCTION

Malignant tumors consist of cancer cells with different morphological characteristics. Cancer cells express varying cell surface markers for each type of tumor and exhibit heterogeneous intratumoral populations with different proliferation capacities. This heterogeneity is due to genetic/epigenetic and microenvironmental differences, as well as to different levels of differentiation. In targeted cancer therapy, the identification of surface antigens, signaling pathways, genetic landscape, and intercellular connection complexes is very important. Differentially expressed novel proteins, carbohydrates, and lipid structures in cancer cells are promising targets for the development of new therapeutic strategies.

Recent studies have shown that various glycolipids play a role in cancer cell invasion, neovascularization, and immune escape during metastasis (1, 2). Blocking glycolipids such as GM3 and GM2 has been shown to reduce tumor cell metastasis and induce apoptosis in cancer cells (3). Gangliosides are glycosphingolipids containing sialic acid, and recently some cancers have shown anticancer effects by blocking ganglioside molecules (4).

Gangliosides are abundant in brain tissue, where they are 5-fold more common in gray matter compared to white matter. In extraneural tissues, the ganglioside content is lower than in the brain; and can be in relatively higher concentrations in the bone marrow, erythrocytes, intestine, liver, spleen and testes, kidney, and embryonic stem cells. Gangliosides may act as receptors for certain hormones and bacterial toxins (5). They are involved in cell adhesion/recognition processes, signal transduction, tissue growth, and differentiation. Their composition is known to change in different pathologies, including carcinogenesis (5). Gangliosides are involved in intracellular membrane structures such as the nuclear envelope (6). Defects in ganglioside metabolism due to genetic mutations in the lysosomal enzymes responsible for their degradation result in accumulation in the musculoskeletal system, liver, spleen, and central nervous system, leading to a group of diseases called sphingolipidosis (7).

Gangliosides are synthesized from ceramide and contain one or more sialic acid residues. The structure consists of a glycosphingolipid (ceramide and oligosaccharide) and one or more N-acetyl neuraminic acid residues. The synthesis of gangliosides begins with the conversion of

ceramide by GCS (glucosylceramide synthase) to glucosylceramide (Glc-Cer). Glucosylceramide is converted to lactosylceramide (Lac-Cer, Gal-Glc-Cer) by galactosyltransferase I. Monosialodihexosyl ganglioside (GM3) is synthesized from lactosylceramide by the GM3 synthase enzyme. Other gangliosides are synthesized by GM3. GM2 is synthesized from GM3 with the enzyme GalNac-T (B4GALNT1, Beta-1,4 N-acetyl galactosaminyl transferase 1), while disialosyllactosylceramide (GD3) is synthesized from GM3 by GD3S (GD3 synthase, Alpha-N-acetyl neuraminidase alpha-2,8-sialyl transferase). GM2 is synthesized from GM3 and GM1 from GM2. GM3 is the key molecule for the synthesis of other gangliosides (8). In several studies, GM3 synthesis, namely all gangliosides, has been shown to be successfully inhibited by various molecules during the conversion from ceramide in the GCS step (9). The main molecules used in enzyme inhibition are Genz-123346, PPPP, PMPP, PDMP, NB-DNJ (N-butyl-deoxynojirimycin) and Genz-529468 (9). GD3 synthesis by GD3 synthase can be blocked by Triptolide (1).

2-Keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nonanic acid (KDN, D-aminoneuraminic acid) is considered a member of the sialic acid family with unique characteristics. KDN is formed by adding a hydroxyl group to position C5 in common Sia, instead of the aceto-amide group. KDN has different properties, including insensitivity to various sialidases and a "stop signal" for the prolongation of polysialic acid. In mammalian cells, KDN is often expressed at very low levels. It was first isolated by Inoue et al. as a polysialo-glycoprotein (10). The KDN molecule is synthesized by two separate pathways: 1) synthesis by deacetylation from Neu5Ac; and 2) de novo synthesis by different enzymes. KDN is found in many animals, from bacteria to high vertebrates, including humans. To date, KDN has been shown in the trout spore based on GM3 (11). No further studies have been conducted on KDN. The putative role of KDN in cancer can be demonstrated by the elucidation of its chemical structure. The aim of this study was to demonstrate whether KDN is associated only with GM series gangliosides.

MATERIALS and METHODS

Cell culture

A prostate cancer cell line (DU145) was obtained from the American Type Culture Collection (ATCC). RPMI 1640 medium was used for the growth and maintenance of the DU145 cell line.

1% penicillin / streptomycin, 10% heat inactivated fetal bovine serum, 1% amphotericin B and 1% L-glutamine were added to RPMI 1640 medium. All cells were grown at 37°C, 5% CO₂. The cell line was monitored daily in terms of viability, proliferation, and infection using an inverted microscope. When more than 80% cell density was observed, cells were propagated by passaging.

Cell Count and Viability Assay

Cell viability after treatment was determined using the Muse™ Count and Viability Kit (Muse™ Cell Analyzer; Millipore, Billerica, MA, USA) according to the manufacturer's instructions. Briefly, cells were seeded in triplicate in 6-well plates at a density of 1×10⁴ cells/well. After 24 hours of incubation, cells were exposed to increasing concentrations of Genz-123346 (10, 100, 1000 nM) and Triptolide (20, 40, 60 nM). Then, the plates were incubated at 37°C in a 5% CO₂ incubator for 24, 48, and 72 hours. After incubation, all cells were collected and diluted with phosphate buffered saline (PBS). 50 µl of cell suspension was then added to the 450 µl Muse Count and Viability reagent (10x dilution), incubated for 5 minutes at room temperature, and analyzed using the Muse Cell Analyzer. Data were presented as proportional viability (%) by comparing the treated group with untreated cells, of which it is assumed that viability is 100%.

Immunocytochemical Staining

Cells were placed on coverslips and fixed with 4% paraformaldehyde for 30 minutes at 4°C and permeabilized with 0.01% Triton X-100 for 15 minutes at room temperature. Cells were blocked with serum blocking solution (Invitrogen, USA) for 30 minutes and incubated with primary antibodies (dilution of 1:100, at 4°C overnight), Anti-KDN antibody, Anti-Ganglioside GD3 antibody (ab11779) and Anti-GM3 Monoclonal antibody (AMS.A2582) in a humidity chamber. After washing with PBS, cells were incubated with a secondary antibody and streptavidin complex for 30 minutes. Substrate solution (DAB) (Invitrogen, USA) was applied and then, Mayer's hematoxylin was used for counterstaining. The immunoreactivity of the molecules was evaluated by light microscopy using Olympus BX-51 and C-5050 digital cameras.

Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy

i. Sample Preparation

Cells were grown in T25 flasks. Cells were treated separately with the GCS inhibitor Genz-123346 at 1000 nM for 24 hours and the GD3S

inhibitor Triptolide at a dose of 60 nM for 72 hours. Before cell harvesting, the medium was discarded and the cells were rapidly washed with 1 ml of 0.05% trypsin (Sigma-Aldrich) to remove dead cell debris. Cells were then removed from their culture support, applying a 5 minute treatment with 1 ml of trypsin buffer at 37°C in a 5% CO₂ environment. The reaction was stopped by rinsing cells with 5 ml of culture medium with 10% FBS (fetal bovine serum). Cells were pelleted by 2 minute centrifugation (300 g), and washed three times with sterile isotonic solution (NaCl, 0.9%) to ensure complete removal of trypsin and culture medium. Finally, the cells were then resuspended in NaCl solution for ATR-FTIR analysis. Three independent cultures of four different conditions were grown for each condition, as given below.

- DU145 (untreated prostate cancer cell lines, called the control group)
- DU145 + Genz (Genz-treated prostate cancer cells)
- DU145 + Triptolide (Triptolide-treated prostate cancer cells)

ii. *ATR-FTIR Spectroscopy Measurements*

Measurements were made with an IRTracer-100 FTIR spectrometer (Shimadzu, Japan) combined with an attenuated total reflection (ATR) unit equipped with a DLATGS detector, as described in our previous studies (12, 13, 14). After placing a 2 µl amount of cell suspension (~1×10⁶ cell/ml) was placed on the ATR, it was evaporated for ~12 minutes to remove excess water from the cell suspensions. A total of 128 scans were averaged for each interferogram at a spectral resolution of 4 cm⁻¹ spectral resolution. The air spectrum was recorded as a background spectrum in the absence of a cell sample when the ATR plate was empty. Three samples were taken from each condition, so measurements were taken in triplicate. A minimum of four spectra per measurement were recorded in the range of 4.000 to 800 cm⁻¹.

iii. *FTIR Data Processing*

Spectral preprocessing, FTIR difference spectra and Student's t-tests were performed using the software 'Kinetics' running under MATLAB, as described in detail in our previous studies (12, 13, 14).

Spectral Preprocessing – After the IR spectra were recorded with LabSolutions software (Shimadzu, Japan), the spectral preprocessing and visualization of the data were performed with the *Kinetics* program. The all-recorded spectra

for each cell condition at different times should be comparable; thus these data require preprocessing prior to further data analysis (using the difference spectrum, mean spectrum, etc.). Consequently, first, the contribution of atmospheric water vapor in the IR spectra was subtracted by taking 1562–1555 cm⁻¹ as the reference peak. Subsequently, the straight lines were interpolated between the points of the spectrum at multiple wavenumbers. Then they were subtracted from the spectrum for baseline correction. After baseline correction, the spectra were normalized for an equal area between 1582 and 1482 cm⁻¹. Thus, the absorbance scale displays the rescaled absorbance values in figures. The 'mean' absorbance spectrum was also calculated for each cell condition by averaging the (baseline corrected and normalized) all-recorded spectra for triplicate experiments for each cell condition (grown independently). This was called the 'mean' in the present work.

Infrared Difference Spectra and Student's t-test –

The difference spectra were calculated using the mean absorbance spectra. For this purpose, the mean absorbance spectrum of 'untreated control DU145 cells' was subtracted from the mean absorbance spectrum of 'treated cells with Genz (or with Triptolide)', represented as follows: $\Delta A = (\text{treated}) - \text{minus} - (\text{untreated})$. Student's t-test was also employed at every wavenumber, allowing for a statistical comparison between the spectra of each cell condition. Herein, the red points demonstrate the wave numbers where there is a significant difference exists with a significance $\alpha=0.1\%$.

RESULTS

Cytotoxic Effects of Drugs

Our purpose in Muse analysis is to find the IC-50 value of the drugs (GCS Inhibitor Genz-123346 and GD3S Inhibitor Triptolide) used in the present study.

The effect of the GCS inhibitor on cell viability in DU145 cells was studied by applying the increased dose (at 10-1000 nM) and the time (at 24, 48 and 72 hours).

At the end of 24, 48 and 72 hours of GCS inhibitor treatment, no significant cytotoxic effects were determined in the dose range of 10-1000 nM in the DU145 cell line compared to the control. Genz-123346 was not cytotoxic to cells. At the end of 72 hours, 95.9% of the DU145 cell line was found to be in the 1000 nM Genz dose.

As a result, the IC-50 value of Genz-123346 was not found in the DU145 cell line. The cytotoxic effect of Genz-123346 concentrations of 10, 100 and 1000 nM in the DU145 cell line (at 24, 48 and 72 hours) at various times (24, 48 and 72 hours) was not statistically significant (Figure-1a). The effect of the GM3 inhibitor on DU145 cell viability was also investigated with respect to both the increased dose (20-60 nM) and the time (24, 48 and 72 hours).

After 24, 48 and 72 hours of treatment with the GM3 inhibitor, a significant cytotoxic effect was determined in the DU145 cell line when Triptolide concentrations of 20-60 nM were compared with the control group. At the end of 72 hours, the IC-50 values were determined as a 60 nM dose of Triptolide. The cytotoxic effect of Triptolide concentrations of 20, 40 and 60 nM on the DU145 cell line of the GD3S inhibitor (24, 48 and 72 hours) was found to be statistically significant (Figure-1b).

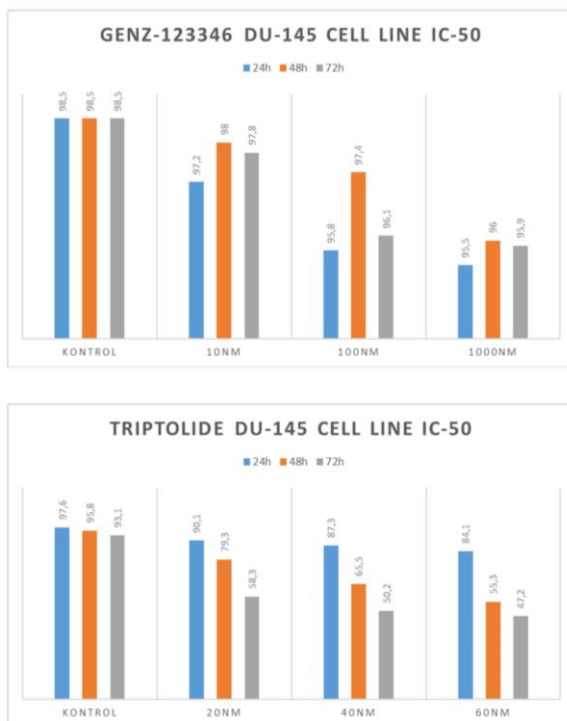


Figure-1 a. Effects of the GCS inhibitor Genz-123346 on cell viability, the DU145 cell line on cell viability at 24, 48 and 72 hours **b.** Effects of the GD3S inhibitor Triptolide on cell viability at 24, 48 and 72 hours in the DU145 prostate cancer cell line.

Immunocytochemical Staining

GCS Inhibitor Genz-123346 Treated Cell Lines

Changes of GM3, GD3 and KDN in cell lines treated with the GCS inhibitor were determined by the immunocytochemistry staining method. Cells were treated with the GCS inhibitor at 1000 nM for 24 hours. The GCS inhibitor was not added to the control group. Compared to the control group without a GCS inhibitor, a significant decrease in immunocytochemical staining with GM3 and GD3 antibodies was observed in the DU145 cell line after Genz-123346 staining (Figure-2).

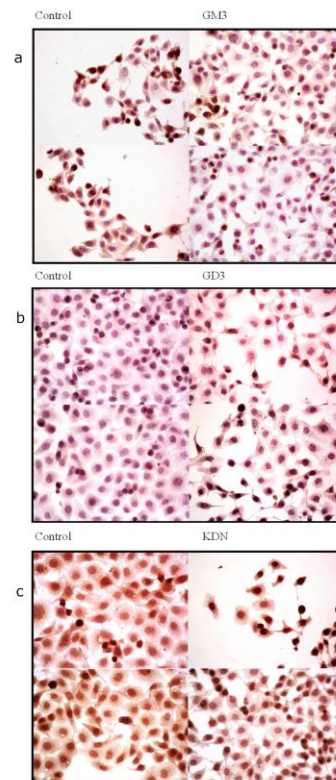


Figure-2 GCS inhibitor Genz-123346 treated with a 1000 nM dose for 24 hours. In the DU145 cell line, **a.** GM3 ganglioside, **b.** GD3 ganglioside and **c.** Light microscopic image of the change in KDN (40X)

Although Genz-123346 inhibited GM3 and GD3 gangliosides, KDN was not inhibited.

GM3S Inhibitor Triptolide Treated Cell Lines

Changes in GM3, GD3, and KDN in DU145 cell lines treated with a GD3S inhibitor were determined by the immunocytochemistry staining method. Cells were treated with a GD3S inhibitor at a dose of 60 nM for 72 hours. No GM3 inhibitor

was added to the control group. There was a significant decrease in GD3 in immunocytochemical staining after Triptolide in the DU145 cell line compared to the control group without a GM3 inhibitor (Figure-3).

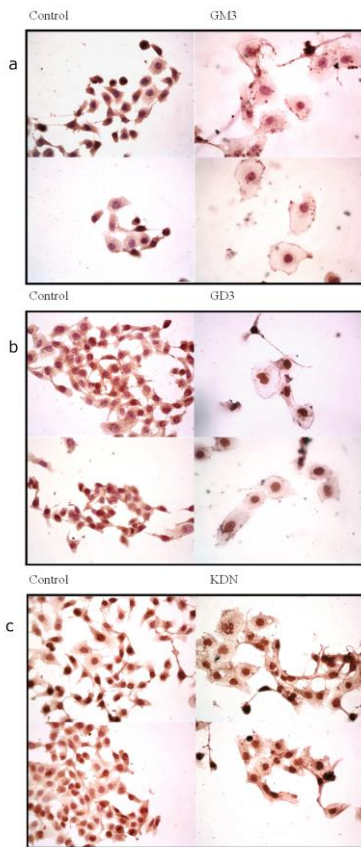


Figure-3. Treatment of the GD3S inhibitor Triptolide by 72 nM for 72 hours. DU145 cell line **a.** GM3 ganglioside **b.** GD3 ganglioside and **c.** Light microscopic image of the change in KDN (40X)

GM3 ganglioside and KDN were not inhibited despite inhibition of GD3 ganglioside in ICC staining with the GD3S inhibitor Triptolide.

FTIR spectroscopy results

Our main purpose in the FTIR analysis is to examine the effects of the drug on cellular molecules (protein, lipid, carbohydrate, and nucleic acid) in prostate cancer cells. Apoptotic spectral characteristics were not observed by the application of Genz-123346 in the DU145 prostate cancer cell line. Therefore, only changes due to GM3 blockade were observed. An increase in the α -helical proteins (1656 and 1549 cm^{-1}) was detected in the prostate cancer cell line after Genz-123346 treatment (the Amide I and

Amide II bands have positive absorbance peaks). A greater increase in lipid signals was observed in the case of Genz administration compared to Triptolide administration (unsaturated $=\text{CH}$ at 3011 cm^{-1} , saturated CH_2 at 2922 and 2853 cm^{-1} , CH_2 bend at 1460 cm^{-1} and $\text{C}=\text{O}$ stretch at 1745 cm^{-1}) (for band assignments, see ref [15, 16]). In our study, both the sialic acid signals (1118, 1044 and 1011 cm^{-1}) and the carbohydrate (sugar derivatives) signals (the $\text{C}-\text{O}$ stretching and $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ bending modes of glycosidic bonds at 1150-950 cm^{-1}) were also decreased (Figures 4a, 4b) (for band assignments, see ref. [17, 18]).

Regular secondary structures of prostate cancer cell line proteins were reduced upon application of Triptolide to the DU145 cell line (the Amide I and Amide II bands have negative absorbances): protein α -helix structures (1659 cm^{-1}) decreased while the β -sheets (1629 cm^{-1}) increased. This strongly suggests that apoptosis occurs in the cell line after treatment.

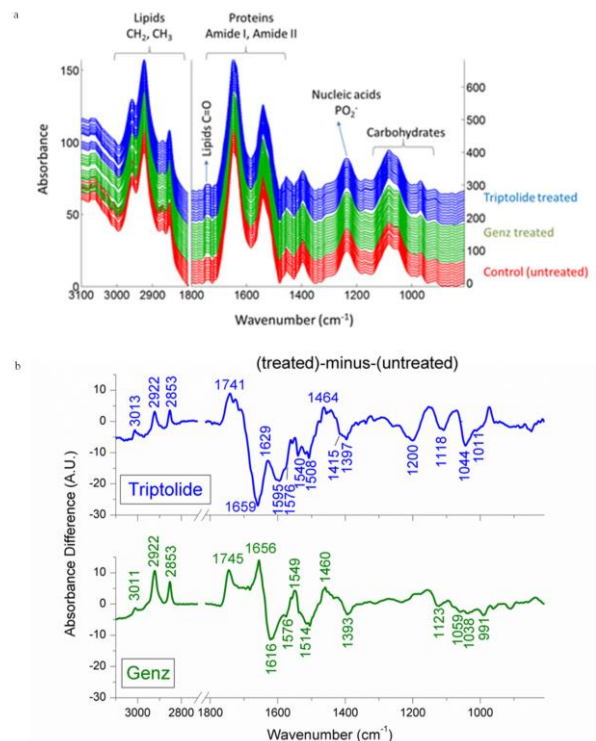


Figure-4 a. A series of FTIR spectra for DU145 human prostate cancer cells treated with control, Genz-123346, and Triptolide in the spectral region of 3100-2800 and 1800-800 cm^{-1} . **b.** The FTIR difference spectra (obtained from Figure 4a). All FTIR data administered by Triptolide and Genz-123346 were shown in the ranges of 3100-2800 cm^{-1} and 1800-800 cm^{-1} . The spectra were corrected for baseline and normalized to the amide II band.

After Triptolide treatment, an increase in lipid signals was also observed (unsaturated =CH at 3013 cm^{-1} , saturated CH_2 at 2922 and 2853 cm^{-1} , CH_2 bending at 1464 cm^{-1} , and C=O stretching at 1741 cm^{-1}). This spectrum is most likely due to changes in the plasma membrane induced by apoptosis, which also result in reductions in gangliosides, sugar derivatives (oligosaccharides and monosaccharides), and sialic acids. Carbohydrate (sugar derivatives) signals (1180-900 cm^{-1}) and sialic acid signals (1118, 1044 and 1011 cm^{-1}) decreased significantly as well (Figures-4a, 4b).

The FTIR results support the immunocytochemical staining results obtained here.

DISCUSSION

Cancer cells use gangliosides and some other glycolipids to induce angiogenesis, invasion, metastasis, and escape the immune system (1, 2).

Blocking glycolipids has been tried as a treatment and blocking some glycolipids has been shown to reduce tumor cell metastases and has even been found to lead cancer cells to apoptosis (3). Genz-123346 has been used in some studies to inhibit GCS (19, 20).

In 2010, in the study by Natoli and Karman, mice were treated with Genz-123346. The study showed the effects of the treated mice' kidneys. This *in vivo* study showed that both GSC and GM3 were reduced using immunohistochemical and Western blot methods with Genz-123346 (20). Karman has found the same result when using the Western blot method in the mouse lung (19). Similar results were obtained in the culture of the human prostate cancer cell line DU145 in our study. In the study by Haw-Young Kwon, the inhibition of GD3 by Triptolide was demonstrated by a decrease in the expression of the hST8Sia I gene in SK-MEL-2 human melanoma cells (21). In our study, the inhibition of GD3S in the DU145 cell line by Triptolide was demonstrated by immunocytochemical staining and FTIR spectroscopy. Song Yu showed the relationship between KDN and GM3 using thin layer chromatography (TLC), Western Blot, and immunoelectron microscopy (11).

In our study, we wanted to determine whether or not KDN is specifically associated with GM3. However, according to immunocytochemical staining and FTIR results, we did not reject a GM3 relationship, but it was revealed that it would not be possible to talk about GM3

specifically. Increased levels of gangliosides can be used to assess tumor prognosis in patients with bladder cancer (22). In a study, the association of the GD3 ganglioside with Snail, Twist, and TGF- β 1 in epithelio-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer was demonstrated. In *in vitro* SUM159 and MDA-MB-231 in the study of cell lines, GD3 is required for wound healing, invasion, and stem cell function. In *in vivo* mouse studies, inhibition of GD3S inhibits metastasis (2). GM3 ganglioside has been shown to be related to Cisplatin-induced apoptosis in human colon cancer. It has been found that in the reduction of GM3 synthase with siRNA, and therefore all other gangliosides, especially GM3, precursors protect HCT116 human colon carcinoma cells from Cisplatin-mediated apoptosis, and apoptotic signal pathways due to free oxygen radical damage, such as Bax, Bcl-2, and p53, have been shown to be inhibited (4).

In the FTIR analysis, apoptosis was not observed with the administration of Genz-123346. Therefore, only changes due to GM3 blockade were observed. In the prostate cancer cell line, α -helix structural proteins were observed to increase at 1656 and 1549 cm^{-1} (the Amide I and Amide II bands have positive absorbances). Lipoprotein signals show a greater increase compared to Triptolide application (unsaturated =CH at 3011 cm^{-1} , saturated CH_2 at 2922 and 2853 cm^{-1} , CH_2 bending 1460 cm^{-1} , and C=O at 1745 cm^{-1}). This sequence of spectra reflects the exposure of lipid fatty acids to the cell surface as a consequence of the reduction in gangliosides and sugar derivatives (oligosaccharides and monosaccharides) and sialic acids on the extracellular surface after Genz-123346 treatment, which blocks GM3 synthesis. This shows that the fatty acids of the plasma membrane are significantly uncovered. The reduction in the 1616 and 1514 cm^{-1} IR signal (arising from C-C bond vibrations of carbohydrates) is most likely due to the low amounts of carbohydrates, sugar derivatives, and sialic acids. Due to a significant reduction in the amount of negatively charged sialic acids after Genz treatment, negatively charged COO^- molecular group signals (1616-1576 and 1393 cm^{-1}) were also reduced.

In our study, it was shown that the carbohydrate signals (sugar derivatives) signals arising from the C-O stretching and C-O-H bending vibrations of glycosidic bonds absorbed at 1150-950 cm^{-1} (17), as well as the sialic acid signals (1118, 1044 and 1011 cm^{-1}) (18) also decreased.

When Triptolide is applied, the regular structures of prostate cancer cell line proteins are reduced. Protein α -helix structures decreased at 1659 cm^{-1} , while β -sheet structures increased at 1629 cm^{-1} (negative absorbance at the Amide I and Amide II bands). This strongly suggests that apoptosis occurs after treatment (23).

Due to the application of Triptolide, an increase in lipid signals is observed. Lipid signals increase at 3013 cm^{-1} (unsaturated =CH), 2922 and 2853 cm^{-1} (saturated CH_2), 1464 cm^{-1} (CH_2 bending mode) and 1741 cm^{-1} (ester C=O), respectively. This spectrum pattern is most likely due to the apoptosis-induced plasma membrane blebbing, which also results from the reduction of gangliosides, sugar derivatives (oligosaccharides, monosaccharides) and sialic acids. Negatively charged COO^- molecular group signals also decrease (1595 - 1576 and 1415 - 1397 cm^{-1}), probably due to a significant reduction in the amounts of negatively charged sialic acids and amino acids. In the spectral region between 1250 and 1200 cm^{-1} , the DNA phosphate groups (phosphodiester vibrations) give rise to peaks, and the decrease in this signal indicates that the IR signals from DNA are also reduced. This indicates DNA fragmentation due to apoptosis (24, 25).

In our study, the results of the FTIR analysis, the ICC staining results, and the Muse IC-50 results supported each other. Genz-123346 did not show any cytotoxic effect on cells and no IC-50 value was found in the Muse assay. The same result was demonstrated by showing that Genz-123346 did not induce apoptosis in the DU145 cell line

according to the FTIR analysis. In the Triptolide FTIR analysis, it was shown that the DU145 cell line underwent apoptosis and, with the result of the IC-50 study in the Muse assay, a compatible result has arisen. The reduction in the amount of sialic acid in the DU145 cell line by applying Genz and Triptolide in the FTIR analysis coincided with the ICC staining.

CONCLUSION

In this study, it was determined whether or not GDN is specifically dependent on GM3. However, according to the results of our immunocytochemical staining and FTIR analysis, GM3 does not reject the relationship, but it is not possible to mention any specific attachment to GM3. With the results of the study, KDN has not been shown on GM3, but has led to another discussion. KDN is present not only on GM3, but also in free or bound structures on cellular membranes. It cannot be concluded from this study that KDN is not present only on GM3, but it can be concluded that the location may be anywhere on the cell.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements: FTIR measurements were performed at the Center for Drug Research & Development and Pharmacokinetic Applications (ARGEFAR), Ege University, Izmir. The authors thank Prof. Dr. Ercüment Karasulu for permission to use the FTIR spectrometer. The authors also thank Prof. Dr. Erik Goormaghtigh from Université Libre De Bruxelles, Belgium, for providing the *Kinetics* software.

References

1. Battula VL, Shi Y, Evans KW, Wang RY, Spaeth EL, Jacamo RO, et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2066-78. <https://doi.org/10.1172/JCI59735>
2. Sarkar TR, Battula VL, Werden SJ, Vijay GV, Ramirez-Peña EQ, Taube JH, et al. GD3 synthase regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Oncogene.* 2015;34(23):2958-67. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.245>
3. Ponnapakam AP, Liu J, Bhinge KN, Drew BA, Wang TL, Antoon JW, et al. 3-Ketone-4,6-diene ceramide analogs exclusively induce apoptosis in chemo-resistant cancer cells. *Bioorg Med Chem.* 2014;22(4):1412-20. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.065>
4. Chung TW, Choi HJ, Kim SJ, Kwak CH, Song KH, Jin UH, et al. The ganglioside GM3 is associated with cisplatin-induced apoptosis in human colon cancer cells. *PLoS One.* 2014;9(5):e92786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092786>
5. Lehninger AL, David LN, Cox MM. Lipids. In: Lehninger AL, David LN (ed) *Lehninger Principles of Biochemistry*, New York: W.H. 2005:357. doi: 10.1007/978-3-662-08289-8
6. Ledeen RW, Wu G. GM1 ganglioside: another nuclear lipid that modulates nuclear calcium. GM1 potentiates the nuclear sodium-calcium exchanger. *Can J Physiol Pharmacol.* 2006;84(3-4):393-402. <https://doi.org/10.1139/y05-133>

7. Utz JR, Crutcher T, Schneider J, Sorgen P, Whitley CB. Biomarkers of central nervous system inflammation in infantile and juvenile gangliosidoses. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):274-80. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.11.015>
8. Krengel U, Bousquet PA. Molecular recognition of gangliosides and their potential for cancer immunotherapies. *Front Immunol.* 2014;21:325. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00325>
9. Liu YY, Hill RA, Li YT. Ceramide glycosylation catalyzed by glucosylceramide synthase and cancer drug resistance. *Adv Cancer Res.* 2013;117:59-89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394274-6.00003-0>
10. Nadano D, Iwasaki M, Endo S, Kitajima K, Inoue S, Inoue YA. Naturally occurring deaminated neuraminic acid, 3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonic acid (KDN). Its unique occurrence at the nonreducing ends of oligosialyl chains in polysialoglycoprotein of rainbow trout eggs. *J Biol Chem.* 1986;261(25):11550-7.
11. Yu S, Kojima N, Hakomori SI, Kudo S, Inoue S, Inoue Y. Binding of rainbow trout sperm to egg is mediated by strong carbohydrate-to-carbohydrate interaction between (KDN)GM3 (deaminated neuraminyl ganglioside) and Gg3-like epitope. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2002;99(5):2854-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.052707599>
12. Güler G, Acikgoz E, Karabay Yavasoglu NÜ, Bakan B, Goormaghtigh E, Aktug H. Deciphering the biochemical similarities and differences among mouse embryonic stem cells, somatic and cancer cells using ATR-FTIR spectroscopy. *Analyst.* 2018;143(7):1624-34. <https://doi.org/10.1039/c8an00017d>
13. Acikgoz E, Güler G, Camlar M, Oktem G, Aktug H. Glycogen synthase kinase-3 inhibition in glioblastoma multiforme cells induces apoptosis, cell cycle arrest and changing biomolecular structure. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2019;209:150-64. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.10.036>
14. Güler G, Guven U, Oktem G. Characterization of CD133+/CD44+ human prostate cancer stem cells with ATR-FTIR spectroscopy. *Analyst.* 2019;144(6):2138-49. <https://doi.org/10.1039/C9AN00093C>
15. Barth A. Infrared spectroscopy of proteins. *BBA – Bioenergetics.* 2007;1767(9):1073-101. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2007.06.004>
16. Güler G, Gärtner RM, Ziegler C, Mäntele W. Lipid-Protein Interactions in the Regulated Betaine Symporter BetP Probed by Infrared Spectroscopy. *J Biol Chem.* 2016;291(9):4295-307. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.621979>
17. Karman J, Tedstone JL, Gumlaw NK, Hu Y, Yew N, Siegel C, et al. Reducing glycosphingolipid biosynthesis in airway cells partially ameliorates disease manifestations in a mouse model of asthma. *Int Immunol.* 2010;22(7):593-603. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq044>
18. Natoli TA, Smith LA, Rogers KA, Wang B, Komarnitsky S, Budman Y, et al. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nat Med.* 2010;16(7):788-92. <https://doi.org/10.1038/nm.2171>
19. Kwon HY, Kim SJ, Kim CH, Son SW, Kim KS, Lee JH, et al. Triptolide downregulates human GD3 synthase (hST8Sia I) gene expression in SK-MEL-2 human melanoma cells. *Exp Mol Med.* 2010;42(12):849-55. <https://doi.org/10.3858/em.2010.42.12.088>
20. Slevin M, Costello B, Kumar S, Gaffney J. The ganglioside GM(3) is raised in the sera and tissue of patients with bladder tumours. *Int J Oncol.* 1996;8(2):271-4. <https://doi.org/10.3892/ijo.8.2.271>
21. Kacuráková M, Mathlouthi M. FTIR and laser-Raman spectra of oligosaccharides in water: characterization of the glycosidic bond. *Carbohydr Res.* 1996;284(2):145-57. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(95\)00412-2](https://doi.org/10.1016/0008-6215(95)00412-2)
22. Lewis AT, Jones K, Lewis KE, Jones S, Lewis PD. Detection of Lewis Antigen Structural Change by FTIR Spectroscopy. *Carbohydr Polym.* 2013;92(2):1294-301. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.078>
23. Le Roux K, Prinsloo LC, Meyer D. Fourier Transform Infrared spectroscopy discloses different types of cell death in flow cytometrically sorted cells. *Toxicol In Vitro.* 2015;29(7):1932-40. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.08.002>
24. Plaimee P, Weerapreeyakul N, Thumanu K, Tanthanuch W, Barusrux S. Melatonin induces apoptosis through biomolecular changes, in SK-LU-1 human lung adenocarcinoma cells. *Cell Prolif.* 2014;47(6):564-77. <https://doi.org/10.1111/cpr.12140>
25. Gao Y, Huo X, Dong L, et al. Fourier transform infrared microspectroscopy monitoring of 5-fluorouracil-induced apoptosis in SW620 colon cancer cells. *Mol Med Rep.* 2015;11(4):2585-91. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3088>

Alerjik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinde Covid-19 aşı kararsızlığı

Covid-19 vaccine hesitancy in parents of children with allergic disease

Ömer Akçal¹  Burcu Işık² 

¹ İstanbul Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmamızda 12-18 yaş arası alerjik hastalığı olan bireylerin ebeveynlerindeki aşı kararsızlığı sıklığını ve bunun olası sebeplerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olan bu çalışmaya Şubat 2022 - Temmuz 2022 tarihleri arasında alerjik konjonktivit, alerjik rinokonjunktivit, alerjik astım, atopik egzema, kronik idiopatik ürtiker ve besin alerjisi tanılarıyla başvuran hastalar dahil edildi. Toplam 72 alerjik hastalığı olan çocuk değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %36,1'i (n=26) kız idi. Ortalama yaş 14,2±1,6 saptandı. Hastaların ortalama mutlak eozinofil sayısı 277,5±208,9 / mm³, ortalama total IgE düzeyi 139,7±137,2 / kU/L olarak hesaplandı. Hastalıklarına göre 13 olgu astım, 22 olgu alerjik rinokonjunktivit, 8 olgu hem alerjik rinit hem astım, 10 olgu atopik egzema, 13 olgu kronik idiopatik ürtiker, 6 olgu besin alerjisi tanısı almıştı. Hastaların %52,8'i (n=38) COVID-19 için aşılanmıştı. Aşılanan tüm olgulara en az 2 doz COVID-19 aşısı uygulanmıştı.

Sonuç: Alerjik rinokonjunktivit, alerjik astım gibi solunum yolu alerjik hastalık tanılı çocukların COVID-19'a karşı aşılanma oranı, diğer alerjik hastalık tanıları ile izlenen olgulara göre daha yüksektir. Atopik egzema, kronik idiopatik ürtiker, besin alerjisi olan hasta ebeveynlerinin büyük çoğunluğunda COVID-19 aşı kararsızlığı saptanmıştır. Aşılanmama nedeni olarak da alerjik hastalık varlığı tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, korona virüs aşısı, alerji, aşı kararsızlığı.

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to reveal the frequency of vaccination hesitancy in the parents of individuals aged 12-18 years children with allergic disease and the possible reasons for this.

Material and Methods: In this prospective study, patients admitted with the diagnosis of allergic conjunctivitis, allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, atopic eczema, chronic idiopathic urticaria and food allergy between February 2022 and July 2022 were included. A total of 72 children with allergic diseases were evaluated.

Results: In the study, 36.1% (n=26) of the patients were girls. The mean age was 14.2±1.6 years. The mean absolute eosinophil count of the patients was 277.5±208.9 / mm³, the mean total IgE level was 139.7±137.2 / kU/L. According to their diseases, 13 cases of asthma, 22 cases of allergic rhinoconjunctivitis, 8 cases of both allergic rhinitis and asthma, 10 cases of atopic eczema, 13 cases of chronic idiopathic urticaria, and 6 cases of food allergy were diagnosed. The cases who had been vaccinated for COVID-19 were 52.8% (n=38) of the patients. At least 2 doses of COVID-19 vaccine were administered to all vaccinated cases.

Conclusion: The vaccination rate for COVID-19 in children with respiratory allergic diseases such as allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma is higher than in cases followed up with other allergic diseases.

Sorumlu yazar: Ömer Akçal
İstanbul Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve
Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
E-posta: omerakcal@hotmail.com

Başvuru tarihi: 18.07.2022 Kabul tarihi: 12.01.2023

In most of the parents of patients with atopic eczema, chronic idiopathic urticaria, and food allergy, COVID-19 vaccine hesitancy was detected. The presence of allergic disease was determined as the reason for not being vaccinated.

Keywords: COVID-19, corona virus vaccine, allergy, vaccine hesitancy.

GİRİŞ

İlk olarak Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen SARS-CoV-2 virüsü salgını hızla tüm dünyaya yayıldı ve 11 Mart 2020'de korona virüs hastalığı (COVID-19) Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak deklare edildi. Aşı ya da etkili bir tedavi yokluğunda tüm dünya bu virüsle maske, sosyal mesafe ve karantinalarla mücadele etti ve bunun da birçok ülke ekonomisi üzerine ağır sonuçları oldu (1). Aşılama, bir patojen ajana karşı korunmayla beraber, patojenin oluşturacağı hastalığa bağlı mortalite veya morbidite gelişmesini önleyen en etkili yöntemdir. Sağlıklı bir toplum için aşı ile bağışıklama programı elzemdir. Aşılama en az yan etki ile en yüksek korunmanın sağlanması hedeflenmektedir. COVID-19 aşısı ise ülkemizde ilk olarak 15 Ocak 2021 tarihinde uygulanmaya başlandı. COVID-19'a yönelik aşının bulunmasından sonra ise başka bir sorun olarak aşı karşıtlığı gündeme geldi. Son zamanlarda giderek artan aşı karşıtlığı ve kararsızlığı pandemiye karşı verilen savaşta büyük bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Aşılamanın artması ile beraber bir takım yan etkiler de gündeme gelmiştir. Özellikle aşılama sonrası gelişen alerjik reaksiyonlar, atopik hastaların ve/veya hasta ebeveynlerinin aşıya olan tedirginliğini daha fazla arttırmıştır. Alerjik hastalıklar giderek artan miktarda bireyi etkilemekte olup, hem tanı hem tedavisinde daha derin kavrayışlara ihtiyaç duyulmaktadır. İmmün sistemin regülasyonunun bozulmasıyla ortaya çıkan ve çocukluk yaş grubunda sıklıkla görülen alerjik hastalıklar atopik dermatit, ürtiker, besin alerjisi, alerjik rinit ve alerjik astımdır (2, 3). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar yaşam tarzı ve iklim değişikliklerinin alerjik hastalık paternlerini de değiştirdiğinin göstermiştir (2). Aşı ve olası yan etkileriyle ilgili yanlış bilgilerin yaygın olması sebebiyle alerjik hastalıkları olan bireylerin aşıya mesafeli yaklaşması sağlıklı bireylere göre daha olasıdır. Bu sebeple bu bireylerin doğru bilgilendirilmesi, sosyal medya veya haberlerden edinmiş olabilecekleri yanlış bilgilerin düzeltilmesi adına son derece önemlidir. Bir sağlık sorununu ortaya koymak çözümün de önemli bir parçasını teşkil etmektedir. Biz bu çalışmamızda 12-18 yaş arası alerjik hastalığı olan bireylerin ebeveynlerindeki aşı kararsızlığı sıklığını ve

bunun olası sebeplerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olan bu çalışmaya Şubat 2022 - Temmuz 2022 tarihleri arasında Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 12-18 yaş arasında olup alerjik konjonktivit veya alerjik rinokonjonktivit tanısıyla başvuran hastalar ile Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları polikliniğine 12-18 yaş arasında olan alerjik astım, alerjik rinit, atopik egzema, kronik idiyopatik ürtiker ve besin alerjisi tanısıyla başvuran hastalar alındı. Çalışmamız Helsinki bildirgesi kararlarına ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak düzenlendi. 25.02.2022 tarihinde 2022/67-14 karar numarası ile etik kuruldan onay alındı. Alerjik hastalık tanısı ile izlenen 12-18 yaş arası 85 olgu başvurdu. Yeni alerjik hastalık tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Yakın zamanda 12 yaşına girdiği için COVID-19 yaş sınırını karşılamayan hastalar ve hastalığı geçirdiği için bu sürede aşılamanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya toplam 72 hasta dahil edildi. Olguların hasta dosyalarından demografik verileri, alerjik hastalık tanısı, kan tetkik sonuçları, total IgE düzeyleri, deri prick test sonuçları incelendi. Poliklinik başvurusunda her hasta için ebeveynlere COVID-19 aşısı durumu, çocuklarına aşısı hangi sebeple yaptırmadıkları, aşıya bağlı gelişen yan etkiler sorgulandı. Teyit amacıyla e-nabız uygulaması üzerinden COVID-19 aşısı kartları kontrol edildi. Kaydedilen veriler SPSS istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için değerler, dağılım normallerine dayanarak ortalama \pm standart sapma veya medyan olarak verildi. Homojen dağılmayan ve nonparametrik değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %36,1'i (n=26) kız idi. Ortalama yaş $14,2 \pm 1,6$ saptandı. Hastaların ortalama mutlak eozinofil sayısı $277,5 \pm 208,9 / \text{mm}^3$, ortalama total IgE düzeyi $139,7 \pm 137,2 / \text{KU/L}$ olarak hesaplandı. Deri prick testi veya

spesifik IgE tetkikleri ile 42 olgunun alerjen duyarlanması gösterilmişti. Hastalıklarına göre 13 olgu astım, 22 olgu alerjik rinokonjonktivit, 8 olgu hem alerjik rinit hem astım, 10 olgu atopik egzema, 13 olgu kronik idiopatik ürtiker, 6 olgu besin alerjisi tanısı almıştı. Besin alerjili hastaların duyarlı olduğu besinler kuruyemişler ile baklagillere karşıydı ve cilt tepkili erken aracılı reaksiyona sahiplerdi. Hastaların %52,8'i (n=38) COVID-19 için aşılanmıştı. Aşılanan tüm olgulara en az 2 doz COVID-19 aşısı uygulanmıştı. Bunun yanı sıra tüm hastalar çocukluk çağı hastalıkları için sağlık bakanlığı aşı programına uygun olarak aşılanmıştı. Çocukluk dönemi aşıları için aşı karşıtı olan ebeveyn yoktu. Ebeveynlerin ise %91,7'si (n=66) COVID-19 aşısı olmuştu. Aşılı hastaların ebeveynlerinin aşılanma oranı aşısız hasta ebeveynlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,007). Aşılanan ve aşılanmayan alerjik hastaların verilerinin karşılaştırılması Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastalar solunum yolu alerjik hastalığı olanlar (alerjik rinokonjonktivit, alerjik astım) ve kütanöz

alerjik hastalığı olanlar (atopik egzema, kronik idiopatik ürtiker, cilt tepkili besin alerjisi) olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Bu iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları Tablo-2'de verilmiştir. Solunum yolu alerjik hastalığı olanlar bireylerin aşılanma oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,01). Alerjen duyarlanma varlığı solunum yolu alerjilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek orandaydı (p=0,004). Aşılanan hastalar değerlendirildiğinde solunum yolu alerjisi grubu ve deri alerjisi grubunun aşı tercihleri (inaktif ve mRNA) arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,95). Aşısız hastalar değerlendirildiğinde ise solunum yolu alerjisi grubu ve deri alerjisi grubunun aşı yaptırmama nedenleri birbirine yakındı (p=0,41). Her iki grubunda COVID-19 aşısı uygulanmama nedeni ebeveynlerin alerjik hastalık nedeniyle endişe duymaları idi. Tüm aşılanan olguların % 55'inde (n=21) aşı sonrası herhangi bir yan etki görülmedi. En sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesindeki lokal ağrı olarak belirlendi.

Tablo-1. COVID-19 aşılanma durumuna göre hastaların karşılaştırılması.

	Aşı olanlar (n=38)	Aşı olmayanlar (n=34)	P
Cinsiyet			
Kız (n, %)	15 (% 39,4)	11 (% 32,3)	
Erkek (n, %)	23 (% 60,6)	23 (% 67,7)	0,53
Yaş			
(yıl, ortalama±SD)	14,6±1,5	13,8±1,7	0,07
Alerjen duyarlanma			
Var	22 (%57,8)	20 (%58,8)	
Yok	16 (%42,2)	14 (%41,2)	0,936
Alerjik hastalık			
Alerjik rinokonjonktivit	12 (% 31,5)	10 (% 29,7)	
Astım	10 (% 26,6)	3 (% 8,8)	
Astım + Alerjik rinit	6 (% 15,7)	2 (% 5,8)	
Atopik egzema	4 (% 10,5)	6 (% 17,6)	
Kronik idiopatik ürtiker	4 (% 10,5)	9 (% 26,4)	
Besin alerjisi	2 (% 5,2)	4 (% 11,7)	0,12
Ebeveynlerin aşı durumu			
Aşılı	38 (%100)	28 (%82,3)	
Aşısız	0 (%)	6 (%17,7)	0,007
Total IgE değeri			
(kU/L, ortalama±SD)	142,1±120,2	136,5±162,3	0,896
Mutlak eozinofil sayısı			
(sayı /mm ³ , ortalama±SD)	297,5±237,4	248,5±160,4	0,425
*COVID-19 Aşısı			
İnaktif aşı (Coronavac)	4		
mRNA (Biontech)	34		
**Aşılanmama nedeni			
Alerjik hastalık		31	
Genel güvensizlik		3	

*Aşı olan grup için geçerli, **Aşı olmayan grup için geçerli

Tablo-2. Alerjik hastalığa göre hastaların karşılaştırılması.

	Solunum yolu alerjisi grubu (n=43)	Deri alerjisi grubu (n=29)	P
Cinsiyet			
Kız (n, %)	16 (%37,2)	10 (%34,4)	
Erkek (n, %)	27 (%62,8)	19 (%65,6)	0,81
Yaş (yıl, ortalama±SD)	14,1±1,7	14,4±1,5	0,372
Alerjen duyarlanma			
Var	31 (%72)	11 (%37,9)	
Yok	12 (%28)	18 (%62,1)	0,004
Ebeveynlerin aşı durumu			
Aşısız	2 (%5)	4 (%13,8)	
Aşılı	41 (%95)	25 (%86,2)	0,169
COVID-19 Aşı durumu			
Aşısız	15	19	
**Alerjik hastalık	13 (%86,6)	18 (%94,7)	
**Genel güvensizlik	2 (%13,4)	1 (%5,3)	0,41
Aşılı	28	10	
*İnaktif aşı (Coronavac)	3 (%10,7)	1 (%10)	
*mRNA (Biontech)	25 (%89,3)	9 (%90)	0,95
			0,01
***Aşı sonrası yan etki	(n=28)	(n=10)	
Yok	16	5	
Lokal ağrı	8	4	
Ateş	2	0	
Artralji	0	1	
Baş ağrısı	2	0	0,331

*Aşılı olan hastaların aşı tercihine göre dağılımı

**Aşısız bireylerin aşı yaptırmama nedenine göre dağılımı

***Aşı olan olgular

TARTIŞMA

Çocukluk çağı hastalıklarına yönelik uygulanan toplum aşılama, ciddi halk sağlığı sorunlarının önüne geçmiştir. Toplumun aşılama, COVID-19 virüsünün eradike edilmesinin ya da en azından kontrol altına alınmasının tek yoludur. Özellikle yüz yüze eğitimin başlamasıyla 12-18 yaş arası bireylerin aşılama daha çok önem kazanmıştır. Aşı kararsızlığı güvenli ve etkili olduğu kanıtlanırsa bile, aşı olmaya karşı isteksizlik ya da kişinin çocuklarının aşılama istememesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. (4, 5, 6). Çocuklar söz konusu olduğunda ebeveynlerin aşı kararsızlığı hem incelenmesi hem de mücadele edilmesi gereken bir sağlık sorunudur (7). Literatürde birçok derleme bu konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılmasının gerekliliğini açık ve net bir şekilde ortaya koymuştur (4, 8). Yakın

zamanda Joshi A. ve ark. (4) aşı kararsızlığı ile ilgili Türkiye'nin de olduğu 22 ülkeyi değerlendiren bir meta-analiz yayınlamıştır. Bu çalışmaya göre küresel aşı kararsızlığı oranı Nisan 2020'de %21, Haziran 2020' de %36, Ekim 2020'de %16 olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda ebeveynlerin çocukları için aşılama kararsızlığı ile ilgili kronik hastalık varlığı güçlü ilişkili saptanmıştır. Çocukların yaşlarının büyük olması ve kronik hastalığa sahip olmaması ebeveynlerin aşı kararını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada 72 alerjik hastalığı olan olgudan 38'i COVID-19'a karşı aşılanmıştır. Aşılanan olgular aşılanmayanlardan sayı olarak daha yüksekti. Literatürde bildirilen derlemelerden farklı olarak bizim çalışmamızdaki solunum yolu alerjisi olan hasta ebeveynlerinin aşı kararsızlığı daha

düşüktü. Alerjen duyarlanma oranı da deri alerjisi olan gruba göre daha yüksekti. Hasta ebeveynleri için alerjinin saptanması alerjik hastalığı daha kolay kabullenmesine, farkındalığın artmasına ve çocuklarının COVID-19 için risk grubunda olduğuna inanmasına katkı sağlamış olabilir. Ayrıca alerjik hasta ebeveynlerinin aşı ile ilgili tedirginliklerinin giderilmesi hususunda alerji ve immünoloji uzmanlarına kritik bir görev düşmektedir (5). Takipli oldukları çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları uzmanından alınan görüşler hasta ebeveynleri için en güncel ve doğru bilgileri alabilecekleri kaynak olmaktadır. Bizim çalışmamız da saptadığımız gibi hasta ebeveyni ile hasta hekimi arasındaki iletişim aşı kararsızlığı konusunda aydınlatıcı olacağı çok açıktır (5, 6). Hastaları aşılama durumuna göre değerlendirdiğimizde aşıları olan olgular daha fazlaydı. Bu iki grup arasında alerjen duyarlanma ve alerjik hastalık tanıları arasında anlamlı bir fark gösterilemedi. Ancak solunum yolu alerjileri ve deri alerjileri olarak tanısal olarak iki grupta toplayarak kıyasladığımız zaman belirgin farklar ortaya çıktı. Solunum yolu alerjisi olan hasta grubunun aşılama oranı deri alerjisi olan gruba göre belirgin yüksekti (Tablo-2). İstatistiksel olarak da anlamlı olarak saptandı (p=0,01). Pandeminin ilk günlerinden itibaren COVID-19 bulguları arasında baskın olarak öksürük, nefes darlığı ve solunum yetmezliğinin yer aldığı vurgulandı. Birçok basın ve medya organı aracılığı ile toplum bilgilendirildi. Korona virüsün en sık solunum sistemini hedef aldığı, özellikle alt solunum yollarında ve akciğer dokusunda hasar oluşturduğu en çok akılda kalanlar arasındaydı. Özellikle kronik akciğer hastalığı olan hasta gruplarının COVID-19'u daha fazla ciddiye almasını sağlamıştır. Yapılan bilimsel çalışmalarda kronik hastalığa sahip çocukların ebeveynlerinde aşı kararsızlığı düşük oranda bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda aşılama oranı büyük kısmını solunum yolu alerjik hastalığı tanısı olan olgular oluşturmaktadır. Alerjik rinokonjonktivit ve alerjik astım tanılı olguların aşılama oranının yüksek olmasını ve ebeveynlerinde aşı kararsızlığının diğer kronik hastalıklardan farklı saptanmasını bu şekilde yorumladık.

Aşılama oranı düşük hastaların ebeveynlerinin %82'si COVID-19 aşısı ile aşılama oranı düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre ebeveynlerin aslında aşı karşıtı olmadığını, çocuklarındaki alerjik hastalık nedeniyle tereddüt yaşadıklarını söyleyebiliriz. Aşı ile ilgili güncel bilimsel yayınlara göre aşının uygulanmasından

sonraki ilk haftada %0,2-2,5'inde alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (9). Aşısız olan 31 olgunun ebeveyni aşı yaptırmama nedenini çocuklarındaki alerjik hastalık olarak beyan etmiştir. Aşılı olan olguların tüm ebeveynleri de COVID-19 aşısı olmuştur, istatistiksel olarak ta anlamlı saptanmıştır (p=0,007). Aşılama oranının %90'a yakın bir kısmı COVID-19 aşısı olarak mRNA aşısını tercih etmişti. Çalışmamızla aldığımız alerjik hastaların ebeveynlerinin mRNA aşısının sağlayacağı koruyuculuğa daha fazla güven duyduğunu tespit ettik.

Güncel bir bilimsel çalışmada ABD'deki tıp fakültesi öğrencilerinin dörtte birinde COVID-19 aşısı kararsızlığı gösterilmiştir. Sağlık çalışanları arasında bile aşı kararsızlığı düşük oranlarda olmadığı için halk arasında bunun daha yüksek düzeylerde olması şaşırtıcı değildir (10, 11). COVID-19 aşısına bağlı bildirilen sık yan etkiler arasında uygulama bölgesinde lokalize ağrı, kızarıklık veya şişlik, halsizlik, yorgunluk, miyalji, hafif ateş yer almaktadır. Ciddi alerjik reaksiyonlar ise son derece nadir görülmektedir. Anafilaksi ve diğer ciddi alerjik reaksiyonlar 1 milyon doz aşı uygulamasında 2-5 oranında görülmüştür (5). Çalışmaya aldığımız aşılama oranı 38 olgunun 21'inde aşı sonrası herhangi bir yan etki görülmemiştir. En sık enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı, daha nadir olarak hafif ateş, eklem ağrısı, baş ağrısı gözlemlenmiştir.

Aşısız bireyler hem hastalığa karşı daha savunmasız hem de bulaştırıcılıkları yüksek olduğu için aşı kararsızlığı hem birey hem toplum için tehlike arz etmektedir (12). Alerjik hastalığa sahip çocukların ebeveynlerindeki aşı kararsızlığı için çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları uzmanlarının yapacağı bilgilendirmeler son derece önemlidir.

SONUÇ

Alerjik rinokonjonktivit, alerjik astım gibi solunum yolu alerjik hastalık tanılı çocukların COVID-19'a karşı aşılama oranı, diğer alerjik hastalık tanıları ile izlenen olgulara göre daha yüksektir. Atopik egzema, kronik idiyomatik ürtiker, besin alerjisi olan hasta ebeveynlerinin büyük çoğunluğunda COVID-19 aşısı kararsızlığı saptanmıştır. Aşılama oranı düşük nedeni olarak da alerjik hastalık varlığı tespit edilmiştir.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması beyanı bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lin Y, Hu Z, Zhao Q, Alias H, Danaee M, Wong LP. Understanding COVID-19 vaccine demand and hesitancy: A nationwide online survey in China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Dec 17;14(12):e0008961.
2. Simon D. Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology 2019. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(4):291-305.
3. Ozturk AB, Baççiođlu A, Soyer O, Civelek E, Şekerel BE, Bavbek S. Change in Allergy Practice during the COVID-19 Pandemic. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):49-52.
4. Joshi A, Kaur M, Kaur R, Grover A, Nash D, El-Mohandes A. Predictors of COVID-19 Vaccine Acceptance, Intention, and Hesitancy: A Scoping Review. *Front Public Health*. 2021 Aug 13;9:698111. doi: 10.3389/fpubh.2021.698111. PMID: 34485229; PMCID: PMC8414566.
5. Bellanti JA. COVID-19 vaccines and vaccine hesitancy: Role of the allergist/immunologist in promotion of vaccine acceptance. *Allergy Asthma Proc*. 2021 Sep 9;42(5):386-94.
6. Cruz C, Gaspar Â, Borrego LM. Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Allergist's Perspective. *Acta Med Port*. 2021 Mar 1;34(3):243.
7. Olusanya OA, Bednarczyk RA, Davis RL, Shaban-Nejad A. Addressing Parental Vaccine Hesitancy and Other Barriers to Childhood/Adolescent Vaccination Uptake During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *Front Immunol*. 2021 Mar 18;12:663074.
8. Hudson A, Montelpare WJ. Predictors of Vaccine Hesitancy: Implications for COVID-19 Public Health Messaging. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 29;18(15):8054. doi: 10.3390/ijerph18158054. PMID: 34360345; PMCID: PMC8345367.
9. Risma KA. COVID-19 mRNA vaccine allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Dec 1;33(6):610-617. doi: 10.1097/MOP.0000000000001077. PMID: 34670264; PMCID: PMC8577302.
10. Kwok KO, Li KK, Wei WI, Tang A, Wong SYS, Lee SS. Editor's Choice: Influenza vaccine uptake, COVID-19 vaccination intention and vaccine hesitancy among nurses: A survey. *Int J Nurs Stud*. 2021 Feb;114:103854.
11. Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students. *J Public Health (Oxf)*. 2021 Sep 22;43(3):445-9.
12. Coustasse A, Kimble C, Maxik K. COVID-19 and Vaccine Hesitancy: A Challenge the United States Must Overcome. *J Ambul Care Manage*. 2021 Jan/Mar;44(1):71-5.

Adjuvan kemoterapi alan erken evre meme kanserli hastalarda lenfosit alt tiplerinin flow sitometrik analizi

Analysis of lymphocyte subtypes by flow cytometry after adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer

Gökmen N M¹ Gökmen E²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Adjuvan kemoterapiler erken evre meme kanserinde nüks riskini azaltırken doğal immüniteyi etkileyerek ciddi morbiditeye yol açarlar; ancak kazanılmış immünite üzerindeki etkileri daha az bilinmektedir. Bu çalışmada, erken evre meme kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda hücresel immünitenin yenilenmesini akım sitometrisiyle değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya 42 hasta katıldı. Kemoterapi öncesi ve sonrası 3., 6., ve 12. aylarda periferik kan örnekleri toplandı. Anti-CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 ve CD56 monoklonal antikorları kullanılarak T-lenfosit, B-lenfosit ve Naturel Killer (NK) hücre sayıları saptandı.

Bulgular: CD19 B lenfositler kemoterapi sonrası 3. ayda bazal değerlere göre belirgin olarak azalmış iken 6. ayda çoğu hastada bazal değerlere ulaştığı görüldü. CD4 T hücreler 3. ve 6. aylarda bazal değerlere göre belirgin azalmış idi; 12. ayda çoğu hastada normal değerlere yaklaştı. CD8 T hücre sayıları 3. ayda bazal değerlere göre belirgin azalmış idi. Altıncı ve 12. aylarda ise ortalama normal değerlere göre farklı değildi. NK hücre sayıları 3. ve 6. aylarda bazal değerlere göre belirgin olarak azdı. 12. ayda ise normale göre düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Kemoterapi, 12 ay sonrasına kadar hücresel immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkilerini sürdürmektedir. İmmün sistem baskılanmasının enfeksiyöz hastalıkların sıklığında ve kanser nüks riskinde oluşturabileceği muhtemel artış yeterli istatistiksel güce sahip çalışmalarda araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, kemoterapi, immün sistem, lenfosit fenotiplemesi.

Summary

Aim: Adjuvant chemotherapy decreases the risk of relapse in early breast cancer. Impairment of innate immunity with chemotherapy is associated with significant morbidity; however the effect of chemotherapy on adaptive immunity is not fully known. In this study, we aimed at determining the recovery of cellular immunity by flow cytometry in patients receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer

Material and Methods:Forty-two patients were studied. Peripheral blood samples were collected before and at 3, 6 and 12 months after chemotherapy. Anti-CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 and CD56 monoclonal antibodies were used to determine T-, B- and NK- cell subsets.

Yazışma Adresi: Nihal Mete GÖKMEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 28.07.2009 Kabul Tarihi:11.10.2009

Results: While CD19+ B cell numbers at 3 months after chemotherapy were significantly lower than baseline, they returned to normal at 6 months in most patients. CD4+ T cell numbers were significantly lower than baseline at 3 and 6 months postchemotherapy. T cells recovered in most patients by 12 months. CD8+ T cells were low at 3 months; however, they were not significantly different than baseline at 6 and 12 months postchemotherapy. NK cell numbers were significantly lower than baseline at 3 and 6 months. At 12 months, they were numerically lower than baseline, although the difference was not statistically significant.

Conclusion: Recovery of the cellular immune system is delayed up to 12 months postchemotherapy. Potential implications of delayed immune recovery on infectious diseases and risk of relapse should be investigated in studies with adequate statistical power.

Key Words: Breast cancer, chemotherapy, immune system, lymphocyte phenotyping.

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir.(1) Adjuvan çok ajanlı kemoterapiler erken evre meme kanserinde hastalığın nüks riskini azaltarak bir çok kadın için tam şifa şansı sunar.(2) Son yıllarda modern kemoterapi şemalarının geliştirilmesiyle kemoterapinin başarı şansı artmış görünmektedir. Günümüzde çoğu meme kanserli hasta antrasiklin ve taksan grubu kemoterapötik ajanları içeren şemaları almaktadır.(3) Bazı yüksek riskli hasta gruplarında kemoterapi ajanlarının kombinasyonlar halinde granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) eşliğinde uygulanması veya konvansiyonel 3 haftada bir uygulama yerine 2 haftada bir doz yoğun uygulamalar bu başarıyı getiren faktörler olarak görünmektedir.(4) Antrasiklin ve taksan içeren modern şemaların meme kanseri nüks riski üzerindeki olumlu etkisi yaygın kabul görmekle birlikte bu tedavilerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Kemoterapilerin bağışıklık sisteminin tüm komponentlerini etkilediği bilinmektedir. (5-10) Doğal immünitenin baskılanması ciddi bir morbidite nedeni olarak bilinmektedir.(9,11) Gastrointestinal mukozit ve nötropeni akut dönemde enfeksiyonlara neden olabilmekte, nötropenik ateş nedeniyle hastaneye yatış ve intravenöz antibiyotik tedavisi gerekmekte ve hatta bazen enfeksiyon komplikasyonlarına bağlı ölümler görülebilmektedir. Kemoterapinin kazanılmış immünite üzerindeki etkileri ise daha az bilinmektedir. Kazanılmış immüniteyi oluşturan T ve B lenfositlerin, nötrofillerin aksine, kemoterapiden sonra daha geç normale döndüğü bilinmektedir (11-17). Bu baskılanmanın, modern kemoterapi şemaları sonrası ne denli geçiktiği ve bu gecikmenin ne gibi sonuçları olduğu tam bilinmemektedir.

Biz bu çalışmada, erken evre meme kanseri nedeniyle antrasiklin ve taksan bazlı kombinasyon kemoterapileri

alan hastalarda hümorale ve sellüler immünitenin yenilenmesini akım sitometrisi yöntemini kullanarak değerlendirilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Örneklerin toplanması: Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalına erken evre meme kanseri tanısıyla adjuvan kemoterapi için başvuran, antrasiklin ve/veya taksan (paklitaksel veya dosetaksel) içeren çok ajanlı kemoterapi alan ve gönüllü olur veren 42 hasta dahil edildi. Hastalardan kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası 3.,6., ve 12. aylarda periferik kan örnekleri toplandı. Hastalar kemoterapi sonrası 1 yıla kadar her 3 ayda bir klinik olarak takip edildi; enfeksiyöz komplikasyonlar değerlendirildi.

Akım sitometrisi: Lenfosit alt tipleri, hastalardan alınan venöz kan örneklerinde FACS (Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA) kullanılarak akım sitometrisi yöntemiyle değerlendirildi. Florokrom ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar kombinasyonlar halinde kullanılarak T-lenfosit, B-lenfosit ve NK hücre sayıları saptandı. Anti-CD3 FITC T lenfositleri, anti-CD19 PE B lenfositleri, anti-CD4 FITC T helper (yardımcı) lenfositleri, anti-CD8 PE sitotoksik T lenfositleri, CD16/56 PE natural killer (doğal öldürücü) lenfositleri değerlendirmede kullanıldı (Becton Dickinson). Her bir analiz tüpüne 10 µlt monoklonal antikor konuldu, üzerine 100 µlt kan örneği ilave edildi. Ardından 15 dakika oda ısısında ve karanlıkta inkübe edildi. 2000 µlt eritrosit lize eden solüsyon eklendikten sonra 10 dakika oda ısısında inkübe edildi. Santrifüj aşamasının ardından üstte kalan sıvı kısım atıldı ve altta kalan hücreden zengin bölüm 250 µlt hücre yıkama solüsyonu (Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA) ile analiz edildi. Her bir analizde 10 000 hücre değerlendirildi. Sonuçlar % değer olarak ve hastanın o gün yapılan hemogramı eşliğinde kantitatif sayı olarak verildi.

İstatistiksel analizler: İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Bazal ve kemoterapi sonrası lenfosit hücre sayılarının karşılaştırılması için wilcoxon signed rank testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi:

Çalışmaya katılan 42 kadın hastanın özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 49 (sınır 29-66) idi. TNM sınıflamasına göre 6 hasta (%14) evre I, 18 hasta (%43) evre II ve bir diğer 18 hasta da (%43) evre III meme kanseri tanısı almıştı. Hastaların tümü adjuvan kemoterapi aldı. Hastaların 15'ine (%35.7) TAC (50 mg/m² doksorubisin, 75 mg/m² dosetaksel, 500 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 6 kür), 12'sine (%28.5) FEC (100 mg/m² epirubisin, 500 mg/m² 5-Flourourasil, 500 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 6 kür), 11'ine (%26.2) doz yoğun AC-T (60 mg/m² doksorubisin, 600 mg/m² siklofosamid her 2 haftada bir 4 kür + paklitaksel 175 mg/m² her 2 haftada bir 4 kür) ve 4'üne (%9.5) AC veya TC kombinasyon kemoterapileri (AC = 60 mg/m² doksorubisin, 600 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 4 kür; TC = 75 mg/m² dosetaksel, 600 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 4 kür) uygulandı.

Tablo-1. Hasta Özellikleri.

(n=42)	n (%)
Evre (TNM sınıflaması)	
I	6 (14.2)
II	18 (42.8)
III	18 (42.8)
Adjuvan tedavi	
Kemoterapi	10 (23.8)
Kemoterapi+radyoterapi	32 (76.2)
Hormonal tedavi	30 (71.4)
Adjuvan kemoterapi	
TAC	15 (35.7)
FEC	12 (28.5)
	11 (26.2)
	4 (9.5)
AC-T	
AC/TC	

AC-T = 60 mg/m² doksorubisin, 600 mg/m² siklofosamid her 2 haftada bir 4 kür + paklitaksel 175 mg/m² her 2 haftada bir 4 kür, TAC = 50 mg/m² doksorubisin, 75 mg/m² dosetaksel, 500 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 6 kür; FEC = 100 mg/m² epirubisin, 500 mg/m² 5-Flourourasil, 500 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 6 kür; AC = 60 mg/m² doksorubisin, 600 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 4 kür; TC = 75 mg/m² dosetaksel, 600 mg/m² siklofosamid her 3 haftada bir 4 kür.

Çalışmaya katılan 10 hasta (%23.8) sadece kemoterapi alırken 32 hasta (%76.2) kemoterapi ve adjuvan radyoterapi aldı. Hormon reseptörleri pozitif 30 (%71.4) hastada, ayrıca, adjuvan hormonoterapi uygulandı.

Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi sonrası kantitatif immün yenilenme:

Erken evre meme kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi alan hastalarda CD19, CD3, CD4, CD8 ve CD16/56 NK hücre sayıları kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası 3, 6 ve 12. aylarda flow sitometri ile belirlendi (Tablo-2). CD19 B lenfositler sayısal olarak 3. ayda bazal değerlere göre belirgin olarak azalmış idi [CD19 bazal ortalama 164/mm³ (81-300/mm³), 3. ayda ortalama 36/mm³ (0-213/mm³), $p < 0.0001$]. CD19 B lenfositlerin 6. ayda çoğu hastada bazal değerlere ulaştığı görüldü [6. ayda ortalama değer 127/mm³ (20-354/mm³), bazal ile karşılaştırıldığında $p = 0.08$; 3. ay ile 6. ay karşılaştırmasında $p = 0.001$]. CD19 B lenfositlerin 12. aydaki ortalama değeri ise 231/mm³ (70-292/mm³) idi. Bazı hastalarda CD19 B lenfositlerin 12. ayda bazal değerlerin üzerine çıktığı görüldü.

Tablo-2. Kemoterapi sonrası kantitatif lenfosit yenilenmesi.

	Bazal	3. ay	6. ay	12. ay
CD19	164 (81-300)	36* (0-213)	127 (20-354)	231 (70-292)
CD4	749 (349-1093)	464* (143-914)	568* (317-910)	523 (306-1090)
CD8	596 (376-1026)	365* (105-1050)	563 (228-1040)	403 (240-753)
CD4/CD8	1.2 (0.6-2.4)	1.1 (0.4-2.5)	1* (0.4-2.2)	1* (0.8-1.5)
NK	280 (67-1013)	129* (8-665)	157* (60-468)	148 (60-436)

* $p < 0.05$, hücre sayılarının bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını göstermektedir (wilcoxon signed rank test). Hücre sayıları ml'de absolut median değer olarak (minimum-maksimum) verilmiştir.

CD4 T hücre sayıları 3. ve 6. aylarda bazal değerlere göre belirgin azalmış iken 12. ayda çoğu hastada normal değerlere yaklaştı [bazal ortalama CD4 T lenfosit sayısı 749/mm³ (349-1093/mm³); 3. ayda ortalama 464/mm³ (143-914/mm³); 6. ayda ortalama 568/mm³ (317-910/mm³); 12. ayda ortalama 523/mm³ (306-1090/mm³); bazal ile 3. ay karşılaştırması $p = 0.002$, bazal ile 6. ay karşılaştırması $p = 0.002$, bazal ile 12. ay karşılaştırması $p = 0.062$].

CD8 T hücre sayıları 3. ayda bazal değerlere göre belirgin azalmış idi. Altıncı ve 12. aylarda ise ortalama CD8 değerleri normal değerlere göre farklı değildi [bazal ortalama CD8 T lenfosit sayısı 596/mm³ (376-1026/mm³); 3. ayda ortalama 365/mm³ (105-1050/mm³); 6. ayda ortalama 563/mm³ (228-1040/mm³); 12. ayda ortalama 403/mm³ (240-753/mm³); bazal ile 3. ay karşılaştırması p=0.03, bazal ile 6. ay karşılaştırması p=0.49, bazal ile 12. ay karşılaştırması p=0.48].

CD4/CD8 oranı 3. ayda bazale göre belirgin değişiklik göstermez iken 6. ve 12. aylarda oranda azalma görüldü [bazal ortalama CD4/CD8 oranı 1.2 (0.6-2.4); 3. ayda ortalama CD4/CD8 oranı 1.1 (0.4-2.5); 6. ayda ortalama CD4/CD8 oranı 1.00 (0.4-2.2); 12. ayda ortalama CD4/CD8 oranı 1.0 (0.8-1.5); bazal ile 3. ay karşılaştırması p=0.5, bazal ile 6. ay karşılaştırması p=0.016, bazal ile 12. ay karşılaştırması p=0.05].

CD 16/56 NK hücre sayıları 3. ve 6. aylarda bazal değerlere göre belirgin olarak azdı. Takipte 12. ayda NK hücre sayıları rakamsal olarak normal bazal değerlere göre düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazal ortalama NK hücre sayısı 280/mm³ (67-1013/mm³) iken 3. ayda 129/mm³ (8-665/mm³), 6. ayda 156 (60-468/mm³) ve 12. ayda 148 (60-436/mm³) idi (bazal ile 3. ay karşılaştırması p<0.001, bazal ile 6. ay karşılaştırması p=0.002, bazal ile 12. ay karşılaştırması p=0.27)..

Tartışma

Bu çalışmada, erken evre meme kanseri nedeniyle adjuvan antrasiklin veya taksan içeren yeni jenerasyon kombinasyon kemoterapileri alan kadın hastalarda kemoterapi sonrası ilk 6 ayda hücre immün sistem komponentlerinde belirgin bir baskılanma olduğunu saptadık. CD 19 B lenfositler ve CD8 T süpresör hücreler 6. ayda sayısal olarak normale dönerken CD4 T hücrelerin ve NK hücrelerin bazal değerlere ulaşmasının 12. aya kadar uzadığı görüldü. Kemoterapi sonrası bağışıklık sistemini değerlendiren diğer çalışmalarda da kemoterapi sonrası B ve T hücre kompartmanlarında kalitatif ve kantitatif defektlerin olduğu gösterilmiştir (11, 18, 19). Tedavi sonrası CD4 T hücrelerin CD8'lere göre daha geç normale dönmesi diğer çalışmalarda gösterilenlerle benzerdir (11, 18, 20). Bizim çalışmamızda NK hücre sayıları 12. ayda bazal değerlere yaklaşırken diğer çalışmalarda kantitatif yenilenmenin daha hızlı olduğu, ancak fonksiyonel NK defektlerinin uzun sürdüğü görülmüştür (9, 11, 21, 22). Kemoterapi sonrasında kantitatif defektler yanısıra kalitatif fonksiyon bozuklukları olduğu da bilinmektedir.

Lenfosit proliferatif yanıtlarının ve IL-2 üretiminin hastalarda 12. aya kadar normale dönmeyebildiği bilinmektedir (11, 23).

Bizim çalışmamız dahil hücre immün sistemin yenilenmesini araştırarak tüm çalışmalara bakıldığında kemoterapinin immün sistem üzerindeki etkilerinin kemoterapinin bitiminden sonra 1 yıla kadar devam ettiği görülmektedir. İmmün sistemin baskılanmasının hasta için ne gibi sonuçları olabileceği tam bilinmemektedir. Enfeksiyöz hastalıkların sıklığının ve kanser nüks riskinin yeterli istatistik güce sahip çalışmalarda araştırılması gerekir. Yapılan çalışmalar, immün sistemin yenilenmesinde yaşanan gecikme ile nüks riski ve sağ kalım arasında bir ilişki olabileceği göstermektedir (23, 24). Türkiye'den Bozcuk ve arkadaşlarının da gösterdiği gibi kemoterapi sonrası IL-2 seviyelerinin düşük, IL-6 seviyelerinin ise yüksek olması kötü prognoz göstergesi olabilir (25, 26).

Kemoterapi sonrası enfeksiyonlara karşı doğal defans mekanizmalarının hemen hepsinde patolojilerin geliştiği görülmektedir. Bu patolojiler daha çok yüksek doz kemoterapi uygulamaları sonrasında araştırılmıştır. Kemoterapi sonrası cilt ile gastrointestinal ve ürogenital sistem mukozalarından oluşan anatomik bariyerde hasar meydana gelmektedir. Bu hasar özellikle yüksek doz kemoterapi ile daha şiddetli olmaktadır. Bu hasar çoğu kez 2-3 hafta içerisinde normale dönmektedir. Benzer şekilde nötrofil sayı ve fonksiyonlarında görülen hasar da haftalar içerisinde normale dönmektedir. Ancak, bağışıklık sisteminin 3. kompartmanı olan adaptif immünitinin normale dönmesi çok daha uzun süre alabilmektedir (5-8, 27, 28). Bu gecikme, allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Bu gecikme sonucu CMV, VZV, adeno virüsleri gibi viral enfeksiyonlarda, aspergillus ve kandida gibi mantar enfeksiyonlarında ve özellikle kapsüllü bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlarda artış görülmektedir (10, 29)

Günümüzde meme kanseri adjuvan tedavisinde kullanılan farklı kemoterapi şemaları arasında bağışıklık sisteminin baskılanması açısından bir fark olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada hastalar antrasiklin ve taksan grubu ajanlar içeren farklı kemoterapi şemaları almıştır. Bu şemalar arasındaki olası bir fark ancak daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarda mümkün olabilir.

Erken evre meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi sonrası bağışıklık sisteminin yenilenmesinde yaşanan gecikmenin ne gibi sonuçları olduğu da tam olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda kemoterapi sonrası ciddi bir enfeksiyöz komplikasyona rastlanılmadı. Ancak, bağışıklık sistemi daha geç

normale dönen hastalarda özellikle viral enfeksiyonların daha sık olup olmadığı, gecikmiş immün iyileşmenin yaşam kalitesi üzerine etkileri ve bağışıklık sisteminin

iyileşmesini etkileyebilecek potansiyel faktörler neler olduğu yeterli güce sahip çalışmalarda araştırılmalıdır.

Bu çalışma 104S283 nolu *B lenfosit Homeostaz ve Repertuar Yenilenme Mekanizmalarının Belirlenmesi ve Modülasyonu* isimli proje kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Cancer facts and figures 2009. American Cancer Society. www.cancer.org (accessed on march 2010)
2. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2005; 365:1687–1717.
3. Levine MN, Whelan T. Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer -- 30 Years Later. NEJM 2006; 355:1920-1922.
4. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21:1431–1439.
5. Gardner RV. Long term hematopoietic damage after chemotherapy and cytokine. Frontiers in Bioscience 1999;4:47-57.
6. van der Most RG, Currie A, Robinson BW, Lake RA. Cranking the immunologic engine with chemotherapy: Using context to drive tumor antigen cross-presentation towards useful antitumor immunity. Cancer Research 2006;66(2):601-604.
7. Guillaume T, Rubinstein DB, Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Blood 1998;92:1471.
8. Atkinson K. Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990;5:209.
9. Beitsch P, Lotzova E, Hortobagyi G, & Pollock R. Natural immunity in breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy and after surgery. Surgical Oncology 1994, 3(4):211-219.
10. Bowden RA. Infections in blood and bone marrow transplant patients: Allogeneic and autologous transplantation. Glauser MP, Pizzo PA, ed. Management of Infections in Immunocompromised Patients. 2000; 189-218.
11. Kang DH, Weaver MT, Park NJ, et al. Significant impairment in immune recovery after cancer treatment. Nurs Res 2009;58(2):105-14.
12. Martinez C, Urbano-Ispizua A, Rozman C, et al. Immune reconstitution following allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: comparison of recipients of positive CD34+ selected grafts with recipients of unmanipulated grafts. Exp Hematol 1999;27(3):561.
13. Moretta A, Maccario R, Fagioli F, et al. Analysis of immune reconstitution in children undergoing cord blood transplantation. Exp Hem 2001;29:371.
14. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, et al: Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 1998; 20:451.
15. Nachbaur D, Kropshofer G, Heitger A, et al. Phenotypic and functional lymphocyte recovery after CD34+-enriched versus non-T cell-depleted autologous peripheral blood stem cell transplantation. J Hematother Stem Cell Res 2000;9(5):727.
16. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schafer UW, et al. Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. Blood 1996;88:2775.
17. Pedrazzini A, Freedman AS, Anderson J, et al. Anti B cell monoclonal antibody urged autologous bone marrow transplantation for B cell non-Hodgkin's lymphoma: Phenotypic reconstitution and B cell function. Blood 1989; 74:2203.
18. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, et al. Effects of concurrent cisplatin administration during radiotherapy vs. radiotherapy alone on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix. International Journal of Radiation Oncology, Biology, and Physics 2000;48(4):997-1006.
19. Steele, TA. Chemotherapy-induced immunosuppression and reconstitution of immune function. Leukemia Research 2002;26(4): 411-414.
20. Belka C, Ottinger H, Kreuzfelder E, Weinmann M, et al. Impact of localized radiotherapy on blood immune cells counts and function in humans. Radiotherapy and Oncology 1999;50(2):199-204.
21. Sewell HF, Halbert CF, Robins RA, et al. Chemotherapy-induced differential changes in lymphocyte subsets and natural-killer-cell function in patients with advanced breast cancer. International Journal of Cancer 1993;55(5):735-738.
22. Solomayer EF, Feuerer M, Bai L, et al. Influence of adjuvant hormone therapy and chemotherapy on the immune system analysed in the bone marrow of patients with breast cancer. Clinical Cancer Research 2003;9(1):174-180.

23. Wiltshcke C, Krainer M, Budinsky AC, et al. Reduced mitogenic stimulation of peripheral blood mononuclear cells as a prognostic parameter for the course of breast cancer: A prospective longitudinal study. *British Journal of Cancer* 1995;71(6):1292-1296.
24. Arduino S, Tessarolo M, Bellino R, et al. Reduced IL-2 level concentration in patients with breast cancer as a possible risk factor for relapse. *European Journal of Gynaecological Oncology* 1996; 17(6):535-537.
25. Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *British Journal of Cancer* 2003;88(11):1721-1726.
26. Bozcuk H, Uslu G, Samur M, et al. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fasting serum insulin correlate with clinical outcome in metastatic breast cancer patients treated with chemotherapy. *Cytokine* 2004;27:58-6.
27. Lum LG: The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood* 1987;69:369.
28. Gokmen E, Raaphorst FM, Boldt DH, and J.M. Teale. Immunoglobulin heavy chain third complementarity determining regions (H CDR3s) post-stem cell transplantation do not resemble the developing human fetal H CDR3s in size distribution and immunoglobulin gene utilization. *Blood* 1998;92:2802.
29. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft vs. host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991; 28:250.



EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

Ek Sayı: Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Yazı dili İngilizcedir. Yılda 2 kez elektronik olarak yayınlanır.

Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye www.icjme.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: www.nap.edu/catalog/5140.html).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

İntihal taraması: Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda egetipdergisi.com.tr veya dergipark.gov.tr/etd adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

Araştırma Makalesi, yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

Olgu Sunumu, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Klinik Görüntü, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

Teknik Not, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Davetli Derleme Yazıları, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

Genel biçim

- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

Ana Metin

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

Özler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “()” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgül ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

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

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Erken görünümde (E-pub) makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

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

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

Başvuruda Yüklenecek Belgeler

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.

Editör Yazışmaları

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova, 35100, İzmir, Türkiye
Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186
E-mail : egedergisi35@gmail.com
Website : egetipdergisi.com.tr/



EGE JOURNAL OF MEDICINE Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

Supplement: If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The written language is English. It is published electronically twice a year.

Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

Conflicts of interest: Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Screening for plagiarism: Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either egetipdergisi.com.tr or dergipark.gov.tr/etd.

Original Articles comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

Case Reports should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

Clinical Image should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,

drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

Technical Note should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

Invited Reviews are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

General format

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

Cover Letter

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

Main Text

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

Abstracts

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

Keywords

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

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 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Documents to be uploaded:

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

REVISIONS

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

Editorial Correspondence

Ege University Faculty of Medicine Publication Office

Bornova, 35100, Izmir, Türkiye

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : egedergisi35@gmail.com

Website : egedergisi.com.tr/



EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

RESEARCH ARTICLES

Evaluation of intimate partner violence in pregnant women and determination of knowledge levels regarding precaution decisions on combating violence against women

Elif Yılmaz Ahsen Kaya

173

Investigation of behavioral changes due to neurofeedback application in children with attention deficit hyperactivity disorder by using Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised: a randomized single-blind preliminary study

Rukiye Ölçüoğlu İlknur Kozanoğlu Eylem Gül

184

The effect of care dependency on the level of vulnerability in elderly individuals applying to the emergency department

Rabia Gökçöz Cemile Kürtmeç Yılmaz

195

The maternal and perinatal outcomes of previable rupture of membranes

Firat Ökmen Hüseyin Ekici Merih Oğur Ghaith Hejazi Osman Ökmen Gülsüm Uysal

205

Six years' experience of a university hospital occupational diseases clinic

Meral Türk Şirin Ergüden Kendirinan Derya Gölgeçen Duygu Şak
Gülhan Uncu Karapaça Yusuf Samir Hasanlı Emin Erdem Beyza Genç Çetin
Özden Uçar Zehra Nur Töreysin Zeynep Doğrul Canan DEMİR
Seher Kurtul Nejdeye Güngördü Yasemin Yurt Ak Funda Kaya Ak
Nergis Kayacan

211

Examination of depression and perceived social support levels and affecting factors in hemodialysis patients

Semra Gündoğdu Fatma Arıkan Mehtap Pekesen
Yasemin Yıldırım Fisun Şenuzun Aykar

224

Evaluation of a SARS-CoV-2 antigen test in the rapid diagnosis of COVID-19 suspected patients

Mehmet Soylu Meltem Taşbakan Aysın Zeytinoğlu Ayça Aydın Uysal
Gamze Şanlıdağ Seichan Chousein Memetali Candan Çiçek Ayşe Deniz Gökengin
Funda Karbek Akarca Selda Erensoy

234

Women's genital hygiene behaviors and the effect of these behaviors on vaginal infection

Mehmet Arslan Nilüfer Emre Büşra Köse Külcü Aysun Özşahin Tamer Edirne

240

Comparison of needle electrode and endotracheal tube surface electrode for intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery

Erman Alçı

249

Investigation of sociodemographic-clinical characteristics and report levels of cases with language and speech problems in a university hospital health board polyclinic

Burcu Kardeş Ömer Kardeş Zeynep Uçar Tuğçe Kapucu

257

Pralatrexate in patients with relapsed and refractory T-cell lymphomas: real world data

Eren Arslan Davulcu Fatma Keklik Karadağ Ayşenur Arslan Zühal Demirci
Derya Demir Nur Soyer Fahri Şahin Güray Saydam

266

Morphological and morphometric evaluation of the coccyx in adults with computed tomography

Seray Akçalar Zorlu Ayşegül Öz Özcan

272

Evaluation of the effectiveness of real-time elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules

Lale Tuna Gülgün Kavukçu İlhan Hekimsoy Özer Makay
Yeşim Ertan Sadık Tamsel

279

Synergistic effect of RAD50 downregulation on combination of rucaparib and doxorubicin

Ramazan Gundogdu Mehmet Kadir Erdoğan Aydın Sever Yusuf Toy

289

Specific binding of D-Amino neuraminic acid to ganglioside studied in prostate cancer cells

Kenan Demir Hüseyin Aktug Gurkan Yigitturk Eda Acikgoz
Gunnur Guler Hadi Rouhrazi

301

Covid-19 vaccine hesitancy in parents of children with allergic disease

Ömer Akcal Burcu Işık

310

Analysis of lymphocyte subtypes by flow cytometry after adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer

Emine Nihal Mete Gökmen Erhan Gökmen

316



Volume: 62
Issue: 2
June - 2023



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113