



Cilt : 63
Sayı: 1
Mart - 2024

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

İdrarda 3-fenilpirüvik asit tayini için sıvı-sıvı ekstraksiyonuna ve Lc-Ms/Ms'e dayalı bir analitik yöntemin geliştirilmesi

Erhan Canbay Zeynep Çelik Canbay Berrak Yeşilyurt Serçin Doğan
İrem Arabacı Ebru Demirel Sezer Eser Sözmen

1

Riskli ve sağlıklı gebelerde evlilik uyumu

Gonca Karataş Baran Kadriye Kızıltepe Gamze Öztürk

13

Kuersetinin SH-SY5Y hücrelerinde metilglioksal kaynaklı nörotoksosite üzerindeki koruyucu etkileri

Melisa Akol Dilek Taşkıran

25

COVID-19 pandemisi döneminde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. ,4. ve 5. Sınıf öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları değişiminin incelenmesi

Ece Açıan Büşra Obuz Ayşe Sena Kurt Şafak Şeren Aliye Mandracıoğlu

34

Subjektif tinnitus algısının COVID-19'a ilişkin psikolojik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Gülce Kirazlı Gökçe Saygı Uysal Pelin Pistav Akmese
Feyza İnceoğlu Selmin Karataylı Özgursoy Mehmet Fatih Ögüt

45

Kronik migrende tekrarlayan transnasal sfenopalatin gangliyon blokajının orta dönem klinik sonuçları

Selin Balta Meltem Uyar Cihat Özgüncü

56

Çürümüş olgularda saptanan etil alkol ve metabolitleri

Umur Utku Yıldırım Ufuk İlingi Yasemin Balcı

64

Akut hepatit C hastalarımızın tedavi sonuçları

Abdullah Umud Pekok Ahmet Yabalak Sedef Tavukçu Özkan
Metin Kement Mehmet Pekok Berfin Sude Pekok

71

Çocuk hastalarda ilaç ilişkili akut tübülinterstisyel nefritin değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi

Özgür Özdemir Şimşek Gökçen Erfidan Caner Alparslan Cemaliye Başaran
Seçil Arslansoy Çamlar Fatma Mutlubaş Belde Kasap Demir Demet Alaygut

78

Tonsil Non-Hodgkin Lenfoması: klinik özellikler, tedaviye yanıt ve prognoz

Fatos Dilan Koseoğlu Derya Demir Ezgi Ayhan Cinar Nur Soyer Filiz Vural Mahmut Tobu
Fahri Sahin Nazan Ozsan Mine Hekimgil Guray Saydam

86

İzmir Polen Alerji Bülteni karar destek sisteminin kullanıcılar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

Su Özgür Burak Yönyül Ulaş Uğuz Aykut Güvensen
Tuncay Göksel Özlem Göksel

96

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde acil servisten iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine

kabul edilen COVID-19 dışı kritik hastaların karşılaştırılması

Şükriye Miray Kılıncer Bozgül İlkçe Akgun Kurtulmuş Figen Yargucu Zihni Mümtaz Yılmaz
Funda Karbek Akarca Deniz Can Aydoğan Bariş Özkılıç Karya İslamoğlu
Güneş Ak Fatma Feriha Çilli Devrim Bozkurt

106

Nörofibromatozis tip 1 yeni tanı kriterlerine sahip çocukluk çağındaki hastaların klinik ve moleküler özellikleri

Burcu Yeter Yasemin Kendir Demirkol

115

Nilotinib, kronik miyeloid lösemi hücrelerinde JAK/STAT yolu ve sitokin ağı üzerinden terapötik bir yaklaşım uygular

Tünzale Yavuz Burcin Tezcanlı Kaymaz Besne Celik Leila Sabour Takanlou
İlayda Alçıtepe Maryam Sabour Takanlou Çiğir Biray Avcı Nur Selvi Günel
Nur Akad Soyer Fahri Şahin Güray Saydam

124

Çocuklar için özel gereksinim raporunda göz hastalıklarının rolü

Emine Kaya Güner Duygu İnci Bozbiyık

136

OLGU SUNUMLARI

Kolonoskopi sonrası intra-ekstraperitoneal serbest hava olgusu: Cerrahi müdahale her zaman gerekli midir?

Halil İbrahim Taşçı Erdal Karagülle Emin Türk

143

Dermatomiyozit ayırıcı tanısında fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi olgusu

Duygu Kerim Fatih Tastekin Gonca Karabulut

147

DERLEMELER

Aşırı aktif mesane yönetiminde sakral nöromodülasyon uygulamaları

Derya Güner Can Eyiğör

151

Yüzyıllık cumhuriyetimizde tıp eğitiminin yolculuğu

Hatice Şahin

157

EDİTÖRE MEKTUP

Ege tıp fakültesi morfoloji kürsüsünden histoloji ve embriyoloji anabilim dalına, bilime ve eğitime adanmış

bir hayat; Prof. Dr. Meral Baka

Prof. Dr. Yiğit Uyanıkgil

166



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 Rüçhan SERTÖZ Dekan V. / Dean V.*

Cilt / Volume: 63

Sayı / Issue: 1

Mart / March 2024

Sayfa / Pages: 1-170

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*

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

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

Cenk ERASLAN - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / *Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye*

Ayşe GÜLER - Nöroloji Anabilim Dalı / *Dept. of Neurology, İzmir, Türkiye*

Çiğır Biray AVCI - Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Medical Biology, İzmir, Türkiye*

İpek KAPLAN BULUT - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / *Dept. Of Child Health and Diseases*

Gökay ÖZÇELTİK - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / *Dept. of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye*

Biyostatistik 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

Yayın Tarihi / *Release Date*
19.03.2024

Bu sayıda yer alan tm 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****Development of an analytical method for determination of urine 3-phenylpyruvic acid based on liquid-liquid extraction and LC-MS/MS**

İdrarda 3-fenilpirüvik asit tayini için sıvı-sıvı ekstraksiyonuna ve Lc-Ms/Ms'e dayalı bir analitik yöntemin geliştirilmesi

Erhan Canbay Zeynep Çelik Canbay Berrak Yeşilyurt Serçin Doğan
İrem Arabacı Ebru Demirel Sezer Eser Sözmen 1

Marital adjustment in risky and healthy pregnant

Riskli ve sağlıklı gebelerde evlilik uyumu

Gonca Karatas Baran Kadriye Kızıltepe Gamze Ozturk 13

Protective effects of quercetin on methylglyoxal-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells

Kuersetinin SH-SY5Y hücrelerinde metilglioksal kaynaklı nörotoksisite üzerindeki koruyucu etkileri

Melisa Akol Dilek Taşkırın 25

COVID-19 pandemisi döneminde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. ,4. ve 5. Sınıf öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları değişiminin incelenmesi

Investigation of the nutritional habit changes of the 3rd, 4th and 5th grade Ege University Medical Faculty students' during the COVID-19 Pandemic

Ece Açı Büşra Obuz Ayşe Sena Kurt
Şafak Şeren Aliye Mandıracıoğlu 34

An evaluation of the relationship between subjective tinnitus perception and COVID-19-related psychological factors

Subjektif tinnitus algısının COVID-19'a ilişkin psikolojik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Gulce Kirazli Gokce Saygi Uysal Pelin Pistav Akmes
Feyza Inceoglu Selmin Karatayli Ozgursoy Mehmet Fatih Ogut 45

Midterm clinical outcomes of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade in chronic migraine

Kronik migrende tekrarlayan transnasal sfenopalatin gangliyon blokajının orta dönem klinik sonuçları

Selin Balta Meltem Uyar Cihat Özgüncü 56

Nilotinib exerts a therapeutic approach via JAK/STAT pathway and cytokine network in chronic myeloid leukemia cells

Nilotinib, kronik miyeloid lösemi hücrelerinde JAK/STAT yolu ve sitokin ağı üzerinden terapötik bir yaklaşım uygular

Tunzale Yavuz	Burcin Tezcanli Kaymaz	Besne Celik	
Leila Sabour Takanlou	İlayda Alcitepe	Maryam Sabour Takanlou	
Cigir Biray Avcı	Nur Selvi Gunel	Nur Akad Soyer	
Fahri Sahin	Guray Saydam		124

Çocuklar için özel gereksinim raporunda göz hastalıklarının rolü

The role of ophthalmology in the special needs report for children

Emine Kaya Güner	Duygu İnci Bozbıyık		136
------------------	---------------------	--	-----

OLGU SUNUMLARI

CASE REPORTS

A case of post-colonoscopy intra/extraperitoneal free air: is surgical treatment always necessary?

Kolonoskopi sonrası intra-ekstraperitoneal serbest hava olgusu: Cerrahi müdahale her zaman gerekli midir?

Halil İbrahim Taşcı Erdal Karagülle Emin Türk 143

Dermatomiyozit ayırıcı tanısında fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi olgusu

A case of fascio-scapulo-humeral muscular dystrophy in the differential diagnosis of dermatomyositis

Duygu Kerim Fatih Tastekin Gonca Karabulut 147

DERLEMELER

REVIEWS

Aşırı aktif mesane yönetiminde sakral nöromodülasyon uygulamaları

Sacral neuromodulation in overactive bladder management

Derya Güner Can Eyigör 151

Yüzyıllık Cumhuriyetimizde Tıp Eğitiminin Yolculuğu

The Journey of Medical Education in our Century-Old Republic

Hatice Şahin 157

EDİTÖRE MEKTUP

LETTER TO THE EDITOR








Ege Tıp Fakültesi Morfoloji Kürsüsünden Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalına, Bilime ve Eğitime Adanmış Bir Hayat; Prof. Dr. Meral BAKA

From Ege School of Medicine, Department of Morphology to the Department of Histology and Embryology, A Life Dedicated to Science and Education; Prof. Meral BAKA

Prof. Dr. Yiğit Uyanıkgil 166

Development of an analytical method for determination of urine 3-phenylpyruvic acid based on liquid-liquid extraction and LC-MS/MS

İdrarda 3-fenilpirüvik asit tayini için sıvı-sıvı ekstraksiyonuna ve Lc-Ms/Ms'e dayalı bir analitik yöntemin geliştirilmesi

Erhan Canbay¹  Zeynep Çelik Canbay²  Berrak Yeşilyurt³  Serçin Doğan³ 
İrem Arabacı³  Ebru Demirel Sezer¹  Eser Sözmen¹ 

¹ Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, İzmir, Türkiye

² Ege University Faculty of Science, Department of Biochemistry, İzmir, Türkiye

³ Bahçeşehir College İzmir 50th Year Campus, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to develop a rapid, precise, specific LC-MS/MS method for the determination of 3-phenylpyruvic acid, which has an important place in the diagnosis of phenylketonuria, a metabolic disease resulting from Phenylalanine Hydroxylase Enzyme deficiency.

Materials and Methods: Analytical measurements were made with Acquity UPLC MS MS (Waters Xevo TQD). The chromatographic separation was operated on an Acquity UPLC Phenyl column (50 mm × 2.1 mm, 1.7 µm) with gradient elution using 0.1% formic acid containing water and methanol as the mobile phase. Within the scope of the study, firstly, sample preparation steps were focused, and dispersive liquid-liquid extraction and traditional liquid extraction methods were examined. The best results were obtained in the conventional liquid-liquid extraction method, in which dichloromethane was used as the extraction solvent. Furthermore, trans-cinnamic acid molecule was used as an internal standard for the determination of 3-Phenylpyruvic acid in this study and tested according to the validation steps.

Results: The linear range of the developed LC MS MS method was found to be between 0.009-5 µM, while the detection limit was found to be 0.001 µM. Intraday repeatability was below 7% for 3 levels, and interlay repeatability was below 10%. In the recovery trial, which showed the accuracy of the method, the results in the urine sample for 3 levels were in the range of 97%-103%, and there was no significant ion suppression in the matrix effect trial, which showed how clean the final matrix obtained as a result of the sample preparation steps was.

Conclusion: As a result, a fast, inexpensive LC-MS/MS method has been developed for 3-Phenylpyruvic acid.

Keywords: 3-phenylpyruvic acid, trans cinnamic acid, LC-MS/MS, phenylketonuria, liquid-liquid extraction.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı Fenilalanin Hidroksilaz Enzimi eksikliği sonucunda ortaya çıkan metabolik bir hastalık olan fenilketonürinin tanısında önemli bir yeri olan 3-fenilpirüvik asit tayini için hızlı, kesin, spesifik bir LC MS MS yöntemi geliştirilmesidir.

Corresponding author: Erhan Canbay
Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, İzmir, Türkiye
E-mail: erhancanbay87@gmail.com
Application date: 15.02.2023 Accepted: 19.04.2023

Gereç ve Yöntem: Analitik ölçümler Acqutiy UPLC MS MS (Waters Xevo TQD) cihazı ile yapılmıştır. Kromatografik ayırım Acquity UPLC Phenyl (50 mm × 2.1 mm, 1.7 µm) kolonu ile metanol ve %0,1 formik asit içeren suyun mobil faz olarak kullanıldığı gradient elüsyon programı ile yapılmıştır. Proje kapsamında ilk olarak örnek hazırlama adımlarına odaklanılmış olup dispersiv sıvı-sıvı ekstraksiyon ve geleneksel sıvı ekstraksiyon yöntemi denenmiştir. En iyi sonuçlar diklorometanın ekstraksiyon çözgeni olarak kullanıldığı geleneksel sıvı-sıvı ekstraksiyon yönteminde elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 3-Fenilpirüvik asit tayini için internal standart olarak trans sinamik asit molekülü kullanılmış ve validasyon adımlarına göre test edilmiştir.

Bulgular: Geliştirilen LC MS MS yönteminin doğrusal aralığı 0.009-5 µM arası olarak bulunurken tayin limit ise 0.001 µM olarak bulunmuştur. Gün içi tekrarlanabilirlik 3 seviye için %7'nin altında, günler arası tekrarlanabilirlik ise %10'un altında bulunmuştur. Yöntemin doğruluğunu gösteren geri elde denemesinde ise gene 3 seviye için idrar örneğinde sonuçlar %97-%103 aralığında, örnek hazırlama aşamaları sonucu elde edilen son matriksin ne kadar temiz olduğunu gösteren matriks etkisi denemesinde kayda değer bir iyon baskılama olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak 3-Fenilpirüvik asit için hızlı, ucuz bir LC-MS/MS yöntemi geliştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: 3-fenilpirüvik asit, trans sinamik asit, LC-MS/MS, fenilketonüri, sıvı-sıvı ekstraksiyon.

INTRODUCTION

Phenylpyruvic acid is a keto-acid that serves as an intermediate or catabolic byproduct of phenylalanine metabolism (1, 2). Normally, phenylpyruvate levels in blood or urine are very low. However, individuals with phenylketonuria (PKU), a congenital metabolic defect, may have high levels of phenylpyruvic acid in their urine (2, 3). PKU is caused by a deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH), resulting in the conversion of phenylalanine to phenylpyruvic acid instead of tyrosine (2, 4, 5). People with PKU tend to excrete large amounts of phenylpyruvate, phenylacetate, and phenylactate, along with phenylalanine, in their urine (3). If left untreated, PKU can lead to mental retardation, microcephaly, unusual irritability, epileptic seizures, and skin lesions within the first year. Later in life, major clinical problems include hyperactivity, EEG abnormalities and seizures, and severe learning difficulties (4). Affected individuals also tend to have "musty or mouse" odors in their skin, hair, sweat, and urine (due to phenylacetate accumulation), as well as a tendency to hypopigmentation and eczema. The neural developmental effects of PKU are mainly due to the disruption of neurotransmitter synthesis. Specifically, phenylalanine is a large neutral amino acid that crosses the blood-brain barrier (BBB) via the large neutral amino acid transporter (LNAAT) (3). Excess phenylalanine in the blood saturates the carrier, thereby significantly reducing the levels of other LNAAs in the brain

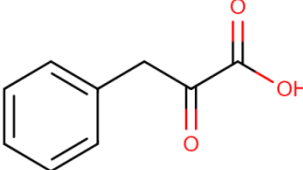
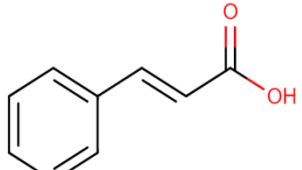
(6). As these amino acids are necessary for protein and neurotransmitter synthesis, the accumulation of phenylalanine impairs brain development, leading to mental retardation (7). Phenylpyruvic acid is also a microbial metabolite that can be produced by *Lactobacillus plantarum*. PKU is a disease that can be controlled with a diet low in phenylalanine, especially if diagnosed early. Therefore, early diagnosis of PKU and monitoring of its treatment are crucial.

Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS or alternatively HPLC-MS/MS) is an analytical chemistry technique that combines the mass analysis capability of mass spectrometry (MS) with the physical separation capabilities of liquid chromatography (or HPLC) (8). In short, it is an HPLC system whose detector is a tandem (sequential) mass spectrometer. What makes LC-MS/MS different from other HPLC techniques is its high precision and analytical specificity, making it useful for many applications. In the last 10-15 years, there has been a tremendous increase in the use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in clinical laboratories. It has superior analytical specificity and higher yield than immunoassays and conventional high performance/pressure liquid chromatography (HPLC) for the determination of low molecular weight analytes. Most steroids and biogenic amines are now analyzed by LC-MS/MS all over the world, and the technology is also being used in smaller laboratories (9).

In LC-MS/MS methods, analytes cannot be accurately and precisely determined from the graph drawn with external standards due to effects such as losses in pretreatment and ion suppression (10). Therefore, it is necessary to use an internal standard that can tolerate losses by undergoing the same pretreatment as the target analyte (11). The internal standard used should have chemical and physical properties similar to the target analyte and should not be present in the sample being determined (9, 11). Molecules meeting these specifications are usually standards synthesized from stable isotopes of the target analyte. Stable isotopes have the same chemical and substantially similar physical properties as the target analyte but differ in molecular mass. The different molecular masses allow them to have a different multiple reaction monitoring (MRM) value in the MS/MS, thus enabling them to be determined

independently of the target analyte. Although stable isotopes are used as internal standards in methods developed based on LC-MS/MS, molecules that are structurally very similar to the analyte, such as analogues of drugs, can also be used. Trans-cinnamic acid is a phenolic compound found in foods and is not synthesized endogenously in humans. Trans-cinnamic acid is not found within the limits of quantitation in urine (12). One of the questions that this study seeks to answer is whether it can be used as an internal standard for the determination of trans-cinnamic acid. Table-1 shows the physical and chemical properties of 3-phenylpyruvic acid and trans-cinnamic acid. As can be seen from the table, the solubility and acidity-basicity constants of 3-phenylpyruvic acid and trans-cinnamic acid, which are both phenolic compounds, are very close to each other (13, 14).

Table-1. Physicochemical properties of 3-phenylpyruvic acid and trans cinnamic acid.

	3-phenylpyruvic acid	Trans cinnamic acid
Systematic Name	3-Phenyl-2-oxopropanoic acid	3-Phenyl-2-propenoic acid
Formula		
Molecular weight (g/mol)	164.158	148.1586
Solubility in water	0.93 mg/mL	0.62 mg/mL
LogP	1.9	2.13
pKa	3.33	4.51
H acceptor	3	2
H donor	1	1

When examining the methods developed for 3-phenylpyruvic acid in the literature, a few methods were found: the colorimetric method (15), fluorometric method (16), the HPLC method (17–19), LC-MS/MS method (20) and a cell-based biosensor method (21). Among these methods, the HPLC method includes a derivatization step that prolongs the sample preparation process, while the colorimetric method is susceptible to interference. The biosensor method is not suitable for multiple analyses and has reproducibility issues.

The aim of this study is to develop a derivatization-free LC-MS/MS method for 3-Phenylpyruvic acid. One of the most important factors that increase the cost of LC-MS/MS methods is the presence of isotope-labeled internal standards required for quantitation. In this study, we aimed to find a solution to this problem by using trans cinnamic acid, which is a non-isotope-labeled, exogenous, inexpensive, and physicochemically similar molecule to 3-phenylpyruvic acid. This study is the first to be developed for 3-phenylpyruvic acid and used

trans cinnamic acid as an internal standard, which is one of the factors that contribute to the originality of the project. Another unique feature of the project is the sample preparation phase. Both the dispersive liquid-liquid extraction method and the traditional liquid-liquid extraction method were tried, and the best extraction method was selected.

MATERIALS and METHODS

Chemicals

3-Phenylpyruvic acid and trans cinnamic acid were supplied from Sigma (St. Louis, MO, USA). Acetonitrile, methanol, acetone, dichloromethane, ethyl acetate, diethyl ether, chloroform, HCl and formic acid, each of them LC-MS grade solvents, were provided by Merck-Lichrosolv (Darmstadt, Germany). LC-MS grade water was purchased from AppliChem (Darmstadt, Germany). Liquichek Urine Chemistry Control was purchased from Biorad. The Liquichek Urine Chemistry Control is a liquid control product made from human urine and is designed to assess the accuracy of urine chemistry testing methods. It has been assayed for this purpose. This commercially available urine product is obtained by lyophilizing human urine. Its contents include the following analytes that are present in healthy human urine: calcium, chloride, creatinine, glucose, magnesium, microalbumin, phosphorus, potassium, sodium, urea, and uric acid. Stock solutions of 3-phenylpyruvic acid and trans cinnamic acid standards were prepared in methanol at a concentration of 1 mM. Dilutions were made with Sigmatrix Urine Diluent (Sigma Aldrich, USA) urine diluent. Sigmatrix urine diluent containing calcium chloride, magnesium chloride, potassium chloride, sodium chloride, sodium phosphate, sodium sulfate, urea, and creatinine with sodium azide as a preservative.

Sample Preparation

500 µl of 0.1 M HCl is added to 500 µl of commercially purchased urine, followed by the addition of 200 µl of internal standard (5 µg/ml trans cinnamic acid) and brief vortexing. Subsequently, 1000 µl of extraction solvent dichloromethane is added and vortexed for 30 seconds. The mixture is then centrifuged at 10000 g for 10 minutes, and the organic solvent phase is transferred to a plate and evaporated under nitrogen gas. Finally, 100 µl of methanol is added to the evaporated samples, and they are re-dissolved before being subjected to analysis by LC-MS/MS.

UPLC Conditions

Optimization of UPLC conditions consists of column selection, mobile phase composition, flow rate, injection volume optimization. Analysis was performed on a Waters ACQUITY Xevo TQD system, consisting of an ACQUITY UPLC system and an ACQUITY triple-quadrupole tandem mass spectrometer with an electrospray ionization (ESI) interface (Waters Corp., Milford, MA, USA). Separation of analytes was achieved using a Acquity BEH Phenyl Column (50 × 2.1 mm, i.d., particle size 5 µm; Chiral Technologies, Illkirch, France) with a Chiralpak® IF (50 mm × 2.1 mm, 1.7 µm). The mobile phases consisted of Methanol (A) and water containing 0.1% formic acid (B). Chromatographic separation was performed in gradient elution mode at a flow rate of 0.40 mL/min with an injection volume of 5 µL. The gradient started at 5% A, held for 1.00 min, then increased to 100% A until 2.0 min and this was maintained for 1.00 min before the gradient finally returned to 5% A at 3.00 min until 4 min to re-equilibrate the column.

MS MS Conditions

The negative ion mode of electrospray ionization (ESI) was chosen for analyses. Quantification was achieved using the multiple reactions monitoring (MRM) mode. The optimal conditions for the ESI source were as follows: the capillary voltage was set at 2.82 kV, the source temperature was 150 °C, the desolvation gas temperature was 350 °C, the cone gas flow rate was 40 L/h, and the desolvation gas flow rate was 600 L/h. The MRM transitions were 162.81/90.87 for 3-FP, 147.00/ 103.10 for Trans cinnamic acid (IS), respectively. Data acquisition was performed using MassLynx 4.1 software with the Targetlynx program (Waters Corp., Milford, MA, USA).

Sample Preparation Pre-Treatment Optimizations

In order to examine the effect of sample preparation on the determination of 3-phenylpyruvic acid in urine, dispersive liquid-liquid extraction method and traditional liquid-liquid extraction methods were tried. For the dispersive liquid liquid extraction method, 200 µl of dichloromethane, chloroform, ethyl acetate and diethyl ether were tested as extractant solvents in 1 ml of urine sample, and 1 ml of acetonitrile, methanol and acetone were tested as dispersion solvents. In the traditional liquid liquid extraction method, 1 ml dichloromethane, chloroform, ethyl

acetate and diethyl ether were examined as extraction solvents for 500 µl urine sample.

Method Validation

Method validation studies were carried out in accordance with the bioanalytical method development and validation guide of the European Medicines Agency (EMA), and in this context, the selectivity, linearity, sensitivity, recovery and matrix effect of the method were determined (22).

Selectivity

Internal standard and 3-Phenylpyruvic acid added standard matrix and urine matrix were studied 6 times. The answers obtained were evaluated by comparing them according to the method validation criteria (22).

Determination of Linear Range and Calibration Graph

The linear detection range and calibration curve of the developed method were determined. In this study, the experiment was carried out with a trans cinnamic acid concentration of 5 µg/ml and 3-phenylpyruvic acid (3-FP) concentrations of 10 points between 0.009-5 µM to determine the linear determination range. The assay was performed by adding the standard to the urine. The results obtained were plotted as 3-FP concentrations versus 3-FP/internal standard peak area ratios. Each measurement was repeated three times.

Linearity and sensitivity

The limit of determination and quantitation was calculated using the slope and standard error of the calibration plot. The relevant equation is: $LOD = 3 \times \text{Standard error of graph/slope}$; $LOQ = 3.3 \times LOD$ (23, 24).

Precision

The reproducibility study was performed for 3-FP by running 10 intra-day and inter-day measurements at concentrations of 0.1, 1, and 5 µM.

Recovery and matrix effect

Accuracy refers to the proximity of the obtained values to the actual values. Recovery studies were conducted for urine samples at three different concentrations, with at least five replications for each concentration (18). Points representing the lowest, middle, and highest concentrations of the linear range were carefully selected. After the recovery studies were conducted at 3-FP concentrations of 0.1, 1, and 5 µM, the average percent recovery rates were calculated.

RESULTS

Phenylpyruvic acid and Transcinnamic acid chromatograms

Method development studies for 3-Phenylpyruvic acid in urine began with optimizing the MS conditions and determining MRM values. We worked in both negative and positive ion modes, but the best signals were obtained in negative ion mode. The results of the MS parameter optimization are given in Section 2.4. We optimized the MS parameters using 5 µg/ml solutions of 3-phenylpyruvic acid and trans cinnamic acid prepared in methanol.

After optimizing the MS and MRM conditions, the second step was determining the UPLC conditions. To do this, we tested solvents of water, methanol, and acetonitrile in the mobile phase. Our aim was to obtain the most symmetrical and highest peak response, so we tried the isocratic method with varying ratios of the water phase from 100% to 0% and the methanol phase from 0% to 100%. We observed that the peak was very late and broad in the water phase, whereas it was sharp, symmetrical, and high in the methanol phase. Similar results to those obtained with methanol were also obtained with acetonitrile. Consequently, we determined that both 3-phenylpyruvic acid and trans cinnamic acid, the internal standard, were better in the organic solvent phase. Since methanol is cheaper than acetonitrile, we chose methanol as the organic solvent for the mobile phase. We initially conducted experiments using the UPLC BEH C18 column. Later, we tried the BEH Phenyl column and found that the peak intensities and symmetry obtained with the Phenyl column were better. When examining the structure of both 3-phenylpyruvic acid and trans cinnamic acid, we noticed that they both have a phenyl ring. This suggests that both molecules are better retained in the column and can be easily separated from other ions to be suppressed. To minimize interference and ion suppression effects, we kept the molecules in the column for a while, resulting in healthier results. For this reason, we chose the gradient method as the UPLC flow program, with the gradient starting in the 100% water phase for 1 minute, then transitioning to 100% methanol for 1 to 2 minutes and continuing with the 100% methanol phase for 2 to 3 minutes. In this way, substances that could create a matrix effect were flushed out of the column first, preventing any interference effect they might create. By using

formic acid in the water phase, we achieved pH stabilization and protonated the carboxylic acid groups of the molecules. While the polarity of protonated molecules decreases, their solubility in water also decreases, leading to increased solubility in organic solvents and resulting in a clean peak.

The representative chromatograms of 1 μ M 3-Phenylpyruvic acid and 5 μ g/ml Trans cinnamic acid

acid incorporated into the urine matrix are shown in Figure-1. If you pay attention to the figure, both molecules elute from the column at close retention times due to their similar chemical structures. The retention time of trans cinnamic acid was found to be 2.28 minutes, while the retention time of 3-Phenylpyruvic acid was 2.05 minutes.

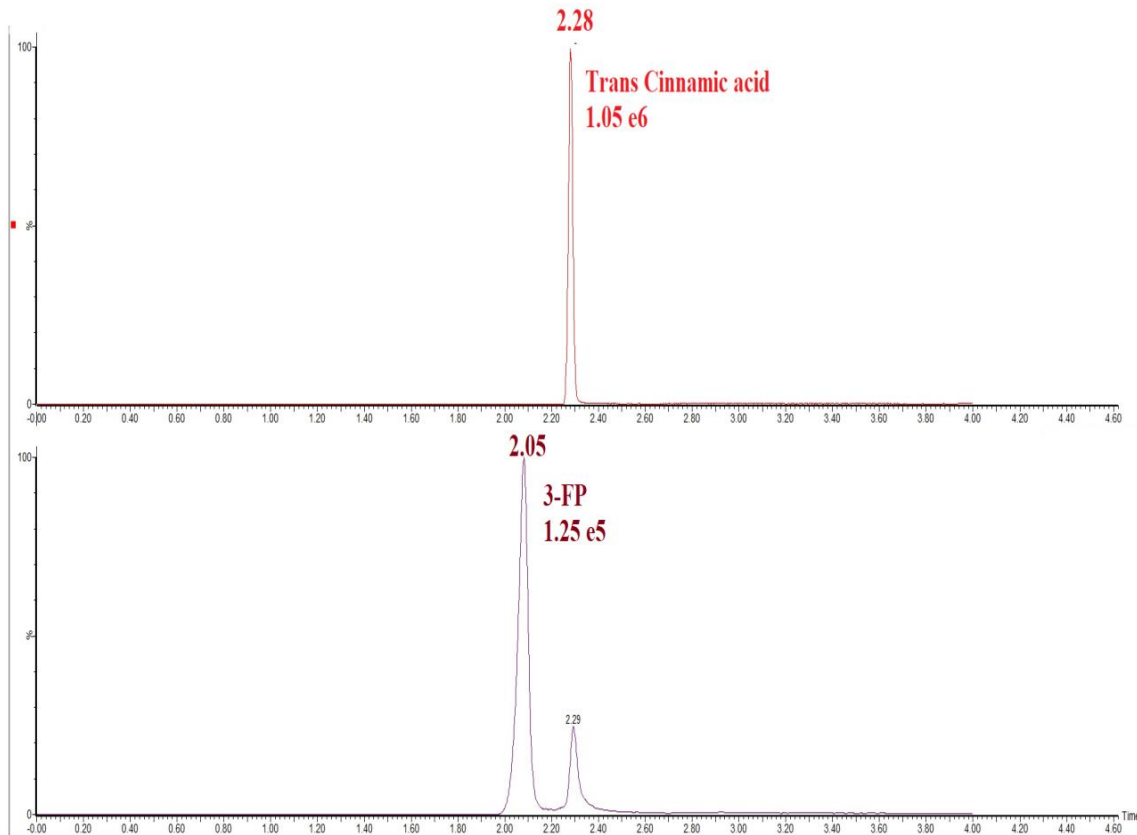


Figure-1. Representative chromatograms of 3-phenylpyruvic acid and trans cinnamic acid in urine matrix.

Determination of extraction method

Extraction methods are crucial in sample preparation for LC-MS-MS based methods, in order to reduce ion suppression effects and provide a cleaner matrix to the instrument. For this purpose, both a dispersive liquid-liquid extraction method that requires less solvent and a traditional liquid-liquid extraction method were tested for 3-phenylpyruvic acid. Figure-2 shows the results of the dispersive liquid-liquid extraction method, where the best results were obtained using a solvent mixture with dichloromethane as the extraction solvent and

acetone as the dispersing solvent. In the system using a dichloromethane-methanol mixture, phase separation was not completely achieved. In the traditional liquid-liquid extraction method, the best result was obtained using dichloromethane as the extraction solvent. Additionally, the peak intensity obtained by the traditional method was approximately three times higher than that obtained by the dispersive method ($p=0.0075$, t test). Therefore, the traditional liquid-liquid extraction method using dichloromethane as the extraction solvent was selected as the optimum extraction method.

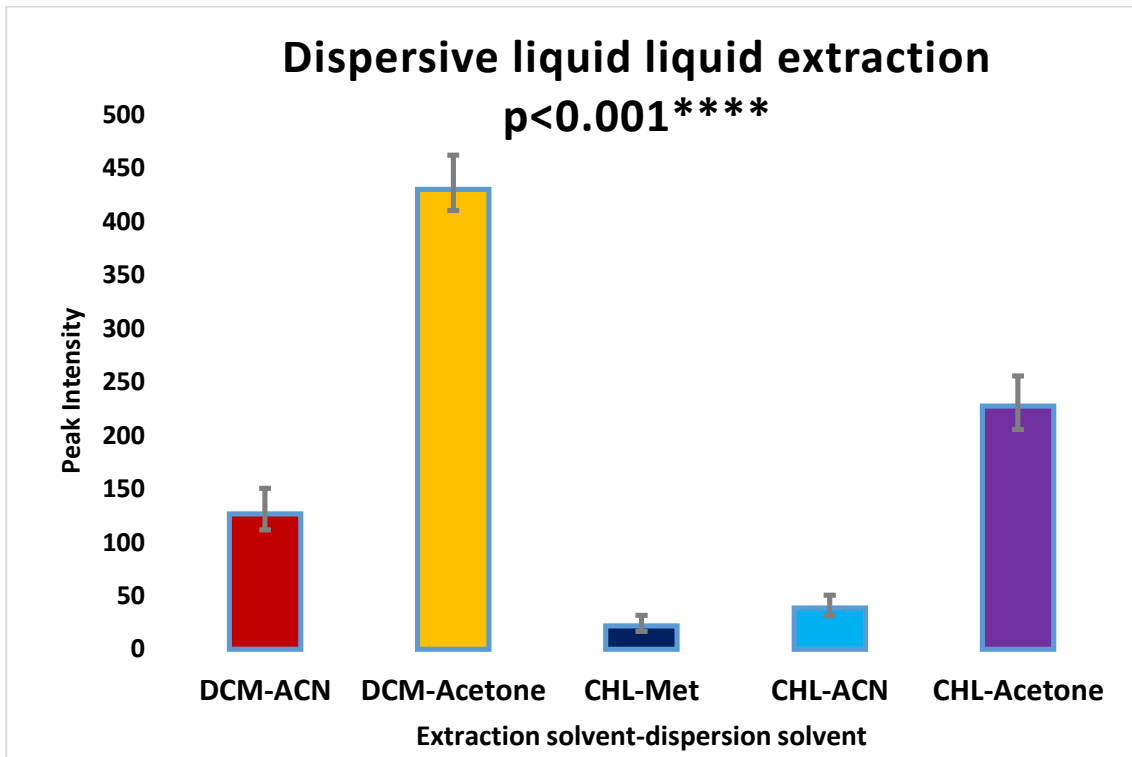


Figure-2. Dispersive Liquid Liquid Extraction Experiment Results for 3-Phenylpyruvic acid determination. ANOVA test was used in the comparison between methods (significance level $p < 0.05$).

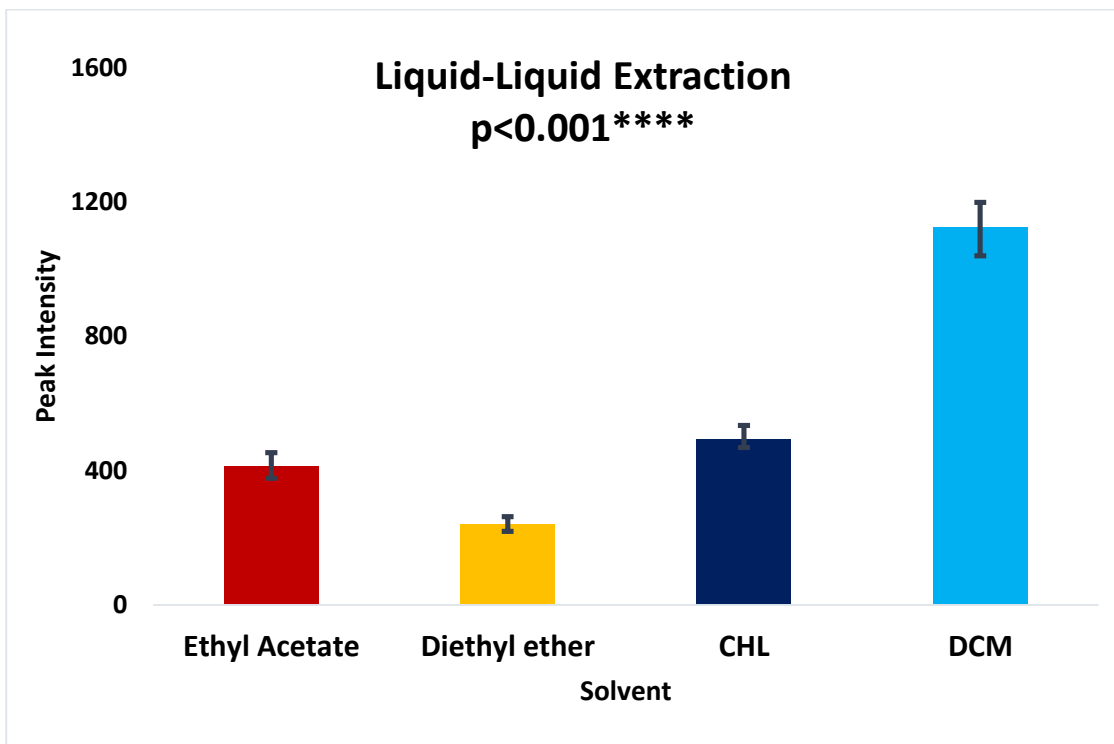


Figure-3. Traditional liquid liquid extraction experiment results for 3-Phenylpyruvic acid determination. ANOVA test was used in the comparison between methods (significance level $p < 0.05$).

Selectivity

In order to determine the selectivity of the method, peak areas of the MRM chromatograms of 3-phenylpyruvic acid and trans-cinnamic acid were examined in both blank urine matrix and mobile phase. The selectivity of the internal standard in urine matrix was tested 6 times and the % interference values in Table-4 were obtained by dividing the peak areas obtained without adding the internal standard by the peak areas obtained after adding the internal standard and multiplying by 100.

According to the validation criteria, the interference effect detected for the internal standard should be below 5% of the response of the internal standard used, and the interference effect detected for the analyte should be below 20% of the response at the quantification limit. As shown in Table-4, the % interference obtained for Trans Cinnamic Acid was found to be 0.108%,

while the interference for 3-Phenylpyruvic Acid was found to be 1.03%. These values are within the validation criteria.

Linear Range

The linear range of the developed method was determined in urine matrix. Urine matrix containing 0.009, 0.019, 0.038, 0.076, 0.152, 0.325, 0.625, 1.25, 2.5, and 5 μM of 3-Phenylpyruvic acid was prepared according to the sample preparation procedure described in Section 2.2. Figure-4 shows the urine matrix chromatograms, while Figure-5 shows the calibration curve, calibration equation, and R^2 values. According to validation criteria, the linear determination range should consist of at least 6 points, and the R^2 value of the graph should be greater than 0.985. As shown in Figure-5, the graph consists of 10 points, and the R^2 value is 0.9908. The method's quantitation limit is 0.009 μM , and the detection limit is 0.001 μM .

Table-2. Selectivity results of trans cinnamic acid (IS) and 3-Phenylpyruvic acid in the urine matrix.

	Peak intensity of spiked analytes in urine matrix	Blank urine matrix	% Interference
Trans cinnamic Acid (5 $\mu\text{g/mL}$)	4238.21 \pm 115.1	4.57 \pm 0.251	0.108 \pm 0.001
3-FP (10 nM)	987.82 \pm 83.99	10.19 \pm 3.51	1.03 \pm 0.06

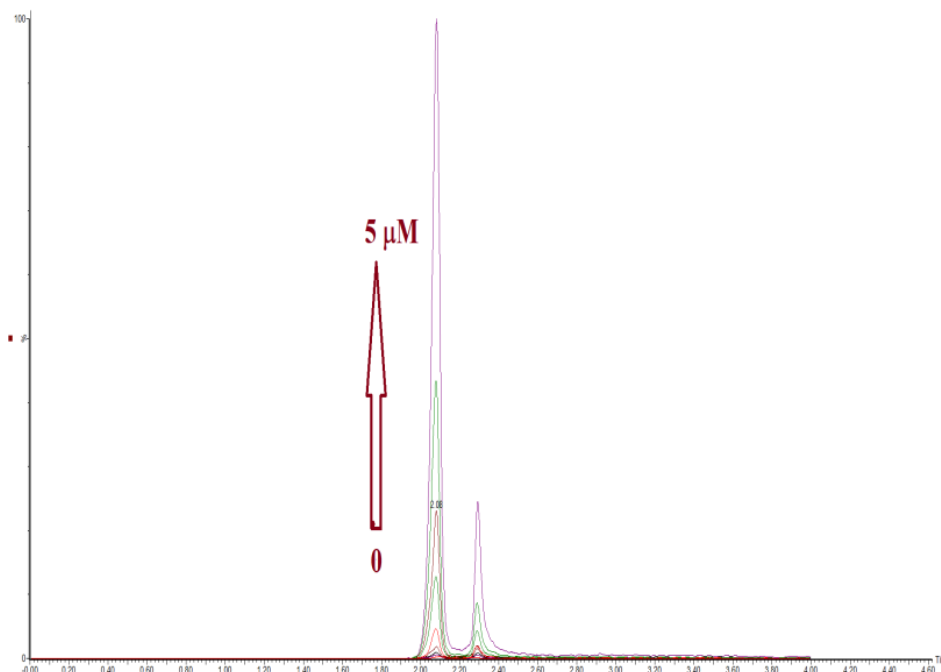


Figure-4. Chromatograms for 3-Phenylpyruvic acid between 0-5 μM in the urine matrix.

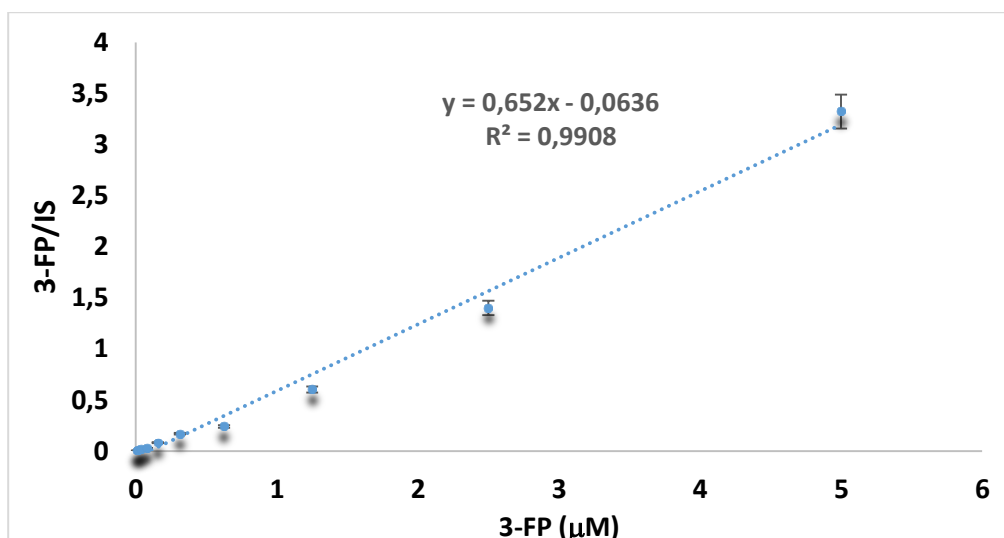


Figure-5. Standard plot of 3-Phenylpyruvic acid between 0-5 µM in the urine matrix.

Table-3. Evaluation of the within run and between run precision for the determination of 3-FP.

	Interassay (n=10)		Intrassay (n=10)	
	Mean ± SD	CV%	Mean ± SD	CV%
0.1	0.102±0.0086	6.50	0.109±0.012	10.46
1	0.982±0.063	6.14	1.07±0.104	9.64
5	5.117±0.316	3.12	5.78±0.32	3.32

Table-4. Results of recovery and matrix effect of the method.

3-FP (µM)	Recovery % (n=5)	Matrix Effect % (n=5)
0.1	% 103.75	% 90.41
1	% 98.41	% 95.41
5	% 99.71	%97.3

Table-5. Comparison of reported 3-FP determination methods.

Methods	Matrix	Detection limit	Extraction solvent	Derivazation	Ref.
Colorimetric	Urine	0.3 mM	Diethyl ether	Yes	(15)
Fluorometric	Urine	2.0 µM	Diethyl ether	Yes	(16)
HPLC with fluorescence detector	Serum	160 nM	Ethyl acetate	Yes	(17)
	Urine	125 nM	Ethyl acetate	Yes	
HPLC with chemiluminescence detector	Plasma	9 nM	Anion exchange cartridge	Yes	(18)
HPLC with fluorescence detector	Urine	40 nM	6 M HCl	Yes	(19)
LC MS MS	Plasma	50 nM	Acetonitrile/NaOH (0.1 %, wt) (v/v, 1/1)	Yes	(20)
LC MS MS	Urine	1 nM	Dichloromethane	No	This work

Precision

The precision of the method, which refers to its repeatability, was tested intra-day and inter-day. Table-3 shows the mean, standard deviation, and % CV values for three concentrations: low, medium, and high. Since values below 15% are considered acceptable, the obtained values are within an acceptable range.

Recovery and matrix effect

The recovery and matrix effect studies were performed at three points representing low, medium, and high concentrations within the linear range, with five repetitions. The % Recovery Results, standard deviation, and % matrix effect values of the developed method are shown in Table-4. The results of the recovery experiment, which indicates the accuracy of the method, are quite satisfactory. The matrix effect experiment, which shows how clean a matrix is obtained for the analyte as a result of the pre-treatment, revealed that the ion suppression effect is approximately 10% for low concentrations and around 3% for high concentrations.

Comparison of reported 3-FP determination methods

Comparison of the three existing 3-FP determination methods in the literature is shown in Table-5. When the developed methods are examined, it can be seen that the sensitivity of colorimetric and fluorescence-based methods increased when combined with HPLC. Diethyl ether, ethyl acetate, HCl, or acetonitrile/NaOH were used as extraction solvents. Derivatization method was used to increase sensitivity in the existing methods in the literature. The derivatization step increased the sensitivity but extended the method time with an additional sample preparation step. 3-Phenylbutyric acid was used as an internal standard in HPLC methods, while isotope-labeled standards were used in LC MS MS method. This study has better sensitivity and shorter sample preparation time compared to other methods. At the same time, ethyl acetate and diethyl ether, which were used as extraction solvents in the existing studies in this work, were also tested and it was found that dichloromethane had a better extraction yield from both solvents (See Figure-3).

DISCUSSION

In this study, a new LC MS MS-based method has been developed for the determination of

urine 3-phenylpyruvic acid levels, which are necessary for the diagnosis and monitoring of phenylketonuria. Firstly, the best extraction method was investigated using the developed method. Then, the suitability of the developed method was tested according to the method validation criteria. One of the questions this project sought to answer was whether trans-cinnamic acid could be used as an internal standard. As a result of LC conditions optimization, the mobile phase was determined to be composed of methanol as phase A and 0.1% formic acid in water as phase B, with a flow rate of 0.4 mL/minute and a gradient system flow program. The total measurement time was 4 minutes, with retention times of 2.05 and 2.28 minutes for 3-phenylpyruvic acid and internal standard trans-cinnamic acid, respectively. The relatively larger size of the nonpolar portion of 3-phenylpyruvic acid and trans-cinnamic acid compared to the polar portion explains why they come in the methanol phase. The best results were obtained using the traditional liquid-liquid extraction method with dichloromethane in conjunction with this study. While organic solvents used for extraction in the literature were diethyl ether (15, 16) and ethyl acetate (17) this study revealed that dichloromethane further improved the results. The extractant volume used in the traditional liquid-liquid extraction method is 10 times greater than that used in the dispersive liquid-liquid extraction method. Therefore, higher peak responses may have been obtained with the traditional liquid-liquid extraction method. While the DLLME method has been successfully applied to more hydrophobic and larger molecules such as pesticides or steroids it has not been widely used for smaller and amphipathic molecules (25, 26). In this study, both methods were compared, and it was found that the traditional liquid-liquid extraction method was better for determining 3-FP in urine. Trans-cinnamic acid is a phenolic compound that is very similar to 3-phenylpyruvic acid in physical and chemical properties. It is not synthesized endogenously but can be obtained from food and is not typically found in urine. These findings support our thesis that trans-cinnamic acid can be used as an internal standard. Additionally, no peak was found for trans-cinnamic acid in lyophilized urine matrices from commercially available kits used in our study. The peak response of trans-cinnamic acid in the samples is

equivalent to an average of 0.1% of the peak response of 5 µg/ml trans-cinnamic acid. Acceptable values are 5% or lower; therefore, trans-cinnamic acid can be used as the internal standard for 3-phenylpyruvic acid. In this study, the linear range of the method we developed for urine matrix is 0.009-5 µM and the detection limit is 0.001 µM. The % recovery experiment was performed for low, medium, and high concentrations of 3-Phenylpyruvic acid, which represent 0.1-1-5 µM, respectively. The % recovery values for these concentrations were 103.75%, 98.41%, and 99.71%, respectively. The % matrix effect values for 0.1-1-5 µM 3-Phenylpyruvic acid concentrations in the method we developed were 90.41%, 95.41%, and 97.3%, respectively. The obtained values indicate that

the developed method produces highly accurate results and also shows that a clean matrix is obtained as a result of the extraction stage.

CONCLUSION

In this project study, the method we developed has a shorter pre-processing time, a faster analysis time, and lower detection and quantification limits compared to other methods and is the first 3-Phenylpyruvic acid LC-MS/MS determination method in the literature using the dichloromethane liquid-liquid extraction method and trans-cinnamic acid as an internal standard.

Conflicts of interest: Authors declared no conflict of interest.

References

1. Qiu F, Yang C, Yuan L, Xiang D, Lan X, Chen M, et al. A Phenylpyruvic Acid Reductase Is Required for Biosynthesis of Tropane Alkaloids. *Org Lett*. 2018 Dec 21;20(24):7807–10.
2. Cleary MA. Phenylketonuria. *Paediatr Child Health*. 2011 Feb 1;21(2):61–4.
3. Hanley WB. Adult phenylketonuria. *Am J Med*. 2004 Oct 15;117(8):590–5.
4. Blau N, Spronsen FJ van, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010 Oct 23;376(9750):1417–27.
5. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011 Jan 1;104:S10–8.
6. Hafid NA, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015 Oct;4(4):30417–30317.
7. Brown CS, Lichter-Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Mar 1;6:8–12.
8. Pitt JJ. Principles and Applications of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in Clinical Biochemistry. *Clin Biochem Rev*. 2009 Feb;30(1):19–34.
9. Whitmire M, Ammerman J, Lisio PD. LC-MS/MS Bioanalysis Method Development, Validation, and Sample Analysis: Points to Consider When Conducting Nonclinical and Clinical Studies in Accordance with Current Regulatory Guidances. *J Anal Bioanal Tech* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 23];01(01). Available from: <https://www.omicsonline.org/lc-ms-ms-bioanalysis-method-development-validation-and-sample-analysis-points-to-consider-2155-9872.S4-001.php?aid=1745>
10. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Yue B, Bergquist J, Meikle AW. Liquid chromatography tandem mass spectrometry for analysis of steroids in clinical laboratories. *Clin Biochem*. 2011 Jan 1;44(1):77–88.
11. Wieling J. LC-MS-MS experiences with internal standards. *Chromatographia*. 2002 Jan 1;55(1):S107–13.
12. Human Metabolome Database: Showing metabocard for trans-Cinnamic acid (HMDB0000930) [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0000930>
13. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5108–17.
14. Human Metabolome Database: Showing metabocard for Phenylpyruvic acid (HMDB0000205) [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0000205>
15. Cassidei L, Dell'atti A, Sciacovelli O. Improvement of the FeCl₃ test for phenylpyruvic acid. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1978 Dec 1;90(2):121–7.
16. Sano A, Ogawa M, Takitani S. Fluorometric determination of phenylpyruvic acid with 1,4-dimethyl-3-carbamoylpyridinium chloride. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1987 Sep;35(9):3746–9.


17. Hirata T, Kai M, Kohashi K, Ohkura Y. Determination of phenylpyruvic acid in urine and serum by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr.* 1981 Nov 13;226(1):25–31.
18. Nakahara T, Ishida J, Yamaguchi M, Nakamura M. Determination of α -keto acids including phenylpyruvic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography with chemiluminescence detection. *Anal Biochem.* 1990 Nov 1;190(2):309–13.
19. Hara S, Takemori Y, Yamaguchi M, Nakamura M, Ohkura Y. Determination of alpha-keto acids in serum and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr.* 1985 Nov 8;344:33–9.
20. Noguchi K, Mizukoshi T, Miyano H, Yamada N. Development of a New LC-MS/MS Method for the Quantification of Keto Acids. *Chromatography.* 2014;35(3):117–23.
21. Hsu LW, Lin YH, Guo JY, Chen CF, Chou YJ, Yeh YC. Simultaneous Determination of L-Phenylalanine, Phenylethylamine, and Phenylacetic Acid Using Three-Color Whole-Cell Biosensors within a Microchannel Device. *ACS Appl Bio Mater.* 2020 Aug 17;3(8):5120–5.
22. Bioanalytical method validation - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation-scientific-guideline>
23. Miller JN, Miller JC. *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry.* Pearson/Prentice Hall; 2005. 296 p.
24. ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline>
25. Rezaee M, Assadi Y, Milani Hosseini MR, Aghaee E, Ahmadi F, Berijani S. Determination of organic compounds in water using dispersive liquid–liquid microextraction. *J Chromatogr A.* 2006 May 26;1116(1):1–9.
26. Rykowska I, Ziemblińska J, Nowak I. Modern approaches in dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) based on ionic liquids: A review. *J Mol Liq.* 2018 Jun 1;259:319–39.

Marital adjustment in risky and healthy pregnant

Riskli ve sağlıklı gebelerde evlilik uyumu

Gonca Karatas Baran 

Kadriye Kızıltepe 

Gamze Ozturk 

¹ University of Health Sciences Turkey, Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to evaluate the relationship between the health risk experienced by women during pregnancy and marital satisfaction and marital adjustment.

Materials and Methods: This descriptive and comparative study was conducted with 202 pregnant women in a gynecology and obstetrics hospital between 01/12/2021-01/06/2022. Data were collected using questions on socio-demographic and obstetric characteristics, The Satisfaction with Marriage Scale and The Revised Dyadic Adjustment Scale. The results were evaluated at the level of significance $p < 0.05$ at the 95% confidence interval.

Results: The mean age of healthy pregnant women was 27.18 ± 5.55 and risky pregnant women was 29.61 ± 6.72 . "The Satisfaction with Marriage Scale" and "The Revised Dyadic Adjustment Scale" scores medians were statistically significantly higher in the risky pregnant group ($p < 0.001$). The marital satisfaction and dyadic adjustment of those with primiparous and primigravid were statistically significantly higher ($p < 0.05$).

Conclusion: Marital satisfaction and dyadic adjustment of the risky pregnancy group and pregnant women without children are at a better level than healthy pregnant women.

Keywords: Pregnancy, high-risk pregnancy, marital satisfaction, marital adjustment.

ÖZ

Amaç: Bu araştırma, kadınların gebelikte yaşadıkları sağlık riski ile evlilik doyumu ve evlilik uyumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karşılaştırmalı ve tanımlayıcı bu çalışma, 01/12/2021-01/06/2022 tarihleri arasında bir kadın doğum hastanesinde yatan 202 gebe ile yapılmıştır. Veriler, sosyo-demografik ve obstetrik özellikler ile ilgili sorular, Evlilik Doyumu Ölçeği ve Revize Edilmiş Çift Uyumu Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sağlıklı gebelerin yaş ortalaması $27,18 \pm 5,55$, riskli gebelerin yaş ortalaması $29,61 \pm 6,72$ 'dir. "Evlilik Doyumu Ölçeği" ve "Revize Edilmiş Çift Uyumu Ölçeği" puan medyanları riskli gebe grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,001$). Primipar ve primigravid olanların evlilik doyumu ve çift uyumu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,05$).

Sonuç: Riskli gebelik grubu ve çocuğu olmayan gebelerin evlilik doyumları ve evlilik uyumları sağlıklı gebelere göre daha iyi düzeydedir.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, yüksek riskli gebelik, evlilik doyumu, evlilik uyumu.

"Bu çalışma 8-9 Eylül 2023 Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde düzenlenen Ebelik Hizmetlerinin Güçlendirilmesi Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur"

Corresponding author: Gonca Karatas Baran
University of Health Sciences Turkey, Etlik Zubeyde Hanim
Women's Health Training and Research Hospital, Ankara,
Türkiye
E-mail: goncabaran@gmail.com
Application date: 01.03.2023 Accepted: 28.05.2023

INTRODUCTION

The term "marriage adjustment" is used to evaluate marital and family relationships (1). Marital adjustment is an important component of the family system. Marriage adjustment is a process that includes more than just a trait or behavior. It is an indicator of compliance rates in mutual relations (2). Marital adjustment is conceptualized as a multidimensional construct based on each partner's subjective perception of satisfaction, consensus, harmony, and love (3).

Marriage is a form of relationship that provides mutual sexual satisfaction, continuity of family lineage, coexistence, and cooperation. Marriage, which is a part of social life, is an integrity in which individuals are in harmony (4).

The quality of the togetherness of a married couple can be defined as marital satisfaction (5). Marital satisfaction is thought to be a key predictor of both individual and relational well-being (6).

Marital adjustment is affected by many factors, including social status, education, age of marriage, recognition before marriage, good relations with parents in childhood, happiness in parents' marriage, gender roles, marriage approval by friends and family, ethnic and religious history of the couple (7, 8).

Another factor that can affect marital adjustment is pregnancy, in which individuals experience different emotions (9). Pregnancy is a natural process in which changes are experienced in biological, physiological and psychosocial areas. Pregnancy is one of the important life periods for women. It is important to have adjustment between couples for a healthy pregnancy (10). Although pregnancy is not the basis for the marriage union, it is complementary (11). In addition, pregnancy may be affected by marital adjustment. Close relatives of pregnant women are among the important sources of support (9).

Pregnant women may encounter various sources of stress during their pregnancy. The high marital adjustment of pregnant women supports them to spend this period more easily and positively (12). However, if the pregnancy is risky, pregnant women may be exposed to unstable emotions more often and for longer periods of time. Such feelings experienced by high-risk pregnant women may also affect family relationships (13, 14).

Duties of the nurse during pregnancy; It includes the evaluation of the pregnant woman both

physically and psychosocially, determining and meeting her care needs, training and consultancy services. While providing these services, the nurse should evaluate not only the pregnant but also all family members, and the family and spouse should definitely participate in the care plan to be prepared for the expectant mother (15). It is very important for the nurse to determine the problems related to marital adjustment while determining the problems experienced by the pregnant, both for the pregnancy and the postpartum period. In order for both the woman and her family to be in complete well-being, she should be aware of the importance of marital adjustment in the pregnancy and postpartum period and recognize the problems that affect marital adjustment. In this way, increasing marital adjustment will ensure a positive development of spousal adjustment and reduce the usual pregnancy complaints (16).

The most important sources of support for pregnant women are their close family members, especially their spouses. It is thought that supportive relationships in people's lives play an important role in promoting health, preventing health problems, protecting from the effects of stress and strengthening coping efforts (4).

Due to the fact that pregnancy can affect marital adjustment, it was aimed to guide midwives and obstetric nurses who care for pregnant women in their caregiving that includes family relations.

MATERIALS and METHODS

Aim: This study was conducted to evaluate the relationship between the health risk experienced by women during pregnancy and marital satisfaction and marital adjustment.

Design: The study was in the type of descriptive and comparative research. Research data were collected between 01/12/2021-01/06/2022.

Sample/Participants: The study population consisted of pregnant women (control group) who applied to the pregnancy outpatient clinic and pregnant women who were hospitalized for at least 48 hours with the diagnosis of risky pregnancy in the Perinatology clinic (case group) in a gynecology hospital. The research sample (0.95 confidence interval, 0.05 margin of error, 0.05 effect size) should consist of at least 176 (88 healthy, 88 risky pregnant) pregnant women. The study was completed with 202 (101 healthy, 101 risky pregnant) pregnant women.

Criteria for inclusion in the case group: Hospitalized in the perinatology clinic for at least 48 hours, diagnosed with clinical and related high risk factors (hemorrhagic pregnancy conditions, preterm labor, placental location anomalies, amniotic fluid disorders, preeclampsia and gestational diabetes mellitus, infections, fetal anomaly) and systemic disease (Hypertension, Heart Disease, Diabetes Mellitus,...), who did not have any diagnosed psychiatric problems and who were married were included.

Criteria for inclusion in the control group: Pregnant women who did not have any diagnosed risk factors related to pregnancy, any systemic disease, any diagnosed psychiatric problem and who were married were included.

Pregnant women who did not meet the conditions for participation in the study and did not accept participation were excluded from the study.

Data collection: The data collection form used in the research consists of 4 parts. In the first part, there are questions about the data on socio-demographic characteristics, and in the second part there are questions about the data on obstetric characteristics. The third section includes the Marriage Satisfaction Scale and the fourth section includes The Revised Dyadic Adjustment Scale.

The Satisfaction With Life Scale (SWLS) was developed by Diener et al., (1985) to measure life satisfaction in a short form (17). In a study conducted by Gündoğdu (2007), the word "marriage" was used instead of the word "life" in the items in the original version of the scale to measure marital satisfaction and named the scale as "The Satisfaction with Marriage Scale". A total of 5 questions were rated on a 5-point Likert-type scale (1 = strongly disagree, 5 = completely agree).¹⁸ The Cronbach's alpha coefficient of the original version of the scale was 0.87.¹³ Reliability analysis results also indicated a high Cronbach's alpha value of 0.92 for married couples in Gündoğdu's study (18). In this study, the Cronbach's alpha value was determined as 0.88. In the factor analysis, it was determined that there was only one factor.

The original version of the 32-item Dyadic Adjustment Scale was developed by Spanier

(1976). Total scale reliability analysis revealed a Cronbach's alpha coefficient of 0.96 for the entire scale, and 0.90, 0.94, 0.86, and 0.73 for dyadic satisfaction, dyadic agreement, dyadic consensus, and emotional expression, respectively (19). Busby et al. (1995) restructured the scale, reducing the number of items to 14, and rated all items as a 5-point Likert-type scale with responses ranging from often to never. The Revised Dyadic Adjustment Scale (RDAS) has three subscales: dyadic consensus, dyadic satisfaction, and dyadic cohesion. RDAS has adequate internal consistency estimates and reliability coefficients (0.94). In Gündoğdu's study, the reliability coefficient was determined as 0.87 (18). In this study, the Cronbach's alpha value was determined as 0.88. In our study, reliability confirmatory factor analysis was performed for three sub-dimensions and the three sub-dimensions identified by Busby et al. (1995) (20) were confirmed. The Cronbach's alpha values of the dimensions were determined as 0.88 for the satisfaction factor, 0.80 for the consensus factor, and 0.83 for the cohesion factor.

Data analysis: In the evaluation of the data; number, percentage, mean and standard deviation were used as descriptive statistics, and parametric and nonparametric methods were used in dependent and independent groups according to data characteristics. The results were evaluated at the level of significance $p < 0.05$ at the 95% confidence interval.

RESULTS

While the mean age of healthy pregnant women was 27.18 ± 5.55 , the mean age of risky pregnant was 29.61 ± 6.72 , and the difference between them was statistically significant ($t = -2.805$, $p < 0.05$). While the median duration of marriage of healthy pregnant women was 5 (1-19), it was 7 (1-26) of risky pregnant women, and the difference between them was statistically significant ($z = -2.453$, $p < 0.05$). While the median BMI of healthy pregnant was 23.44 (15.81-44.06), it was 25.28 (15.62-166.67) of risky pregnant, and the difference between them was statistically significant ($z = -2.427$, $p < 0.05$). While no statistically significant difference was found in healthy and risky pregnancy groups in terms of

sociodemographic characteristics, educational status, spouse education status, employment status, spouse working status, social security, smoking, place of residence, family type, a significant difference was found in income status ($\chi^2= 38.573$, $p<0.001$). There was a statistical difference in terms of regular control ($\chi^2=10.521$, $p<0.001$). While all of the healthy pregnancy group had regular controls, 5% of the risky pregnancy group did not have regular controls (Table-1).

In the intergroup comparison of obstetric characteristics, the mean weight gained during pregnancy was 7.00 ± 4.80 in the healthy pregnancy group, while it was 9.45 ± 5.27 in the risky pregnancy group, and there was a statistically significant difference between them ($t= -3.447$, $p<0.001$). There was no statistically significant difference between healthy and risky pregnant groups in terms of gravida, parity and miscarriage/curettage ($p>0.05$) (Table-2).

Diagnoses of risky pregnancy were 18.3% Diabetes Mellitus (DM), 15.8% Intrauterine Growth Retardation (IUGR), 11.7% Polyhydramnios or Oligohydramnios, 10.0% Preterm or Postterm Action Threat, 9.2% Hypertension (HT) (Table-3).

In the intergroup comparison of Marriage Satisfaction and Dyadic Adjustment Scale scores, the median marriage satisfaction score was 21 (7-25)/85.05 in the healthy pregnancy group, while it was 23 (7-25)/117.95 in the risky pregnancy group, and there was a significant difference between them ($z= -4,038$, $p<0.001$). While the median score of the "The Revised Dyadic Adjustment Scale" was 54 (18-67)/87.11 in the healthy pregnancy group, it was 60 (25-75)/115.89 in the risky pregnancy group, and there was a statistically significant difference between them ($z= -3.501$, $p<0.001$). While there was no difference between the groups in the dimension of dyadic consensus, which was one of the sub-dimensions of the dyadic adjustment scale, there was a significant difference in the sub-dimensions of dyadic satisfaction and dyadic cohesion. It was determined that marital

satisfaction and dyadic adjustment, and satisfaction and consensus which are sub-dimensions of dyadic adjustment were better in the risky pregnant group than in the healthy pregnant group (Table-4).

In the comparison of dyadic adjustment and marital satisfaction data according to sociodemographic and obstetric characteristics, no difference was found in terms of age, education, status and smoking ($p>0.05$). It was seen that the education level of the spouse creates a statistically significant difference in marital satisfaction ($p<0.05$), and the difference in the Mann-Whitney tests (bonferroni-corrected) was due to the literate group. It was seen that there was a statistically significant difference in marital satisfaction according to income status, and in the Mann-Whitney tests (bonferroni-corrected), those with low-income status had higher marital satisfaction than those with equal income-expenditure ratio ($p<0.05$). Considering the obstetric characteristics, dyadic adjustment, and marital satisfaction of primiparous and primigravid patients were statistically significantly higher ($p<0.05$). The dyadic adjustment of the pregnant women who did not have miscarriage/curettage was statistically significantly higher ($p<0.05$) and there was no difference in terms of marital satisfaction ($p>0.05$) (Table-5).

In the correlation analysis, which is not stated in the table, there was a negative, significant, weak relationship between marital satisfaction with the duration of marriage ($\rho= -.214$, $p= 0.002$) and a positive, significant, weak relationship with the gestational week ($\rho=.165$, $p= 0.01$). There was no significant relationship between dyadic adjustment and other variables. Marriage satisfaction and dyadic adjustment scores did not differ in terms of risk factors in the risk subgroup analysis of high-risk pregnant women ($p>0.05$).

There was a positive, moderately significant relationship between "The Revised Dyadic Adjustment Scale" and "The Satisfaction with Marriage Scale" ($\rho= .602$, $p<0.001$) (Figure-1).

Table-1. Intergroup comparison of socio-demographic and general health characteristics.

Socio-demographic and general health characteristics	Healthy pregnant group		Risky pregnant group		Total		Analysis*
	n	Mean±SD	n	Mean±SD	n	Mean±SD	
Age	101	27.18±5.55	101	29.61±6.72	202	28.40±6.27	t= -2.805 p= 0.006
	n	Med(min-max)/Mean rank	n	Med(min-max)/Mean rank	n	Med(min-max)	
Duration of marriage	101	5 (1-19)/91.45	101	7 (1-26)/111.55	202	5 (1-26)	z= -2.453 p= 0.014
BMI	101	23.44 (15.81-44.06)/91.55	101	25.28 (15.62-166.67)/111.48	202	23.95 (15.62-166.67)	z= -2.427 p= 0.015
	n	%	n	%	n	%	
Education							
Literate	9	8.9	9	8.9	18	8.9	
Primary education	29	28.7	43	42.6	72	35.6	
High school	36	35.6	34	33.7	70	34.7	$\chi^2 = 6.208$
University and above	27	26.4	15	14.9	42	20.8	p= 0.102
Spouse's Education							
Literate	5	5.0	3	3.0	8	4.0	
Primary education	32	31.7	42	41.6	74	36.6	
High school	43	42.6	32	31.7	75	37.1	$\chi^2 = 3.680$
University and above	21	20.8	24	13.8	45	22.3	p= 0.298
Employment Status							
Working	22	21.8	15	14.9	37	18.3	$\chi^2 = 1.621$
Not working	79	78.2	86	85.1	165	81.7	p= 0.203
Spouse's Employment Status							
Working	95	94.1	92	91.1	187	92.6	$\chi^2 = 0.648$
Not working	6	5.9	9	8.9	15	7.4	p= 0.421
Health Insurance							
Yes	84	83.2	87	86.1	171	84.7	$\chi^2 = 0.343$
No	17	16.8	14	13.9	31	15.3	p= 0.558
Smoking							
Yes	11	10.9	13	12.9	24	11.9	
Left	4	4.0	6	5.9	10	5.0	$\chi^2 = 0.662$
No	86	85.1	82	81.2	168	83.2	p= 0.718
Income status							
Less than expenses	12	11.9	53	52.5	65	32.2	
Equals expenses	78	77.2	40	39.6	118	58.4	$\chi^2 = 38.573$
More than expenses	11	10.9	8	7.9	19	9.4	p< 0.001
Living place							
Province	57	56.4	57	56.4	114	56.4	
District	39	38.6	34	33.7	73	36.1	$\chi^2 = 2.009$
Town/village	5	5.0	10	9.9	15	7.4	p= 0.366
Family type							
Nuclear family	87	86.1	79	78.2	166	82.2	$\chi^2 = 2.163$
Extended family	14	13.9	22	21.8	36	17.8	p= 0.141
Regular check status							
Yes	101	100.0	91	90.1	192	95.0	$\chi^2 = 10.521$
No	0	0.0	10	9.9	10	5.0	p< 0.001
Total	101	100.0	101	100.0	202	100.0	

*:t= Student's t-test; z=Mann-Whitney U test, χ^2 =Chi-square; Fisher Exact: Fisher's Exact Test

Table-2. Intergroup comparison of obstetric characteristics.

Obstetrical Characteristics	Healthy pregnant group		Risky pregnant group		Total		Analysis*
	n	Mean±SD	n	Mean±SD	n	Mean±SD	
Weight gained during pregnancy	101	7.00 ±4.80	101	9.45±5.27	202	8.22±5.18	t= -3.447 p<0.001
	n	Med(min-max)/Mean rank	n	Med(min-max)/Mean rank	n	Med(min-max)	
Pregnancy Week	101	24 (4-39)/73.45	101	33 (12-40)/129.55	202	29.5(4-40)	z= -6.828 p< 0.001
	n	%	n	%	n	%	
Parity							
Primiparous	37	36.6	41	40.6	78	38.6	$\chi^2= 0.334$
Multiparous	64	63.4	60	59.4	124	61.4	p= 0.563
Gravida							
Primigravid	35	34.7	32	31.7	67	33.2	$\chi^2= 0.201$
Multigravida	66	65.3	69	68.3	135	66.8	p= 0.654
Abortion/ curettage							
No	70	69.3	67	66.3	137	67.8	$\chi^2= 0.204$
Yes	31	30.7	34	33.7	65	32.2	p= 0.651

*:t= Student's t-test; z=Mann-Whitney U test; χ^2 =Chi-square

Table-3. Causes of risky pregnancy.

Risky Pregnancy Causes (n=101)*	n	%	% case
Hypertension (High Blood Pressure)	11	9.2	11.0
Problems in Weight Gain (body mass index BMI>30 and BMI<18)	2	1.7	2.0
Intrauterine Growth Retardation	19	15.8	19.0
Polyhydramnios or Oligohydramnios	14	11.7	14.0
Bleeding	9	7.5	9.0
Thromboembolic Diseases	2	1.7	2.0
Presentation Anomalies	1	0.8	1.0
Cervical Insufficiency	4	3.3	4.0
Diabetes Mellitus	22	18.3	22.0
Preterm or Postterm Action Threat	12	10.0	12.0
Multiple pregnancy	3	2.5	3.0
Premature Membrane Rupture	8	6.7	8.0
Rh Immunization	1	0.8	1.0
Other (cholestasis (4), decrease in baby movements (3), infections (3), myoma uteri(1), anemia (1))	12	10.0	12.0
Total	120	100.0	120.0

*: More than one option is marked.

Table-4. Intergroup comparison of marital satisfaction and dyadic adjustment.

Scale scores	Healthy pregnant group		Risky pregnant group		Analysis *
	n	Mean±SD Med(min-max)/Mean rank	n	Mean±SD Med (min-max)/ Mean rank	
The Satisfaction with Marriage Scale	101	19.71±4.61 21 (7-25)/85.05	101	22.01±3.68 23 (7-25) / 117.95	z= -4.038 p<0.001
The Revised Dyadic Adjustment Scale (RDAS)	101	53.00±9.58 54 (18-67)/87.11	101	57.10±9.06 60 (25-75)/115.89	z= -3.501 p<0.001
Dyadic Consensus subscale (RDAS)	101	24.51±4.94 25 (7-0)/86.35	101	26.74±3.99 28 (11-30)/116.65	z= -3.729 p<0.001
Dyadic Satisfaction subscale (RDAS)	101	15.03± 3.85 16 (4-20)/92.73	101	16.34±2.73 17 (8-20)/110.27	z= -2.148 p= 0.032
Dyadic Cohesion subscale (RDAS)	101	13.45±3.85 14 (4-20)/96.19	101	14.02±4.27 15 (4-20)/110.81	z=-1.297 p=0.195

*: z=Mann-Whitney U test

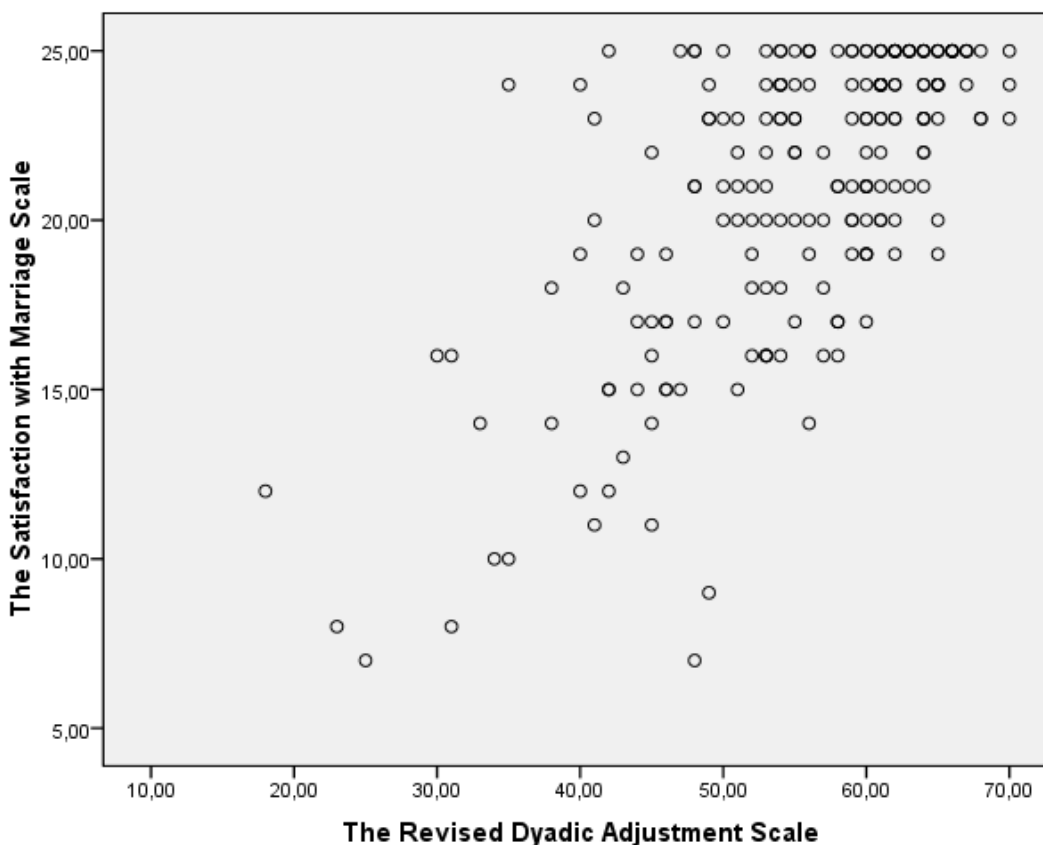


Figure-1. Distribution of the scores obtained from “The Satisfaction with Marriage Scale” and “The Revised Dyadic Adjustment Scale”.

Table-5. Comparison of dyadic adjustment and marriage satisfaction by variables.

Sociodemographic and Obstetric Characteristics	The Revised Dyadic Adjustment Scale		Analysis*	The Satisfaction with Marriage Scale		Analysis*
	n (%)	Med (Min-Max) /Mean Rank		n (%)	Med (Min-Max) /Mean Rank	
Age						
<35	166(82.2)	58(23-70)/103.81	z= -1.207 p=0.277	166(82.2)	23(7-25)/104.85	z= -1.766 p=0.077
≥35	36(17.8)	55.5(18-70)/90.85		36(17.8)	20.5(7-25)/86.06	
Education						
Literate	18(8.9)	52 (38-65)/79.19	$\chi^2 = 5.550$ df=3 p= 0.136	18(8.9)	20.5(12-25) /87.14	$\chi^2 = 2.431$ df=3 p= 0.488
Primary education	72(35.6)	56 (23-70)/95.31		72(35.6)	21.5(7-25)/99.28	
High school	70(34.7)	59 (18-70)/107.00		70(34.7)	22 (8-25)/101.56	
University and above	42(20.8)	60 (35-68)/112.51		42(20.8)	23 (7-25)/11136	
Spouse's Education						
Literate ¹	8(4.0)	46 (38-70)/62.94	$\chi^2 = 6.405$ df=3 p= 0.093	8(4.0)	17 (12-24)/48.88	$\chi^2 = 8.286$ df=3 p= 0.040 (1-2) (1-3) (1-4)
Primary education ²	74(36.6)	55.5 (18-78)/94.28		74(36.6)	22 (7-25)/98.45	
High school ³	75(37.1)	59 (35-70)/109.43		75(37.1)	23 (7-25)/104.21	
University and above ⁴	45(22.3)	58 (31-68)/107.01		45(22.3)	23 (8-25)/111.37	
Income status						
Less than expenses ¹	65(32.2)	59(25-70)/109.22	$\chi^2 = 5.854$ df=2 p= 0.054	65(32.2)	24(7-25)/113.31	$\chi^2 = 7.278$ df=2 p= 0.020 (1-2)
Equals expenses ²	118(58.4)	55(18-68)/93.75		118(58.4)	21(7-25)92.30	
More than expenses ³	19(9.4)	60(41-70)123.26		19(9.4)	23(11-25)/118.26	
Cigaret						
No	168(83.2)	57(18-70)/102.66	$\chi^2 = 1.476$ df=2 p= 0.478	168(83.2)	23(7-25)/104.26	$\chi^2 = 4.102$ df=2 p= 0.129
Yes	24(11.9)	54(25-68)/89.04		24(11.9)	19.5(7-25)/79.19	
Left	10(5.0)	59.5(35-65)/11.90		10(5.0)	22(12-25)/108.75	
Parity						
Primiparous	78(38.6)	60(31-70)/114.34	z= -2.478 p=0.013	78(38.6)	23.5(8-25)/120.22	z= -3.646 p=0.000
Multiparous	124(61.4)	55(18-70)/93.42		124(61.4)	21(7-25)/89.72	
Gravida						
Primigravid	67(33.2)	60(35-70)/113.85	z= -2.118 p=0.034	67(33.2)	23(10-25)/117.94	z= -2.843 p=0.004
Multigravid	135(66.8)	55(18-70)/95.37		135(66.8)	22(7-25)/93.34	
Abortion/ curettage						
No	137(67.8)	58(25-70)/107.23	z= -2.023 p=0.043	137(67.8)	23(7-25)/106.89	z= -1.921 p=0.055
Yes	65(32.2)	55(18-70)/89.43		65(32.2)	21(7-25)/90.14	

*: χ^2 =Kruskal Wallis Test; z= Mann-Whitney U Test

DISCUSSION

Women with advanced maternal age have a high risk of maternal and perinatal complications. In a meta-analysis, it was shown that the higher the maternal age, the higher the risk of adverse pregnancy outcomes (21). In our study, it was determined that the mean age of high-risk pregnant women was significantly higher than the mean age of those without risk, although our risky pregnant group was under the age of 35, which is considered the advanced age limit. In the study of Zengin, it was reported that the mean age of risky pregnant women was high (22). The duration of marriage was also found to be higher in risky pregnant women in parallel with age.

BMI of ≥ 25 during pregnancy is an important risk factor for pregnancy loss, pregnancy complications, birth complications, fetal and maternal mortality (23). In our study, the median BMI of the risky pregnant and the mean weight gained during pregnancy were statistically significantly higher in the healthy pregnancy group ($p < 0.001$). It was determined that the income of the majority of the risky pregnancy group was less than their expenses and this situation was statistically significant ($p < 0.001$). In the study of Çevik, it was determined that the income level of pregnant women at risk was low (24). In our study, while all the healthy pregnancy group had regular controls recommended by the physician, 5% of the risky pregnancy group did not have regular controls. The Turkish Ministry of Health states that prenatal care services should be provided at least four times and more in risky pregnancies (25).

Pregnant women in the risk group were those who are hospitalized in the clinic. It is thought that the rate of hospitalization of risky pregnant women in the last trimester is high (the risky pregnancy group had third trimester pregnancy). Diagnoses causing risky pregnancy in the risky pregnancy group were 18.3% DM, 15.8% IUGR, 11.7% Polyhydramnios or Oligohydramnios, 10.0% Preterm or Postterm Action Threat, 9.2% HT. In the study of Karataş Baran et al., the risk factors frequently seen in pregnant women with risky pregnancies; abortion imminency/bleedings (23.7%), problems in weight gain (18.7%), thrombo-embolic disease (15.4%), thyroid disease (14.7%), habitual abortion history (12.2%), having delivered 3 or more times (10.3%), DM (10.9%), fetal anomaly (8.3%), HT

(7.7%), Cardiac disease (6.4%), Polyhydramnios/Oligohydramnios (5.8%), cervical insufficiency (4.5%), multiple pregnancy (4.5%) (26). The reason for the difference in risky pregnancy diagnosis rates is thought to be due to the fact that risky pregnancy data were collected in the outpatient clinic in this study, while in our study they were collected in the clinic.

In this study, marriage satisfaction and dyadic adjustment were found to be better in the risky pregnant group than in the healthy pregnant group. In the sub-dimensions of satisfaction factor and consensus factor, dyadic adjustment score in risky pregnant was higher than healthy pregnant. In the study of Bülbül and Mucuk, different from our study of dyadic adjustment, it was found to be lower in risky pregnant women compared to healthy pregnant (4). In the study of Gümüştaş et al., it was determined that pregnancy and spousal relations were similar in risky and healthy pregnant women, and being healthy or risky pregnancy did not affect this relationship (27). The nature of the relationship between spouses can affect the degree of support they will provide when one of the spouses needs it or when there is a crisis in the family. The existence of a mutually supportive, sharing, or participatory marital relationship between spouses facilitates solutions to unexpected or expected problems (28). Considering that the social support of the woman during the pregnancy period and, most importantly, the support of the spouse is necessary for the maintenance of maternal well-being (29), it is thought that this result in our study has a positive effect on the well-being of pregnant women at risk. Lederman et al. (2013), it was found that pregnant women hospitalized due to high-risk pregnancy and their spouses re-examined their roles in order to cope with the high-risk pregnancy diagnosis, became closer in this process, shared increasing responsibilities, supported each other in matters such as preparation for childbirth, fostering motherhood and paternity roles (30).

In the comparison of dyadic adjustment and marital satisfaction data according to sociodemographic and obstetric characteristics, no difference was found in terms of age, education, status, and smoking ($p > 0.05$). In the literature, it has been observed that as the level of education increases, marital adjustment also increases (31,32). Consistent with our study,

Kublay (2013)'s study found that marital adjustment did not differ according to education level (33). In our study, it was determined that there was a statistically significant difference in the marital satisfaction of the spouse education status ($p < 0.05$) and the dyadic adjustment of the literate group was lower than the other education levels. It is thought that the increase in the education level of the spouse leads to an increase in the problem-solving skills of the spouse, resulting in this conclusion. Considering the obstetric characteristics, dyadic adjustment, and marital satisfaction of primiparous and primigravid patients were statistically significantly higher ($p < 0.05$). In the literature, when marital adjustment was examined according to the number of children variable, it was observed that the group with no children had higher marital adjustment than those with children (31-33). Similarly, in the study of Çakmak-Tolan (2015), it was observed that married participants who had no children or had one child had higher marital adjustment than married participants with two children (34). It is stated that raising children can significantly reduce marital satisfaction and marital adjustment (35). With the increase in the number of children, the decrease in dyadic adjustment may negatively affect the sexual life between couples, and may also cause a decrease in the time and energy spent on children, communication and sharing between spouses.

Marriage adjustment defines satisfaction and happiness in marital life as a result of couples' harmonious union (36). In our study, increasing marital satisfaction increases dyadic adjustment. Although the terms marital adjustment and marital satisfaction are often used interchangeably due to the high correlation between them, they are two different concepts (36).

CONCLUSION

Marriage satisfaction and dyadic adjustment of the risky pregnancy group and pregnant women without children are at a better level than healthy pregnant women. Risky pregnant women need more support than healthy pregnant women. A woman who receives adequate social support can seek help from those around her for a healthy pregnancy and can reduce pregnancy complications by increasing beneficial health

practices and behaviors. Experienced health problems can enable couples to reconsider their responsibilities and roles and establish a closer and supportive relationship. It is thought that marital adjustment plays an important role in coping with these problems in pregnant women with health problems.

Midwives should include the family, especially the spouse, in the antenatal care services while providing education and counseling services in the perinatal period. Involving the family and especially the spouses in the process will be effective in increasing marital satisfaction, marital adjustment and effectively coping with health problems by activating support systems.

Limitations

This study is limited to the results obtained from the hospital where the research was conducted. This study is the presentation of the current state of marital satisfaction according to the results of cross-sectional analyzes.

Acknowledgments: The authors would like to thank all participants.

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

Disclosure Statement: All authors do not have relevant financial or non-financial relationships to disclose.

Ethics approval: Institutional permission (No: 13/25 Date:19.11.2021) and ethics committee approval (No:2021/111 Date:27.10.2021 from Etilik Zubeyde Hanim Women's Health Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee) were obtained for the research. The purpose of the study was explained to the participants, their consent was obtained with the informed consent form, and confidentiality was ensured since the data were collected with the volunteer code.

Consent to participate: Informed consent was obtained from the participants.

Authors' contributions: Idea/concept: GKB; Source scanning: GKB, KK, GÖ; Study conception and design:GKB; Data collection:GKB, KK, GÖ; Analysis and interpretation of results:GKB; Draft manuscript preparation:GKB, KK, GÖ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.


References

1. Onem R, Celik S, Oncu J, Tankaya O, Kolat U, Sungu Danismant B, Sevindik CS, Ozer OA. Assessment of marital adjustment and sexuality in women with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol* 2014;29:280-8.
2. Isanezhad O, Ahmadi SA, Bahrami F, Baghban-Cichani I, Farajzadegan Z, Etemadi O. Factor structure and reliability of the Revised Dyadic Adjustment Scale (RDAS) in Iranian population. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2012 Fall;6(2):55-61.
3. Spanier, GB. Measuring dyadic adjustment: New scales for assessing the quality of marriage and similar dyads. *Journal of Marriage and the Family*,1976;38:15-28.
4. Bulbul T, Mucuk S. The relationship between marital adjustment and risk of pregnancy: A case-control study. *Annals of Medical Research* 2021;28(4):786-91.
5. Hendrick, SS. A generic measure of relationship satisfaction. *J. Marriage Fam* 1988; 50: 93-8.
6. Dobrowolska M, Groyecka-Bernard A, Sorokowski P, Randall AK, Hilpert P, Ahmadi K, et al. A global perspective on marital satisfaction. *Sustainability* 2020; 12(21):8817. <https://doi.org/10.3390/su12218817>.
7. Bayraktaroglu H, Cakici E. Factors related with marital adjustment. *Eurasian J Educational Res.* 2013; 53:297-312.
8. Demirbas H, Kadioglu H. Adaptation to pregnancy in prenatal period women and factors associated with adaptation. *J Marmara University Institute of Health Sciences* 2014; 4:200-6.
9. Yekenkunril D, Mete S. Investigation of relationship in between nausea and vomiting in pregnancy, marital adjustment and spouse relationship. *Dokuz Eylül University Electronic J Nursing School* 2012; 5:89-95.
10. Ataman, H. , Akarsu, Ö. İnan Budak, M. Üçüncü trimesterdeki yüksek riskli gebelerde evlilik uyumu ve prenatal bağlanma arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2022; 16 (4): 670-80.
11. Bilgen, Ö. Evlilik uyumunun gebeliğin son üç ayında yaşanan depresyona etkisi. *Uluslararası Sosyal Bilimler ve Eğitim Dergisi* 2020;2(2):138-15.
12. Yıldırım E, Korkut Y. Hamilelikte sağlık durumunun ve sağlık davranışının yordayıcıları olarak evlilik uyumu ve bağlanma. *Klinik Psikiyatri* 2015;18:39-48.
13. Abdollahpour S, Ramezani S, Khosravi A. Perceived social support among family in pregnant women. *Int J Pediatr* 2015;3:879-88.
14. Currie J, Barber CC. Pregnancy gone wrong: women's experiences of care in relation to coping with a medical complication in pregnancy. *New Zealand College of Midwives J* 2016;52:35-40.
15. Şimşek HN. The Relationship between Psychosocial Status in Pregnancy and Marital Adjustment. Department of Midwifery Master's Thesis. The Health Sciences Institute of Manisa Celal Bayar University, 2014, Manisa.
16. Yılmaz Fındık F. The Effect of Marital Adjustment on Prenatal Breast-Feeding Self- Efficacy in Pregnants. Department of Nursing Master's Thesis, The Health Sciences Institute of İnönü University, 2019, Malatya.
17. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The satisfaction with life scale. *Journal Personality Assessment* 1985; 49(1):71-5.
18. Gundogdu A. Relationship Between Self-Construals And Marital Quality. Department of Psychology Master's thesis, The Graduate School Of Social Sciences Of Middle East Technical University, 2017, Ankara.
19. Spanier GB. Measuring dyadic adjustment: Newscales for assesing the quality of marriage and similar dyads. *Journal of Marriage and the Family* 1976;38:15-27.
20. Busby DM, Crane DR, Larson JH, Christensen C. A revision of the DAS for use with distressed and nondistressed couples: Construct hierarchy and multidimensional scales. *Journal of Marital and Family Therapy* 1995;21(3):289-308.
21. Saccone G, Gragnano E, Iardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2022;00:1–13. doi: 10.1002/ijgo.14100.
22. Zengin S. Evaluation of normal and risky pregnant women's adjustment to motherhood in the postpartum period. Department of Nursing Master's Thesis, Health Sciences of Ankara Yildirim Beyazit University, 2019, Ankara.

23. Langley-Evans S. Pregnancy. In: Nutrition health and disease, a lifespan approach. Wiley, Chichester, 2009:79-122.
24. Satıl YE. Comparison of humor styles of spouses of healthy and risky pregnant women. Department of Nursing Master's Thesis, Institute of Health Sciences of Gaziantep University, 2019, Gaziantep.
25. Ministry of Health of the Republic of Turkey. (2004). Prenatal maintenance management guide.[cited 15 April 2022]. Available from: <https://kirklareliism.saglik.gov.tr/Eklenti/115527/0/dogum-oncesi-bakim-rehberi-2018pdf.pdf>.
26. Karataş Baran G, Şahin S, Öztaş D, Demir P, Desdicioğlu R. Evaluation of perceived stress levels and causes of stress in pregnant women. Cukurova Medical Journal 2020; 45(1):170-80.
27. Gumusdas M, Ejder SA, Ozorhan EY. Comparison of psycho-social health in pregnant women with and without risk. Journal of Health Sciences of Professions 2014;1:32-42.
28. Ünsal Ş, Saruhan A. Family dynamics during pregnancy. Journal of Ege University School of Nursing 2002;18(1-3):143-51.
29. Yılmaz F. Investigation of the relationship between perceived social support and adjustment to pregnancy and maternity in pregnants. Department of nursing Master's Thesis. Institute of Health Sciences of Atatürk University, 2012, Erzurum.
30. Lederman R, Boyd E, Pitts K, Roberts-Gray C, Hutchinson M, Blackwell S. Maternal Development Experiences of Women Hospitalized to Prevent Preterm Birth. Sexual & Reproductive Healthcare 2013;4:133-8.
31. Akpınar B, Kırlioğlu M. Investigation of Marriage Adjustment in terms of Some Variables and The Effect of Gender Roles Attitude on Marriage Adjustment. Selcuk University Social Sciences Vocational School Journal 2020;23(2),736-46.
32. Çelik M, Tümkaya S. Relationship between marriage adjustment and life satisfaction of academic staff and job variables. Ahi Evran University Journal of Kirsehir Education Faculty 2012;13:223-38.
33. Kublay D, Oktan V. Marital Adjustment: The Examination in Terms of Value Preferences and Subjective Happiness. Turkish Psychological Counseling and Guidance Journal 2015;5(44):25-35.
34. Çakmak Tolun Ö. Prediction of marriage adjustment in the context of personality traits, relationship beliefs and conflict resolution styles. Department of Guidance and Psychological Counseling PhD Thesis, Institute of Educational Sciences of İnönü University, 2015, Malatya.
35. Öztekin ÖE. The role of attachment in spouse selection and marital adjustment. In: Withered T (ed) The Psychology of Attachment, Marriage, and Family. Sistem Publishing, Istanbul, 2012:319-32.
36. Erbek, E, Beştepe E, Akar H, Eradamlar, N, Alpkın RL. Evlilik uyumu. Düşünen Adam 2005;18.1: 39-47.

Protective effects of quercetin on methylglyoxal-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells

Kuersetinin SH-SY5Y hücrelerinde metilglioksal kaynaklı nörotoksisite üzerindeki koruyucu etkileri

Melisa Akol^{1,2}  Dilek Taşkıran¹ 

¹ Ege University School of Medicine Department of Physiology, İzmir, Türkiye

² Ege University Institute of Health Sciences, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Methylglyoxal (MG) is a dicarbonyl compound produced during cellular metabolism, and it can be found in cells under normal or pathological conditions. Quercetin, known for its antioxidant, anti-apoptotic, and neuroprotective effects, is investigated in this study to determine whether it reduces methylglyoxal-induced toxicity in neuron-like SH-SY5Y cells.

Materials and Methods: The effective toxic dose of MG was determined by adding different concentrations (0-1000 µM) of MG to the culture medium, and cell viability was evaluated by MTT test after 24 hours of incubation. Then, quercetin (0.1 and 1 µM) was added to the culture medium together with MG, and cell viability, cell morphology, apoptotic cell death, reactive oxygen species (ROS) formation, total antioxidant capacity (TAC), and total oxidant stress (TOS) were assessed.

Results: MG concentration-dependently increased cell death in SH-SY5Y cells, worsened the morphological features of the cells, and caused a rise in apoptotic cell death and ROS formation. Additionally, TOS levels were significantly higher in MG-added cells than in the control ($p < 0.005$). However, when quercetin was added together with MG, there was a statistically significant improvement in cell death and all other parameters.

Conclusion: The study demonstrated that MG has a dose-dependent toxic effect on human SH-SY5Y cells, and oxidative damage may be responsible for this toxic effect. Moreover, the results indicated that quercetin may have protective effects against MG-induced cell damage.

Keywords: Methylglyoxal, neurotoxicity, oxidative stress, cell death, quercetin.

ÖZ

Amaç: Bir dikarbonil bileşiği olan metilglioksal (MG), hücrel metabolizmanın bir ürünü olarak normal veya patolojik koşullarda tüm hücrelerde bulunur. Kuersetinin antioksidan, anti-apoptotik ve nöroprotektif etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, kuersetinin nöron benzeri SH-SY5Y hücrelerinde metilglioksal kaynaklı toksisiteyi azaltıp azaltmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: MG'nin etkin toksik dozunu belirlemek için kültür ortamına farklı dozlarda (0-1000 µM) MG ilave edildi ve 24 saat inkübasyondan sonra MTT testi ile hücre canlılığı belirlendi. Daha sonra kuersetin (0.1 ve 1 µM), MG ile birlikte kültür ortamına verildi ve hücre canlılığı, hücre morfolojisi, apoptotik hücre ölümü, reaktif oksijen türlerinin oluşumu (ROS), total antioksidan kapasitesi (TAC) ve total oksidan stres (TOS) değerlendirildi.

Corresponding author: Dilek Taşkıran
Ege University School of Medicine Department of Physiology,
İzmir, Türkiye
E-mail: dilek.taskiran@ege.edu.tr
Application date: 09.05.2023 Accepted: 28.05.2023

Bulgular: MG, konsantrasyona bağlı olarak SH-SY5Y hücrelerinde hücre ölümünü artırdı. MG, hücrelerin morfolojik özelliklerinde önemli bozulmalara, apoptotik hücre ölümünün artmasına ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden oldu. Ayrıca toplam oksidan stres düzeyleri MG eklenecek hücrelerde kontrole göre daha yüksek bulundu ($p<0.005$). MG ile birlikte kuersetin eklendiğinde hücre ölümü ve diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, MG'nin insan SH-SY5Y hücreleri üzerinde doza bağımlı toksik etkiye sahip olduğunu ve bu toksik etkiden oksidatif hasarın sorumlu olabileceğini gösterdi. Ayrıca bulgular, kuersetinin MG ile indüklenen hücre hasarına karşı koruyucu etkilere sahip olabileceğini ortaya koydu.

Anahtar Sözcükler: Metilgliksal, nörotoksite, oksidatif stress, hücre ölümü, kuersetin.

INTRODUCTION

Methylglyoxal (MG), a dicarbonyl compound, is endogenously produced through the fragmentation of the triosephosphates glyceraldehyde-3-phosphate (GAP) and dihydroxyacetone phosphate (DHAP) during glycolysis. MG can also be found in cells as a by-product of lipids, proteins, and other metabolic pathways (1, 2). In addition to the endogenous MG in the body, it has been reported that its cellular accumulation is related to dietary intake and especially high temperature and low humidity cooking (frying, grilling, oven) methods (3). On the other hand, it has been reported that dietary intake of MG is significantly reduced by increasing the intake of fish, low-fat dairy products, vegetables, fruits, and grains, and reducing the consumption of fats, fatty meats, high-fat dairy products, and highly processed products (4).

Methylglyoxal can effortlessly pass through the cell membrane and accumulate inside cells. It reacts quickly with proteins, lipids, and nucleic acids, forming advanced glycation end products (AGEs). These AGEs have been linked to neurodegenerative diseases and diabetes (2, 5). In case of excessive AGE production in cells, it causes cellular damage in several tissues due to its pro-oxidant and inflammatory effects (6, 7).

Oxidative stress is a condition that arises when there is an imbalance between oxidants, such as reactive oxygen species (ROS), and antioxidants in the body. This condition can lead to irreversible damage by disrupting the functions of cells (8). Studies have shown that MG can exacerbate oxidative stress by enhancing the activity and expression of various prooxidant enzymes, such as NADPH oxidase, p38 MAPK, JNK, and PPAR- α (9). In addition, MG can directly increase the production of free radicals and reduce the levels of antioxidants like glutathione (GSH), glutathione

peroxidase, and glutathione reductase in different cells, thus inducing oxidative stress.

Cells possess various detoxifying mechanisms such as glyoxalase, aldose reductase, and aldehyde dehydrogenase to counteract the cytotoxic effects of MG. Particularly, the glyoxalase system is an important defense mechanism against MG and other reactive dicarbonyl compounds that protects cells from glycation and oxidative stress (8, 10, 11). The glyoxalase system involves two sequential enzymatic reactions catalyzed by glyoxalase-1 (Glo-1) and glyoxalase-2 (Glo-2), using glutathione as a co-factor, and is crucial for metabolizing MG (12). The rate of glyoxalase activity varies depending on the type, location, and environment of the cell. By functioning effectively, the glyoxalase system helps to reduce the amount of MG in cells and prevents its accumulation (2, 13).

Since most of the MG is produced as a byproduct of glycolysis, the generation of MG increases when glucose uptake is enhanced. In the case of hyperglycemia, the rise in MG formation causes cytotoxicity in pancreatic β cells, resulting in reduced insulin secretion. Consequently, this exacerbates hyperglycemia and complications related to diabetes. (14).

Impaired glucose metabolism, increased lipolysis and proteolysis and fructose metabolism in hyperglycemia may aggravate DNA damage by inducing some oxidative pathways. Overproduction of MG induces the production of AGEs and ROS as well as depletes GSH. MG and AGEs can cause the formation of protein aggregates, as well as trigger neuronal dysfunction and cell death with an increase in ROS production. It has also been shown that MG has neurotoxic effects on hippocampal and cortical neurons and is potentially harmful to cognitive functions, causing cell death (15).

Quercetin (3, 3',4', 5,7-pentahydroxyflavone) is a bioactive flavonoid found in many vegetables and fruits. The average daily intake of quercetin is estimated to be 10 mg/day (16). Quercetin is known to have protective effects against cancer and allergies, apart from antibacterial and antiviral effects. In addition to immunomodulation, quercetin has also been shown to have antioxidant, anti-apoptotic (17), anti-proliferative (18) and neuroprotective effects (19). In addition, it has been shown that quercetin can suppress the formation of AGEs mediated by MG and ROS (20). Studies have shown that methylated, sulfated, and glucuronide metabolites are the most prominent quercetin metabolites found in plasma (16).

Although there are various studies showing the cytoprotective effects of quercetin against various drugs and toxic agents, its effect against MG toxicity in neural cell cultures has not been studied yet. Therefore, in the current study we purposed to investigate whether quercetin has protective effect on MG-induced neuronal damage.

MATERIALS and METHODS

Chemicals and reagents

SH-SY5Y human neuroblastoma cell line was purchased from American Type Culture Collection (ATCC), Germany. Quercetin was obtained from Calbiochem. TAc/TOS assay kit was obtained from Rel Assay Diagnostics, Türkiye. DCFDA was obtained from Invitrogen, USA. All other reagents were purchased from Sigma-Aldrich GmbH, Germany.

Cell cultures

After thawing process, cells were seeded in a 25 cm² flask and incubated in an incubator at 37°C with 95% humidity and 5% CO₂. High glucose DMEM medium containing 10% fetal bovine serum (FBS), 1% L-glutamine, 1% penicillin-streptomycin and 1% amphotericin was used as growth medium for cultures. Cell proliferation was visualized using an inverted phase contrast microscope (Olympus CKX53, Japan) (21, 22).

Methylglyoxal treatment

To determine the effective toxic dose of MG, cells were seeded into 96-well plates at a density of 4×10⁴ cells per well and incubated with 200 µL of complete medium for 24 hours. Next, the medium was removed and replaced with fresh medium containing various doses of MG (10 µM, 50 µM,

100 µM, 250 µM, 500 µM, and 1000 µM) and incubated for another 24 hours (23). The effective toxic dose of MG was determined using the MTT assay, and subsequently, different doses of quercetin were added to the cultures to assess its neuroprotective effect. All experiments were conducted in triplicate.

Quercetin treatment

Different doses of quercetin (0.1 µM, 1 µM and 10 µM) prepared in fresh medium containing 0.1% DMSO were added to the wells to test whether quercetin had cytotoxic effect. Cells were incubated for 24 hours at 37°C, 5% CO₂ incubator. Cell viability was evaluated using the MTT test (24).

Evaluation of neuroprotective effects of quercetin on MG toxicity

During neuroprotection experiments, SH-SY5Y cells seeded in 96-well plates at 4×10⁴ cells/well were treated with effective dose of MG and different doses of quercetin (0.1 µM, 1 µM and 10 µM). The plate was incubated for 24 hours at 37°C, 5% CO₂ incubator. The morphological changes in the cultures were examined under an inverted phase contrast microscope. Cell viability was then assessed with the MTT assay (21).

Assessment of cell viability

The cell viability was determined using the 3-(4,5-dimethyltriazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay. The absorbance of the plates was measured using a microplate reader (Multiscan Go, Thermo Fisher Scientific Inc., USA) at a wavelength of 570 nm. The cell viability rate was calculated using the following formula: (21).

Cell viability (%) = (Optical density_{treatment}/Optical density_{control}) × 100

Nuclear staining

SH-SY5Y cells were seeded in 12-well culture plates and incubated for 24 hours. Then, the medium was removed, and different doses of freshly prepared MG and quercetin were added to the cultures. After 24 hours of incubation, apoptotic cell death was determined using the Hoechst 33258 (bisbenzimidazole) assay. The changes in the nuclei of cells and DNA fragmentations were examined under a fluorescent microscope (21, 22).

Evaluation of reactive oxygen species (ROS)

The formation of reactive oxygen species in cells was evaluated by 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) oxidation method. The

green fluorescence in the cells was evaluated under a fluorescent microscope (Olympus CKX53, Japan). The fluorescence intensity of each photo was quantified by using ImageJ software and expressed as mean fluorescence intensity (23).

Evaluation of total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS)

Evaluation of TAC and TOS was performed by using colorimetric assay kits (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) according to the manufacturer's instructions. The absorbance of each well was recorded on a microplate reader (Multiscan Go, Thermo Fisher Scientific Inc., USA). The results were calculated according to the formula given in the kit. Total antioxidant capacity was expressed as mmol Trolox Eq/L and total oxidant status was expressed as $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L (25).

Statistical analysis

Data were given as mean \pm standard error (SEM). One-way analysis of variance (ANOVA) and post-hoc Tukey HSD test were used for statistical evaluation of the data. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Dose-dependent effects of methylglyoxal and quercetin on SH-SY5Y cells

To determine the toxic dose, different concentrations of MG (0-1000 μM) and quercetin (0.1-10 μM) were tested on the cells. Our results showed that MG in doses of 10 μM and 50 μM reduced cell viability to $88.81\% \pm 13.95$ and $41.13\% \pm 5.68$ ($p < 0.001$), respectively (Figure-1).

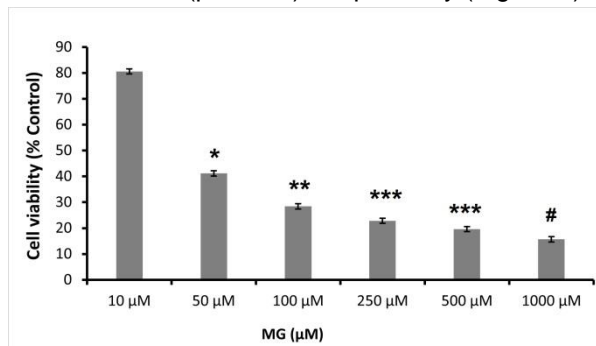


Figure-1. Dose-dependent effect of methylglyoxal on cell viability. The results are expressed as percentages of the control. The data are presented as the mean \pm SEM. * $p < 0.001$, ** $p < 0.0001$, *** $p < 0.00005$, # $p < 0.00001$ vs. control group.

According to the results obtained by the analysis of the dose-response curve, the dose that reduced cell viability to 50% (IC50) was determined to be 40 μM , and MG was used as 40 μM in the next experiments. As seen in Figure-2, cell viability was measured as $103.23\% \pm 18.7$, $125.05\% \pm 19.91$ and $71.38\% \pm 13.52$, respectively, in cells treated with 0.1 - 10 μM quercetin for 24 hours compared to the control. Quercetin in doses of 0.1 and 1 μM doses were used in subsequent experiments, since 10 μM dose adversely affected cell viability ($p < 0.05$).

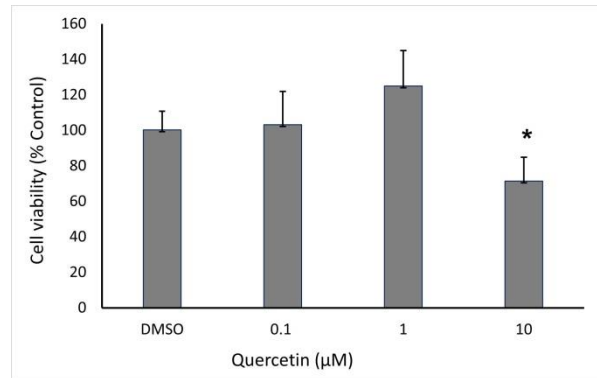


Figure-2. Effects of different doses of quercetin on cell viability. The results are expressed as percentages of the control. The data are presented as the mean \pm SEM. (* $p < 0.05$ vs. control).

Quercetin reduced methylglyoxal toxicity

To evaluate the protective effects of quercetin against methylglyoxal toxicity, MG was added as 40 μM alone or together with two different doses of quercetin (0.1 μM and 1 μM). Cell viability was measured as $62.48 \pm 2.16\%$ in MG treated cells ($p < 0.00001$ vs. control), $93.78\% \pm 7.36$ ($p < 0.0001$ compared to MG) cells in which 0.1 μM quercetin was added with MG, and $99.69 \pm 1.13\%$ in 1 μM quercetin added cells ($p < 0.0001$ vs. MG). These results revealed that quercetin significantly reduced MG toxicity in both doses used (Figure-3).

In addition, evaluation of cell morphology revealed that the cells in the control and DMSO groups were normal in terms of density and intercellular connections, while the cell density was lower in the MG added group compared to the other groups. In addition, it was observed that the connections between the cells in this group were significantly impaired and there were shrinkage and deformations in the bodies of the cells. However, when the quercetin added groups were compared with the MG group, these

changes were much less. These results supported the protective effects of quercetin against MG toxicity (Figure-4).

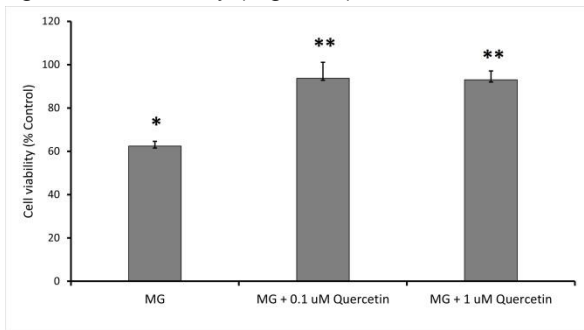


Figure-3. Evaluation of cell viability in cultures treated with methylglyoxal and quercetin (* $p < 0.00001$ vs. control; ** $p < 0.0001$ vs. MG). The results are expressed as percentages of the mean \pm SEM. Statistical analyses were performed by one-way ANOVA and post-hoc Tukey HSD test.

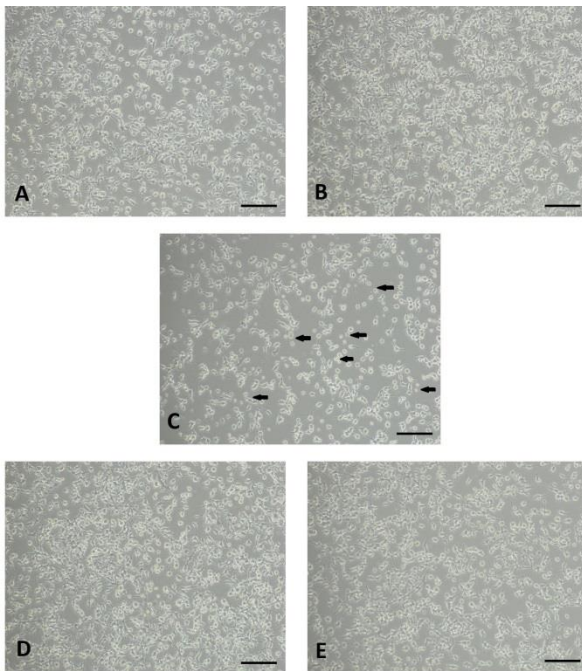


Figure-4. Morphological evaluation of methylglyoxal and quercetin added cells.

A-Control, B- DMSO, C- MG, D- MG + Quercetin (0.1 μ M), E- MG + Quercetin (1 μ M), Cell density was lesser in the MG group compared to the other groups. Morphologically, connections between the cells in MG group were significantly impaired and cells demonstrated shrinkage and deformations (showed by arrows). Quercetin prevented these alterations and saved cellular integrity against MT toxicity. Bars=100 μ M.

Evaluation of apoptotic cell death

Nuclear Hoechst 33258 staining was used to determine whether MG caused apoptotic cell death in SH-SY5Y cells. Accordingly, control and DMSO groups had 2.29 ± 0.31 and 2 ± 0.33 apoptotic cells in each field, respectively, while the number of cells showing apoptotic features in the MG group was 6.14 ± 0.5 ($p < 0.0001$ vs. control). On the other hand, addition of 0.1 and 1 μ M quercetin to the medium significantly reduced the number of apoptotic cells ($p < 0.005$ and $p < 0.001$, respectively) upon MG injury by 40-50%. These results revealed that MG caused significant apoptotic cell death in SH-SY5Y cells, whereas the quercetin treatment significantly diminished apoptotic cell damage (Figure-5).

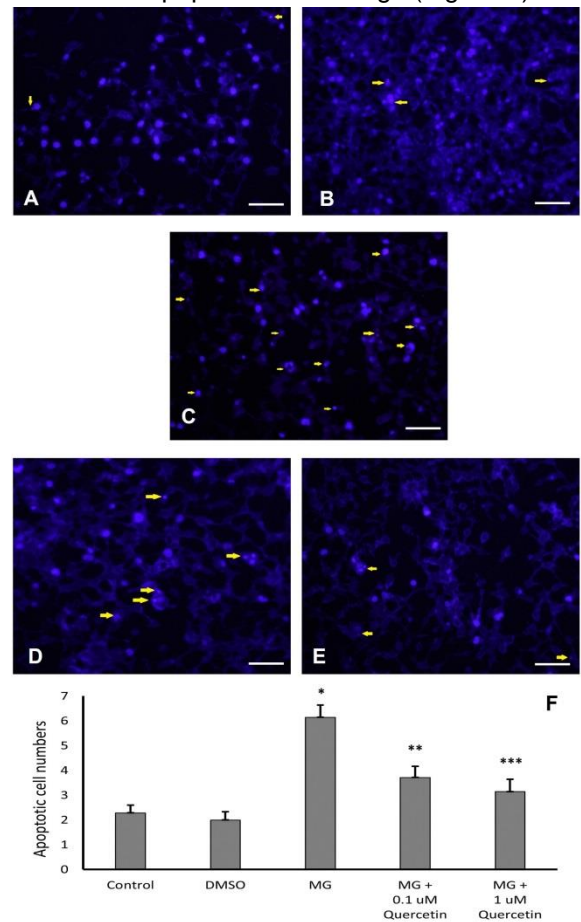


Figure-5. Evaluation of apoptosis in cells treated with methylglyoxal and quercetin.

A-Control, B- DMSO, C- MG, D- MG + Quercetin (0.1 μ M), E- MG + Quercetin (1 μ M), F- Apoptotic cell numbers. Apoptotic cells were identified as fragmented/condensed nuclei. The arrow shows apoptotic cells. (* $p < 0.0001$ vs. control, ** $p < 0.005$ and *** $p < 0.001$ vs. MG). Bars=100 μ M.

Quercetin suppressed ROS generation

The generation of ROS in the cultures was evaluated by the DCFDA oxidation method. Accordingly, while there was no significant change in fluorescence intensity in the DMSO group compared to the control, the measured DCF fluorescence intensity in the MG group was $468.66 \pm 46.84\%$, which was significantly higher than the control ($p < 0.00001$). However, treatment with quercetin effectively reduced MG-induced ROS generation, as evidenced by the lower DCF fluorescence intensity in quercetin treated groups compared to the MG group ($p < 0.0001$ and $p < 0.00001$, respectively), (Figure-6). These results indicated that quercetin was effective in counteracting MG-induced ROS generation in SH-SY5Y cells.

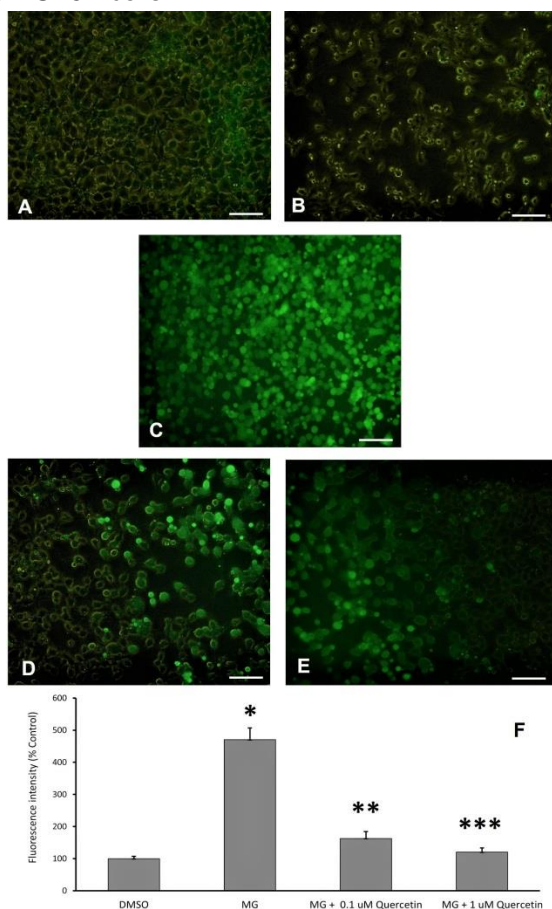


Figure-6. Evaluation of ROS generation in cells treated with methylglyoxal and quercetin.

A-Control, B- DMSO, C-MG, D- MG + Quercetin (0.1 μM), E- MG + Quercetin (1 μM), F-Fluorescence intensity (% control). MG treatment caused significantly higher fluorescence intensity compared to DMSO group. However, both 0.1 and 1 μM of quercetin prevented ROS formation in MG-treated cells ($*p < 0.00001$ vs. DMSO, $**p < 0.0001$ and $***p < 0.00001$ vs. MG). Bars=100 μM .

Quercetin decreased total oxidant stress

The total antioxidant capacity and total oxidant stress levels were measured to evaluate the relationship between MG toxicity and oxidative stress. Although there was a decrease in TAC levels in cells exposed to MG compared to the control, this effect was not statistically significant. On the other hand, when the TOS levels were evaluated, it was observed that MG group had significantly higher TOS levels compared to the control group ($p < 0.005$). In the groups that added quercetin at two different doses with MG, the TOS levels were found to be significantly lower than in the MG group ($p < 0.01$), (Table-1).

Table-1. Evaluation of total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant stress (TOS).

	TAC (mmol Trolox Eq/L)	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)
Control	0.37 ± 0.05	4.82 ± 0.86
DMSO	0.35 ± 0.04	3.82 ± 0.26
MG	0.31 ± 0.03	$9.24 \pm 0.74^*$
MG + 0.1 μM Quercetin	0.33 ± 0.08	$5.76 \pm 0.87^{**}$
MG + 1 μM Quercetin	0.35 ± 0.08	$5.65 \pm 0.54^{**}$

Results were presented as mean \pm SEM (n=8). Statistical analyses were performed by one-way ANOVA and post-hoc Tukey HSD test. $*p < 0.005$ vs. control group, $**p < 0.01$ vs. MG group

DISCUSSION

Methylglyoxal is one of the most effective glycation agents generated in cells (11). MG and other dicarbonyl compounds cause a toxicity called carbonyl stress in the body. MG toxicity is associated with the formation of MG-derived DNA compounds by cross-linking with DNA, contributing to mitochondrial dysfunction and free radical production, and leading apoptosis in different cell types, apart from binding to proteins and causing the formation of MG-derived AGEs (26). Thus, they cause protein and DNA modifications and epigenetic changes in the organism. At the same time, it has been observed that they can induce oxidative stress by reducing the production of antioxidants and increasing the production of mitochondrial superoxides (2).

In the current study, the toxic effect of MG on SH-SY5Y cells and whether this effect occurs through oxidative stress in cells was evaluated. First, a dose-response study was performed to determine the IC₅₀ of MG. When various doses of MG between 10-1000 µM were added to the culture medium, it was observed that the cell viability decreased depending on the dose. Also, morphological analysis of the cells clearly demonstrated that the intercellular connections were significantly impaired and there were shrinkage and deformations in the bodies of the cells treated with MG. Also, to investigate whether MG induced apoptotic cell death in SH-SY5Y cells, cells were evaluated with nuclear Hoechst 33258 staining. Thus, MG exposure caused a substantial enhancement in apoptotic cells compared to control cells.

It has been reported in previous studies that oxidative stress may be one of the underlying mechanisms of cell damage caused by MG. To examine whether MG causes oxidative stress in SH-SY5Y cells, the production of ROS was evaluated using DCFDA oxidation method and total oxidant status assay. According to the results, ROS production was significantly higher in the MG group than in the control group. In line with our findings, in a previous study on PC12 cells, it has been reported that intracellular ROS production and apoptotic cell death increased in cells exposed to MG for 6 hours compared to control (27). In a more recent study conducted by Chun et al., it has been demonstrated that MG treatment can induce cell death and elevate oxidative stress in neural progenitor cells through the activation of ERK signaling pathway (28).

Several lines of evidence suggest that plant-derived flavonoids have many biological and pharmacological effects such as anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-cancer effects. Quercetin is a polyphenol with phenolic hydroxyl groups, prevents free radical-induced cytotoxicity, and has strong antioxidant effects against oxidative stress (18, 19, 24). It has been shown to reduce cell proliferation by inducing apoptosis and cell cycle arrest in many cells (29). Quercetin exerts its neuroprotective effect through enhancing glyoxalase-1 functions in SH-SY5Y cells under chronic high glucose treatment, which may be mediated by stimulation of Nrf2/ARE pathway (30).

In the current study, the effects of quercetin on SH-SY5Y cells were tested using various doses

(0.1 µM, 1 µM and 10 µM) for 24 hours. It was observed that cell viability increased at 0.1 and 1 µM doses of quercetin compared to the control, while a significant decrease in cell viability was observed at 10 µM. Therefore, 0.1 and 1 µM doses of quercetin were used in subsequent experiments in our study. The results of our study revealed a significant reduction in MG-induced loss of cell viability when 0.1 and 1 µM quercetin was added to the culture medium. In addition, morphological changes were observed to be quite low in the 0.1 and 1 µM quercetin added groups compared to the MG added group, which supported the hypothesis that quercetin had protective effects against MG toxicity. Related to these findings, there are some conflicting results in the literature reporting the effects of various doses of quercetin on cell viability. For example, Ossola et al. found that while 10, 50 and 100 µM quercetin increased cell viability in SH-SY5Y cells through 6 hours, depending on the concentration, treatment of the cells with 100 µM quercetin for 24 hours caused cytotoxicity (31). Similarly, Liu et al. have demonstrated neuroprotective effects of quercetin against HG-induced neuronal damages in SH-SY5Y cells at 0.1-50 µM, with best effect at 10 µM (30). However, in a recent study conducted by Pakrashi et al., it has been reported that pre-treatment of SH-SY5Y cells with 50 nM quercetin not only displayed significant increase in cell viability but also exhibited reduction in cell toxicity (17). These studies in the literature support that quercetin may have a dual effect depending on the dose and time used in the experiments.

Previous studies have revealed that quercetin exhibits strong antioxidant activity against free radical-mediated cellular damage by maintaining oxidative balance. In the present study, MG-induced ROS formation and TOS levels were decreased by quercetin treatment suggesting that quercetin successfully reduced oxidative stress and cellular damage. In addition to demonstrating the antioxidant properties, we hypothesized that quercetin may contribute to the protection of SH-SY5Y cells from MG-induced apoptosis. To determine whether quercetin can reduce cell apoptosis by suppressing oxidative stress, we investigated apoptotic morphological features with nuclear Hoechst 33258 staining. We observed that quercetin significantly alleviated the apoptotic cell death in MG treated cells. Consistent with the findings in our study, quercetin has been shown to significantly

scavenge rotenone-induced ROS generation using DCFDA fluorescent dye in SH-SY5Y cells (19). Similarly, in a recent study, Bao et al. suggested that quercetin can inhibit ROS and lipid peroxide production and reduce apoptosis by increasing Bcl-2 and decreasing Bax expressions in H₂O₂-induced PC-12 cells (32).

CONCLUSION

In conclusion, quercetin revealed significant cytoprotecting effect against oxidative damage induced by MG in SH-SY5Y cells through its antioxidant and antiapoptotic properties. Although the results of this study suggest that quercetin, a potent herbal antioxidant, may have beneficial effects in neuronal cell damage induced by MG toxicity, further studies are needed to clarify other potential mechanisms.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest.

References


1. Allaman I, Bélanger M, Magistretti P J. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Front Neurosci* 2015;9:1-12. doi:10.3389/fnins.2015.00023.
2. Dhar I, Desai K. Aging: drugs to eliminate methylglyoxal, a reactive glucose metabolite, and advanced glycation endproducts. *Pharmacology (Intechopen Book Series)* 2012;30:681-708. doi:10.5772/34337.
3. Nigro C, Leone A, Fiory F, Prevezano I, Nicolò A, Mirra P, Beguinot F, Miele C. Dicarbonyl stress at the crossroads of healthy and unhealthy aging. *Cells* 2019;8(7):749. doi:10.3390/cells8070749.
4. Degen J, Vogel M, Richter D, Hellwig M, Henle T. Metabolic transit of dietary methylglyoxal. *J Agric Food Chem* 2013;61(43):10253-60. doi:10.1021/jf304946p.
5. Poulsen WM, Hedegaard VR, Andersen MJ, Courten B, Bügel S, Nielsen J, Skibsted HL, Dragsted OL. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol* 2013;60:10-37. doi:10.1016/j.fct.2013.06.052.
6. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia* 2001;44(2):129-46. doi: 10.1007/s001250051591.
7. Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G, Ramirez LS, Reverdatto S, Gugger PF, Shekhtman A, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products (rage) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: insights from human subjects and animal models. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:37. doi:10.3389/fcvm.2020.00037.
8. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced glycation end products (ages): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;3818196. doi:10.1155/2020/3818196.
9. Frandsen JR, Narayanasamy P. Neuroprotection through flavonoid: Enhancement of the glyoxalase pathway. *Redox Biol* 2018;14:465-473. doi:10.1016/j.redox.2017.10.015.
10. Huang X, Wang F, Chen W, Chen Y, Wang N, Von Maltzan K. Possible link between the cognitive dysfunction associated with diabetes mellitus and the neurotoxicity of methylglyoxal. *Brain Res* 2012;1469:82-91. doi:10.1016/j.brainres.2012.06.011.
11. Wang Y, Ho CT. Flavour chemistry of methylglyoxal and glyoxal. *Chem Soc Rev* 2012;41(11):4140-9. doi:10.1039/c2cs35025d.
12. Rabbani N, Xue M, Thornalley PJ. Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: first steps towards glyoxalase 1-based treatments. *Clin Sci (London)* 2016;130(19):1677-96. doi:10.1042/CS20160025.
13. Tavares JF, Ribeiro PVM, Coelho OGL, Silva LEd, Alfenas RCG. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? A systematic review. *Obes Rev* 2020;21(6):1-13. doi:10.1111/obr.1300.
14. Shamsaldeen YA, Mackenzie LS, Lione LA, Benham CD. Methylglyoxal, a metabolite increased in diabetes is associated with insulin resistance, vascular dysfunction and neuropathies. *Curr Drug Metab* 2016;17(4):359-67. doi:10.2174/1389200217666151222155216.
15. Di Loreto S, Caracciolo V, Colafarina S, Sebastiani P, Gasbarri A, Amicarelli F. Methylglyoxal induces oxidative stress-dependent cell injury and up-regulation of interleukin-1 β and nerve growth factor in cultured hippocampal neuronal cells. *Brain Res* 2004;1006(2):157-67. doi: 10.1016/j.brainres.2004.01.066.

16. Costa LG, Garrick JM, Roqu  PJ, Pellacani C. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: counteracting oxidative stress and more. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2986796. doi:10.1155/2016/2986796.
17. Pakrashi S, Chakraborty J, Bandyopadhyay J. Neuroprotective role of quercetin on rotenone-induced toxicity in SH-SY5Y cell line through modulation of apoptotic and autophagic pathways. *Neurochem Res* 2020;45(8):1962-73. doi:10.1007/s11064-020-03061-8.
18. Velmurugan BK, Rathinasamy B, Lohanathan BP, Thiagarajan V, Weng CF. Neuroprotective role of phytochemicals. *Molecules* 2018;23(10):1-15. doi:10.3390/molecules23102485
19. Sharma S, Raj K, Singh S. Neuroprotective effect of quercetin in combination with piperine against rotenone- and iron supplement- induced Parkinson's disease in experimental rats. *Neurotox Res* 2020;37(1):198-209. doi:10.1007/s12640-019-00120-z.
20. Yang S, Zhou H, Wang G, Zhong XH, Shen QL, Zhang XJ, Li RY, Chen LH, Zhang YH, Wan Z. Quercetin is protective against short-term dietary advanced glycation end products intake induced cognitive dysfunction in aged ICR mice. *J Food Biochem* 2020;44(4):e13164. doi:10.1111/jfbc.13164.
21. Khalilnezhad A, Taskiran D. The investigation of protective effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue exenatide against glucose and fructose-induced neurotoxicity. *Int J Neurosci* 2019;129(5):481-91. doi:10.1080/00207454.2018.1543671.
22. Erdoğan MA, Apaydin M, Armagan G, Taskiran D. Evaluation of toxicity of gadolinium-based contrast agents on neuronal cells. *Acta Radiol* 2021;62(2):206-14. doi:10.1177/0284185120920801.
23. Lin H, Lin TY, Lin JA, Cheng KC, Santoso SP, Chou CH, Hsieh CW. Effect of pholiota nameko polysaccharides inhibiting methylglyoxal-induced glycation damage in vitro. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(10):1589. doi:10.3390/antiox10101589.
24. Suematsu N, Hosoda M, Fujimori K. Protective effects of quercetin against hydrogen peroxide-induced apoptosis in human neuronal SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 2011;504(3):223-227. doi:10.1016/j.neulet.2011.09.028.
25. Oguz E, Terzioglu Bebitoglu B, Acet G, Hodzic A, Hatiboglu N, Ada S. Effect of lycopene on As2O3 induced oxidative stress in SH-SY5Y cells. *Mol Biol Rep* 2021;48(4):3205-12. doi:10.1007/s11033-021-06377-y.
26. Prestes A de S, dos Santos MM, Ecker A, Zanini D, Schetinger MRC, Rosemberg DB, Barbosa NV. Evaluation of methylglyoxal toxicity in human erythrocytes, leukocytes and platelets. *Toxicol Mech Methods* 2017;27(4):307-17. doi:10.1080/15376516.2017.1285971.
27. Suzuki K, Koh YH, Mizuno H, Hamaoka R, Taniguchi N. Overexpression of aldehyde reductase protects PC12 cells from the cytotoxicity of methylglyoxal or 3-deoxyglucosone. *J Biochem* 1998;123(2):353-7. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021944.
28. Chun HJ, Lee Y, Kim AH, Lee J. Methylglyoxal causes cell death in neural progenitor cells and impairs adult hippocampal neurogenesis. *Neurotox Res* 2016;29(3):419-31. doi:10.1007/s12640-015-9588-y.
29. Jeon JS, Kwon S, Ban K, Hong YK, Ahn C, Sung JS, Choi I. Regulation of the intracellular ROS level is critical for the antiproliferative effect of quercetin in the hepatocellular carcinoma cell line HepG2. *Nutr Cancer* 2019;71(5):861-9. doi:10.1080/01635581.2018.1559929.
30. Liu YW, Liu XL, Kong L, Zhang MY, Chen YJ, Zhu X, Hao YC. Neuroprotection of quercetin on central neurons against chronic high glucose through enhancement of Nrf2/ARE/glyoxalase-1 pathway mediated by phosphorylation regulation. *Biomed Pharmacother* 2019;109:2145-54. doi:10.1016/j.biopha.2018.11.066.
31. Ossola B, K ariinen TM, Raasmaja A, M nnist  PT. Time-dependent protective and harmful effects of quercetin on 6-OHDA-induced toxicity in neuronal SH-SY5Y cells. *Toxicology* 2008;250(1):1-8. doi:10.1016/j.tox.2008.04.001.
32. Bao D, Wang J, Pang X, Liu H. Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced cytotoxicity in rat pheochromocytoma (PC-12) cells. *Molecules* 2017;22(7):1122. doi:10.3390/molecules22071122.

COVID-19 pandemisi döneminde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. ,4. ve 5. Sınıf öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları değişiminin incelenmesi

Investigation of the nutritional habit changes of the 3rd, 4th and 5th grade Ege University Medical Faculty students' during the COVID-19 Pandemic

Ece Açıan¹  Büşra Obuz¹  Ayşe Sena Kurt¹ 

Şafak Şeren¹  Aliye Mandıracıoğlu² 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 5. Sınıf Öğrencisi, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: COVID-19 pandemisi tüm dünyada çeşitli kısıtlamaların olduğu bir süreç yaratmıştır. Türkiye’de de salgının kontrolü hedeflenerek evde kalmaya yönelik gündeme gelen kısıtlamalar insanların hayat tarzını (beslenme, fiziksel aktivite, stres) etkilemiştir. Bu çalışmada tıp öğrencilerinin pandemi öncesi ve sırasında beslenme düzenlerindeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel araştırma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiştir. Fakültede 18-30 yaşları arasındaki 3., 4. ve 5. sınıf 1175 öğrenciden hesaplanan örneklem sayısına göre 294 gönüllü öğrenci örnekleme oluşturmuştur. Online olarak doldurulan veri toplama formunda sosyodemografik özellikler, sağlık durumu, pandemi öncesi ve sırasındaki stres, uyku, iştah, kilo, fiziksel aktivitelerindeki değişim sorgulanmıştır. Beslenme alışkanlıklarının değerlendirilebilmesi için Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS) kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 294 öğrencinin %60,9’u kadın, %39,1’i erkektir. Öğrencilerin %53,1’inde Vücut Kitle İndeksi’nde (VKİ) artma, %32,7’inde azalma olduğu belirlenmiştir. Katılımcı öğrencilerin ortalama VKİ’i, pandemi öncesi 22,49±3,27 ve pandemi sırası 22,86±3,44 olarak hesaplanmıştır. Pandemi öncesi VKİ ile pandemi sırası VKİ arasında istatistiksel fark mevcuttur (t:-3,270, p<0,001). MEDAS ölçek puanları ortalamaları ise pandemi öncesi 6,52±2,27 ve pandemi sırası 7,18±2,42 olarak belirlenmiştir (t:-5,093, p<0,001). Öğrencilerin zeytinyağı, sebze, meyve, balık, fındık tüketimleri pandemi sırasında anlamlı bir değişim göstermiştir.

Sonuç: COVID-19 pandemisinin tıp öğrencilerinin yaşam tarzı, beslenme ve VKİ değişimleri üzerinde yarattığı olumsuz etkinin önüne geçilebilmesi için; hükümetler ve yükseköğretim kurumlarının öğrencilerin gıdalara erişimini iyileştirmek, gelecekteki salgınlara yönelik bütçe değişiklikleri yapmak gibi önlemler alması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, beslenme, akdeniz diyeti, karantina, öğrenci.

ABSTRACT

Aim: The COVID-19 pandemic led to various restrictions all over the world. In Türkiye, stay-at-home restrictions to control the epidemic affected people's lifestyles (nutrition, physical activity and stress). This study aimed at investigating the changes in medical students' nutritional habits before and during the pandemic.

Materials and Methods: This cross-sectional study carried out in Faculty of Medicine at Ege University.

Sorumlu yazar: Ece Açıan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 5. Sınıf Öğrencisi, İzmir,
Türkiye
E-posta: eceacan35@gmail.com
Başvuru tarihi: 08.11.2022 Kabul tarihi: 01.06.2023

Sample was calculated 294 volunteer students from 1175 students in the 3rd, 4th and 5th years between the ages of 18-30. In the online data collection form, participants answered the questions about stress, appetite, weight, and physical activity. The Mediterranean Diet Adherence Scale (MEDAS) was used to evaluate nutritional habits.

Results: Of the students, 60.9% were female and 39.1% were male. It was determined that 53.1% of the students had an increase in Body Mass Index (BMI), while 32.7% had a decrease. The average BMI of the students was calculated as 22.49 ± 3.27 before the pandemic and 22.86 ± 3.44 during the pandemic. There is a statistical difference in BMI before and during the pandemic ($t: -3,270$, $p < 0.001$). The average MEDAS scale scores were determined as 6.52 ± 2.27 before the pandemic and 7.18 ± 2.42 during the pandemic ($t: -5.093$, $p < 0.001$). Students' consumption of olive oil, vegetables, fruits, fish and nuts showed a significant change during the pandemic.

Conclusion: Government and universities should take measures such as improving student access to food and making budget changes for future epidemics in order to prevent the negative impacts on the medical students.

Keywords: COVID-19, nutrition, mediterranean diet, quarantine, student.

GİRİŞ

Türkiye'de ilk resmi COVID-19 vakası 10 Mart 2020'de bildirilmiştir. Pandemiyle beraber dünyada salgının kontrolü için çeşitli önlemler alınmış ve birçok ülkede karantina ilan edilmiştir. Türkiye'de de salgının kontrol edilmesi için evde kalmaya yönelik önlemler gündeme gelmiştir. Öncelikle 65 yaş üstü ve 20 yaş altı için evde kalma uygulaması getirilmiş, sonrasında toplu karantinalar başlamıştır. 16 Mart 2020'de ülke genelinde okullar kapatılıp uzaktan eğitime geçiş yapılmıştır (1). Böylece özellikle üniversite öğrencilerinin yaşadığı şehirler, kaldıkları yerler de değişmiştir. Karantina uygulamalarının başlaması, okulların kapanması, işyerlerinin kapanması veya evde çalışmaya yönelmesi, toplu bulunan alanların kapatılması, marketlere ulaşım zorluğu sosyal hayatı ve günlük alışkanlıkları da etkilemiştir. Karantina sırasında insanlar evde daha fazla zaman geçirmiştir ve oturmaya ayırdıkları süreyi artırarak yaşam tarzlarını değiştirmişlerdir. Bu durum kısmen çeşitli fiziksel aktivite türlerinin gerçekleştirilebileceği ortamlara getirilen kısıtlamalar, yasaklar ve kapanmalardan kaynaklanmıştır. Pandemi sırasında yüzme havuzları, spor salonları kapatılmıştır. Sosyal hayatın uğradığı değişim; beslenme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite düzeylerini, tüketici davranışlarını, eğitim-öğretim yöntemlerini ve gündelik yaşamı hızla değiştirmiştir.

COVID-19 pandemisi ve karantina, hayatın her alanında ve her yaştan insanın yaşam alışkanlıklarında değişikliklere yol açsa da bu değişikliklerden özellikle gençler etkilenmiştir.

Pandemiden önce de üniversite öğrencilerinin yetersiz beslenme ve fiziksel aktivite açısından oldukça savunmasız bir grup olduğu vurgulanmaktadır. Pandemi, diyet kalitesi ve alışkanlıklarındaki değişikliklerle birlikte istenmeyen kilo değişikliklerine de yol açmıştır. Araştırmalar, pandemi sırasında öğrencilerin en az %20-%30'unun kilo aldığını göstermiştir (2).

Tıp öğrencilerinin diğer alanlardaki öğrencilere ve aynı yaştaki genel nüfusa kıyasla daha fazla stres etkenine maruz kaldıkları göz önüne alınmalıdır. Bir meta-analizin sonucuna göre tıp öğrencilerinde yeme bozukluğu sıklığı %17,35 (%95 GA %14,15–21,10) olarak bildirilmiştir. Ayrıca batılı olmayan kültürlerdeki tıp öğrencilerinde, batılı kültürlerdeki öğrencilere kıyasla yeme bozukluğunun daha yüksek prevalansta olduğu belirlenmiştir (3).

COVID-19 pandemisi sırasında enfeksiyondan korunmak ve bağışıklığı desteklemek için bazı koşullar vardır. Yeterli ve dengeli beslenmek, egzersiz yapmak, VKİ'ni sağlıklı sınırlar aralığında tutmak, yeterli ve kaliteli uyumak, sigara ve alkolden kaçınmak ve stresten uzak durmak bu koşullar arasındadır (4). Son araştırmalar insanların karantina sürecinde stres, korku ve hayal kırıklığı deneyimlediğini göstermiştir (5). Stres, insanların rahatlamak için aşırı yemek yemesine, özellikle şeker ve karbonhidrat açısından zengin yemeklere yönelmesine yol açmaktadır (6).

COVID-19 pandemisi sürecinde Türkiye'de 18 yaş üzeri bireylerde gerçekleştirilen beslenme alışkanlığına dair değişimin araştırıldığı bir araştırmaya göre: Katılımcıların %69,7'sinin sevdiği gıdaları daha fazla tükettiği, %70,4'ünün

yemeklerden sonra atıştırma sıklığının arttığı, %74,8'inin çay ve kahve, %65,1'inin şekerli gıda, %68,9'unun unlu mamul ve %67,9'unun meyve tüketiminin arttığı belirlenmiştir. Katılımcıların %54,1'inin, kadınların %56,3'ünün, erkeklerin ise %48,1'inin inaktif olduğu belirlenmiştir (7).

Pandemi önlemleriyle beraber değişen beslenme alışkanlıkları ve sosyal hayat; COVID-19 ile mücadele eden sağlık çalışanlarının ve tıp fakültesi öğrencilerinin hayatını etkilemiştir. Ayrıca ülkemizde tıp öğrencilerinin beslenme ve fiziksel aktivitesinin COVID-19 salgını nedeniyle nasıl değiştiğine dair araştırma eksikliği vardır. Bu çalışma beslenmenin ve fiziksel aktivitenin toplum sağlığındaki önemini bilen ve bu konuda eğitim gören tıp fakültesi öğrencilerinin, pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki beslenme düzenlerindeki değişikliklerin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel araştırma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini 18-30 yaşları arasındaki aynı fakültede öğrenim gören 3., 4., 5. Sınıfa devam eden gönüllü öğrenciler oluşturmaktadır. Bu sınıflarda toplam 1175 öğrenci okumaktadır (380 kişi 3. sınıf, 403 kişi 4. sınıf ve 392 kişi 5. sınıf). Bu çalışmada gereken en küçük örnek büyüklüğü EPI.Info 6.0 istatistik programında, bilinmeyen sıklık %50, %5 hata payı ve %95 güven aralığında en az 290 kişi olarak hesaplanmıştır. Öğrenciler olasılıksız örnekleme yöntemi ile çalışmaya davet edilmiştir. Eylül 2021- Haziran 2022 arasında veri toplama formunu uygun şekilde tamamlayan 294 öğrenci çalışma kapsamına alınmıştır.

Anket formu, araştırma ekibi tarafından hazırlanmış ve Google Doc uygulaması üzerinden gönüllü katılımcılara sunulmuştur. Anket 5 bölümden oluşmaktadır: 1- Kişisel veriler (yaş, cinsiyet, boy, pandemi öncesi ve sırasındaki kilo, kronik hastalık, düzenli kullanılan ilaç, yaşanan yer ve birlikte yaşanan kişiler, sosyoekonomik özellikler, çalışma durumu, COVID-19 geçmişi sorgulanmıştır.), 2- Pandemi öncesindeki beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi, 3- Pandemi sırasındaki beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi, 4- Yaşam tarzına yönelik sorular (sigara, alkol, takviye gıda kullanım alışkanlıkları, uyku, fiziksel aktivite sorgulanmıştır.), 5- Özdeğerlendirme

(Katılımcının stres, iştah, kilo, fiziksel aktivite değişimi algıları yer almıştır.).

Beslenme alışkanlıklarının değerlendirilebilmesi için Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS) kullanılmıştır. Türkçeye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği çalışması, Pehlivanoglu, Balcioğlu ve Ünlüoğlu tarafından 2019 yılında gerçekleştirilmiştir (8). Kullanılan MEDAS ölçeğinde, katılımcılar her biri 1 puan olan 14 soruluk bir anket ile değerlendirilir. Çalışmanın amacı pandemi dönemindeki değişimi sorgulamak olduğundan, MEDAS kriterleri COVID-19 pandemisi öncesi ve sırası olarak sorgulanmıştır. Araştırmanın bağımlı değişkenleri VKİ değişimi ve beslenme alışkanlığının değişimidir. VKİ hesabı için öğrencilerin boyu ve pandemi öncesi ve sırasındaki kiloları öz-bildirim olarak alınmıştır.

İstatistik değerlendirmede verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), v23.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY) paket programı kullanılmıştır. VKİ ve Akdeniz diyetine uyumdaki değişiklikler üzerine kategorilerin oluşturulabilmesi için, Python programlama dili sürüm 3.8.9, Pandas paketi sürüm 1.4 kullanılmıştır. Sınıflama; değişim yok, artma var, azalma var şeklinde üç kategori şeklinde yapılmıştır. Öğrencilerin pandemi öncesi ve pandemi sırası VKİ değişim (değişme yok/artış/azalış) ve MEDAS puanlarındaki değişim (değişme yok/artış/azalış) bağımlı değişken olarak alınmıştır. Öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, yaşam şekilleri ve özdeğerlendirmeleri bağımsız değişkenleri ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. VKİ değişim miktarı, öğrencilerin pandemi öncesi VKİ'den pandemi sırasındaki VKİ değeri çıkarılarak elde edilmiştir. VKİ değişim miktarına etki eden özellikler lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Veri toplama süreci Helsinki bildirgesi ilkelerine uygun olarak sürdürülmüştür. Ege Üniversitesi Kişisel Verilerin Korunması ve İşlenmesi Hakkında Aydınlatma Metni ve 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ankete başlamadan önce katılımcılar tarafından okunmuş ve Aydınlatma Metni'nde belirtilen amaç ve ilkeler kapsamında kişisel verilerin işlenmesi ve aktarılması katılımcılar tarafından onaylanmıştır. Ayrıca Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmış (Onay Kararı 21-8T/18,

03.09.2021) ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı araştırmaya izin vermiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 294 öğrencinin %60,9'u kadın, %39,1'i erkektir. Öğrencilerin %27,9'u 3.sınıf, %25,2'si 4.sınıf, %46,9'u ise 5.sınıftır. Öğrencilerin %1,7'sinin kronik hastalığı olup %4,1'i ilaç kullanmaktadır. Çalışmaya katılanların %29,9'u aile evinde, %44,2'si öğrenci evinde, %25,9'u yurttan yaşamaktadır. Öğrencilerin %34,7'si aileleriyle, %40,1'i arkadaşlarıyla, %5,1'i partneriyle beraber yaşarken %20,1'i yalnız yaşamaktadır. Öğrencilerin %34,7'si COVID-19 geçirmiştir. Öğrencilerin %33,7'si sigara kullanmakta, %66'sı ise alkol tüketmektedir. Öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri ve bu özelliklerinin dağılımı Tablo-1'de görülmektedir.

Pandemi öncesi VKİ değerleri ile MEDAS puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamışken, pandemi sırasındaki VKİ değerleri ile MEDAS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf bir korelasyon saptanmıştır (Pearson Correlation: 0.0235, $p < 0.001$).

Katılımcı öğrencilerin ortalama VKİ, pandemi öncesi $22,49 \pm 3,27$ ve pandemi sırası $22,86 \pm 3,44$ olarak hesaplanmıştır. İki bağımlı değişkende t-testi analizine göre pandemi öncesi VKİ ile pandemi sırası arasında istatistiksel fark mevcuttur (t: -3,270, p: 0,001). Pandemi öncesi ve sırası VKİ değişimi ile öğrencilerin özellikleri değerlendirildiğinde Tablo-2'de görüldüğü gibi sınıflara, sosyoekonomik durum algısına, sigara kullanımına, alkol tüketimine, pandemi esnasında takviye gıda kullanımına, uyku düzenine, iştah değişimine, stres varlığına, spor yapma durumuna göre ilişki belirlenmiştir: 4. sınıflarda diğer sınıflara göre daha fazla azalma ortaya çıkmıştır. Sosyoekonomik durumunu kötü olarak nitelendirenlerin VKİ'leri daha fazla artış göstermiştir. Sigara kullananların VKİ'de daha fazla artış olmuştur. Sigara tüketimini azaltanların VKİ artışı daha fazla olmuştur. Alkol tüketenlerin VKİ artışı daha fazla olmuştur. COVID-19 pandemisi sırasında takviye gıda alanlar daha fazla VKİ artış göstermiştir. Yedi saatten az uyuyan grupta VKİ daha fazla artış göstermiştir. Spor yapmayanlarda VKİ artışı daha fazla olmuştur. COVID-19 pandemisi döneminde stres düzeyinde artış olan grubun VKİ'de daha fazla artış olmuştur. COVID-19 pandemisi döneminde iştah düzeyinde artış olması VKİ artışını etkilemiştir. COVID-19 pandemisi döneminde kilosunda artış olanların bu artıştan memnun

olmadıkları saptanmıştır. COVID-19 pandemisi döneminde daha sağlıksız beslendiğini düşünenlerin VKİ artışı daha fazla olmuştur. COVID-19 pandemisi döneminde fiziksel aktivite düzeyindeki değişimden memnun olmayanlarda VKİ artışı daha fazla olmuştur.

Öğrencilerin MEDAS ölçek puanları ortalamaları, pandemi öncesi $6,52 \pm 2,27$ ve pandemi sırası $7,18 \pm 2,42$ olarak belirlenmiştir. İki bağımlı değişkende t-testi analizine göre değerlendirildiğinde, pandemi öncesi MEDAS puanı ile pandemi sırası arasında istatistiksel fark mevcuttur (t: -5,093, $p: 0,000$).

Tablo-3'te öğrencilerin beslenme alışkanlığındaki değişimi etkileyen faktörler görülmektedir. Pandemi sürecinde cinsiyetten bağımsız olarak Akdeniz diyetine uyumda artış vardır. Yalnız yaşayanların diyet uyumunda artış görülmektedir. Alkol kullanan öğrencilerin Akdeniz diyetine uyum puanı artmıştır. Pandemi'deki fiziksel aktivite düzeyinin değişiminden memnun olan öğrencilerin Akdeniz diyetine uyumları artmıştır. Tablo-3'e göre pandemi'de daha sağlıklı beslendiğini ifade edenlerin Akdeniz diyetine uyumu artmıştır.

Öğrencilerin pandemi öncesi ve sırası bazı besinleri haftada 3'ten fazla tüketme sıklığı Tablo-4'te verilmiştir. Öğrencilerin zeytinyağı, sebze, meyve, balık/deniz ürünü, şekerli içecek, tatlı/hamur işi ve fındık/fıstık tüketimi pandemi sırasında öncesine göre artmıştır. Şekerli içecek tüketimi %50,0'dan %58,8'e yükselirken tatlı veya hamur işi tüketimi %47,3'ten %53,7'ye yükselmiştir. Pandemi sırası ve öncesi arasındaki en fazla artış ise %11,2 ile sebze tüketiminde olmuştur. Kırmızı et tüketimi pandemi öncesinde %68,4 iken pandemi sırasında %67,7'ye düşmüştür. Bakliyat tüketimleri ise pandemi öncesinde %64,3 iken pandemi sırasında %61,6'ya gerilemiştir. Pandemi öncesi ve sırasındaki besin tüketimleri karşılaştırılmıştır. Gerçekleştirilen McNemar testi sonucuna göre öğrencilerin zeytinyağı, sebze, meyve, balık, fındık tüketimleri pandemi sırasında anlamlı bir değişim göstermiştir.

Tablo-5'e göre pandemi öncesi ve sırası VKİ değişim miktarı bağımlı değişken olarak alındığında, öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, yaşam şekilleri ve öz değerlendirmeleri bağımsız değişkenleri arasındaki ilişki lineer regresyon analizinde şu şekilde sonuç vermiştir: Sigara kullanan katılımcılardaki değişim ve pandemi'de iştah değişimi olması ile VKİ değişimi arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Tablo-1. Öğrencilerin tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.

Değişkenler		n	%
Sınıf	3	82	27,9
	4	74	25,2
	5	138	46,9
Cinsiyet	Kadın	179	60,9
	Erkek	115	39,1
Kronik Hastalık	Var	5	1,7
	Yok	289	98,3
İlaç	Var	12	4,1
	Yok	282	95,9
Ekonomik Durum Algısı	Kötü	22	7,5
	Orta	196	66,7
	İyi	76	25,9
Birlikte Yaşanılan Kişiler	Aile	102	34,7
	Arkadaş	118	40,1
	Partner	15	5,1
Pandemi Esnasında Yaşanılan Yer	Yalnız	59	20,1
	Aile evi	88	29,9
	Öğrenci evi	130	44,2
Çalışma Durumu	Yurt	76	25,9
	Çalışıyor	18	6,1
	Çalışmıyor	276	93,9
COVID-19 Geçmiş	Geçirmiş	102	34,7
	Geçirmemiş	192	65,3
	Total	294	100,0
Sigara Kullanımı	Var	99	33,7
	Yok	195	66,3
	Artmış	40	13,6
Sigara Kullananlardaki Değişim	Azalmış	15	5,1
	Değişmemiş	77	26,2
	Bırakmış	20	6,8
	Başlamış	10	3,4
Alkol Kullanımı	Yanıtız	132	44,9
	Var	194	66,0
	Yok	100	34,0
	Artmış	67	22,8
Alkol Kullananlardaki Değişim	Azalmış	56	19,0
	Değişmemiş	86	29,3
	Bırakmış	16	5,4
	Başlamış	8	2,7
COVID-19 Öncesi Takviye Gıda Kullanımı	Yanıtız	61	20,7
	Yok	174	59,2
	Var	120	40,8
COVID-19 Sırası Takviye Gıda Kullanımı	Yok	121	41,2
	Var	173	58,8
	<7	165	56,1
COVID-19 Öncesi Uyku (saat/gün)	7-9	119	40,5
	>9	10	3,4
	<7	66	22,5
COVID-19 Sırası Uyku (saat/gün)	7-9	141	48,1
	>9	86	29,3
	<7	152	51,7
COVID-19 Öncesi Spor (/hafta)	Yapmıyormuş	117	39,8
	1-2 Gün	87	29,6
	3-4 Gün	44	15,0
	>5 Gün	11	3,7
COVID-19 Sırası Spor (/hafta)	Yapmıyormuş	117	39,8
	1-2 Gün	80	27,2
	3-4 Gün	68	23,1
	>5 Gün	29	9,9
Stres Düzeyindeki Değişim	Artmış	189	64,3
	Azalmış	38	12,9
	Değişmemiş	67	22,8
İştah Düzeyindeki Değişim	Artmış	147	50,0
	Azalmış	49	16,7
	Değişmemiş	98	33,3
Kilodaki Değişim	Memnun	130	44,2
	Memnun Değil	113	38,4
	Değişmemiş	51	17,3
Beslenmedeki Değişim Özdeğerlendirme	Daha Sağlıklı	115	39,1
	Daha Sağlıksız	112	38,1
	Değişmedi	67	22,8
Fiziksel Aktivite Düzeyindeki Değişim	Memnun	120	40,8
	Memnun Değil	111	37,8
	Değişmemiş	63	21,4

Tablo-2. Öğrencilerin pandemi sürecinde gözlemlenen VKI değişimlerini etkileyen özellikler.

			VKI Değişimi			Ki-kare, p
			Değişim yok	Artmış	Azalmış	
Sınıf	3	n (%)	9 (%11,0)	49 (%59,8)	24 (%29,3)	10,150 p=0,038
	4	n (%)	8 (%10,8)	32 (%43,2)	34 (%45,9)	
	5	n (%)	25 (%18,1)	75 (%54,3)	38 (%27,5)	
Cinsiyet	Kadın	n (%)	27 (%15,1)	91 (%50,8)	61 (%34,1)	0,915 p=0,633
	Erkek	n (%)	15 (%13,0)	65 (%56,5)	35 (%30,4)	
Kronik Hastalık	Var	n (%)	0 (%0,0)	4 (%80,0)	1 (%20,0)	1,672 p=0,434
	Yok	n (%)	42 (%14,5%)	152 (%52,6)	95 (%32,9)	
İlaç	Var	n (%)	2 (%16,7)	8 (%66,7)	2 (%16,7)	1,465 p=0,481
	Yok	n (%)	40 (%14,2)	148 (%52,5)	94 (%33,3)	
Ekonomik Durum Algısı	Kötü	n (%)	0 (%0,0)	20 (%90,9)	2 (%9,1)	19,714 p=0,001
	Orta	n (%)	24 (%12,2)	102 (%52,0)	70 (%35,7)	
	İyi	n (%)	18 (%23,7)	34 (%44,7)	24 (%31,6)	
Birlikte Yaşanılan Kişiler	Aile	n (%)	17 (%16,7)	51 (%50,0)	34 (%33,3)	2,224 p=0,898
	Arkadaş	n (%)	13 (%11,0)	66 (%55,9)	39 (%33,1)	
	Partner	n (%)	3 (%20,0)	8 (%53,3)	4 (%26,7)	
	Yalnız	n (%)	9 (%15,3)	31 (%52,5)	19 (%32,2)	
Pandemi Esnasında Yaşanılan Yer	Aile evi	n (%)	18 (%20,5)	40 (%45,5)	30 (%34,1)	5,208 p=0,267
	Öğrenci evi	n (%)	16 (%12,3)	71 (%54,6)	43 (%33,1)	
	Yurt	n (%)	8 (%10,5)	45 (%59,2)	23 (%30,3)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	n (%)	0 (%0,0)	14 (%77,8)	4 (%22,2)	5,586 p=0,067
	Çalışmıyor	n (%)	42 (%15,2)	142 (%51,4)	92 (%33,3)	
COVID-19 Geçmişi	Geçirmiş	n (%)	12 (%11,8)	60 (%58,8)	30 (%29,4)	2,175 p=0,337
	Geçirmemiş	n (%)	30 (%15,6)	96 (%50,0)	66 (%34,4)	
Sigara Kullanımı	Var	n (%)	12 (%12,1)	63 (%63,6)	24 (%24,2)	6,869 p=0,032
	Yok	n (%)	30 (%15,4)	93 (%47,7)	72 (%36,9)	
Sigara Kullanılanlardaki Değişim	Artmış	n (%)	4 (%10,0)	22 (%55,0)	14 (%35,0)	15,799 p=0,045
	Azalmış	n (%)	0 (%0,0)	10 (%66,7)	5 (%33,3)	
	Değişmemiş	n (%)	21 (%27,3)	39 (%50,6)	17 (%22,1)	
	Bırakmış	n (%)	4 (%20,0)	12 (%60,0)	4 (%20,0)	
Alkol Kullanımı	Var	n (%)	26 (%13,4)	113 (%58,2)	55 (%28,4)	6,436 p=0,040
	Yok	n (%)	16 (%16,0)	43 (%43,0)	41 (%41,0)	
Alkol Kullanılanlardaki Değişim	Artmış	n (%)	6 (%9,0)	46 (%68,7)	15 (%22,4)	12,854 p=0,117
	Azalmış	n (%)	6 (%10,7)	29 (%51,8)	21 (%37,5)	
	Değişmemiş	n (%)	19 (%22,1)	40 (%46,5)	27 (%31,4)	
	Bırakmış	n (%)	1 (%6,3)	10 (%62,5)	5 (%31,3)	
COVID-19 Öncesi Takviye Gıda Kullanımı	Yok	n (%)	24 (%13,8)	86 (%49,4)	64 (%36,8)	3,360 p=0,186
	Var	n (%)	18 (%15,0)	70 (%58,3)	32 (%26,7)	
COVID-19 Sırası Takviye Gıda Kullanımı	Yok	n (%)	22 (%18,2)	52 (%43,0)	47 (%38,8)	8,540 p=0,014
	Var	n (%)	20 (%11,6)	104 (%60,1)	49 (%28,3)	
COVID-19 Öncesi Uyku (saat/gün)	<7	n (%)	24 (%14,5)	93 (%56,4)	48 (%29,1)	6,697 p=0,153
	7-9	n (%)	18 (%15,1)	55 (%46,2)	46 (%38,7)	
	>9	n (%)	0 (%0,0)	8 (%80,0)	2 (%20,0)	

COVID-19 Sırası Uykü (saat/gün)	<7	n (%)	12 (%18,2)	38 (%57,6)	16(%24,2)	11,379 p=0,023
	7-9	n (%)	25 (%17,7)	64 (%45,4)	52 (%36,9)	
	>9	n (%)	5 (%5,8)	53 (%61,6)	28 (%32,6)	
COVID-19 Öncesi Spor (/hafta)	Yapmıyormuş	n (%)	21 (%13,8)	70 (%46,1)	61 (%40,1)	11,162 p=0,083
	1-2 Gün	n (%)	13 (%14,9)	49 (%56,3)	25 (%28,7)	
	3-4 Gün	n (%)	6 (%13,6)	31 (%70,5)	7 (%15,9)	
	>5 Gün	n (%)	2 (%18,2)	6 (%54,5)	3 (%27,3)	
COVID-19 Sırası Spor (/hafta)	Yapmıyormuş	n (%)	18 (%15,4)	73 (%62,4)	26 (%22,2)	24,307 p=0,001
	1-2 Gün	n (%)	16 (%20,0)	43 (%53,8)	21 (%26,3)	
	3-4 Gün	n (%)	4 (%5,9)	29 (%42,6)	35 (%51,5)	
	>5 Gün	n (%)	4 (%13,8)	11 (%37,9)	14 (%48,3)	
Stres Düzeyindeki Değişim	Artmış	n (%)	20 (%10,6)	111 (%58,7)	58 (%30,7)	17,21 p=0,002
	Azalmış	n (%)	5 (%13,2)	13 (%34,2)	20 (%52,6)	
	Değişmemiş	n (%)	17 (%25,4)	32 (%47,8)	18 (%26,9)	
İştah Düzeyindeki Değişim	Artmış	n (%)	11 (%7,5)	109 (%74,1)	27 (%18,4)	76,183 p=0,001
	Azalmış	n (%)	3 (%6,1)	12 (%24,5)	34 (%69,4)	
	Değişmemiş	n (%)	28 (%28,6)	35 (%35,7)	35 (%35,7)	
Kilodaki Değişim	Memnun	n (%)	10 (%7,7)	45 (%34,6)	75 (%57,7)	139,571 p=0,001
	Memnun Değil	n (%)	6 (%5,3)	96 (%85,0)	11 (%9,7)	
	Değişmemiş	n (%)	26 (%51,0)	15 (%29,4)	10 (%19,6)	
Beslenmedeki Değişim Özdeğerlendirme	Daha Sağlıklı	n (%)	14 (%12,2)	37 (%32,2)	64 (%55,7)	90,745 p=0,001
	Daha Sağlıksız	n (%)	6 (%5,4)	94 (%83,9)	12 (%10,7)	
	Değişmedi	n (%)	22 (%32,8)	25 (%37,3)	20 (%29,9)	
Fiziksel Aktivite Düzeyindeki Değişim	Memnun	n (%)	11 (%9,2)	54 (%45,0)	55 (%45,8)	32,362 p=0,001
	Memnun Değil	n (%)	14 (%12,6)	77 (%69,4)	20 (%18,0)	
	Değişmemiş	n (%)	17 (%27,0)	25 (%39,7)	21 (%33,3)	

Tablo-3. Öğrencilerin beslenme alışkanlığındaki değişimi etkileyen faktörler

			MEDAS puanında değişim			Ki-kare, p
			Değişim yok	Artış var	Azalış var	
Sınıf	3	n (%)	27 (%32,9)	31 (%37,8)	24 (%29,3)	0,797 p=0,93
	4	n (%)	22 (%29,7)	32 (%43,2)	20 (%27,0)	
	5	n (%)	40 (%29,0)	60 (%43,5)	38 (%27,5)	
Cinsiyet	Kadın	n (%)	56 (%31,3)	76 (%42,5)	47 (%26,3)	0,635 p=0,728
	Erkek	n (%)	33 (%28,7)	47 (%40,9)	35 (%30,4)	
Kronik Hastalık	Var	n (%)	2 (%40,0)	2 (%40,0)	1 (%20,0)	0,277 p=0,871
	Yok	n (%)	87 (%30,1)	121 (%41,9)	81 (%28,0)	
İlaç	Var	n (%)	3 (%25,0)	4 (%33,3)	5 (%41,7)	1,182 p=0,554
	Yok	n (%)	86 (%30,5)	119 (%42,2)	77 (%27,3)	
Ekonomik Durum Algısı	Kötü	n (%)	6 (%27,3)	10 (%45,5)	6 (%27,3)	0,673 p=0,955
	Orta	n (%)	58 (%29,6)	84 (%42,9)	54 (%27,6)	
	İyi	n (%)	25 (%32,9)	29 (%38,2)	22 (%28,9)	
Birlikte Yaşanılan Kişiler	Aile	n (%)	37 (%36,3)	36 (%35,3)	29 (%28,4)	9,437 p=0,132
	Arkadaş	n (%)	34 (%28,8)	53 (%44,9)	31 (%26,3)	
	Partner	n (%)	1 (%6,7)	6 (%40,0)	8 (%53,3)	
Pandemi Esnasında	Yalnız	n (%)	17 (%28,8)	28 (%47,5)	14 (%23,7)	5,605
	Aile evi	n (%)	31 (%35,2)	30 (%34,1)	27 (%30,7)	

Yaşanılan Yer	Öğrenci evi	n (%)	41 (%31,5)	54 (%41,5)	35 (%26,9)	p=0,233
	Yurt	n (%)	17 (%22,4)	39 (%51,3)	20 (%26,3)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	n (%)	4 (%22,2)	8 (%44,4)	6 (%33,3)	0,645 p=0,724
	Çalışmıyor	n (%)	85 (%30,8)	115 (%41,7)	76 (%27,5)	
COVID-19 Geçmişi	Geçirmiş	n (%)	27 (%26,5)	46 (%45,1)	29 (%28,4)	1,159 p=0,560
	Geçirmemiş	n (%)	62 (%32,3)	77 (%40,1)	53 (%27,6)	
Sigara Kullanımı	Var	n (%)	30 (%30,3)	40 (40,4)	29 (%29,3)	0,178 p=0,915
	Yok	n (%)	59 (%30,3)	83 (%42,6)	53 (%27,2)	
Sigara Kullanılanlardaki Değişim	Artmış	n (%)	15 (%37,5)	17 (%42,5)	8 (%20,0)	5,252 p=0,730
	Azalmış	n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	3 (%20,0)	
	Değişmemiş	n (%)	18 (%23,4)	38 (%49,4)	21 (%27,3)	
	Bırakmış	n (%)	6 (%30,0)	7 (%35,0)	7 (%35,0)	
	Başlamış	n (%)	2 (%20,0)	4 (%40,0)	4 (%40,0)	
Alkol Kullanımı	Var	n (%)	55 (%28,4)	86 (%44,3)	53 (%27,3)	1,610 p=0,447
	Yok	n (%)	34 (%34,0)	37 (%37,0)	29 (%29,0)	
Alkol Kullananlardaki Değişim	Artmış	n (%)	18 (%26,9)	30 (%44,8)	19 (%28,4)	8,685 p=0,370
	Azalmış	n (%)	18 (%32,1)	24 (%42,9)	14 (%25,0)	
	Değişmemiş	n (%)	22 (%25,6)	42 (%48,8)	22 (%25,6)	
	Bırakmış	n (%)	4 (%25,0)	7 (%43,8)	5 (%31,3)	
	Başlamış	n (%)	3 (%37,5)	0 (%0,0)	5 (%62,5)	
COVID-19 Öncesi Takviye Gıda Kullanımı	Yok	n (%)	53 (%30,5)	68 (%39,1)	53 (%30,5)	1,788 p=0,409
	Var	n (%)	36 (%30,0)	55 (%45,8)	29 (%24,2)	
COVID-19 Sırası Takviye Gıda Kullanımı	Yok	n (%)	41 (%33,9)	45 (%37,2)	35 (%28,9)	2,026 p=0,363
	Var	n (%)	48 (%27,7)	78 (%45,1)	47 (%27,2)	
COVID-19 Öncesi Uyku (saat/gün)	<7	n (%)	44 (%26,7)	74 (%44,8)	47 (%28,5)	3,925 p=0,416
	7-9	n (%)	43 (%36,1)	45 (%37,8)	31 (%26,1)	
	>9	n (%)	2 (%20,0)	4 (%40,0)	4 (%40,0)	
COVID-19 Sırası Uyku (saat/gün)	<7	n (%)	16 (%24,2)	24 (%36,4)	26 (%39,4)	6,219 p=0,183
	7-9	n (%)	47 (%33,3)	60 (%42,6)	34 (%24,1)	
	>9	n (%)	26 (%30,2)	39 (%45,3)	21 (%24,4)	
COVID-19 Öncesi Spor (/hafta)	Yapmıyormuş	n (%)	46 (%30,3)	69 (%45,4)	37 (%24,3)	7,385 p=0,287
	1-2 Gün	n (%)	31 (%35,6)	32 (%36,8)	24 (%27,6)	
	3-4 Gün	n (%)	11 (%25,0)	16 (%36,4)	17 (%38,6)	
	>5 Gün	n (%)	1 (%9,1)	6 (%54,5)	4 (%36,4)	
COVID-19 Sırası Spor (/hafta)	Yapmıyormuş	n (%)	40 (%34,2)	42 (%35,9)	35 (%29,9)	4,145 p=0,657
	1-2 Gün	n (%)	22 (%27,5)	38 (%47,5)	20 (%25,0)	
	3-4 Gün	n (%)	21 (%30,9)	29 (%42,6)	18 (%26,5)	
	>5 Gün	n (%)	6 (%20,7)	14 (%48,3)	9 (%31,0)	
Stres Düzeyindeki Değişim	Artmış	n (%)	55 (%29,1)	78 (%41,3)	56 (%29,6)	4,441 p=0,350
	Azalmış	n (%)	16 (%42,1)	16 (%42,1)	6 (%15,8)	
	Değişmemiş	n (%)	18 (%26,9)	29 (%43,3)	20 (%29,9)	
İştah Düzeyindeki Değişim	Artmış	n (%)	40 (%27,2)	59 (%40,1)	48 (%32,7)	3,767 p=0,439
	Azalmış	n (%)	15 (%30,6)	22 (%44,9)	12 (%24,5)	
	Değişmemiş	n (%)	34 (%34,7)	42 (%42,9)	22 (%22,4)	
Kilodaki Değişim	Memnun	n (%)	40 (%30,8)	58 (%44,6)	32 (%24,6)	7,632 p=0,106
	Memnun Değil	n (%)	27 (%23,9)	48 (%42,5)	38 (%33,6)	
	Değişmemiş	n (%)	22 (%43,1)	17 (%33,3)	12 (%23,5)	
Beslenmedeki Değişim	Daha Sağlıklı	n (%)	29 (%25,2)	60 (%52,2)	26 (%22,6)	13,206 p=0,010
	Daha Sağlıksız	n (%)	31 (%27,7)	44 (%39,3)	37 (%33,0)	
	Değişmedi	n (%)	29 (%43,3)	19 (%28,4)	19 (%28,4)	
Fiziksel Aktivite Düzeyindeki Değişim	Memnun	n (%)	32 (%26,7)	54 (%45,0)	34 (%28,3)	5,501 p=0,240
	Memnun Değil	n (%)	31 (%27,9)	45 (%40,5)	35 (%31,5)	
	Değişmemiş	n (%)	26 (%41,3)	24 (%38,1)	13 (%20,6)	
Total		n (%)	89 (%30,3)	123 (%41,8)	82 (%27,9)	

Tablo-4. Tıp öğrencilerinin pandemi öncesinde ve pandemi sırasında haftada 3 kezden fazla bazı besinleri tüketme sıklığı (%).

	Pandemi öncesi	Pandemi sırası	p
Zeytinyağı*	%59,2	%61,9	p=0,035
Sebze*	%42,9	%54,1	p=0,000
Meyve*	%31,0	%42,5	p=0,000
Kırmızı Et	%68,4	%67,7	p=0,904
Şekerli İçecek	%50,0	%58,8	p=0,070
Bakliyat	%64,3	%61,6	p=0,410
Balık/Deniz Ürünü*	%17,0	%24,8	p=0,001
Tatlı veya Hamur İşi	%47,3	%53,7	p=0,062
Fındık-Fıstık*	%36,7	%45,9	p=0,002

*McNemar analizi p değeri anlamlı

Tablo-5. VKİ değişimini etkileyen faktörlerin lineer regresyon analizi sonucu.

Model	R ²	Beta	p	%95,0GA	
				Alt sınır	Üst sınır
Sigara Kullananlardaki Değişim	-,303	-,173	,044	-,597	-,009
İştah Düzeyindeki Değişim	,480	,209	,015	,095	,865

TARTIŞMA

Bu çalışmada tıp öğrencilerinin yaşam biçimlerine COVID-19 pandemisinin etkisi değerlendirilmiştir. Öğrencilerin %53,1'inde VKİ'de artma, %32,7'sinde ise azalma olduğu belirlenmiştir. Literatürde tıp öğrencilerinde yapılan çalışmalarda, kilo artışı olarak bilgi verilmiş olup Varşova'da %37,0'ı, Pakistan'da %49,8'i, Hırvatistan'da %20,0'ında kilo artışı bildirilmiştir (9, 10, 11). Araştırmalar, pandemi sırasında üniversite öğrencilerinin en az %20 ila %30'unun kilo aldığını göstermiştir (2). COVID-19 pandemisinin tıp öğrencilerinin yaşam tarzı ve mental durumu üzerindeki olumsuz etkisine dair gerçekleştirilmiş olan nitel bir çalışmanın sonucunda şu sonuçlar elde edilmiştir: Öğrencilerin kendileri üzerinde düşünmek için zamanları olmuştur, sosyal hayatları bozulmuştur, yaşam biçimleri değişmiştir, uygun şekilde değerlendirilmeyen çok fazla boş zamanları olmuştur, diyet kalıpları değişmiştir, uyku düzenleri bozulmuştur. Ayrıca öğrenciler korkulu ve kararsız hissetmiştir, fiziksel olarak hareketsiz hale gelmiştir (12).

Çalışmamızda, sosyoekonomik durumunu kötü olarak bildiren öğrencilerin VKİ artışının daha

fazla olduğu anlaşılmıştır. Araştırmalar, pandemi sırasında hane gelirinde, pandemi öncesi döneme kıyasla, muhtemelen iş kaybı veya izolasyon dönemindeki düşük gelir nedeniyle, önemli bir düşüş gözlemlendiğini bildirmektedir. COVID-19 pandemisi dünya çapında tüm toplumları etkilese de pandeminin düşük sosyoekonomik gruplar üzerinde etkisi çok daha fazla olmuştur (16). Ayrıca çalışmamızda öğrencilerin VKİ artışının; sağlıksız beslenme, fiziksel aktivitenin azalması, alkol tüketiminin artması, iştah değişimi yaşanması, takviye/supplement almaları ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Pandemi sürecinde daha sağlıklı beslendiğini ifade eden öğrencilerin Akdeniz diyetine uyumunun arttığı görülmüştür. Tüm bu bulgular diğer çalışmalar ile uyum göstermektedir (9, 16).

Ege Tıp öğrencilerinin pandemi esnasında tüm sağlıklı ürünleri tüketimlerinin artışının yanı sıra, şekerli içecek ve hamur işi besinleri alımları da artmıştır. Diğer taraftan öğrencilerin %13,6'sı sigara kullanımını, yaklaşık %23'ü alkol tüketimini, %29'u uyku süresini arttırdığı ve spor yapan öğrenci yüzdesinin de artış gösterdiği anlaşılmıştır. Hırvatistan'da yapılan çalışmada tıp

öğrencilerinin Akdeniz diyetinde yer alan meyve, bakliyat, balık ve hamur işlerinin alımını artırdıkları bildirilmiştir (11). Birçok ülkede gözlemlenen durum; diyet kalitesinde azalma, üniversite öğrencilerinin aşırı yemek yeme gibi beslenme alışkanlıklarındaki olumsuz değişiklikler, kahvaltılı atlama ve atıştırma sıklığının artmasıdır (9, 10). Bununla birlikte, pandemi sırasında iyileşen beslenme alışkanlıkları ve kendi yemeğini pişirme gibi olumlu değişimler de söz konusudur. Kafeterya ve restoranların kapanması, dışarıda yemek yendiğinde veya yemek sipariş verildiğinde enfeksiyon kapma korkusu, boş zamanı değerlendirme gibi nedenler ile öğrenciler yemek hazırlama motivasyonlarını kazanmışlardır². Alkol ve sigara kullanımının; stresle baş etmenin, gerilimi düzenlemenin ve sorunlarla yüzleşmekten kaçınmanın bir yolu olabileceği gösterilmiştir. Çoğu çalışmada, salgın sırasında alkol ve sigara tüketiminde bir artış olduğu vurgulanmaktadır (9, 10, 13). Dünyanın her yerindeki öğrenciler doğal olarak aktif bir sosyal hayat yaşamaktan zevk almaktadırlar. Bu durum pandemi nedeni ile sınırlandırıldığından çok ders çalışmaya zaman ayıran tıp öğrencileri için bile önemli bir sosyal baskı unsuru olmuştur.

Çalışmamızda olduğu gibi diğer araştırmalar da tıp öğrencilerinin pandemi esnasında uyku sürelerindeki artışı işaret etmektedir (11, 14). COVID-19 pandemisinin neden olduğu açık hava etkinlikleri ve günlük yaşamdaki kısıtlamalar, uyku düzenini etkilemiştir (15).

Çalışmamızda pandemi öncesinde ve sırasında Akdeniz diyeti ile beslenmeye uyumları değerlendirildiğinde, öğrencilerin %41,8'inde artış ve % 27,9'unda azalma olduğu anlaşılmıştır. Literatürde pandemi esnasında diğer ülkelerdeki tıp öğrencilerinden bir kısmında da sağlıklı beslenme indeks değerlendirmelerinde ve MEDAS puanlarında düşüş belirlenmiştir (9, 11).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi, kesitsel bir desenle yapılan çalışmaların doğası gereği, ilişkilerin nedenselliği tam olarak savunulamaz. İkincisi, ankete katılan öğrenciler random seçilmediğinden, gönüllü erişim olduğundan ve çevrimiçi bir anket platformu kullanıldığından bu sonuçlar tüm tıp fakültesi öğrencilerine genellenemez. Son olarak, çalışmada diyet, antropometrik değerler kişinin bildirimine dayanmaktadır. Diğer taraftan araştırmanın güçlü yanları da ön plana çıkmaktadır. Öğrencilerin hem pandemi öncesi ve

hem de pandemi esnasındaki durumlarının değerlendirilmesi karşılaştırma yapma olanağı sağlamış ve ilginç sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca ülkemizde bu kapsamda bir çalışma mevcut olmadığından önemli fikir verici bir kaynak olacaktır. Tıp öğrencilerine yönelik politika çıkarımları vardır. Tıp öğrencilerine yönelik daha iyi hazırlıkların ve gelecekteki salgınlar sırasında etkili önlemler alınmasına yardımcı olabilecek değerli bilgiler sunmaktadır.

Araştırmalar, halk sağlığı acil durumlarının, üniversite öğrencileri üzerinde kaygı, korku ve endişe verici etkiye sahip olabileceğini belirtmektedir. Tıp öğrencilerinin, diğer üniversite öğrencilerine kıyasla pandemi sırasında daha yüksek düzeyde kaygı yaşadıkları vurgulanmaktadır. Hükümetler ve yükseköğretim kurumları, öğrencilerin sağlıklı gıdalara erişimini iyileştirmeli ve öğrencilere sağlıklı bir beslenmenin önemini öğretmek için okul müfredatı aracılığıyla beslenme eğitimi müdahaleleri uygulamalıdır. Hükümetlerin gıda yardımı programlarını genişletmesi, zorlu zamanlarda öğrencileri desteklemek için üniversite kampüslerinin yakınında gıda kilerleri kurması gerekmektedir. Gelecekteki salgınlar durumunda öğrencilerin yeniden olumsuzluk yaşamamaları için şimdiden politika ve bütçe değişiklikleri göz önüne alınmalıdır. İnsanlar geleneksel olarak doktorları rol modelleri olarak görmektedir. İnsanlar ayrıca sağlık profesyonellerini sağlıklı yaşam tarzı kalıplarının koruyucuları ve liderleri olarak görmektedir. Diğer taraftan pek çok araştırma, geleceğin hekimleri olacak mevcut tıp öğrencilerinin, COVID-19 kapanması ve karantina sırasında kendilerine uygulanan değişikliklerle başa çıkamadıklarını göstermektedir. Özellikle tıp fakültelerinin öğrencilere sağlık, zihinsel, sosyal ve eğitimsel destek sağlayan politikalar benimsemeleri önerilmektedir (2, 10).

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları, COVID-19 pandemisinin tıp öğrencilerinin yaşam tarzı, beslenme ve VKİ değişimleri üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. Tıp öğrencilerinin, pandeminin yaşamları üzerinde yarattığı etkinin üstesinden gelebilmeleri için, eğitim kurumlarının destek mekanizmaları oluşturması önemlidir. Tam bir sokağa çıkma yasağında bile, üniversiteler kilo kontrolü ve sağlıklı beslenme danışmanlığı hizmetleri sunmalıdır. Mümkün

olduğunda; öğrencileri yürüyüş, bisiklete binme, yüzme vb. gibi açık havada fiziksel aktivitelere


katılmaya teşvik etmeli ve olanaklar sağlamalıdır.
Çıkar çatışması: Çıkar çatışması yoktur.



Kaynaklar

1. Cakir B. COVID-19 in Turkey: Lessons Learned. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(2):115-7.
2. Jehi T, Khan R, Halawani R, Dos Santos H. Effect of COVID-19 outbreak on the diet, body weight and food security status of students of higher education: a systematic review. *Br J Nutr. Cambridge University Press* 2023;129(11):1916-28.
3. Fekih-Romdhane F, Daher-Nashif S, Alhuwailah AH, Al Gahtani HMS, Hubail SA, Shuwiekh HAM, Khudhair MF, Alhaj OA, Bragazzi NL, Jahrami H. The prevalence of feeding and eating disorders symptomology in medical students: an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Eat Weight Disord.* 2022;27(6):1991-2010.
4. Gençalp DK. Covid-19 salgını döneminde ilk ve acil yardım öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi. *Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi.* 2020;1(1):1-15.
5. Yıldırım M, Solmaz F. COVID-19 burnout, COVID-19 stress and resilience: Initial psychometric properties of COVID-19 Burnout Scale. *Death Studies* 2022;46(3):524-32.
6. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med.* 2020;18(1):1-15.
7. Yüce GE, Muz G. COVID-19 pandemisinin yetişkinlerin diyet davranışları, fiziksel aktivite ve stres düzeyleri üzerine etkisi. *Cukurova Medical Journal.* 2021;46(1):283-91.
8. Pehlivanoğlu EFÖ, Balcıoğlu H, Ünlüoğlu İ. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2020;42(2):160-4.
9. Kosendiak AA, Wysocki MP, Krysiński PP. Lifestyle, physical activity and dietary habits of medical students of Wrocław Medical University during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7507.
10. Tahir S, Imran N, Haider II, Mustafa AB, Rehman AU, Azeem MW, Javed A. A study to evaluate the impact of COVID-19 on Lifestyle of Medical students. *Pak J Med Sci.* 2022;38(7):1730-7.
11. Dragun R, Veček NN, Marenić M, et al. Have life style habits and psychological well-being changed among adolescents and medical students due to COVID-19 lockdown in Croatia *Nutrients* 2021;13(1):97.
12. Alzayani S, Al-Roomi K, Ahmed J. The lived experience of medical students during COVID-19 pandemic: the impact on lifestyle and mental wellbeing. *Arab Gulf Journal of Scientific Research.* 2022;40(4):415-23.
13. Nguyen MH, Do TX, Nguyen TT, Pham MD, Pham TTM, Pham KM, Kim GB, Do BN, Nguyen HT, Nguyen N-M, Dam HTB, Nguyen YH, Ngyuen KT, Nguyen TTP, Nguyen TT, Duong TV. Fear of COVID-19, healthy eating behaviors, and health-related behavior changes as associated with anxiety and depression among medical students: An online survey. *Front Nutr.* 2022;9:938769.
14. Siloam A, Adiatmika I, Dwi-Primayanti I, Sundari L. Correlation between physical activity and sleep quality in medical students during COVID-19 pandemic. *Sport And Fitness Journal.* 2022;10(1):69-76.
15. Nayak BS ,Ria D, Narissa D, Kalere E, Gabrielle E, Richeaé F, Lissette F, Amanda F, Nathanael F. An investigation into the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health and the study habits of medical students of the University of the West Indies. *Psychology, Health & Medicine.* 2022;1-10.
16. Sekulic M, Stajic D, Skevin AJ,...& Joksimovic S. Lifestyle, physical activity, eating and hygiene habits: A comparative analysis before and during the COVID-19 pandemic in student population. *Front Public Health.* 2022;10:862816.

An evaluation of the relationship between subjective tinnitus perception and COVID-19-related psychological factors

Subjektif tinnitus algısının COVID-19'a ilişkin psikolojik faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Gulce Kirazli¹  Gokce Saygi Uysal²  Pelin Pistav Akmese¹ 

Feyza Inceoglu³  Selmin Karatayli Ozgursoy⁴  Mehmet Fatih Ogut⁵ 

¹ Department of Audiology, Faculty of Health Sciences, Ege University, Izmir, Türkiye

² Department of ENT, Etlik City Hospital, Ankara, Türkiye

³ Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Malatya Turgut Özal University, Malatya, Türkiye

⁴ Department of ENT, Faculty of Medicine, Ufuk University, Ankara, Türkiye

⁵ Department of ENT, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study aimed to examine the relationship of tinnitus loudness, annoyance and handicap in tinnitus patients with the level of coronavirus-related anxiety, psychological distress, and fear. It was also aimed to evaluate the effects of insomnia severity and social and emotional loneliness perception on tinnitus in the pandemic period.

Materials and Methods: A total of 112 patients over the age of 18 who were followed up in two centers with the diagnosis of chronic subjective tinnitus were included in the study. During the pandemic, the data were collected using the following tools via Google Forms: Demographic Information Form, Visual Analogue Scale (VAS) for tinnitus loudness and annoyance, the Tinnitus Handicap Inventory (THI), Coronavirus Anxiety Scale (CAS), Fear of COVID Scale (FCVS-T), COVID-19 related Psychological Distress Scale (CORPD), Insomnia Severity Index (ISI), and Social and Emotional Loneliness Scale (SELSA-S).

Results: A weak positive correlation was found between CAS score and VAS for tinnitus loudness and annoyance, FCVS-T, ISI, Selsa-S total scores; between FCVS-T score and VAS for annoyance, CORPD, ISI scores; and, between CORPD and THI, ISI scores ($p < 0.05$). There was a significant positive correlation between VAS and Selsa-S "social loneliness" sub-dimension scale, THI scores ($p < 0.05$).

Conclusion: Psychological support should not be neglected in the management of tinnitus patients in the pandemic period, and tinnitus patients should be followed closely, since the increase in psychological factors and the perceived loneliness level and the severity of insomnia in the pandemic cause a worsening in the perception of tinnitus.

Keywords: Tinnitus, psychological factors, insomnia, loneliness, pandemic.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, pandemi sürecinde kronik subjektif tinnitus hastalarında tinnitus gürlüğü, tinnitusun yarattığı sıkıntı ve engellilik algısının koronavirüse ilişkin anksiyete, psikolojik sıkıntı ve korku düzeyi ile ilişkisini incelemek ve bu süreçte uykusuzluk şiddeti, sosyal ve duygusal yalnızlık algısı değişkenlerinin tinitusa etkisini değerlendirmektir.

Corresponding author: Gulce Kirazli
Department of Audiology, Faculty of Health Sciences, Ege
University, Izmir, Türkiye
E-mail: gulcekirazli@gmail.com
Application date: 15.02.2023 Accepted: 12.07.2023

Gereç ve Yöntem: Kronik tinnitus tanısıyla İki merkezde takip edilen 18 yaş üstü toplam 112 hastaya pandemi sürecinde Google Forms aracılığıyla demografik bilgi formu, Vizüel Analog Skala (VAS) for tinnitus loudness and annoyance, Tinnitus Engellilik Envanteri (THI), Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (CAS), Koronavirüs Korku Ölçeği (FCVS-T), COVID-19 Psikolojik Sıkıntı Ölçeği (CORPD), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI) ve SELSA-S Sosyal ve Duygusal Yalnızlık Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: CAS puanı ile "VAS for tinnitus loudness and annoyance", FCVS-T, ISI, Selsa-S toplam puanları arasında; FCVS-T puanı ile VAS for annoyance, CORPD ve ISI puanları arasında; CORPD puanı ile THI ve ISI puanları arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). VAS ile Selsa-S sosyal yalnızlık alt boyut ölçek ve THI puanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

Sonuç: Pandemide psikolojik faktörlerde ve algılanan yalnızlık düzeyi ile uykusuzluk şiddetindeki artış tinnitus algısında kötüleşme yarattığı için, bu süreçte hastaların yönetiminde psikolojik destek ihmal edilmemeli ve hastalar yakın takipte olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Tinnitus, psikolojik faktörler, insomnia, yalnızlık, pandemi.

INTRODUCTION

Public health authorities have been obliged to take exceptional steps to prevent the spread of infection due to the COVID-19 pandemic (1). Many countries have imposed social distancing restrictions and encouraged individuals to stay at home as much as possible because of the person-to-person transmission of COVID-19 (2). With the social isolation imposed on people, the pandemic was expected to cause serious psychological tension and trigger various psychological problems (3). In Vindegaard and Benros's systematic review study, an increase in depression and anxiety levels and a decrease in psychological well-being were detected during the pandemic period, and data supporting this outcome was obtained (4).

Tinnitus, which is the perception of sound without a sound stimulus in the environment, is a very common condition in the society. Its prevalence was reported as 25.3% (5). The sense of sound in the ear or head that does not come from a sound source in the environment outside of the body, inside the body (such as vascular noises), or auditory hallucinations brought on by mental illness is known as subjective tinnitus (6). Sensory deprivation secondary to cortical reorganization and cochlear dysfunction is considered to be the most common causes of subjective tinnitus (7). When this condition lasts for at least six months, it is called chronic tinnitus. Tinnitus may also increase in relation to the physiological response of the individual to this perceived sound. Tinnitus was found to be associated with emotional distress, depressive symptoms, anxiety, and insomnia (8). There are few research investigating how the COVID-19

epidemic has affected people's subjective perceptions of tinnitus (2, 3, 9-12). In studies, changes in lifestyle such as social isolation, emotional states, insomnia, financial concerns during the pandemic period exacerbated the tinnitus complaint of people and caused these issues to be perceived as more disturbing.

The aim of our study was to examine the relationship between tinnitus loudness, annoyance and handicap in chronic subjective tinnitus patients during the pandemic period with the level of anxiety, psychological distress, and fear related to coronavirus, and to evaluate the effects of insomnia severity and social and emotional loneliness perception on tinnitus in this period.

MATERIALS and METHODS

This study was carried out in the ENT clinics of two university hospitals between March and July 2021. Ethical approval was obtained for the study from the Medical Ethics Committee of Ege University (Decision Date: 18.02.2021, Decision No: 21-2.1T/32) and COVID-19 study approval was obtained from the Turkish Ministry of Health (Approval Date: 06.02.2021, Approval Code: 2021-02-02T20_24_39).

The sample size of this study was determined using power analysis. The sample size was computed as 111 with an effect size of 0.30, a margin of error of 0.05, a confidence level of 0.95, and a population representation of 0.95 using the G*power 3.1 tool. As a result, a total of 112 participants from two centers took part in the study.

The clinical files of the patients who were followed up with the diagnosis of subjective

tinnitus in both clinics between February 2018 and February 2020 and who met the inclusion criteria were scanned and these patients were contacted by phone. All participants who volunteered were included in the study, which is a non-probability sampling method.

Individuals who were literate in Turkish and over the age of 18 and presented to these clinics for at least six months with the complaint of subjective tinnitus before the pandemic, had no problems with accessing the internet were included in the study. Patients with a history of middle ear pathology and/or previous ear surgery and chronic disease, diagnosed with psychiatric or neurological disease, and diagnosed with objective or new-onset tinnitus were excluded from the study.

The patients were informed about the study via telephone, and the informed consent form created in Google Forms and the link containing the questions were sent to those who volunteered to participate in the study via e-mail. After these patients gave consent to participate in the study via the link, they were able to answer demographic information, questions about the COVID-19 pandemic, and scale questions in three stages via the same link. Participants primarily answered socio-demographic questions such as age, gender, socio-economic level, occupation, as well as questions about chronic disease, hearing loss, and tinnitus complaints (hearing loss and hearing aid use status, tinnitus duration). In the second stage, the participants answered questions about the COVID-19 pandemic period (such as average sleep time at night for the last two weeks, its effect on the perception of tinnitus loudness and annoyance, COVID-19 diagnosis status, increase in tinnitus loudness after covid-19 diagnosis). In the third stage, the participants answered the scale questions.

The perception levels of tinnitus loudness and annoyance during the COVID-19 pandemic process were evaluated using the Visual Analogue Scale (VAS), scoring between 1 (no increase in tinnitus loudness, no increase in tinnitus annoyance) and 10 (excessive increase in tinnitus loudness, extreme tinnitus annoyance).

Tinnitus Handicap Inventory (THI): Tinnitus Handicap Inventory is a 25-question questionnaire developed by Newman. It was translated into Turkish by Aksoy et al. and its validity and reliability study was conducted (13). It

evaluates the emotional, catastrophic, and functional effects of tinnitus and measures its effect on patients' daily functions. There are 25 items in the inventory consisting of three options as 'yes', 'no', and 'sometimes'. A 'Yes' answer is 4 points and a 'No' answer is 0 points. A maximum of 100 points can be obtained. A THI score ranging from 0 to 16 means "slight handicap", while a score between 18 and 36 indicates a "mild level of handicap". A score falling within the range of 38 to 56 suggests a "moderate level of handicap", whereas a score between 58 and 76 indicates a "severe level of handicap". Finally, a THI score ranging from 78 to 100 is classified as a "catastrophic level of handicap" (13).

Coronavirus Anxiety Scale (CAS): It is a scale developed to assess anxiety related to the COVID-19 pandemic and adapted into Turkish by Evren et al (14). It consists of 5 items. Each item in the scale is scored from 0 to 4 based on experiences in the previous 2 weeks. A total score of 0-20 is taken from the scale, and the total score obtained shows the increase in dysfunctional anxiety associated with coronavirus. In Evren et al.'s study, the cutoff point was not assessed (14).

Coronavirus Fear Scale (FCVS-T): It is a 5-point Likert-type scale, which was adapted into Turkish by Haktanır et al. (15) and consists of 7 items about fear of coronavirus. A total score of 7-35 is taken from the scale. As the total score obtained from the scale increases, the level of fear of coronavirus increases (15).

COVID-19 Psychological Distress Scale (CORPD): It was adapted into Turkish by Ay et al (16). It evaluates psychological distress related to COVID-19 in twelve 5-point Likert type items (1-strongly disagree, 5-strongly agree). The score range is 12-60, and a high score means that there is a high level of psychological distress related to COVID-19 (16).

Insomnia Severity Index (ISI): It is a scale that assesses the areas of difficulty falling asleep, difficulty staying asleep, difficulty waking up early in the morning, satisfaction with sleep patterns, disruptions to daily functionality, detectability of sleep-related disruptions, and stress level brought on by sleep issues in order to determine the severity of insomnia. It consists of 7 items in total. Boysan et al. conducted the Turkish validity and reliability study (17). A score of 0-7 on the scale indicates clinically insignificant insomnia; 8-14 indicates the lower threshold of insomnia; 15-

21 indicates clinical insomnia (moderate); and, 22-28 indicates clinical insomnia (severe) (17).

Social and Emotional Loneliness Scale (SELSA-S): It is a scale that evaluates the perceived loneliness in adults with emotional and social loneliness sub-dimensions (18). It consists of 15 items in total. A 7-point Likert-type scale with a range of 1 (strongly disagree) to 7 (strongly agree) determines the degree to which each statement on the scale is perceived by the person. The scale's lowest possible score is 15, and its greatest possible score is 105. There is no cutoff point for Akgul's study (18).

Statistical Analysis

Data analysis was carried out with the SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 program. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine if the study's data fit a normal distribution. For comparison tests, a significance

level (p) of 0.05 was chosen. With non-parametric test techniques, the analysis was carried out since the variables did not have a normal distribution ($p > 0.05$). Due to the lack of a normality assumption, comparisons between independent pairs were done using the Mann Whitney U test. The Kruskal Wallis test was performed for comparisons in multiple independent groups. The study's variables did not have a normal distribution; thus Spearman's rank correlation coefficient was applied. The reliability analysis of the scales was determined using the Cronbach's coefficient.

RESULTS

A total of 112 people, 58 women and 54 men, participated in this study. Demographic information about the participants is given in Table-1 in detail.

Table-1. Demographic variables.

Variable	Groups	Frequency	Percent
Gender	Female	58	51,8
	Male	54	48,2
Tinnitus Side	Right	25	22,3
	Left	33	29,5
	Bilateral	54	48,2
Hearing Loss	Yes	65	58,0
	No	47	42,0
Hearing Loss Side	Right	13	11,6
	Left	18	16,1
	Bilateral	34	30,4
	HL (-)	47	41,9
Hearing Loss Type	Sensorineural	65	58,0
	HL (-)	47	42,0
Hearing Aid Use	No	55	49,1
	Yes	10	8,9
	No HL	47	42,0
Total		112	100,0

Table-2. Descriptive statistics and reliability analyses regarding the scale scores.

Variable	Cronbach alfa	Mean ± sd	Min - Max
CAS	0,817	1,27 ± 2,55	0 - 13
FCVS-T	0,886	16,17 ± 6,16	7 - 34
CORPD	0,806	38,26 ± 12,75	12 - 110
THI	0,951	51,29 ± 27,43	4 - 96
ISI	0,958	9,11 ± 6,23	0 - 25
Selsa-S Social Loneliness		13,16 ± 7,06	5 - 35
Selsa-S Emotional Loneliness	0,713	9,86 ± 6,54	5 - 33
Selsa-S Total		38,84 ± 18,14	15 - 88

sd; standart deviation

Table-3. Comparison of variables for CAS, FCVS-T, CORPD, THI ve ISI Scores.

Variables	Groups	CAS		FCVS-T		CORPD		THI		ISI	
		Mean ± sd	M (Min - Max)	Mean ± sd	M (Min - Max)	Mean ± sd	M (Min - Max)	Mean ± sd	M (Min - Max)	Mean ± sd	M (Min - Max)
Gender	Female	1,43 ± 2,49	0(0-9)	17,71 ± 6,21	18(7-34)	40,22 ± 9,88	42(12-60)	52,81 ± 27,96	52(8-96)	9,19 ± 6,3	10(0-25)
	Male	1,09 ± 2,63	0(0-13)	14,52 ± 5,71	14(7-27)	36,15 ± 15,06	36(12-110)	49,67 ± 27,02	47(4-96)	9,02 ± 6,21	8,5(0-24)
	Test ^a	1364,000		1100,000		1180,000		1458,000		1531,000	
	p	0,144		0,006		0,024		0,529		0,838	
Tinnitus Side	Right	1,68 ± 2,5	0(0-9)	17,8 ± 6,76	19(7-27)	39,8 ± 11,94	42(12-60)	51,88 ± 28,25	52(8-96)	8,48 ± 5,92	9(0-22)
	Left	1,42 ± 2,61	0(0-8)	15,82 ± 6,85	14(7-34)	36,55 ± 12,24	35(12-59)	50,97 ± 28,43	46(8-96)	9,09 ± 6,7	8(0-25)
	Bilateral	0,98 ± 2,56	0(0-13)	15,63 ± 5,37	15,5(7-29)	38,59 ± 13,51	39,5(12-110)	51,22 ± 26,95	49(4-96)	9,41 ± 6,16	9(1-24)
	Test ^b	5,073		2,832		0,860		0,011		0,294	
	p	0,079		0,243		0,651		0,995		0,863	
Hearing Loss	Yes	1 ± 1,94	0(0-8)	15,74 ± 5,4	15(7-26)	38,17 ± 10,66	41(12-60)	54,32 ± 27,41	52(8-96)	8,83 ± 6,1	9(0-25)
	No	1,64 ± 3,2	0(0-13)	16,77 ± 7,1	16(7-34)	38,38 ± 15,31	37(16-110)	47,11 ± 27,18	46(4-96)	9,49 ± 6,45	9(0-24)
	Test ^a	1437,000		1400,500		1452,500		1297,500		1424,000	
	p	0,508		0,452		0,658		0,175		0,541	
HL Side	Right	1,31 ± 2,02	0(0-6)	16,69 ± 6,28	18(7-24)	38,92 ± 13,34	39(12-60)	52,85 ± 29,05	47(10-96)	7,23 ± 5,12	6(0-18)
	Left	0,94 ± 2,1	0(0-8)	15,89 ± 6,07	14(7-26)	39,33 ± 11,22	40(12-59)	49,89 ± 27,38	48(8-96)	9,78 ± 6,97	9,5(0-25)
	Bilateral	0,91 ± 1,88	0(0-6)	15,29 ± 4,76	14(7-26)	37,26 ± 9,43	41(12-48)	57,24 ± 27,28	61(14-96)	8,94 ± 6,01	9(1-24)
	Test ^b	0,882		0,973		0,187		0,644		1,103	
	p	0,643		0,615		0,911		0,725		0,576	
COVID-19 Diagnosis Status	No	1,2 ± 2,38	0(0-9)	16,01 ± 6,26	15(7-34)	38,05 ± 12,91	37(12-110)	48,54 ± 27,49	46(4-96)	8,76 ± 6,31	8(0-25)
	Yes	1,52 ± 3,14	0(0-13)	16,72 ± 5,89	18(7-25)	39 ± 12,41	42(12-60)	60,88 ± 25,47	64(6-96)	10,32 ± 5,89	11(1-24)
	Test ^a	1009,500		976,500		941,500		804,000		909,500	
	p	0,499		0,436		0,307		0,047		0,213	

sd; standart deviation, M; Median, Test^a; test value of Mann Whitney, Test^b; test value of Kruskal Wallis, *p<0,05; there is a statistically significant difference between the groups.

The mean age of the participants was 46.45 years. Participants had tinnitus complaints for an average of 44.28 months, and 25 patients were diagnosed with COVID-19 an average of 7.68 months ago. 44% of the 25 patients diagnosed with COVID-19 answered 'yes' to the question of whether they experienced an increase in tinnitus loudness after diagnosis. The average sleep time of the participants at night for the previous two weeks was 6.57 hours. During the pandemic, the patients stated that the tinnitus loudness on VAS was 3.09 on average and tinnitus annoyance was 3.89 on average.

Descriptive statistics and reliability analyses regarding the scale scores in the study are in Table-2.

There was no statistically significant difference in the participants' CAS, FCVS-T, CORPD, THI, and ISI scores according to their tinnitus side, hearing loss, hearing loss side in those with hearing loss, and COVID-19 diagnosis status (p>0.05). Results from FCVS-T and CORPD revealed statistically significant gender differences (p<0.05) (Table-3).

The scale scores of the Selsa-S total and sub-dimensions in the participants did not differ statistically significantly according to gender, tinnitus side, hearing loss side in those with hearing loss, and COVID-19 diagnosis status (p>0.05). The scale scores of the Selsa-S total and sub-dimensions in the participants showed a statistically significant difference according to the state of hearing loss (p<0.05) (Table-4).

Table 4. Comparison of variables according to SELSA-S and sub-dimension scores

Variables	Groups	Social Loneliness		Emotional Loneliness		SELSA-S Total	
		Mean ± sd	M (Min - Max)	Mean ± sd	M (Min - Max)	Mean ± sd	M (Min - Max)
Gender	Female	13,14 ± 7,63	11(5-35)	9,03 ± 5,27	7(5-31)	38,81 ± 17,98	35(15-88)
	Male	13,19 ± 6,45	13(5-26)	10,74 ± 7,63	7,5(5-33)	38,87 ± 18,47	35,5(15-84)
	Test ^a	1521,000		1436,500		1565,000	
	p	0,793		0,437		0,995	
Tinnitus Side	Right	12,44 ± 6,32	11(5-24)	9,64 ± 4,74	9(5-23)	39,24 ± 16,12	41(15-71)
	Left	13,27 ± 7,71	10(5-34)	10,21 ± 7,71	7(5-31)	41,33 ± 19,45	35(15-88)
	Bilateral	13,43 ± 7,06	12(5-35)	9,74 ± 6,59	7(5-33)	37,13 ± 18,33	34,5(15-84)
	Test ^b	0,160		0,629		1,246	
	p	0,923		0,730		0,536	
Hearing Loss	Yes	14,45 ± 6,85	13(5-34)	11,66 ± 7,64	9(5-33)	42,86 ± 18,92	41(15-88)
	No	11,38 ± 7,02	9(5-35)	7,36 ± 3,34	6(5-18)	33,28 ± 15,54	30(15-71)
	Test ^a	1062,500		1011,000		1061,000	
	p	0,006*		0,002*		0,006*	
HL Side	Right	11,92 ± 5,94	11(5-23)	10,08 ± 5,63	9(5-23)	36,62 ± 15,51	41(16-69)
	Left	14 ± 7,81	10,5(5-30)	9,72 ± 6,97	6,5(5-31)	41,67 ± 18,97	35(19-88)
	Bilateral	15,65 ± 6,53	16,5(5-34)	13,29 ± 8,42	11(5-33)	45,88 ± 19,89	47,5(15-84)
	Test ^b	2,977		2,964		2,060	
	p	0,226		0,227		0,357	
COVID-19 Diagnosis Status	No	13,2 ± 7	11(5-35)	9,99 ± 6,71	7(5-33)	38,84 ± 17,69	36(15-88)
	Yes	13,04 ± 7,4	11(5-26)	9,4 ± 6,04	7(5-29)	38,84 ± 20,01	34(15-75)
	Test ^a	1048,500		1050,000		1065,500	
	p	0,785		0,787		0,878	

sd; standart deviation, M; Median, Test^a; test value of Mann Whitney, Test^b; test value of Kruskal Wallis, *p<0,05; there is a statistically significant difference between the groups.

Table-5. Examining the relationships between scale scores and demographic variables

Variables	CAS	FCVS-T	CORPD	THI	ISI	Social Loneliness	Emotional Loneliness	Selsa-S Total	
Age	r	-0,239	0,121	0,124	-0,018	-0,079	-0,033	0,074	0,006
	p	0,011*	0,202	0,192	0,850	0,409	0,732	0,438	0,953
Tinnitus Duration (Month)	r	-0,136	-0,078	-0,054	-0,134	-0,093	0,029	0,109	0,019
	p	0,154	0,411	0,572	0,159	0,332	0,758	0,252	0,841
CAS	r		0,348	0,168	0,146	0,215	0,144	0,263	0,297
	p		0,001*	0,077	0,124	0,023*	0,131	0,005*	0,038*
FCVS-T	r			0,337	0,128	0,208	0,153	0,041	0,065
	p			0,001*	0,178	0,028*	0,107	0,671	0,499
CORPD	r				0,210	0,201	-0,104	-0,162	-0,114
	p				0,026*	0,034*	0,274	0,088	0,231
THI	r					0,384	0,178	0,074	0,098
	p					0,001*	0,060	0,437	0,304
ISI	r						0,296	0,089	0,296
	p						0,038*	0,352	0,039*

r; spearman correlation coefficient, *p<0,05; there is a statistically significant relationship between the groups

Table-6. Examining the relationship between VAS and demographic variables

Variables	r/p	VAS Loudness	VAS Annoyance
Age	r	-0,155	-0,097
	p	0,103	0,308
Tinnitus Duration (Month)	r	0,100	-0,031
	p	0,294	0,747
CAS	r	0,295	0,312
	p	0,002*	0,001*
FCVS-T	r	0,171	0,240
	p	0,072	0,011*
CORPD	r	0,172	0,235
	p	0,070	0,013*
THI	r	0,415	0,548
	p	<0,001*	<0,001*
ISI	r	0,246	0,288
	p	0,009	0,002*
Selsa- S Social Loneliness	r	0,234	0,236
	p	0,013*	0,012*
Selsa-S Emotional Loneliness	r	-0,018	-0,009
	p	0,851	0,927
Selsa-S Total	r	0,107	0,146
	p	0,261	0,125
VAS Loudness	r		0,791
	p		<0,001*

r; spearman correlation coefficient, *p<0,05; there is a statistically significant relationship between the groups

The results regarding the correlation between age, tinnitus duration, and scale scores are in (Table-5). There was a weak negative significant correlation between the age variable and the CAS score (p<0.05). There was a weak significant positive correlation between CAS score and FCVS-T, ISI, Selsa-S total, and Emotional Loneliness sub-dimension scores; between the FCVS-T score and the CORPD and ISI scores; between the CORPD score and the THI and ISI scores; between the THI and the ISI scores; and between ISI scores, Selsa-S total, and Social loneliness sub-dimension scale scores (p<0.05) (Table-5).

There was a weak positive correlation between VAS for tinnitus loudness and CAS, ISI, and social loneliness scores; and, there was a statistically significant moderate positive correlation between VAS for tinnitus loudness and THI scores (p<0.05). There was a weak positive correlation between the VAS for tinnitus annoyance and the CAS, FCVS-T, CORPD, ISI, and Selsa-S social loneliness subscale scores; a moderately significant positive correlation between the VAS for tinnitus annoyance and THI scores; and a statistically significant positive high correlation between the VAS for tinnitus

annoyance and the VAS for tinnitus loudness (p<0.05) (Table-6).

DISCUSSION

In this study, the relationship of tinnitus loudness, annoyance and handicap with the level of anxiety, psychological distress, and fear related to the pandemic was examined; and the correlation of the severity of insomnia and perceived loneliness level of the patients with these variables was also examined in a total of 112 chronic subjective tinnitus patients followed in two clinics.

In our study, the increase in the perception of tinnitus loudness and tinnitus annoyance during the pandemic period was evaluated with VAS scoring. Participants yielded an average of 3.09 points out of 10 regarding the increase in the perception of tinnitus loudness during the pandemic and an average of 3.89 points regarding the increase in the perception of being disturbed by tinnitus. The mean THI score was 51.29. According to this result, the patients had a moderate level of disability perception. Although the increase in VAS scores was not apparent, a moderate positive correlation was obtained with

THI scores. In addition, a high level of positive correlation was found between VAS loudness and annoyance scores. Accordingly, it can be said that tinnitus increases the perception of disability in daily life and psychosocial functions, as the level of discomfort from tinnitus and the perception of tinnitus loudness increase during the pandemic period. The study by Beukes et al. concluded that lifestyle changes imposed by the pandemic were one of the factors that worsened tinnitus in one-third of respondents. Since most of the participants lived in a town or city, they stated that the pandemic was a quieter experience than they were used to, and this may be a factor that changed the tinnitus experience and made the tinnitus perception more prominent (2). In the study of Anzivivo et al., a moderate level of tinnitus disability perception was found in more than half of the patients (62.5%) similar to our study (19). They suggested that during home isolation (lockdowns), the lack of background noise may have made tinnitus more noticeable. They also emphasized that susceptibility to anxiety and stress during the pandemic may be included as other potential risk factors regarding worsening tinnitus. In the study of Fioretti et al., it was stated that 77.5% of the patients had increased tinnitus complaints due to stress (10).

In our study, 25 participants stated that they were diagnosed with COVID-19. The participants diagnosed with COVID-19 were asked if they experienced an increase in tinnitus loudness following their diagnosis. 44% of 25 participants diagnosed with COVID-19 described an increase in tinnitus loudness after diagnosis. In studies in the literature, it has been reported that tinnitus exacerbates after COVID-19 infection in 24.3% to 40% of people with tinnitus (2, 12, 20). These results can be considered compatible with the findings of our study. In our study, the factors related to the increase in perceived tinnitus loudness after COVID-19 infection may have been stemmed from the exposure to viral infection and stress factors. Damages in the peripheral auditory system due to viral infections can occur by directly affecting structures such as the Organ of Corti, stria vascularis, or spiral ganglion, or by activating the patient's immune system against the virus (21). Along with viral infections, physical, mental, and metabolic stress factors can also affect the inner ear by affecting the immune system, causing the release of cytokines and reactive oxygen radicals (22).

In the study of Schlee et al., a significant relationship was found between "pandemic stress questions" which are related to feelings of grief, disappointment, irritability and stress and the tinnitus scales; as the scores obtained from the questions increased, the scores obtained from the tinnitus scales also increased (3). According to Aydoğan et al., tinnitus patients' stressed, worried, and pessimistic moods were linked to higher THI and VAS (tinnitus loudness and tinnitus annoyance level) scores (9). They suggested that a stressful, anxious, and pessimistic mood during the pandemic may trigger tinnitus. In our study, similar to the literature, a significant increase was found in the level of tinnitus disability as the level of psychological distress related to COVID-19 increased. In addition, the increase in the level of VAS tinnitus annoyance during the pandemic was associated with the increase in psychological distress related to the pandemic. In addition, a weak positive significant correlation was found in our study between VAS for tinnitus loudness, tinnitus annoyance and the level of dysfunctional anxiety associated with coronavirus. Xia et al. found that the increase in THI scores after the pandemic lockdown was partially related to the increase in anxiety scores (11). In addition, it was determined that providing only educational counseling to tinnitus patients in this period caused an increase in the level of anxiety, and therefore, it made it difficult to manage tinnitus as the feeling of anxiety increased tinnitus. Therefore, they emphasized that if stress is not managed well in the pandemic, it can significantly increase the severity of tinnitus and the level of associated anxiety. Both this study and our findings are important in confirming the causal role of anxiety on tinnitus during the pandemic period. Beukes et al. reported that 32% of the participants found tinnitus to be more disturbing due to fears and limitations related to COVID-19 (2). In our study, however, no significant relationship was found between the level of fear of coronavirus and tinnitus variables. On the other hand, as the level of fear increased, anxiety and psychological distress related to the coronavirus increased. Beukes et al. emphasized that the increase in anxiety and frustration due to various reasons such as having problems in relationships due to lockdown, issues related to food supply, and the anxiety related to catching the virus also increased the level of discomfort with tinnitus, and also that the anxiety of catching

the virus can trigger fear avoidance behavior (2). Therefore, it is inevitable that the increase in the levels of fear, anxiety, and psychological distress related to the pandemic is related to each other in our study.

In our study, no relationship was found between tinnitus duration and psychological factors. This result shows that tinnitus loudness, annoyance, and handicap may increase with worsening in psychological factors associated with the pandemic, independent of the duration of chronic tinnitus.

In the literature, the effects of psychological factors on tinnitus during the pandemic period have been interpreted by comparing them with general psychological scales and the scores obtained in the pre-pandemic period (2, 3, 9-11). In our study, scales that directly evaluate the psychological factors related to the COVID-19 period were used. In this sense, although our study showed a significant and partial relationship between psychological factors and tinnitus variables in the pandemic, adding the group with newly on-set tinnitus complaints in the pandemic could have helped us to understand this relationship and the effect of the pandemic process more clearly.

In the study of Beukes et al., the majority of patients with tinnitus reported lower sleep quality, more sleep problems, more frequent night waking, and less rest, which were significantly associated with worsening tinnitus (2). In the literature, it is reported that most of the individuals who experience tinnitus often experience sleep disturbance, concentration difficulties or psychiatric disorders, especially depression and anxiety (23). In our study, the mean ISI score of the participants was 9.11, which corresponds to mild insomnia. In our study, a weak positive significant correlation was found between the scores of psychological factors related to COVID-19, tinnitus handicap level, VAS tinnitus loudness, VAS tinnitus annoyance, and insomnia severity level. Accordingly, as the fear of the pandemic, anxiety, psychological distress factors, and tinnitus handicap, loudness and annoyance level increase, insomnia-related problems such as difficulty in sleeping, maintaining sleep, and sleep satisfaction also increase partially. It was suggested that focusing on the treatment of sleep disorders may also be beneficial in reducing the anxiety of patients, since not treating tinnitus symptoms or not

responding to psychosomatic problems in a timely manner may lead to a vicious cycle of tinnitus-sleep disorders-anxiety (24).

In our study, a significant correlation was found between VAS for tinnitus loudness and VAS for tinnitus annoyance scores and social loneliness subscale scores of the Selsa-S scale. Social loneliness is called a type of loneliness that occurs when a person lacks a social network (18). Beukes et al. found that more than half of the participants with tinnitus felt lonely during the pandemic process, and those who reported it this way were perceived as more disturbing. As explained by one of the participants in their study, "spending a lot of time alone has made me more aware of tinnitus", they stated that their experience of loneliness may have increased during the pandemic due to the lockdown measures implemented at that time (2). Our study is in line with that of Beukes et al (2). Especially during the pandemic period, it is possible to see a significant increase in the level of social loneliness in our findings, rather than emotional loneliness scores due to lockdown and social isolation in Turkey. In addition, as the level of dysfunctional anxiety associated with coronavirus increased in our study, there was a significant and low increase in SELSA-S total and emotional loneliness subscale scores. In the literature, social distance and isolation have been found to result in more negative psychological effects. Beukes et al. emphasized that despite the participants' desire for social interaction, the observance of social distancing and isolation rules may cause the participants to have less social interaction and feel lonelier, and thus, tinnitus may have worsened (2). In our study, as the severity of insomnia increased, SELSA-S total and social loneliness subscale scores also increased. Studies in the literature have determined that increased anxiety, depression, and perceived loneliness are important causes of poor sleep quality in the pandemic (25). Researchers have hypothesized that there are various factors effective in this outcome. Accordingly, it is that insomnia disrupts daytime functioning and therefore may affect individuals' motivation and/or their ability to relate to others and form meaningful social connections. Also, individuals with insomnia may show an increased response to possible daily stressors that can increase responses to interpersonal conflicts or reduce their resources to deal with interpersonal needs. People may experience a greater need for

social support as a result of this (26). Last but not the least, the proportion of participants with hearing loss in our study was 58%. The scores obtained from the Selsa-S total and social and emotional loneliness subscales of the participants with hearing loss were found to be higher than the participants without hearing loss. Similarly, in the study of Littlejohn et al., a significant correlation was observed between the greater hearing difficulties reported by individuals over the age of 70 and the increase in depression, loneliness, and cognitive dysfunction reported by individuals in the pandemic (27). They suggested the reason for this as the increasing levels of loneliness brought about by mandatory social distancing. These results show us that social isolation during the pandemic may have an effect on increasing the perceived emotional and social loneliness level in adults with hearing loss. In our study, no significant difference was found in all other scales in terms of hearing loss. This shows us that regardless of hearing loss, patients with tinnitus may be affected by psychological factors related to the pandemic process.

Tinnitus was substantially more unpleasant for women and young people under 50 during the pandemic, according to Beukes et al. (2). Fioretti et al., on the other hand, found that the depression and anxiety scores of female patients with tinnitus increased (10). This has been suggested to be related to more significant lifestyle changes made during the epidemic, such as changes in work for these groups and an increase in childcare and household duties (2). Similarly, in our study, women had significantly higher scores on psychological factors related to COVID-19. Concerns about COVID-19 have also been found to increase as age decreases.

Limitations

Our study has some limitations. The first of these is the lack of a chance to compare changes related to tinnitus, loneliness perception, insomnia, and psychological factors before and after the pandemic. In addition, groups with newly

on-set tinnitus complaints during the pandemic or due to COVID-19 infection were not included in the study. Another limitation is demographic information on hearing loss based on the results of objective and subjective evaluations made in two clinics before the pandemic. The degree of hearing loss in the pandemic and the perception of tinnitus frequency and loudness of the patients could not be determined objectively and face to face. Due to the closure and social isolation measures in the pandemic, intensive measures were taken in clinics in Turkey, and the number of patients presenting themselves to clinics has decreased. Therefore, patients were reached by telephone. After determining whether they met the inclusion criteria or not as a result of patient file analysis and telephone interviews, they were able to answer the questions via the internet link. Another limitation is that the participants, especially those who had problems with accessing the Internet, were not included in our study. Last limitation is that there was no control group including participants who have not any health problems. Therefore, it was not possible to compare psychological factors related to covid-19 between control and experimental groups.

CONCLUSION

It was found in the present study that the increase in the psychological factors related to the coronavirus was associated with an increase in the perception of tinnitus loudness, annoyance, and handicap. It was also found that the severity of insomnia and perceived loneliness were the factors that worsened this situation. Although the restrictions have been relaxed in Turkey as well as the rest of the world, these factors that increase the perception of tinnitus should be taken into consideration in the clinical follow-up and treatment of tinnitus patients. In this process, psychological support should not be neglected in the management of patients and patients should be followed closely.

Conflicts of interest: Authors declared no conflict of interest.



References

1. Shrivastava SR, Shrivastava PS. COVID-19 and impairment of mental health: public health perspective. *Afr Health Sci.* 2021;21(4):1527-32.
2. Beukes EW, Baguley DM, Jacquemin L, et al. Changes in Tinnitus Experiences During the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* 2020; 8:592878.
3. Schlee W, Hølleland S, Bulla J, et al. The Effect of Environmental Stressors on Tinnitus: A Prospective Longitudinal Study on the Impact of the COVID-19 Pandemic. *J Clin Med.* 2020;9(9):2756.

4. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020; 89:531-42.
5. Bhatt JM, Bhattacharyya N, Lin HW. Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression. *Laryngoscope*. 2017;127(2):466-9.
6. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet*. 2013;382(9904):1600-7.
7. Shore SE, Roberts LE, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus--triggers, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(3):150-60.
8. Henry JA. "Measurement" of Tinnitus. *Otol Neurotol*. 2016;37(8): e276-e285.
9. Aydoğan Z, Çınar Satekin M, Ocak E, Tokgoz Yılmaz S. Effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on subjective tinnitus perception. *J Laryngol Otol*. 2022;136(5):410-3.
10. Fioretti A, Natalini E, Triggianese G, et al. Impact of the COVID-19 Lockdown on Patients with Chronic Tinnitus-Preliminary Results. *Audiol Res*. 2022;12(3):327-36.
11. Xia L, He G, Feng Y, et al. COVID-19 associated anxiety enhances tinnitus. *PLoS One* Published online Feb 5, 2021. doi:10.1371/journal.pone.0246328
12. Erinc M, Mutlu A, Celik S, Kalciođlu MT, Szczepek AJ. Long-Term Effects of COVID-19 and the Pandemic on Tinnitus Patients. *Front Neurol*. 2022;13:921173.
13. Aksoy S, Firat Y, Alpar R. The Tinnitus Handicap Inventory: a study of validity and reliability. *Int Tinnitus J*. 2007;13(2):94-98.
14. Evren C, Evren B, Dalbudak E, Topcu M, Kutlu N. Measuring anxiety related to COVID-19: A Turkish validation study of the Coronavirus Anxiety Scale. *Death Stud*. 2022;46(5):1052-8.
15. Haktanir A, Seki T, Dilmaç B. Adaptation and evaluation of Turkish version of the fear of COVID-19 Scale. *Death Stud*. 2022;46(3):719-27.
16. Ay T, Oruç D, Özdođru AA. Adaptation and evaluation of COVID-19 related Psychological Distress Scale Turkish form. *Death Stud*. 2022;46(3):560-8.
17. Boysan, M., Güleç, M., Beşirođlu, L., & Kalafat, T., (2010). Psychometric properties of the insomnia severity index in Turkish sample. *Alpha Psychiatry* 2010; 11: 248-52.
18. Akgül, H. Adapting Social and Emotional Loneliness Scale(Selsa-S) to Turkish Culture: Relevance and Reliability. *Yalova Sosyal Bilimler Dergisi* 2020; 10(21): 54-69.
19. Anzivino R, Sciancalepore PI, Petrone P, D'Elia A, Petrone D, Quaranta N. Tinnitus revival during COVID-19 lockdown: how to deal with it? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(1):295-6.
20. Figueiredo RR, Penido NO, de Azevedo AA, et al. Tinnitus emerging in the context of a COVID-19 infection seems not to differ in its characteristics from tinnitus unrelated to COVID-19. *Front Neurol*. 2022;13:974179.
21. Abramovich S, Prasher DK. Electrocochleography and brain-stem potentials in Ramsay Hunt syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112(9):925-8.
22. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: is it viral?. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(1):52-62.
23. Gu H, Kong W, Yin H, Zheng Y. Prevalence of sleep impairment in patients with tinnitus: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(5):2211-21.
24. Wang S, Cha X, Li F, et al. Associations between sleep disorders and anxiety in patients with tinnitus: A cross-sectional study. *Front Psychol*. 2022;13:963148.
25. Bakul F, Heanoy EZ. Impact of COVID-19 anxiety on loneliness and sleep quality of students and professionals in Bangladesh. *Acta Psychol (Amst)*. 2022;230:103759.
26. Hom MA, Hames JL, Bodell LP, et al. Investigating insomnia as a cross-sectional and longitudinal predictor of loneliness: Findings from six samples. *Psychiatry Res*. 2017;253:116-28.
27. Littlejohn J, Venneri A, Marsden A, Plack CJ. Self-reported hearing difficulties are associated with loneliness, depression and cognitive dysfunction during the COVID-19 pandemic. *Int J Audiol*. 2022;61(2):97-101.

Midterm clinical outcomes of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade in chronic migraine

Kronik migrende tekrarlayan transnasal sfenopalatin gangliyon blokajının orta dönem klinik sonuçları

Selin Balta¹  Meltem Uyar²  Cihat Özgüncü¹ 

¹ Department of Pain Medicine, Konya City Hospital, University of Health Sciences, Konya, Türkiye

² Ege University School of Medicine, Department of Pain Medicine, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Chronic migraine affects the quality of life negatively and causes a high rate of disability. There is a requirement for specific prophylactic treatment options in chronic migraine patients. We aimed to evaluate the effects of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade (SPG) on headache days, severity and duration of attacks, drug abuse, conversion to episodic migraine, and responses to chronic migraine treatment.

Materials and Methods: Patients who were referred to the pain clinic by neurology clinics, diagnosed with chronic migraine for at least six months, and were unresponsive to prophylactic treatments or could not tolerate prophylactic treatments were evaluated retrospectively.

Patients undergoing four-session bilateral transnasal sphenopalatine ganglion blockade per week were included. Sphenopalatine ganglion blockade was performed with 0.5 cc, 0.5% bupivacaine-impregnated swab sticks for 30 minutes.

Results: In the first, third, sixth, and ninth-month follow-ups of 40 patients, a statistically significant improvement was found in the number of headache days and parameters of attack severity and frequency, compared to baseline values ($p<0.001$). Baseline drug abuse decreased from 55% ($n=22$) to 25% ($n=10$) at month nine, and regression was statistically significant ($p<0.001$). Of 40 patients, migraine severity was detected to turn into very low frequency in 14 (35%), low frequency in eight (20%), and high-frequency episodic migraines in seven (17.5%) patients at month nine. Patients' responses were 26, 31, 30, and 28% in the first, third, sixth, and ninth months, respectively. No life-threatening or comorbid side effects were detected.

Conclusion: Requiring a simple administration tool and easy-to-administer, sphenopalatine ganglion blockade may be a safe alternative for chronic migraine prophylaxis.

Keywords: Chronic headache, migraine, migraine prophylaxis, sphenopalatine ganglion blockade.

ÖZ

Amaç: Kronik migren yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve yüksek oranda özür lülüğe neden olmaktadır. Günümüzde kronik migrenli hastalara yönelik spesifik profilaktik tedavi seçeneklerine gereksinim vardır. Çalışmamızda tekrarlanan transnasal sfenopalatin gangliyon blokajının kronik migrenli hastalardaki baş ağrılı gün sayısı, atak şiddeti, atak sayısı, atak süresi, ilaç kötüye kullanımı ve epizodik migrene dönüşüm üzerindeki sonuçlarını ve tedaviye yanıt oranını değerlendirmeyi amaçladık.

Corresponding author: Selin Balta
Department of Pain Medicine, Konya City Hospital, University
of Health Sciences, Konya, Türkiye
E-mail: selinaa01@yahoo.com
Application date: 11.03.2023 Accepted: 19.07.2023

Gereç ve Yöntem: Nöroloji kliniklerince ağrı kliniğine yönlendirilen, en az altı aydır kronik migren tanılı ve profilaktik tedavilere yanıtız veya profilaktik tedavileri tolere edememiş hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya haftada bir kez ve dört seans bilateral transnasal sfenopalatin gangliyon blokajı uygulanmış olan hastalar dahil edildi. Sfenopalatin gangliyon blokajı 30 dakika boyunca 0.5 cc'lik %0,5'lik bupivakain emdirilmiş swap çubukları ile uygulanmıştı.

Bulgular: Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Hastaların birinci, üçüncü, altıncı ve dokuzuncu ay takiplerinde, başlangıca göre baş ağrılı gün sayısı, atak şiddeti ve atak sıklığı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p < 0,001$). Başlangıçtaki ilaç suistimalinin dokuzuncu ayda %55 ($n=22$)'den %25 ($n=10$)'e gerilediği ve bu gerilemenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Dokuzuncu ayda hastaların 14 (%35)'ünün çok düşük frekanslı, 8 (%20)'inin düşük frekanslı ve 7 (%17.5)'sinin yüksek frekanslı epizodik migrene dönüştüğü saptandı. Hastaların tedaviye yanıt oranı birinci, üçüncü, altıncı ve dokuzuncu aylarda sırasıyla %26, %31, %30 ve %28'di. Hayati tehlike arz eden veya komorbidite yaratan herhangi bir yan etki saptanmadı.

Sonuç: Basit bir uygulama aracı gerektiren ve uygulaması kolay olan sfenopalatin gangliyon blokajı, kronik migren profilaksisinde güvenli bir seçenek olabilir.

Anahtar Sözcükler: Kronik baş ağrısı, migren, migren profilaksisi, sfenopalatin gangliyon blokajı.

INTRODUCTION

Chronic migraine is defined as a migraine-like headache lasting longer than three months, with at least eight attacks in a month and experienced for at least 15 days per month (1). The estimated prevalence of chronic migraine ranges between 1.4 and 2.2% (2). As well as putting a fiscal burden on the budgets of governments, chronic migraine adversely affects the health expenditures, economic status, psychological health status, general health, and quality of life (QoL) of individuals (3).

In the prophylactic treatment of chronic migraine, the treatment modalities of episodic migraine have been used for many years. Topiramate, onabotulinum toxin-A (BoNT-A), and anti-calcitonin gene-related peptide (Anti-CGRP) antibodies are currently recommended for the prophylactic treatment of chronic migraine (4). There is still a need for prophylactic treatment options that are easy to tolerate and specific to chronic migraine patients (5).

It is known that perivascular nociceptors are activated by the inflammatory mediators developing as a result of plasma extravasation caused by the vasodilation of cranial blood vessels in migraine. It is suggested that the release of inflammatory mediators leading to headaches should be inhibited by the sphenopalatine ganglion (SPG) blockade, and such an inhibition prevents central sensitization in the trigeminal nucleus (6).

In a survey study including a list of questions to collect data about a group of specialists, the approaches and experiences of headache specialists were investigated in terms of the SPG

blockade. It has been determined that the SPG blockade is most frequently chosen in the diagnosis of chronic migraine. It has also been emphasized that those benefiting most from the blockade are the patients with chronic migraine. On the other hand, headache specialists prefer the procedure less frequently due to the lack of evidence-based protocols related to the SPG blockade (7). There is currently a limited number of studies demonstrating that the SPG blockade may have a prophylactic efficacy in chronic migraine (8-10). In the prophylaxis of chronic migraine, the recommendation for utilizing the SPG blockade remains a weak entity (11).

Our study primarily aimed to evaluate the results of a four-session transnasal SPG blockade once a week on the number of painful days per month, the severity, number, and duration of attacks, drug abuse, conversion to episodic migraine, and the rate of responses to the treatment in the patients with chronic migraine. Secondly, our study also aimed to evaluate the relationship between the accompanying autonomic symptoms and the rate of responses to treatment.

MATERIALS and METHODS

Study design and ethics

The present study with a retrospective design was conducted in the neurology departments of the Konya Training and Research Hospital and Konya City Hospital at the University of Health Sciences between March 2019 and January 2023. Approval was obtained from the local ethics committee of Necmettin Erbakan University with the number 2023/41733 (Date: 02/10/2023). The study was also conducted

ethically under the principles of the Declaration of Helsinki and its later amendments.

Participants

The data of 51 patients diagnosed with chronic migraine undergoing the SPG blockade were determined by scanning the hospital records of the patients from the hospital database. The patients diagnosed with chronic migraine for at least six months under the International Classification Criteria of Headache Disorders, third edition (Beta version), those with a history of headache for at least one month before the procedure, those undergoing the SPG blockade once a week for four sessions, and those responding to the follow-ups in the outpatient clinic with the history of pain at the third, sixth and ninth months were included in the study.

Those with a history of traumas or surgery and deformities on the face and nose, those undergoing any interventional procedure due to migraine within the last 12 months, those with a history of severe psychiatric disorders, and those exposed to the changes of prophylactic pharmacological agents three months before the nerve blockade or during the follow-up period were excluded from the study. Forty patients were evaluated within the scope of the study, and the procedure is outlined as a flowchart in Figure-1.

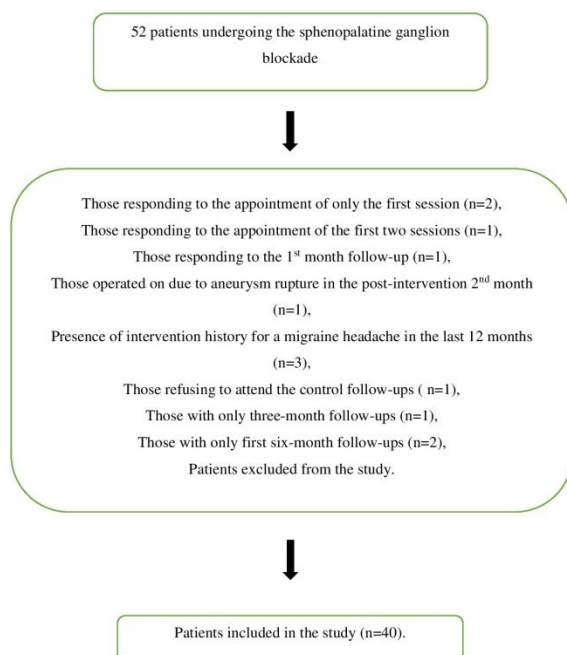


Figure-1. This flowchart presents the inclusion and exclusion of the patients enrolled in the study.

Variables and outcomes

The demographic data of patients were scanned from hospital records of the patients in the archive, and such features as the duration of chronic migraine (months), history of psychiatric illness, presence of drug abuse, history of autonomic symptoms accompanying migraine attacks, characteristics of migraine at baseline (during one month before the initiation of the procedure) and at the post-treatment first, third, sixth and ninth months (the number of headache days/month, number of headache attacks/month, mean duration and severity of attacks, and use of pain blockers) were obtained and recorded. Compared to baseline values, the patients with headache days/month $\geq 50\%$ were considered to be the responders to the treatment (12), and therefore the response rates of the patients to the treatment were calculated.

Patients' drug abuse was evaluated as the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), triptan, or combined use of analgesics. Based on the criteria, those receiving NSAIDs of 15 tablets or more per month, and triptans or combined analgesics of 10 tablets or more per month were considered drug abusers.

At the end of the follow-ups, it was calculated that the rate of migraine attacks turned into episodic migraine subtypes. The number of headache days per month was accepted as very low-frequency episodic migraine between 0-3 days, low-frequency episodic migraine between 4-7 days, and high-frequency episodic migraine between 8-14 days (13).

Intervention

The SPG blockade was carried out with 0.5 cc, 0.5% of bupivacaine-impregnated swab sticks for both nostrils bilaterally in four sessions for 30 minutes once a week.

Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 25.0 (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, U.S., 2017). While the categorical variables were given as numbers and percentages (%), the normally distributed numerical variables were presented as mean \pm standard deviation (SD), and the non-normally distributed numerical variables were defined as median (percentiles of 25-75%). The alterations in the characteristics of migraine

within the first, third, sixth, and ninth months compared to the baseline values, such as the number of headache days/month, number of attacks/months, mean pain intensity and mean duration of attacks, were analyzed through the Friedman test. The Wilcoxon rank-sum test was performed to compare repetitive measurements, and the Bonferroni correction was used to avoid possible type-1 errors. The effect size values of the Wilcoxon rank-sum test results were calculated using the formula $r=z/\sqrt{N}$. The effect of the blockade on drug abuse at the end of follow-ups compared to the baseline values was analyzed with the McNemar test used to define the paired-nominal data. In addition, the side effects and complications developing during the practice were also given with their numbers and rates. The relationship between the history of migraine attacks accompanied by autonomic symptoms and the rate of responses to the treatment during the follow-ups was analyzed through the Fisher exact test.

RESULTS

Of 40 patients evaluated in the study, 37 (92.5%) were women, and headache attacks were determined to be accompanied by autonomic symptoms in 25 (62.5%) of the patients. While the mean age levels of the patients were found as 39.62 ± 10.99 years, the mean scores of body mass index (BMI) and the duration of chronic migraine were detected as 27.59 ± 6.26 gr/cm^2 and 10.00 (8.00-14.75) months, respectively.

The frequency of headaches per month, the number of headaches days per month, the average duration of headache attacks (hours), and average values of pain intensity (0-100 mm) at the baseline and first, third, sixth, and ninth months after the procedure are presented in (Table-1).

Based on the analyses from the Friedman test, a statistically significant difference was found between the values detected at the baseline and follow-ups in terms of the frequency of headache attacks, the number of headache days, the duration of headache attacks, and pain intensity ($p < .001$). While the pair-wise comparisons

evaluated through the Wilcoxon rank-sum test are presented in Table-2, the effect sizes of the Wilcoxon rank-sum test results are shown in (Table-3).

The changes in percentiles (%) related to the characteristics of migraine attacks at the baseline, and the follow-ups at the first, third, sixth, and ninth months were compared, and the rates are shown in (Table-4).

The responding rates of the patients at the first, third, sixth, and ninth-month follow-ups were detected as 65 (n=26), 77.5 (n=31), 75 (n=30), and 70% (n=28), respectively. Within the ninth-month follow-up, while the types of migraine transformed into very low-frequency episodic migraine in 35% (n=14) of the patients, the migraine types were detected to transform into low-frequency episodic and high-frequency episodic migraines in 17.5 (n=7) and 20% (n=8) of the patients, respectively.

The rate of chronic migraine patients accompanied by drug abuse at the baseline was 55% (n=22), and the rate was found to display a decrease of 25% (n=10) at the ninth-month follow-up. A statistically significant difference was found between the ninth-month follow-up and the baseline values ($p < .001$).

The side effects were evaluated, and the distribution of the side effects was determined as follows: The history of moderate-to-severe migraine attacks developing just after the first intervention in 12.50% (n=5) of the patients, a sparing amount of hemorrhage to reach a cotton swab in 21.21% (n=7), lacrimation not exceeding the intervention time in all sessions and not causing serious discomfort in 90.00% (n=36) patients, and numbness in the nasal area in 95.00% (n=38) of the patients.

It was also determined that there was no statistical association between the presence of the history of migraine headaches accompanied by autonomic symptoms before the procedure and the response rates to the treatment during the first, third, sixth, and ninth-month follow-ups ($p=0.307, 0.546, 0.548, \text{ and } 0.078$, respectively).

Table-1. Characteristics of migraine headache at baseline and post-intervention period.

Variables	Median (Percentiles of 25%-75%)	95% CI*	p
Number of headache days/month			
Baseline	28.00 (20.00-30.00)	22.56-26.48	
1 st Month	6.00 (2.00-23.75)	7.62-14.88	
3 rd Month	4.00 (2.00-11.50)	5.61-12.24	<0.001
6 th Month	4.00 (2.00-14.25)	5.81-12.09	
9 th Month	5.50 (2.00-15.00)	6.68-13.27	
The mean severity of attacks (0-100 mm)			
Baseline	90.00 (80.00-93.75)	84.18-90.57	
1 st Month	60.00 (40.00-90.00)	51.80-70.44	
3 rd Month	60.00 (40.00-80.00)	48.65-67.34	<0.001
6 th Month	60.00 (42.50-80.00)	46.19-65.56	
9 th Month	70.00 (50.00-90.00)	53.23-72.27	
Headache frequency/month			
Baseline	24.50 (15.00-30.00)	18.89-24/41	
1 st Month	5.50 (2.00-14.50)	6.45-13.19	
3 rd Month	4.00 (2.00-10.00)	4.83-11.07	<0.001
6 th Month	4.00 (2.00-10.00)	4.89-10.76	
9 th Month	5.00 (2.00-10.75)	5.43-11.67	
The mean duration of attacks (h)			
Baseline	14.50 (8.50-23.00)	15.46-29.34	
1 st Month	7.00 (4.00-12.75)	7.82-19.48	
3 rd Month	6.00 (4.00-12.00)	7.78-21.47	<0.001
6 th Month	6.00 (4.00-12.00)	7.52-20.08	
9 th Month	7.50 (4.00-19.00)	9.41-23.04	

*: Confidence interval

Table-2. Comparisons of characteristics of headaches at post-intervention with baseline values

Variables	p*			
	Baseline-1 st Month	Baseline-3 rd Month	Baseline-6 th Month	Baseline-9 th Month
Number of headache days/month	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Headache frequency/month	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
The mean duration of attacks (h)	<0.001	<0.001	<0.001	0.012
The mean severity of attacks (0-100 mm)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*=A significant p-value was accepted as <0.005 according to Bonferroni correction.

Table-3. The effect sizes for the Wilcoxon signed-rank test in the analysis of migraine characteristics.

Variables	Effect Size			
	Baseline-1 st Month	Baseline-3 rd Month	Baseline-6 th Month	Baseline-9 th Month
Number of headache days/month	0.73	0.78	0.78	0.78
Headache frequency/month	0.73	0.78	0.77	0.71
The mean duration of attacks (h)	0.66	0.59	0.63	0.39
The mean severity of attacks (0-100 mm)	0.68	0.70	0.71	0.68

Table-4. Decreasing rates (%) of migraine characteristics at follow-ups, compared to baseline value.

Variables	Median (Percentiles of 25-75%)			
	1 st Month	3 rd Month	6 th Month	9 th Month
Number of headache days/month	70.0 (0.0-90.0)	84.0 (56.25-90.0)	80.0 (37.5-87.5)	74.17 (14.37-89.5)
Headache frequency/month	84.0(56.25-90.0)	84.0(56.25-90.0)	80.0 (50.0-86.67)	81.67 (0.0-92.5)
The mean duration of attacks (h)	23.81 (0.0-73.33)	28.57 (0.0-75.0)	33.33 (0.0-73.33)	9.72 (0.0-80.94)
The mean severity of attacks (0-100 mm)	20.0 (0.0-55.5)	22.22 (0.0-55.5)	28.5 (0.0-47.37)	12.69 (0.0-42.14)

DISCUSSION

In our study, it was determined that the parameters of the number of headache days, the severity, frequency, and duration of attacks, and drug abuse were improved through the repetitive transnasal SPG blockade in patients with chronic migraine without any serious side effects or complications. The rates of responses to the treatment and transformation into episodic migraine were also higher. In addition, it was detected that there was no relationship between the patients' response to the treatment and migraine attacks accompanied by autonomic symptoms.

In the present study, it was determined that there was a significant decrease in the number of headache days and the frequency of attacks during the nine-month follow-up, compared to the baseline values. In the study performed by Additional et al. (10), 28-day pain relief was stated to be achieved through the transnasal SPG blockade in a patient with chronic migraine. In the follow-up of the patient, the clinical improvement was reported to last for one year thanks to the repetitive SPG blockades (10). In a double-blind and placebo-controlled study carried out by Cady et al. (14), the efficacy of the transnasal SPG blockade was evaluated in the patients with chronic migraine, and a significant improvement was observed in the number of headache days for one month with the six-week

administration of 0.3 cc, 0.5% of bupivacaine twice per week via the Tx360[®] nasal device (Tx360 Nasal Applicator; Tian Medical, Grayslake, Illinois, USA). In addition, although bupivacaine has a more successful tendency than placebo, it was shown that there was no statistical advantage of bupivacaine. Therefore, it was concluded that more studies are needed to evaluate the prophylactic efficacy of the SPG blockade in chronic migraine (14). In the study designed retrospectively, Tepe and Tertemiz (9) evaluated the clinical outcomes of the bilateral transnasal SPG blockade in unresponsive chronic migraine patients to the pharmacological treatment. In the study by Tepe and Tertemiz, the procedure lasting for 30 minutes was applied to both nostrils with a swab stick impregnated with 1 cc, 0.5% of bupivacaine for a total of four sessions every two weeks. At the end of the two-month follow-ups, an improvement was observed in the number of painful days, and the frequency, severity, and duration of migraine attacks (9). In a retrospective study performed by Bobker et al. (15), of 66 patients with chronic migraine self-administering lidocaine to both nostrils five times per month, 79% were found to achieve preventive efficacy. Our study findings are compatible with those in previous studies where the intervals of performing the transnasal SPG blockade, and types and doses of local anesthetics used were different (9, 10, 14, 15). The repetitive SPG blockades are considered to

break the vicious cycle of headaches by modulating autonomic pathways (16). The effects of the repetitive transnasal SPG blockade on functional changes in neuroanatomical pathways were investigated in chronic migraine patients, and a study revealed that there was a correlation between the amelioration in the number of headache days and the functional improvement in the central pain processing centers (17).

In the present study, it was determined that there was a statistically significant decrease in the mean severity of the attacks during the nine-month follow-ups, compared to the baseline values. At the end of the follow-up, the rate of the decrease in the initial attack severity was found to be approximately 13%. Maizels et al. (18) also reported that there was a decrease of 53% in the severity of attacks with intranasal lidocaine administered to treat acute migraine attacks, and the result was superior to the placebo responses. There is no cut-off value revealing the change in mean pain intensity in determining the superiority of prophylactic migraine treatments over the placebo. As for our study, we can put forth that the rate of the decrease in attack severity through the repetitive transnasal SPG blockade was lower than the findings in the literature (18).

In our study, the baseline drug abuse was found to regress from 55% to 25% at the ninth-month follow-up. Cady et al. (14) implemented the repetitive transnasal SPG blockade in chronic migraine patients, including drug abusers, and found that the acute drug use decreased at the sixth-month follow-up, compared to the baseline values (14). Although drug overuse was handled in a different dimension in our study, it can be speculated that SPG blockade may reduce the analgesic consumption of patients with the current findings.

In the present study, chronic migraine in our patients was found to convert to episodic migraine at a higher rate (72.5%) with the transnasal SPG blockade. It is known that chronic migraine patients have even more headache-related hospital admissions than those with episodic migraine (19), and the negative impacts are poorer in the psycho-socioeconomic areas of life (20).

No serious side effects or complications were detected in our study. As consistent with the

findings in the literature (14), we determined that most of the patients undergoing the SPG blockade experienced lachrymation in the eyes and numbness in the nasopharyngeal area. It can be suggested that the transnasal SPG blockade is a reliable treatment option in chronic migraine patients.

Our study has also various limitations. First, our study is of a retrospective design. The second limitation of our study is that psychiatric problems likely to accompany chronic migraine were not obtained via objective psychiatric evaluation tools. In studies where the prophylactic effects will be evaluated, the accompanying factors should be analyzed meticulously based on the recommendations of the International Headache Society (4). Therefore, the fact that psychiatric disorders were not evaluated appropriately is one of the limitations of our study. The third limitation of our study is the confounding effects of spontaneous recovery on the results of interventional procedures. In a study in which the patients were followed for two years, approximately one-fourth of chronic migraine patients were determined to recover spontaneously (21); however, the rates of improvement in our study are far higher than the aforementioned rate. In addition, the patients meeting the definition of chronic migraine for at least six months were included in our study so that spontaneous remission showed no effects on the results of the analysis (4).

CONCLUSION

The transnasal SPG blockade, which can be administered through an inexpensive tool, is likely to be a reliable and easy-to-use treatment option in providing prophylaxis in patients with chronic migraine over nine months. To elucidate the clinical efficacy of the transnasal SPG blockade, we consider that further studies are needed to evaluate the SPG blockades in the double-blind, placebo-controlled, and randomized studies performed with different doses and types of local anesthetics at various intervals.

Conflict of interest: Authors have no conflict of interest to declare.




Acknowledgments: None.

References

1. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
2. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2009;no-no.
3. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Current pain headache reports*. 2011;15(1):70-8.
4. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. 2018;38(5):815-32.
5. Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the pharmacological treatment of chronic migraine. *Current painheadache reports*. 2016;20(1):1-8.
6. Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Bajwa ZH, Ransil BI, Cutrer FM, Sottile A, et al. 2003 Wolff Award: possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. *Headache: The journal of head face pain*. 2003;43(7):704-14.
7. Burkett JG, Robbins MS, Robertson CE, Mete M, Saikali NP, Singh RBH, et al. Sphenopalatine ganglion block in primary headaches: An American Headache Society member survey. *Neurology: Clinical Practice*. 2020;10(6):503-9.
8. Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, Linde M, Dodick DW, Aschehoug I, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic migraine. *Cephalalgia*. 2017;37(4):356-64.
9. Tepe N, Tertemiz OF. The effectiveness of sphenopalatine ganglion blockade in chronic migraine resistant to medical treatment. *Neurology Asia*. 2021;26(4).
10. Additional I, Candido KD, Masonic AI. A novel revision to the classical transnasal topical sphenopalatine ganglion block for the treatment of headache and facial pain. *Pain physician*. 2013;16:E769-E78.
11. Barad M, Ailani J, Hakim SM, Kissoon NR, Schuster NM. Percutaneous Interventional Strategies for Migraine Prevention: A Systematic Review and Practice Guideline. *Pain Medicine*. 2022;23(1):164-88.
12. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38(5):815-32.
13. Jedynek J, Eross E, Gendolla A, Rettiganti M, Stauffer VLJTJoH, Pain. Shift from high-frequency to low-frequency episodic migraine in patients treated with Galcanezumab: results from two global randomized clinical trials. 2021;22(1):1-10.
14. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transnasal Sphenopalatine Ganglion Blockade With T x360® as Acute Treatment for Chronic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(1):101-16.
15. Bobker S, Ehrlich A, Recchioni C, Levin M, Riggins NJJAAD. Retrospective Chart Review: The Feasibility of a Self-Administered Nasal Spray Targeting the Sphenopalatine Ganglion (SPG) in Treatment of Chronic Migraine. 2022;2(1).
16. Additional I, Candido KD, Masonic AIJPP. A novel revision to the classical transnasal topical sphenopalatine ganglion block for the treatment of headache and facial pain. 2013;16:E769-E78.
17. Krebs K, Rorden C, Androulakis XM. Resting state functional connectivity after sphenopalatine ganglion blocks in chronic migraine with medication overuse headache: a pilot longitudinal fMRI study. *Headache: The Journal of Head Face Pain*. 2018;58(5):732-43.
18. Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA psychiatry*. 1996;276(4):319-21.
19. Munakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MF, Tierce J, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache: The Journal of Head Face Pain*. 2009;49(4):498-508.
20. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563-78.
21. Ashina S, Buse D, Maizels M, Manack A, Serrano D, Turkel C, et al., editors. Self-reported anxiety as a risk factor for migraine chronification: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*; 2010: WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148

Çürümüş olgularda saptanan etil alkol ve metabolitleri

Ethyl alcohol and its metabolites detected in decomposed bodies

Umur Utku Yıldırım¹  Ufuk İlingi²  Yasemin Balcı¹ 

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp AD, Muğla, Türkiye

² Muğla Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Muğla, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çürümüş cesetlerde, postmortem dönemde birçok bakteri, maya ve küf türü, çeşitli substratlardan endojen etanol üretebilir. Ölüm ile otopsinin yapıldığı zaman arasındaki süre, çevre ısı ve nem düzeyi, ölüm anında vücutta bulunan veya ölenin bulunduğu ortamdaki mikroorganizmalar gibi pek çok değişken postmortem etanol sentezini etkileyebilir. Çürümüş olgularda, vücut sıvılarında saptanan etil alkolün ölümden önce mi tüketildiği, yoksa ölümden sonra endojen mi oluştuğunun ayırt edilmesi önemlidir. Etanolün non-oksidatif minor metabolitlerinden etil glukuronid ve etil sülfat, antemortem alkol alımını doğrulamak amacıyla sıklıkla kullanılan biyobelirteçlerdir.

Bu çalışmada otopsi yapılan çürümüş olguların vücut sıvılarında yapılan toksikolojik incelemeler sonucunda saptanan etil alkol ve metabolitlerinin değerlendirilmesi, postmortem endojen kaynaklı etil alkol düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Muğla Adli Tıp Şube Müdürlüğünde 2013-2020 yılları arasında çürümüş cesetlere yapılan otopsi raporları retrospektif dosya taraması şeklinde incelenmiştir. Çürüme sıvısı ve göz içi sıvısında etil alkol saptanma durumu, metabolitlerinin aranma durumu ve sonuçları kaydedilmiştir.

Bulgular: 2013-2020 yılları arasında yapılan toplam 3418 otopsinin 294'ünde (%8,4) çürüme bulguları saptanmıştır. Çürüme bulguları saptanan olguların %83,3'ü (n:245) erkektir. Çürümüş olguların 174'ünde (%59,2) çürüme sıvısında, 15'inde (%5,1) göz içi sıvısında etil alkol saptanmıştır.

Çürüme sıvısında etil alkol saptanan olguların 48'inde (%27,6) etil alkol metabolitleri olan etil sülfat ve etil glukuronid aranmış, bunların 30'unda metabolit saptanmamıştır. Çürüme sıvısında etil alkol metaboliti saptanmayan olguların 17'sinde etil alkol düzeyi 50 mg/dl'nin altında, 11'inde 51-100 mg/dl arasında, 2'sinde 100 mg/dl'nin üzerindedir.

Metabolit saptanmayan olgulardaki en yüksek etanol düzeyi, çürüme sıvısında, 159 mg/dl'dir.

Sonuç: Etil alkol saptanan tüm çürümüş olgularda mutlaka metabolitlerin de aranmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Adli tıp, çürüme, etanol, etil glukuronid, etil sülfat.

ABSTRACT

Aim: In the postmortem period, endogenous ethanol can be produced from a variety of substrates, including decomposed corpses, a variety of bacteria, yeasts, and molds. Many factors can influence postmortem ethanol synthesis, including the time between death and autopsy, environmental temperature and humidity and microorganisms present in the body at the time of death or in the deceased's environment. It's crucial to determine whether ethyl alcohol, which is found in body fluids like putrefaction fluid, vitreous humor, and blood, was consumed prior to death or formed endogenously after death. Non-oxidative minor metabolites of ethanol, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate, are commonly used biomarkers to confirm antemortem alcohol intake.

Sorumlu yazar: Umur Utku Yıldırım
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp AD,
Muğla, Türkiye
E-posta: umurutkuyildirim@gmail.com
Başvuru tarihi: 07.03.2023 Kabul tarihi: 07.08.2023

The aim of this study was to determine postmortem endogenous origin ethyl alcohol levels and to evaluate ethyl alcohol and its metabolites determined as a result of the toxicological examination in body fluids obtained from autopsies of decomposed cases.

Materials and Methods: Autopsy reports on decomposed bodies performed in Mugla Branch of Forensic Medicine between 2013 and 2020 were reviewed retrospectively. The presence of ethyl alcohol in putrefaction fluid and vitreous humor, as well as the search status and results for its metabolites, were all recorded.

Results: Between 2013 and 2020, 294 (8.4%) of 3418 autopsies revealed evidence of decomposition. Males made up 83.3 % (n:245) and females made up %16,7'si (n:49) of the cases with signs of putrefaction. Ethyl alcohol was discovered in the putrefaction fluid of 174 (59,2%) patients and the vitreous humor of 15 (5.1%) patients. In 48 (27,6 percent) of the cases where ethyl alcohol was detected in the putrefaction fluid, metabolites such as ethyl sulfate and ethyl glucuronide were searched, but no metabolites were found in 30 of them. In 17 of the cases where no ethyl alcohol metabolite was detected in the putrefaction fluid, the ethyl alcohol level was below 50 mg/dl, between 51 and 100 mg/dl in 11, and above 100 mg/dl in 2 of them. In cases with no metabolites, the highest ethanol level was 159 mg/dl in the putrefaction fluid.

Conclusion: It was concluded that in all decomposed cases where ethyl alcohol is detected, it is crucial to look for metabolites.

Keywords: Forensic medicine, putrefaction, ethanol, ethyl glucuronide, ethyl sulphate.

GİRİŞ

Çürümüş olguların otopsiplerinde saptanan etil alkol konsantrasyonunun adli tıbbi yönden yorumlanması oldukça önemlidir. Yorumlamadaki en kritik durumlardan biri, saptanan alkolün ölmeden önceki alkol tüketiminden mi yoksa ölümden sonraki endojen üretimden mi kaynaklandığının belirlenmesidir. Postmortem dönemde putrefikasyon sürecinde ve alınan örneklerin saklanma koşullarına bağlı olarak birçok bakteri ve mikroorganizmanın etkisiyle çeşitli substratlardan (glukoz, protein, lipit vb.) alkol üretilebilir. Bu nedenle endojen ve eksojen alkol ayrımı yapmak gereklidir (1, 2).

Eksojen alınan alkolün büyük bir kısmı, karaciğerde alkol dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenaz enzimleri ile önce asetaldehide, ardından asetata dönüşür ve çok küçük bir kısmı ise minör metabolik yollar üzerinden atılır. Etanolün non-oksidatif metabolitleri arasında etil glukuronid (EtG), etil sülfat (EtS), fosfatidiletanol (PEth) ve yağ asidi etil esterleri (FAEEs) bulunur ve bunların vücut sıvılarında tespiti, antemortem alkol tüketimini destekler. Bu belirteçlerden EtG daha sıklıkla kullanılırken, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik ihtimalini en aza indirmek amacıyla genellikle EtS ile birlikte çalışılması önerilmektedir (3, 4). Yapılan çalışmalarda, EtG'nin postmortem kanda bozulabileceği, EtS'nin ise postmortem farklı koşullar altında bozulmadığı veya oluşmadığı, EtG için hem yanlış negatif hem de yanlış pozitif

sonuçlar ortaya çıkabilirken, bu tür hataların EtS için daha az olası olduğu ifade edilmiştir (5). Yapılan araştırmalarda, kan EtG seviyesinin alkol alımını takiben en erken 45. dakikada tespit edilebildiği, 2-5,5 saat sonra pik seviyeye ulaştığı, kanda etanol tamamen metabolize olduktan sonra 8 saate kadar, idrarda ise 30 saate kadar saptanabileceği bildirilmiştir (6).

Postmortem etanol sentezini; ölüm ile otopsinin arasındaki süre, çevre sıcaklığı ve nem düzeyi, ölüm anında vücutta bulunan veya ölen kişinin beklediği yüzeydeki mikroorganizmalar gibi pek çok değişken etkileyebilir (7). Postmortem etanol düzeyleri diabetes mellitus, enfeksiyon ve metabolik hastalıklar gibi durumlarda da değişebilir (8). Postmortem vakalarda rastlanılan alkolün %12-57'sinin postmortem üretimden kaynaklandığı bildirilmiştir (9).

Özellikle hava yolu, deniz yolu ve karayolu ulaşım kazalarında, travma ve yangınlarda ölen kişilerde, çürümüş cesetlerde, etil alkolün ölmeden önce mi tüketildiği yoksa ölümden sonra vücutta endojen olarak mı oluştuğunun ayrımı açısından rutin olarak etil alkol metabolitlerine bakılması gereklidir (1-3).

Postmortem etanol miktarı tayini için kan, göz içi sıvısı, idrar ve çürümeye sıvısı kullanılabilir. Humor vitreus, daha steril ve izole bir sıvı olduğu için etanol miktarı tayini için mükemmel bir bölgedir. Fakat ileri derecede çürümüş olgularda kan, göz içi sıvısı ve idrar örnekleri genellikle elde edilemez. Bu nedenle çürümeye sıvısı örnekleme

sıklıkla kullanılmaktadır. Humor vitreus alkol konsantrasyonları, kan alkol konsantrasyonlarını birkaç saat gecikmeyle takip eder. Bu nedenle kan alkol konsantrasyonları, vitreus humor konsantrasyonlarından daha fazladır (6). Ayrıca alınan örneklerin sodyum florür içeren tüplerde saklanması, örnek alımından sonraki süreçte tüp içerisindeki etanol üretimini engellemesi açısından önemlidir (10).

Bu çalışmada, çürümüş olgulardaki postmortem endojen kaynaklı etil alkol düzeylerinin belirlenmesi ve bu konuda yapılacak çalışmalara ve literatüre katkı sağlama amacıyla hareket edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonunun 13.12.2021 tarih ve 2021/1357 sayılı onayı alınmıştır.

Muğla Adli Tıp Şube Müdürlüğü'nde, 2013-2020 yılları arasında 8 yıllık bir süre zarfında gerçekleştirilen otopsi raporları retrospektif dosya taraması şeklinde incelenmiş ve bu otopsi vakaları arasından çürüme bulguları saptanan olgular seçilmiştir. İskeletleşme düzeyinde olan olgular bu çalışmanın kapsamına dahil edilmemiştir.

Çürümüş olgularda, çürüme sıvısı veya göz içi sıvısında etil alkol bulunup bulunmadığı, bulunmuşsa saptanan değerler ile etil alkol metabolitlerinden EtG ve EtS'nin tespit edilmediği bir veri toplama formuna kaydedilmiştir. Çürümüş olgularda, kan örneği olarak kaydedilen örneklem sıvısının çürüme sıvısı olduğu düşünülmüş ve bu doğrultuda değerlendirilmiştir.

Karayolları Trafik Kanunu'nun 48/5-6-7 maddelerine göre; alkol düzeyi 0,5 promilin üstünde olan sürücülerin ehliyeti 6 ay süresince alınır, 1,0 promilin üzerindeki alkol seviyesi trafik güvenliğini tehlikeye atma suçu oluşturur (11). Türk Ceza Kanunu yaralanma kılavuzuna göre 2,5 promil üzerinde etil alkol saptanması, alkol intoksikasyonu açısından yaşamsal tehlike kriteri olarak değerlendirilmektedir (12). Bu nedenle alkol düzeyleri 0-50 mg/dl, 51-100 mg/dl, 101-250

mg/dl ve 250 mg/dl üzeri olarak gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir.

Veriler, bir paket istatistik programı aracılığı ile değerlendirilmiş, frekans ve yüzde analizleri yapılmış ve sonuçlar tablolar halinde sunulmuştur.

BULGULAR

Muğla Adli Tıp Şube Müdürlüğü'nde 2013-2020 yılları arasında geçen 8 yıllık periyotta toplam 3418 otopsi yapılmıştır. Bunların %8,4'ünde (n: 294) çürüme bulguları saptanmıştır. Çürüme bulguları saptanan olguların %83,3'ü erkek (n:245), %16,7'si (n:49) kadındır.

Çürüme sıvısı ve göz içi sıvısında saptanan etil alkol düzeylerinin dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Çürümüş olguların 15'inde (%5,1) göz içi sıvısında, 174'ünde (%59,2) ise çürüme sıvısında etil alkol saptanmıştır. Olguların 14'ünde hem çürüme sıvısı hem de göz içi sıvısında etil alkol saptanmıştır. Minimum ve maksimum alkol değerleri göz içi sıvısında 5-525 mg/dl, çürüme sıvısında 8-584 mg/dl'dir.

Etil alkol saptanan örneklerde etil alkol metabolitlerinin araştırılma durumlarının dağılımı Tablo-2'de gösterilmiştir.

Çürüme sıvısında etil alkol saptanan olguların 48'sinde (%27,6), göz içi sıvısında etil alkol saptanan olguların 1'inde (%6,6) etil alkol metabolitleri olan EtS ve EtG araştırılmıştır. Etil alkol metabolitlerinin araştırıldığı toplam 49 örneğin 18'inde etil sülfat pozitif bulunmuş, 31'inde ise her iki metabolit de saptanmamıştır.

Çürüme sıvısında saptanan etil alkol düzeylerinin metabolit araştırılma/saptanma durumlarına göre dağılımı Tablo-3'de gösterilmiştir.

Çürüme sıvısında etil alkol metabolitleri olan EtS ve EtG araştırılan olgulardan etil alkol metaboliti saptanmayan olguların (n:30), 17'sinde etil alkol düzeyi 50 mg/dl'nin altında, 11'inde 51-100 mg/dl arasında, 2'sinde ise 100 mg/dl'nin üzerindedir. Çürüme sıvısında metabolit saptanmayan olgulardaki en yüksek etanol düzeyi 159 mg/dl olarak saptanmıştır.

Tablo-1. Çürüme sıvısı ve göz içi sıvısında saptanan etil alkol düzeylerinin dağılımı.

Etil alkol düzeyi (mg/dl)	Çürüme sıvısı		Göz içi sıvısı	
	n	%	n	%
0-50	79	45,4	7	46,6
51-100	62	35,6	1	6,7
101-250	24	13,8	6	40,0
251 ve üstü	9	5,2	1	6,7
Toplam	174	100,0	15	100,0

Tablo-2. Alınan örneklerde etil alkol saptanan olgularda etil alkol metabolitlerinin aranma durumlarının dağılımı.

Etil alkol saptanan örnek	Metabolit aranmayan	Metabolit aranan		Toplam
		Pozitif	Negatif	
Çürüme sıvısı	126	18	30	174
Göz içi sıvısı	14	-	1	15

Tablo-3. Çürüme sıvısında saptanan etil alkol düzeylerinin metabolit aranma/saptanma durumlarına göre dağılımı

	Çürüme sıvısı			Toplam
	Aranmamış	Pozitif	Negatif	
0-50	58	4	17	79
51-100	46	5	11	62
101-250	17	5	2	24
251 ve üstü	5	4	0	9
Toplam	126	18	30	174

TARTIŞMA

Adli otopsilerde etil alkol ölçümü, trafik kazaları ve travmatik ölümler gibi durumlarda önem arz etmektedir. Postmortem endojen alkol üretilebileceği ilk olarak 1936 yılında Wagner tarafından gösterilmiştir (13, 14). Ölümden sonra çürümenin başlamasıyla endojen alkol üretimi birçok sorunu beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, çürümeye başlamış cesetlerde alternatif biyolojik örnek analizleri, EtG ve EtS gibi nonoksidatif etil alkol metabolitlerinin ölçümü ve çürüme ürünü olan n-propanol ve n-butanolün kan tespitleri gibi konular gündeme gelmektedir (5, 15, 16). Postmortem endojen etil alkol oluşumunun başta mikrobiyal etkenler olmak üzere birçok faktörden etkilenebileceği bilinmektedir. Bunların başında diyabetes

mellitus, enfektif durumlar, metabolik hastalıklar, pankreas ve karaciğer hastalıklarında litik enzimlerin etkilendiği durumlar gelmektedir (17).

Muğla İlinde 2013-2020 tarihleri arasında otopsi yapılan olguların %8,4'ünün çürümüş olduğu, bu olguların %83,3'ünün erkek, %16,7'sinin kadın olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerin kriminal olaylara karışma ihtimalinin daha fazla olması, bu dağılımın bir nedeni olabilir.

130 çürümüş olgunun 64'ünde kanda etanol tespit edilmemiştir, 66'sında ise tespit edilebilmiştir. Tespit edilebilenlerin %66,7'si 10-50 mg/dl arasında olup, bunların endojen olup olmadığının yorumlanmasına ihtiyaç duyulmuştur. Göz içi sıvısı ve idrar örneklerinin, çürümüş olgularda, kana alternatif olarak

endojen- eksojen etanol ayrımında önemli olduğu görülmüştür (18). Bu çalışmada çürümüş olguların 15'inde (%5,1) göz içi sıvısında, 174'ünde (%59,2) çürüme sıvısında etil alkol saptanmıştır. Göz içi sıvısında alkol tespit edilen olguların 14'ünde etil alkol metaboliti aranmamış, birinde ise etil alkol metabolitleri aranmış fakat saptanmamıştır. Bu durumun göz içi sıvısının kimyasal olarak kararlı ve anatomik olarak izole bir bölüm olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Göz içi sıvısı, kişinin ölümden önce alkol tüketip tüketmediğini belirlemek adına toksikolojik incelemeler için kan veya çürüme sıvısına alternatif olarak güçlü bir şekilde önerilmektedir (19).

Çalışmamızda, çürüme sıvısında etil alkol saptanan 174 olgunun sadece 48'inde metabolit arandığı görülmüştür. Bu durum, alkol değerlendirmesinin kritik olduğu olgularda metabolit incelenmesine odaklanıldığını düşündürmektedir. Çalışmamızda çürümüş olgularda metabolit aranan 48 olgunun %62,5'inde (n:30) etil alkol metaboliti saptanmamıştır. Metabolit aranan çürümüş olguların yaklaşık üçte ikisinde saptanan etil alkolün endojen kaynaklı olduğu anlaşılmıştır. Öte yandan, çürüme sıvısında etil alkol tespit edilip metabolit aranmamış olguların da önemli bir bölümünde endojen alkol üretimine bağlı etil alkol saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Ölümden önce alkol tüketimi olan 93 vaka ile yapılan bir çalışmada, etanol seviyeleri düşük olsa bile, tüm vakalarda kan içinde EtG tespit edildiği bildirilmiştir (20). Politi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, alkolik olduğu bilinen bir kişinin ölümünden 27 yıl sonraki otopsisinde karaciğer, böbrek, kan pıhtısı ve saç örneklerinde EtG saptanmıştır. EtG ve EtS'nin, cesetteki çürümeye karşın, ölümün üzerinden yıllar geçmesine rağmen alkol tüketiminin belirtisi olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Ayrıca, her iki metabolit arasındaki molar oranın tüm örneklerde EtS'nin EtG'ye kıyasla daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (21). Bu durum EtG ve EtS taramalarının, eksojen alkol tüketimi ve endojen etanol üretimini göstermesi açısından güvenilir olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda tespit edilen postmortem endojen alkol seviyelerinin 8mg/dl'den 300 mg/dl seviyelerine kadar değiştiği gösterilmiştir (22–25). Albino tavşanlarda postmortem süreçte endojen etanol üretimini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, postmortem 24 saat sonra ölçülen etil alkol düzeylerinin 0-42 mg/dl aralığında olduğu,

antemortem glukoz ve alkol enjeksiyonunun bu düzeyi önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir (26).

Bu çalışmada metabolit saptanmayan olgulardaki en yüksek etanol düzeyi, yani endojen olarak oluşan en yüksek etanol düzeyi 159 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Literatürde, bu seviyeden daha yüksek, hatta 3 gr/l'ye kadar postmortem endojen alkol oluşabileceği bildirilmiştir. Postmortem alınan örneklerde üç nedenle etil alkol saptanabilir. a- Kişilerin ölümden önce alkol almış olmaları b- Ölümden önce belirli şartlarda (örneğin "autobrewery" syndrome) vücutlarında endojen alkol oluşumu c- Mikrobiyal etkenlerle postmortem süreçte vücutta endojen olarak etanol oluşumu veya postmortem alınan örneklerde etanol oluşumu (27). Literatürle birlikte değerlendirildiğinde postmortem saptanan alkol düzeylerine bakılarak etil alkolün eksojen tüketimi ya da endojen üretilmesi hakkında yorum yapmak mümkün görünmemektedir. Öyle ki, Adli Tıp Kurumu Laboratuvarlarında da 2020 yılından sonra özellikle tüm çürümüş olgularda etil alkol saptandığında, metabolitleri de aranmaktadır. Diğer yandan kişiler yaşarken bile özel koşullarda vücutlarında endojen alkol oluşma olasılığı nedeniyle, sadece çürümüş olgularda değil, tüm olgularda, etil alkol düzeylerine bakılmaksızın etil alkol metabolitlerinin aranması gerekmektedir. Al-Asmari ve arkadaşları, postmortem 52 vakada, farklı vücut sıvılarında etanol ve biyobelirteçlerini inceledikleri bir çalışmada, idrarın biyobelirteç analizi için uygun bir örnek olduğunu belirtmişlerdir. Eğer otopside idrar elde edilemezse, göz içi sıvısından biyobelirteç aranabileceğini belirtmişlerdir (28).

Høiseth ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, postmortem vakalarda, kan örneklerinde EtG analizinin yüksek bir özgüllüğe sahip olduğunu ancak daha düşük bir duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, pozitif bir sonuç büyük olasılıkla etanol alımını doğrularken, özellikle aşırı derecede çürümüş vakalarda negatif bir sonuç dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Bu tür vakalarda, ileri düzeydeki çürümeye karşı daha stabil olduğu bilinen EtS'nin de analizinin yapılmasının faydalı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (29). Ülkemizde, etanol biyobelirteçleri olan EtG ve EtS sadece kan/çürüme sıvısında analiz edilmektedir. İdrarda sistematik toksikolojik analiz yapılmakla birlikte etanol ve metabolitlerini içeren analiz yapılmamakta; göz içi sıvısında ise sadece etanol ve metanol analizi yapılmakta, biyobelirteç aranmamaktadır. Kan/çürüme sıvısı ve göz içi

sıvısında saptanan etil alkol değerleri ve metabolitlerinin birlikte değerlendirilmesiyle, etanolün kaynağının, antemortem kullanımdan mı yoksa postmortem süreçte vücutta endojen olarak üretilmesinden mi kaynaklandığı konusunda geçerli bir yorum yapılabilir.

Postmortem süreçte endojen etil alkol oluşumuna neden olan faktörler, aynı zamanda metanol, asetaldehit, n-propanol, izopropanol, aseton, propiyonik asit, n-butanol, izobutanol, izoamil alkol gibi uçucuların da oluşumuna neden olabilmektedir. Bunlardan postmortem etanol oluşumu ile en fazla ilişkili olanı n-propanoldür. Çürümüş olguların otopsisinde bu tür uçuğu

maddeler tespit edildiğinde de dikkatli yorumlanması gerekmektedir (27).

SONUÇ

Postmortem etanol üretimi birçok faktörden etkilenmektedir. EtG ve EtS'nin, saptanan etil alkolün antemortem kaynaklı olduğu konusunda güvenilir bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, antemortem alkol alımı ile postmortem endojen alkol oluşumu ayrımı için toksikolojik incelemelerde etil alkol metabolitlerinin incelenmesinin önemi vurgulanmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar




1. Battal D. Postmortem kan-vitröz sıvı etanol düzeylerinin saptanması ve adli tıpta önemi [Master's Thesis]. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2004.
2. O'Neal CL, Poklis A. Postmortem production of ethanol and factors that influence interpretation: a critical review. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 1996;17(1):8-20.
3. Aşicioğlu F, Mutlu E, Belce A. Adli Vakalarda Etil Glukuronid ve Etil Sülfat Analizinin Önemi: Olgu Bildirileri: The Importance of Ethyl Glucuronide and Ethyl Sulphate Analysis in Forensic Cases. *Turkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine & Forensic Sciences*. Ocak 2019;16(1):64-9.
4. Høiseth G, Morini L, Poletti A, Christophersen A, Mørland J. Blood kinetics of ethyl glucuronide and ethyl sulphate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Forensic Science International*. 2009;188(1-3):52-6.
5. Høiseth G, Karinen R, Christophersen A, Mørland J. Practical use of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in postmortem cases as markers of antemortem alcohol ingestion. *International Journal of Legal Medicine*. 2010;124:143-8.
6. Baduroğlu E, Durak D. Alkol ile ilgili adli tıp sorunları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;36(2):65-71.
7. Dokgöz H. Ölüm ve Postmortem Değişimler. İçinde: *Adli Tıp & Adli Bilimler*. 2. bs 2019. s. 678.
8. Logan BK, Jones AW. Endogenous ethanol production in a child with short gut syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;36(3):419-20.
9. Al-Asmari AI, Anderson RA, Appelblad P. Direct determination of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in postmortem urine specimens using hydrophilic interaction liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*. 2010;34(5):261-72.
10. Lewis RJ, Johnson RD, Angier MK, Vu NT. Ethanol formation in unadulterated postmortem tissues. *Forensic science international*. 2004;146(1):17-24.
11. Karayolları Trafik Kanunu [İnternet]. Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2918.pdf>
12. TCK Yaralanma Rehberi [İnternet]. Erişim adresi: <https://www.atk.gov.tr/tckyaralama24-06-19.pdf>
13. Aşirdizer M, Etili Y, Gümüş O, Kartal E, Hekimoğlu Y. Biomarkers Used to Determine Antemortem and Postmortem Ethyl Alcohol Level in Body Fluids. *Turkish Journal of Forensic Medicine*. 30(2):153-61.
14. Wagner K. Über die Veränderlichkeit des Alkoholgehaltes von Leichenblut und nicht steril aufbewahrten Blutproben. *Deutsche Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin*. 1936;26:276-92.
15. Ceciliason AS, Andersson MG, Lundin E, Sandler H. Microbial neoformation of volatiles: implications for the estimation of post-mortem interval in decomposed human remains in an indoor setting. *International Journal of Legal Medicine*. 2021;135:223-33.

16. Lin Z, Wang H, Jones AW, Wang F, Zhang Y, Rao Y. Evaluation and review of ways to differentiate sources of ethanol in postmortem blood. *International journal of legal medicine*. 2020;134:2081-93.
17. Simic M, Ajdukovic N, Veselinovic I, Mitrovic M, Djurendic-Brenesel M. Endogenous ethanol production in patients with diabetes mellitus as a medicolegal problem. *Forensic science international*. 2012;216(1-3):97-100.
18. Monteiro C, Castilho M, Real FC, Proença P. Ethanol and putrefaction: Medicolegal relevance of the study of different biological samples. *Toxicologie analytique et clinique*. 2022;34(3):S145.
19. Kugelberg FC, Jones AW. Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens: a review of the literature. *Forensic science international*. 2007;165(1):10-29.
20. Høiseth G, Karinen R, Christophersen AS, Olsen L, Normann PT, Mørland J. A study of ethyl glucuronide in post-mortem blood as a marker of ante-mortem ingestion of alcohol. *Forensic Science International*. 2007;165(1):41-5.
21. Politi L, Morini L, Mari F, Groppi A, Bertol E. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in autopsy samples 27 years after death. *International journal of legal medicine*. 2008;122:507-9.
22. Vural N, Sayın H. Kan Alkol Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi. 1996;1(2):74-81.
23. Caplan YH, Levine B. Vitreous humor in the evaluation of postmortem blood ethanol concentrations. *Journal of analytical toxicology*. 1990;14(5):305-7.
24. de Lima IV, Midio AF. Origin of blood ethanol in decomposed bodies. *Forensic science international*. 1999;106(3):157-62.
25. Pajunen T, Vuori E, Lunetta P. Epidemiology of alcohol-related unintentional drowning: is post-mortem ethanol production a real challenge? *Injury epidemiology*. 2018;5:1-5.
26. Maghdy M. S, Ramy M. EN, Yousef S, Ismail I. H, Ola A. H, Ayman A. ES. Postmortem endogenous production of ethanol in albino rabbit. 1998;1(4):57-73.
27. Ziafrou K, Boumba VA, Vougiouklakis TG. Insights into the origin of postmortem ethanol. *International journal of toxicology*. 2005;24(2):69-77.
28. Al-Asmari AI, Altowairgi MM, Al-Amoudi DH. Effects of postmortem interval, putrefaction, diabetes, and location of death on the analysis of ethyl glucuronide and ethyl sulfate as ethanol biomarkers of antemortem alcohol consumption. *Forensic Science International*. 2022;335:111280.
29. Høiseth G, Karinen R, Johnsen L, Normann PT, Christophersen AS, Mørland J. Disappearance of ethyl glucuronide during heavy putrefaction. *Forensic Science International*. 2008;176(2-3):147-51.

Treatment results of our patients with acute viral hepatitis C

Akut hepatit C hastalarımızın tedavi sonuçları

Abdullah Umut Pekok¹  Ahmet Yabalak²  Sedef Tavukçu Özkan³ 

Metin Kement⁴  Mehmet Pekok⁵  Berfin Sude Pekok⁶ 

¹ Istanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, VM Medical Park Pendik Hospital, Istanbul, Türkiye

² Düzce University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Düzce, Türkiye

³ VM Medical Park Pendik Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Türkiye

⁴ Bahçeşehir University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Istanbul, Türkiye

⁵ Health Sciences University Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Diyarbakır, Türkiye

⁶ Üsküdar University Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The diagnosis of acute hepatitis C virus (HCV) infection can be made during follow-up in patients with a generally known risk contact, since it is mostly asymptomatic. The earliest indicator of acute HCV infection is increased HCV-RNA. Anti-HCV seroconversion is also the strongest evidence of acute infection. The risk of becoming chronic is at least 80%. Acute HCV infection should be closely monitored for treatment alternatives due to its high chronicity rate. Spontaneous recovery can be seen after 8-12 weeks in acute viral hepatitis C. For this reason, it is recommended to wait 8-12 weeks to start specific treatment. This study was conducted to evaluate the data of the patients we followed up with the diagnosis of acute HCV in our clinic, to determine the most appropriate time to start treatment in acute viral hepatitis C, and to evaluate the effect of Peg-interferon alfa 2a on acute viral hepatitis C cases.

Materials and Methods: The data of patients diagnosed with acute viral hepatitis C in our clinic between 2005 and 2015 were evaluated.

Results: Twelve patients with acute viral hepatitis C were followed up in our clinic. Twelve of the cases were male, and the mean age was 38.8 ± 7 (range, 25-50) years. Spontaneous recovery was observed in three of our patients after 8-12 weeks of follow-up (HCV-RNA was negative by PCR, AST-ALT values were normal).

Three months after the diagnosis of acute HCV, nine patients without spontaneous improvement were started on pegylated interferon alfa 2a 180 mcg (1x1/week sc) and were treated for six months. Treatment response was 100% at 6-month and 2-year follow-ups.

Conclusion: After the diagnosis of acute HCV infection, 8-12 weeks should be waited for spontaneous viral clearance. If acute viral hepatitis C does not improve in the first three months, it should be evaluated for specific treatment. Pegylated interferon alfa 2a may be considered as an alternative therapy in patients who do not develop spontaneous viral clearance after 8-12 weeks.

Keywords: Acute viral hepatitis C, pegylated interferon alpha 2a, spontaneous viral clearance.

Corresponding author: Abdullah Umut Pekok
Istanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of
Infectious Diseases and Clinical Microbiology, VM Medical
Park Pendik Hospital, Istanbul, Türkiye
E-mail: umut.pekok@yahoo.com
Application date: 30.05.2023 Accepted: 08.08.2023

ÖZ

Amaç: Akut hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tanısı, çoğunlukla asemptomatik seyrettiği için genel olarak bilinen bir risk teması olan hastalarda takip sırasında konulabilmektedir. Akut HCV enfeksiyonunun en erken göstergesi artmış HCV-RNA'dır. Anti-HCV serokonversiyonu da akut enfeksiyonun en güçlü kanıtıdır. Kronikleşme riski en az %80'dir. Akut HCV enfeksiyonu, yüksek kronikleşme oranı nedeniyle tedavi alternatifleri açısından yakından izlenmelidir. Akut viral hepatit C'de 8-12 hafta sonra spontan iyileşme görülebilmektedir. Bu nedenle spesifik tedaviye başlamak için 8-12 hafta beklenmesi önerilmektedir. Bu çalışma, kendi kliniğimizde akut HCV tanısı ile takip ettiğimiz hastaların verilerini değerlendirerek akut viral hepatit C'de en uygun tedavi başlama zamanını saptamak ve pegile-interferon (peg-IF) alfa 2a'nın akut viral hepatit C vakaları üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2015 yılları arasında kliniğimizde akut viral hepatit C tanısı alan hastaların verileri değerlendirildi.

Bulgular: Akut viral hepatit C'li 12 hasta kliniğimizde takip edildi. Olguların 12'si de erkek olup, yaş ortalaması $38,8 \pm 7$ (aralık, 25-50) yıl idi. 8-12 haftalık takip sonrasında üç hastamızda spontan düzelme gözlemlendi (HCV-RNA PCR ile negatif, AST-ALT değerleri normaldi).

Akut HCV tanısından üç ay sonra, spontan düzelme olmayan dokuz hastaya pegile interferon alfa 2a 180 mcg (1x1/hafta sc) başlandı ve altı ay tedavi uygulandı. 6 aylık ve 2 yıllık takiplerinde tedavi yanıtı %100'dü.

Sonuç: Akut HCV enfeksiyonunda tanı konulduktan sonra spontan viral temizlenme için 8-12 hafta beklenmelidir. Akut viral hepatit C ilk üç ayda düzelmezse spesifik tedavi açısından değerlendirilmelidir. 8-12 hafta sonra spontan viral klirens gelişmeyen hastalarda pegile interferon alfa 2a alternatif tedavide düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: Akut viral hepatit C, pegile interferon alfa 2a, spontan viral klirens.

INTRODUCTION

The prevalence of chronic hepatitis due to HCV in the world is approximately 3%, whereas in Turkey this rate is approximately 1% (1).

One of the important features of HCV is its high chronicity development at rates up to 80%. Another feature is the asymptomatic course of the acute infection, so they pass the acute period without being diagnosed. This causes a high rate of chronicity. In the chronic period, the rate of permanent response with treatment is low (2).

Most acute HCV cases are asymptomatic and only 20% have jaundice. Most cases of acute hepatitis C infection are difficult to distinguish from chronic infection due to the anicteric course. In both cases, anti-HCV and HCV-RNA are positive. Therefore, acute HCV can be diagnosed rarely in this period. However, history and previous examinations are important in differential diagnosis (3).

For the diagnosis of acute HCV infection, documentation of anti-HCV seroconversion, HCV-RNA positivity or Anti-HCV positivity with Anti-HCV negativity, ALT elevation, and recent HCV contact history must be present (4).

Treatment is strongly recommended in acute HCV infection due to the high rate of chronicity

and the low efficacy of treatment in the chronic period (50%). Pegylated interferon alpha monotherapy is highly effective in the treatment of acute viral hepatitis C and provides a high sustained response.

In acute viral hepatitis C infection, direct-acting antiviral (DAA) drugs can be used besides pegylated interferon alpha. It is recommended to treat Sofosbuvir + Ledipasvir for 8 weeks in those infected with genotypes 1, 4, 5, 6.

For those infected with genotype 1b, it is recommended to be treated with Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir for 8 weeks.

In all genotypes, Glecaprevir + Pibrentasvir or Sofosbuvir + Velpatasvir or Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir can be given for 8 weeks. However, there are no adequate studies showing that treatment with DAA is more effective than pegylated interferons (5-7).

As in our study, we also recommend treatment with pegylated interferon alfa, since it is within the scope of reimbursement in our country, easy to use once a week, and a permanent viral response of up to 100%. For this, it is sufficient to be treated with pegylated interferon alfa for 24 weeks.

Permanent response can occur in 98% of cases with this treatment (8). Spontaneous HCV clearance has been reported in the range of 25-30% in studies. It usually takes place within the first 12 weeks (9, 10).

In this study, we aimed to evaluate the spontaneous clearance development status and the efficacy of interferon therapy by evaluating the 2-year follow-up data of the patients followed up with the diagnosis of acute viral hepatitis C in our clinic between 2005 and 2015. These patients were analyzed for risk factors, genotype determination, end-of-treatment response rates, and sustained response rates.

MATERIALS and METHODS

Between 2005 and 2015, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HCV, anti-HIV, AST, ALT, total bilirubin and direct bilirubin tests were studied in patients who came to our clinic with complaints of loss of appetite, nausea, fatigue, darkening of urine color and yellowing of the sclera. HCV-RNA was studied quantitatively by PCR (Biomerieux, France) in patients with positive anti-HCV.

A diagnosis of acute HCV was made in those who had documented anti-HCV seroconversion, HCV-RNA positivity with Anti-HCV negativity or Anti-HCV positivity and HCV RNA positivity, ALT elevation and a recent history of HCV contact (4). Patients who were diagnosed with acute viral hepatitis C among patients older than 18 years and younger than 65 years were included in the study. Those younger than 18 years of age, older than 65 years of age, those with autoimmune disease, a history of viral and toxic hepatitis, those with psychiatric diseases and any other additional disease were not included in the study. The patients were followed without treatment for two or three months after the onset of acute symptoms. At the end of this period, Peg-interferon alfa 2a 180 mcg (1x1/week sc) was administered to nine patients with anti-HCV positive, HCV-RNA (PCR) positive and high AST-ALT values for six months. Patients were evaluated for response to treatment by testing anti-HCV, HCV-RNA (PCR), AST and ALT values at 3 and 6 months of treatment and 1 and 2 years after the end of treatment.

RESULTS

Twelve male patients that 25-50 years (mean 38.8 ± 7), anti-HCV positive, HCV-RNA (PCR) positive and other acute viral hepatitis markers negative (HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HAV IgM, anti-HIV) were followed up with the diagnosis of acute viral hepatitis C (Table-1).

In their history, tooth extraction in five patients, endoscopic intervention in four patients, and sexual risk in three patients were found to be risk factors in the last 6 months. In the last six months, three patients with sexual risk and nine patients with a history of endoscopy and tooth extraction had negative anti-HCV tests in their previous tests.

The mean AST level of these patients was 425.8 ± 36 IU/ml, the mean ALT level was 515.4 ± 40 IU/ml, and the mean total bilirubin level was 7.6 ± 1.55 mg/dl, and they had direct bilirubin dominance. Anti-HCV and HCV-RNA (PCR) tests were positive in all patients (Table-1).

HCV-RNA (PCR) values were between 400.000 and 1.200.000 IU/ml. The mean was $699.166,66\pm270.099,58$. Serum albumin, creatinine, blood sugar and TSH levels of the patients were found to be normal.

Patients were followed for spontaneous clearance for two or three months after the onset of acute symptoms. Spontaneous viral clearance developed in three patients (25%) at 3 months, with normal AST-ALT values and negative HCV-RNA (PCR). In the other 9 patients, anti-HCV and HCV-RNA (PCR) were positive and AST-ALT values were high.

Among these nine patients who did not develop spontaneous viral clearance three patients with genotype 1b and HCV-RNA (PCR) >800.000 IU/ml were treated at week 8 and the other six patients were treated at week 12 with peg-interferon alpha 2a 180 mcg (1x1/week, sc) for six months (Table-1). At the end of the third month of treatment, serum AST and ALT values returned to normal in all patients. Serum HCV-RNA (PCR) was negative in six patients at the end of the third month of treatment and in all patients at the end of the sixth month. The end-of-treatment response rate was 100%.

The patients were followed for two years for permanent response. In the first year after the end of treatment, transaminases were normal, HCV-RNA (PCR) negative in all patients, and anti-HCV negative in one patient. No recurrence was observed in the second year. The anti-HCV result of the patient who was negative for anti-HCV a year ago was again negative (Table-1).

Table-1. Baseline values and follow-up data of the patients.

Patient No/ age (M:male)	Possible causes of transmission	spontaneous clearance	Treatment start week	Baseline ALT-AST-Total bilirubin values		Anti-HCV/ HCV-RNA (PCR)					geno type	Baseline HCV-RNA(PCR) (IU/ml) values
				ALT/AST (IU/mL)	TB (mg/dL)	1. month	3. month	6 .month	1st year after treatment	2nd year after treatment		
1-25 M	Tooth extraction	-	12th week	590-450	6.8	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	1b	400.000
2-36-M	endoscopy	-	8th week	490-362	6.6	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	1b	820.000
3-40-M	endoscopy	-	12th week	550-450	6.1	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	3	1.200.000
4-47-M	Tooth extraction	-	8th week	520-450	8.5	+/+	+/+	+/-	+/-	+/-	1b	850.000
5-40-M	endoscopy	+		560-445	10.4	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	1b	540.000
6-41-M	anti-hcv (+) partner	+		530-425	9.8	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	3	1.000.000
7-36-M	Tooth extraction	+		495-450	9.4	+/+	+/-	+/-	-/-	-/-	3	940.000
8-39-M	Tooth extraction	-	8th week	520-470	5.8	+/+	+/+	+/-	+/-	+/-	1b	810.000
9-33-M	Tooth extraction	-	12th week	520-440	6.4	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	1b	510.000
10-45-M	anti-hcv (+) partner	-	12th week	450-375	6.7	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	1b	430.000
11-50-M	Tooth extraction	-	12th week	470-410	6.9	+/+	+/+	+/-	+/-	+/-	1b	420.000
12-34-M	anti-hcv (+) partner	-	12th week	490-380	7.8	+/+	+/-	+/-	+/-	+/-	1b	470.000

Patient no: 5-7: Those who developed spontaneous viral clearance.

Anti-HCV negative patient was genotype 3 and had spontaneous viral clearance.

Two of the three patients with spontaneous recovery had genotype 3 and HCV-RNA (PCR) > 800.000 IU/ml, and the other patient had genotype 1b and HCV-RNA (PCR) <800.000 IU/ml).

Peg-interferon alfa 2a treatment was started in nine patients who did not show spontaneous recovery. One of these 9 patients was genotype 3 and HCV-RNA (PCR) was 1.200.000 IU/ml. The other eight patients were genotype 1b, and three of these 8 patients had HCV-RNA (PCR) values >800.000 IU/ml and five patients <800.000 IU/ml. As a result of these values, peg-interferon alpha monotherapy was started in three patients with genotype 1b and HCV-RNA (PCR) > 800.000 IU/ml at week 8, and for other patients at week 12. Three patients with genotype 3 came from Nakhchivan Autonomous Republic. Our response rate was 100% at the end of the treatment and at the long-term 2nd year controls of our patients.

DISCUSSION

It is difficult to distinguish acute HCV from chronic HCV infection because immunoglobulin-M (IgM) antibodies cannot be detected in the acute phase of HCV infection, anti-HCV IgG positivity cannot be determined, and HCV-RNA is positive in both chronic and acute infections (11).

It is emphasized that patients with acute hepatitis C respond well to IFN alpha therapy and therefore should be treated in the acute phase. Because it becomes chronic at a rate of 80% and the permanent response rate is low in the chronic period (2).

Two pieces of evidence support that treatment can prevent progression to chronic infection. First, anti-retroviral therapy in patients with acquired immunodeficiency allows the patient's immune system to control viral replication by reducing viral load. Latter; Early control of viral load in lymphocytic choriomeningitis virus infection (murine model) prevents the

development of chronic infection by allowing the host's immune system to clear the virüs (2).

The 2002 NIH consensus conference stated that treatment is necessary in acute HCV infection because of high sustained viral response rates (83-100%) (12).

In the study by Jaeckel et al., it was reported that a 98% permanent viral response was achieved with IFN alpha monotherapy in 44 patients with acute HCV (2).

In a meta-analysis, in 1075 cases of acute HCV infection in 22 studies, a sustained viral response rate of 78% in treated patients and 55% in untreated patients was reported (4).

In a study using pegylated interferon alfa to determine the duration of treatment, sustained viral response rates were 67% at 8 weeks, 82% at 12 weeks, and 91% at 24 weeks. At the end of the study, it was stated that a higher rate of permanent viral response would be obtained with 24 weeks of use (13).

American Association for the Study of Liver Disease's (AASLD) 2004 guidelines recommend administration of pegylated interferons for at least 6 months, as they have similar results to standard interferon alfa and are easy to use (14).

In our study, we applied Peg-interferon alfa 2a 180 mcg (1x1/week sc) treatment for six months to patients who did not develop spontaneous clearance, and a 100% permanent viral response was obtained.

In a study by Gerlach JT et al, spontaneous viral clearance developed in 24 (52%) of 46 patients within 12 weeks of symptom onset in patients with symptomatic acute HCV (15).

In a study by Hofer H et al, spontaneous viral clearance developed in 8 (67%) of 12 patients with symptomatic acute HCV (16).

AASLD's 2004 guidelines also recommend waiting for spontaneous recovery and starting treatment in 2-4 months (14).

As a result of the meta-analysis of 12 studies investigating whether treatment delay has a negative effect on persistent viral response; It has been shown that delaying treatment for 60 days after the onset of symptoms does not reduce the effectiveness of treatment (17).

3-month wait strategy for spontaneous viral clearance in patients with symptomatic acute HCV avoids unnecessary treatment in subjects who will be cleared spontaneously (18).

In our study, spontaneous clearance developed in 25% of the patients. Other patients were

started on treatment after 8 or 12 weeks of follow-up and the treatment response was 100%.

In a study by Kamal et al with Pegylated interferon alfa, a better sustained viral response rate was found in genotypes 2, 3 and 4 than genotype 1. No difference was found between starting treatment at week 8 or 12 in genotypes 2 and 3.

It has been reported that patients with genotype 1 and high viral load (> 800,000 IU/mL) have higher SVR when treatment is started early (19).

In cases with HCV-RNA positivity; It is recommended to start treatment at week 8 in cases with genotype 1 and high viral load (> 800,000 IU/ml), and at week 12 in cases with viral load <800,000 IU/ml (9).

In our study, we followed our patients for spontaneous clearance during 8 or 12 weeks of follow-up in accordance with the literature. We started treatment at the eighth week in 3 patients with high viral load and genotype 1b. We continued to follow the other patients until the 12th week and started treatment for those who did not develop clearance.

In studies evaluating the efficacy of pegylated interferons in acute HCV infection, sustained virological response rates vary depending on genotype and viral load when treatment is started at 8 and 12 weeks after the onset of infection.

In a study by Sanaa et al., Pegylated interferon alpha treatment was started in 42 patients at 8 weeks, 41 patients at 12 weeks, and 38 patients at 20 weeks in patients who did not develop spontaneous clearance.

Persistent viral response rate was reported as 95.3% in the group of patients who started treatment at week 8, 93.2% in the group started at week 12, and 76.6% in the group started at week 20. Since the sustained viral response rates were significantly higher than the 20th week, it was reported that the most appropriate time for treatment was the 8th and 12th weeks (9).

In a meta-analysis, 1075 cases with acute HCV infection in 22 studies were evaluated according to the time to start of treatment and the sustained viral response (SVR) achieved, and the rates of SVR were 82.5% for those who started treatment within 12 weeks, and 70% for those who started treatment within 12-24 weeks, 62.5% of those who started treatment after 24 weeks. In this study, the rate of SVR was found to be

significantly higher in the patient group who started treatment at the 12th week (13).

In a control group study conducted by Karnal et al., in 175 patients with acute HCV infection, pegylated interferon alfa was started once a week for 12 weeks in the 8th, 12th and 20th weeks without spontaneous viral clearance within the first 8 weeks after HCV -RNA positivity and at the end of the study. Permanent viral response rates in these weeks were 95%, 92% and 76%, respectively (19).

In our study, the sustained viral response was 100% in patients who started treatment at both week 8 and week 12.

In a study evaluating the efficacy of the combination of pegylated interferon and ribavirin in patients with acute HCV (genotypes 1 and 4), pegylated IFN + ribavirin was used in 20 cases, and pegylated IFN was started at week 12 and given for 24 weeks. Persistent viral response rates were found to be 85% in the IFN+ ribavirin group and 80% in the monotherapy group, and the difference was not statistically significant and ribavirin combination was not recommended (20, 21).

There was no patient who was given ribavirin treatment in the patients included in our study.

The most important limitation of our study is its retrospective nature, the small number of cases and the absence of a control group.

CONCLUSION

Acute HCV infection is a curable disease with a high rate of permanent viral response when appropriate follow-up and treatment is applied.

In acute HCV infection, since spontaneous viral clearance may occur, treatment should not be started immediately, but should be waited for 8-12 weeks.

Acute viral hepatitis C should be treated with specific therapy if it does not improve in the first 3 months.

It is possible to obtain a 100% permanent viral response with a weekly pegylated interferon alfa treatment.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. *Viral hepatit*. 2003;1:10-55.
2. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(20):1452-7.
3. Akhan S. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1911-29.
4. Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, Zheng H, Chung RT. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2010;17(3):201-7.
5. Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir vs. sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). *Hepatology* 2016;10: S14– S15.
6. Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22–25, Boston, Massachusetts.
7. Deterding K, Spinner C, Schott E et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection: The HEPNET Acute HCV IV Study. *J Hepatol* 2016;64: S211.
8. Wiegand J, Jäckel E, Cornberg M et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*. 2004;40(1):98-107.
9. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006;130(3):632-8.
10. Căruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD*. 2006;15(3):249-56.

11. Orland JR, Wright TL, Cooper S Acute hepatitis C. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2001;33(2):321-7.
12. Seeff LB, Hoofnagle JH The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of Hepatitis C 2002. *Clinics in Liver Disease*. Feb 2003;7(1):261-87.
13. Kamal SM, Moustafa KN, Chen JC et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology*. 2006;43(5):923-31.
14. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB American Association for the Study of Liver Diseases, Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. Apr 2004;39(4):1147-71.
15. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125(1):80-8.
16. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*, 2003;37(1):60-4.
17. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Cammà C When and how to treat acute hepatitis C? *Journal of hepatology*. 2003;39(6):1056-62.
18. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*. 2006;43(2):250-6.
19. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006;130(3):632-8.
20. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2009;49(4):1335.
21. Kamal SM, Ismail A, Graham CS et al. Pegylated interferon α therapy in acute hepatitis C: Relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology*. 2004;39(6):1721-31.

Pediatric cases diagnosed with drug-related acute tubulointerstitial nephritis: a single-center experience

Çocuk hastalarda ilaç ilişkili akut tübülointerstisyel nefritin değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi

Özgür Özdemir Şimşek¹ ID Gökçen Erfidan¹ ID Caner Alparslan² ID Cemaliye Başaran¹ ID
Seçil Arslansoyu Çamlar¹ ID Fatma Mutlubaş¹ ID Belde Kasap Demir³ ID Demet Alaygut¹ ID

¹ University of Health Sciences Izmir Faculty of Medicine Tepecik Training and Research Hospital
Department of Pediatric Nephrology, Izmir, Türkiye

² Izmir Demokrasi University Faculty of Medicine Department of Pediatric Nephrology, Izmir, Türkiye

³ Katip Celebi University Faculty of Medicine Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology,
Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Acute tubulointerstitial nephritis (TIN) is inflammation of the renal interstitium. It is also a common cause of acute kidney injury (AKI). The aim is to contribute to the literature by evaluating patients diagnosed with drug-induced TIN.

Materials and Methods: 29 Turkish children aged between 3 and 217 months, 5 of whom had undergone a biopsy, were retrospectively analyzed in terms of clinical and laboratory findings.

Results: 29 patients, 19 of whom were girls, were evaluated. The mean age at diagnosis was 161(3-217) months. Nausea-vomiting complaint of 12 cases, 6 under treatment during hospitalization, 4 with headache, 2 with isolated fatigue, and the remaining 5 patients with incidentally detected renal function test disorder, oligo-anuria, urinary incontinence, red urination, and uveitis. At the time of diagnosis, 4 patients had hypertension and 26 patients had AKI. Two of these cases were anuric. The low eGFR values at the time of diagnosis were observed to improve at the end of the follow-up. Hematuria was detected in 18 cases and of them were macroscopic hematuria. 4 patients had pyuria, 19 patients had proteinuria, and 2 of them were nephrotic. Biopsy was performed in 5 cases. While one of the patients presented with uveitis, uveitis developed in 1 patient during the 3rd month of follow-up.

Conclusion: Consequently, although TIN is a reversible disease, its recognition is important in terms of treatment and follow-up.

Keywords: Acute tubulointerstitial nephritis, drugs, uveitis.

ÖZ

Amaç: Akut tübülointerstisyel nefrit (TIN), renal interstisyumun inflamasyonudur. Aynı zamanda akut böbrek hasarının (ABH) yaygın bir nedenidir. Amaç ilaca bağlı TIN tanısı alan hastaları değerlendirerek literatüre katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 3-217 ay olan 29 Türk çocuğu klinik ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. 5 hastaya biyopsi yapıldığı görüldü.

Corresponding author: Özgür Özdemir Şimşek
University of Health Sciences Izmir Faculty of Medicine
Tepecik Training and Research Hospital Department of
Pediatric Nephrology, Izmir, Türkiye
E-mail: ozgur_ozdemir_07@hotmail.com
Application date: 23.05.2023 Accepted: 10.08.2023

Bulgular: 19'u kız olmak üzere 29 hasta değerlendirildi. Ortalama tanı yaşı 161(3-217) ay idi. Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 12 hastada bulantı-kusma, 4 hastada baş ağrısı ve 2 hastada izole halsizlik olduğu görüldü. 5 hastanın başka sebeplerle hastaneye başvurusu sonucu rastlantısal olarak, 6 ise hastanın farklı nedenlerle hospitalizasyonu sırasında izlemde tanı aldığı belirlendi. 26 hastada ABH bulunmaktaydı ve 4 hasta hipertansifti. İki hasta anürikti. Tanı anında düşük olan eGFR değerlerinin takip sonunda düzeldiği görüldü. Hastalarda idrarda hematüri, piyüri ve proteinüri mevcuttu. 5 olguya biyopsi yapıldı. Hastalardan biri üveit şikayeti ile başvururken, 1 hastanın takibinin 3. ayında üveit gelişti.

Sonuç: Sonuç olarak TIN geri dönüşümlü bir hastalık olmasına rağmen tanınması tedavi ve takip açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Akut tubulointerstisyel nefrit, ilaçlar, üveit.

INTRODUCTION

Acute tubulointerstitial nephritis (TIN) is a clinical situation that develops secondary to inflammation in the interstitium of the tubules that make up most of the kidney. It is one of the most common causes of acute renal failure in clinical practice. TIN is characterized by interstitial inflammation, interstitial edema, and tubulitis. The term TIN was used for the first time in 1898 by Councilman in this clinical situation in which local edema involving tubules and interstitial inflammation was observed in the histological examination of the kidneys of infected patients.¹ It is a clinic that occurs with an immune mechanism. Infections were considered the primary cause in the past, but recently, immuno-allergic mechanisms, primarily drugs, have been blamed. Medications are the most common cause, antibiotics are the most common. Other causes include, by incidence, autoimmune disorders, infections, and tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) syndrome. The disease has a sudden onset and, to a lesser extent, can progress to chronic, slow-changing, and rarely even end-stage renal disease. There is no clear data on incidence. The diagnosis is often made clinically and since the disease is self-limiting, patients return to clinical normality with symptomatic treatment, and a biopsy is usually not needed.² In pediatric patients, TIN is determined in 3-7% of biopsies performed in acute kidney injury (AKI) (3). This rate is higher in adults, up to 27%.¹ The reasons for this are well-defined and categorized. Determining is well-defined is important in terms of being a marker for treatment and follow-up. This review focuses on TIN secondary to drug use, one of TIN's common etiologies.

MATERIALS and METHODS

The study is a retrospective study in which pediatric patients aged 0-18 years who were followed up in the pediatric nephrology clinic of our hospital between 2015 and 2020 and diagnosed with acute tubulointerstitial (ATIN) nephritis were examined. Ethical committee approval was received from the Ethics Committee of Tepecik Training and Research Hospital (Date: December 23, 2020. Decision No: 2020/14-17). After the approval of the local ethics committee, age, gender, follow-up period, presentation complaint, presence of hypertension and AKI at the time of diagnosis, comorbidities, presence of infection, history of drug use, physical examination findings, and findings were obtained from the files of the patients at the time of diagnosis and follow-up. Final eGFR, laboratory results (complete blood count, biochemical values, tubular tests), eye involvement, renal ultrasonography result, follow-up and treatment (treatment, whether or not received renal replacement therapy (RRT), type of RRT, and duration) were obtained.

Statistical analyses

The SPSS package program (IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp, 2017) was used for statistical analyses. Variables with normal distribution are shown as mean values \pm standard deviation (SD), variables with abnormal distribution are shown as median (range), and the rest are expressed as frequency. The chi-square test was used to compare categorical variables between groups. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normal distribution of continuous variables between groups. All parameters were distributed abnormally, so they were evaluated by the Mann-Whitney U test. For this study, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

File information of 29 children, 19 of whom were girls (65.5%), was obtained. The age at diagnosis was 161(3-217) months and the follow-up was 13.7(1-90) months. Considering the complaints of the patients, 41.4% (n=12) of the patients had nausea-vomiting, 20.4% (n=6) had a headache due to the treatment they received during hospitalization, and 13.8% (n=4) had headaches. It was observed that 6.9% (n=2) presented with only weakness, and the remaining 5 patients with incidentally detected renal function test disorder, oligoanuria, urinary incontinence, red urination, and uveitis. At the time of diagnosis, 13.8% (n=4) of the cases had hypertension and 89.7% (n=26) had AKI. 6.9% (n=2) of these cases were anuric. In the anamnesis, 82.8% (n=24) of the cases were using drugs, 17.2% (n=5) had comorbidities that required continuous drug use, and 65.5% (n=19) of the cases were before admission. It was determined that there was drug use in a one-week period. The groups to which the drugs used belong are shown in (Table-1). 31% (n=9) of the cases had concomitant diseases and these were epilepsy (n=3), encephalitis (n=1), hypothyroidism (n=1), hyperlipidemia (n=1), chronic gastritis (n=1), tuberculosis (n=1), ventricular septal defect (n=1). Physical examination revealed positive arthralgia (n=1), high fever (n=1), rash (n=1), and edema (n=1) apart from hypertension.

Considering the laboratory evaluation results, the mean eGFR values of the cases at the time of diagnosis were 55.86 ± 26.74 ml/m/1.73m², while the mean final eGFR values were calculated as 116.67 ± 25.27 ml/m/1.73m². The mean values of routine hemograms and biochemistry are shown in (Table-2). In 13.8% (n=4) of patients, acidosis was detected in blood gas. Data on immunoglobulin levels (IgG, A, M, E), vitamin D, PTH, and ANA could not be reached from the file data. Regarding renal involvement, hematuria was found in 62.1% (n=18) of the cases, and two were macroscopic hematuria. Pyuria was present in 13.8% (n=4) of the cases, proteinuria was present in 65.5% (n=19) of the cases, and proteinuria was at a nephrotic level in 2 cases. When tubular tests were evaluated, the most common abnormality was FENA with 4.5%. Renal ultrasonography revealed increased renal echogenicity in 58.6% (n=17) of the cases. It was observed that one patient needed hemodialysis during the follow-up and treatment process. The findings of patients with proteinuria and hematuria are evaluated in (Table-3). Biopsy was performed in 17.2% (n=5) of the patients and the diagnosis of ATIN was proven by biopsy. The data of the patients who performed the biopsy are listed in (Table-4). Anterior-posterior uveitis developed in two patients. While one patient had uveitis at the time of diagnosis, uveitis developed in the third month in the follow-up of the other patient.

Table-1. Proportion of drugs used by patients.

Type of drug	Usage rate (n)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	N=6 (25%)
Pain relievers other than non-steroidal anti-inflammatory drugs	N=6 (25%)
Antibiotics other than aminoglycosides	N=2 (8.3%)
Anticonvulsant drugs	N=2 (8.3%)
Antifungal drugs	N=2 (8.3%)
Antiviral drugs	N=2 (8.3%)
Aminoglycoside type antibiotics	N=1 (4.1%)
Proton pump inhibitors	N=1 (4.1%)
Antihypertensive drugs	N=1 (4.1%)
Antituberculosis drugs	N=1 (4.1%)

Table-2. Evaluation of the laboratory parameters of the patients.

Laboratory parameters	Mean ± Std.Dev Median (Min-Max)
At the time of the diagnosis	
White blood cells (WBC)	10048.28 ± 3167.43
Neutrophil	6673.10 ± 2765.77
Hemoglobin	11.91 ± 2.01
Hematocrit	35.36 ± 6.09
Eosinophil	100.00 (0.00-500.00)
Percentage of eosinophils	0.92 (0.00-4.50)
Basophil	36.00 (0.00-200.00)
Percentage of basophils	0.55 ± 0.33
Platelets	329689.70 ± 126822.18
Serum urea	54.62 ± 29.85
Serum Creatinine	1.40 (0.70-5.30)
eGFR	55.86 ± 26.74
Uric acid	5.86 ± 1.95
Total protein	7.24 ± 0.79
Albumin	4.05 ± 0.51
Sodium	138.00 (117.00-145.00)
Potassium	4.29 (1.90-6.40)
Calcium	9.31 ± 1.14
Phosphorus	4.30 (1.20-9.40)
C-reactive protein	7.55 (0.20-105.50)
FeNa	2.76 (0.30-22.10)
FeK	16.30 (1.67-69.00)
TPR	85.00 (44.80-98.70)
Spot urine Ca/Crea	0.09 (0.01-0.85)
24-hour urinary proteinuria	5.60 (0.28-40.90)
Spot urine Prot/Crea	0.43 (0.07-2.60)
Urine beta2 microglobulin	0.25 (0.10-15.80)
Urine density	1012.07 ± 6.37
Last visit result	
Serum Creatinine	0.76 ± 0.20
eGFR	116.67 ± 25.57

Table-3. Evaluation of patients with proteinuria and hematuria.

Continuous variables		Hematuria			Proteinuria		
		positive	negative	p	positive	negative	p
Diagnostic creatinine	median (min-max)	1.6 (0.7-4.7)	1.3 (0.8-5.3)	0.238*	2.0 (0.7-5.3)	1.2 (0.8-2.4)	0.006*
Diagnostic uric acid	median (min-max)	6.7 (2.7-8.6)	5.3 (2.3-10.3)	0.159*	6.6 (2.6-10.3)	4.9 (2.3-6.8)	0.024*
White blood cell	median (min-max)	11450 (5500-15500)	8100 (4300-12400)	0.076*	12200 (5500-15500)	8250 (4300-11700)	0.019*
Absolute neutrophil count	median (min-max)	8300 (3200-11600)	4400 (2700-9000)	0.039*	8400 (3200-11600)	4400 (2700-9300)	0.012*
FeNa	median (min-max)	3.4 (0.3-22.1)	1.3 (0.3-22.0)	0.238*	3.5 (0.3-22.1)	1.1 (0.3-4.3)	0.009*
FeK	median (min-max)	18.3 (5.2-69.0)	11.6 (1.7-25.9)	0.102*	18.7 (4.7-69.0)	10.0 (1.7-33.0)	0.035*
TPR	median (min-max)	83.6 (44.8-95.0)	98.7	0.028*	83.0 (44.8-95.0)	89.6 (76.0-98.7)	0.014*
Spot pr/cre	median (min-max)	0.57 (0.09-2.6)	0.28 (0.07-1.23)	0.033*	0.75 (0.11-2.60)	0.27 (0.07-0.57)	0.009*
Categorical variables		n(%)	n(%)	p	n(%)	n(%)	p
	positive	4 (100.0)	0 (0.0)	0.129**	3 (75.0)	1 (25.0)	0.571**
HT	negative	14 (56.0)	11 (44.0)		16 (64.0)	9 (36.0)	
USG pathology	positive	10 (58.8)	7 (41.2)	0.486**	11 (64.7)	6 (35.3)	0.615**
	negative	8 (66.7)	4 (33.3)		8 (66.7)	4 (33.3)	

Table-4. Evaluation of laboratory and clinical features of biopsy cases.

Age (month)	Gender	Complaint	Hematuria	Proteinuria	Diuresis	Creatinin / eGFR	Dialysis	Systemic treatment
214	Male	hematuria	Gross	nonnephrotic	sufficient	1.3/94.7	-	-
158	Female	vomiting	Gross	nonnephrotic	sufficient	1.3/63.0	-	PMP
207	Male	headache	Gross	nephrotic	sufficient	2.0/60.0	-	Prednisolone
201	Female	vomiting	-	nonnephrotic	sufficient	5.3/16.8	-	-
125	Female	uveitis	-	nonnephrotic	sufficient	1.3/79.1	-	Prednisolone

DISCUSSION

The pathological and clinical condition characterized by decreased renal function and inflammation in the renal interstitium is called TIN (1). The literature studies show that the incidence of TIN is high in elderly patients; this is blamed especially on the increase in the aging population and increasing polypharmacy (4). However, a biopsy is not performed on all patients due to the age of the population and the diagnosis is made clinically because it is reversible (5). For this reason, the data in the literature do not provide precise information in terms of age of incidence. The aim of this study is to make an overall assessment of drug-induced TIN cases in childhood.

Regardless of the cause, it is examined in two groups renal and extrarenal symptoms. Patients with any signs of AKI can apply. The most common renal symptoms are polyuria, nocturia, oliguria, tubular dysfunction, and normal blood pressure; extrarenal symptoms are fever, loin pain, weakness, nausea, vomiting, and arthralgia. Most patients, however, are asymptomatic (6). In our study, the most common reason for admission was nausea and vomiting; contrary to the literature, only 1 patient was asymptomatic. In a study conducted with 60 patients with a diagnosis of TIN, oliguria was demonstrated in 51% of the patients.⁷ While 89.7% of our patients had AKI, only 6.9% had oliguria. Renal findings are AKI, Fanconi syndrome, tubular proteinuria,

leukocyturia, isolated glycosuria, microscopic haematuria, eosinophilia, and eosinophiluria (6). Most patients have an increase in plasma creatinine concentration and a decrease in eGFR at presentation (8). Drug-induced TIN, on the other hand, increases with drug administration (9). 4 patients had high blood pressure and 1 patient had edema. In our study, there was a significant difference between the eGFR values at the time of diagnosis and the evaluations made at the last visit ($p=0.00$). In 2 case series of 121 patients, 40% of the patients required dialysis (7). We received renal replacement therapy for only 1 patient. Since TIN is a reversible disease, short-term dialysis was applied. Urinary eosinophiluria assessment was performed for both kidney biopsy and AKI in 560 patients. Twenty-eight of 179 patients with eosinophiluria had TIN on biopsy. However, 63 of 387 patients without eosinophilia had biopsy-proven TIN (10). Although neither eosinophilia nor eosinophiluria is necessary for TIN, they were absent in any of our patients. Macroscopic and microscopic hematuria is rare in patients (11). In a series of 121 TIN patients, 67% of patients had microscopic hematuria, 93% had non-nephrotic proteinuria and 82% had pyuria (7). Although macroscopic in two of our patients, microscopic hematuria was observed in 18 patients. This finding was confirmed by Praga et al. (7). Similar to his study. Proteinuria may not be present; it may also be observed at the nephrotic level. Although non-nephrotic level proteinuria is usually observed, the risk of nephrotic level proteinuria increases, especially in elderly patients. There are studies showing that NSAIDs cause proteinuria at the nephrotic level (7). There are studies in the literature showing that proteinuria is mild and seen in a limited number of patients (1). Nineteen of our patients had proteinuria and, importantly, 2 had nephrotic proteinuria. Clinical conditions such as Fanconi syndrome and renal tubular acidosis may occur but are rare (12). Four of our patients had metabolic acidosis accompanying the abnormality in renal function tests. Fractional sodium excretion (FENa) may be $>1\%$, partially indicative of tubular damage. Especially in cases without oliguria and milder renal failure findings, lower FeNa can be detected (13) In our study, FeNa was found to be high in accordance with the literature. Renal ultrasonography can show enlarged kidneys, usually with normal renal findings or, rarely, increased echogenicity of the

renal parenchyma (14). More than 50% of our patients had increased renal echogenicity.

A male patient presented with uveitis at the time of admission. TINU is observed more frequently in childhood than in adulthood, and its incidence is higher in women (15). In a study, 45% of patients with drug-induced TIN had joint pain, 27% had a fever, and 13% had a rash (7). It was learned that 82.8% of the patients' used drugs. In terms of fever, rash, and eosinophilia, which are classical findings in drug-induced TIN; only 1 patient had a fever, and 1 patient had a rash. Arthralgia was present in 1 patient. It was determined that 17.2% of the patients used drugs regularly, but 65.5% of them used drugs in the period 1 week before admission. The most common causes of drug-related nephritis are antibiotics, proton pump inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatories (2). In our study, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain relievers were the most common causes. In order of frequency, many antibiotics such as penicillin, cephalosporins, sulfonamides, rifampin, and ciprofloxacin are responsible for the development of TIN (2). In our study, there was a patient with TIN related to aminoglycoside, one of the antibiotics.

Since the disease is reversible, clinical and laboratory findings return to normal in a short time, the complaints of the patients are mild, and it is seen especially in the elderly group, the number of biopsies performed is low. TIN occurs in 2% of native kidney biopsies. It is also seen in 27% of cases of unknown cause. TIN in children It constitutes 1-7% of renal biopsy diagnoses (10). Biopsy was performed on 5 patients. The biopsy of 1 patient was found to be compatible with IgA nephropathy, biopsy findings of the remaining 4 patients were compatible with acute TIN. However, if there are no contraindications for biopsy, it is recommended to perform a biopsy before starting the treatment. The biopsy is not required in patients with a preliminary diagnosis of TIN. Steroid therapy can be started without a biopsy. If there is no response to treatment, a biopsy may be performed (9). Steroid therapy was started immediately after the biopsy in 3 of the patients who were biopsied and found to be compatible with acute TIN. In the other 2 patients, clinical and laboratory were normal before treatment started. There is no clear protocol for treatment yet. Clinicians often try to establish treatment protocols based on previous experience. In a study evaluating pediatric

patients with idiopathic TIN and TINU; it has been shown that corticosteroids contribute positively to clinical improvement in patients with severe TIN. However, there was no significant difference in kidney function at 6-month follow-up. At the end of this study, they stated that in long-term uncomplicated cases, steroid treatment could be waited for up to 2 weeks before starting treatment because the disease is self-limiting (16). In a multicenter retrospective adult study, it was shown that in cases of drug-induced TIN, especially early initiation of steroid therapy contributes to kidney recovery (17). Mycophenolate mofetil has also been shown to be a possible option in patients in whom steroid therapy is contraindicated or who are resistant to steroids (18).

One patient had anteroposterior uveitis at admission, and kidney biopsy had 1 granuloma in addition to acute TIN findings. The patient was started on both oral steroids and subcutaneous weekly methotrexate. Anteroposterior uveitis developed in the 3rd month following the discontinuation of steroid therapy in the male patient who underwent another biopsy and was found to be compatible with acute TIN, and methotrexate was added to this patient's treatment. TINU syndrome is an entity in which TIN and uveitis are seen together. TINU syndrome is most commonly seen in female patients and is around the median age of onset of 15 years. Our 2 patients were male. It was present in one patient at the time of admission and appeared in the follow-up in one patient. Patients diagnosed with TINU present in two ways. In patients presenting with renal involvement, vomiting, decreased urine output, flu-like symptoms, and azotemia of unknown origin are observed. In cases presenting with eye involvement, uveitis is diagnosed by presenting with blurred vision and redness in the eyes. Mostly renal manifestations of TINU precede ophthalmologic, but there are also publications in the literature in which the reverse is sometimes possible (19). Since uveitis may develop in the follow-up, patients diagnosed with TIN should have an eye examination annually (20). In TINU, uveitis is usually anterior and bilateral. Middle, posterior and anterior-posterior uveitis can also be seen (21). The prognosis is generally favorable. The disease can completely regress.

Sometimes it can be chronic or recurrent. In these cases, the use of immunosuppressive agents comes to the fore. The most important parameter is that both nephrological and ophthalmological follow-up and treatment of the cases are sufficient. Although there is no definitive protocol for the treatment of patients with uveitis, the first step is oral steroid therapy. There is no clear consensus on steroid dose, treatment reduction, and treatment discontinuation (19). Topical steroids are also added to the treatment. Other immunosuppressives should be considered in treatment-refractory or recurrent uveitis and in patients exposed to high doses of steroids. Other agents used by ophthalmologists are cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, or mycophenolate mofetil. In addition, intravitreal bevacizumab and, in resistant cases, adalimumab, a biological agent, can also be used. TINU is among the treatment options.

CONCLUSION

TIN is a pathology in which inflammation occurs in the renal interstitium and causes a decrease in kidney function. The etiology includes drugs, especially antibiotics, many infections, autoimmune diseases, and TINU. Most of the information we have is from adult studies, with no prospective randomized clinical trials. As with many diseases in the literature, data on childhood are limited. More information is needed in the literature for the disease's diagnosis, follow-up, and treatment. Multicenter prospective studies are needed in this regard.

Main Points:

- TIN is an entity for which there is no consensus on its treatment yet.
- Childhood data are limited.
- In patients with TIN, uveitis can be seen both at the time of diagnosis and before and after diagnosis. For this reason, intermittent ophthalmological examinations are necessary for follow-up.

Conflicts of interest: Authors declared no conflict of interest.

References

1. Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:1051–1057
2. Eddy AA. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35:547–554
3. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64:558.
4. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015; 87:458
5. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the etiology, clinical presentation, and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1472
6. Perazella AM, Rosner HM. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17:1220-1233.
7. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77:956
8. Fernandez-Juares G, Perez VJ, Caravaca-Fontan F, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13:1851-1858.
9. Chowdry AM, Azad H, Mir I, et al. Drug-induced acute interstitial nephritis: prospective randomized trial comparing oral steroids and high dose intravenous pulse steroid therapy in guiding the treatment of this condition. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29:598-607.
10. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:1857
11. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(4):577-587.
12. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1173-1179.
13. Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A. Limited value of the fractional excretion of sodium test in the diagnosis of acute renal failure. *Nephi Dia Trans.* 1987; 2:79
14. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:1343
15. Kobayashi Y, Honda M, Yoshikawa N, Ito H. Acute tubulointerstitial nephritis in 21 Japanese children. *Clin Nephrol.* 2000; 54(3):191-197.
16. Jahnukainen T, Saarela V, Arikoski P, et al. Prednisone in the treatment of tubulointerstitial nephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:1253–1260
17. Prendecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcomes in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J.* 2017; 10:233-239.
18. Wentz-Schulz S, Aksenova M, Awan A, et al. Aetiology, course and treatment of acute tubulointerstitial nephritis in paediatric patients: a cross sectional web-based survey. *BMJ Open.* 2021; 11(5): e047059.
19. Clive MD, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(1):118-128.
20. Chevalier A, Duflos C, Clave S, et al. Renal prognosis in children with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Kidney Int Rep.* 2021; 7(12):3045-3053.
21. Pereira C, Costa-Reis P, Esteves da Silva J, Stone R. A child with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *BMJ Case Rep.* 2018;17; bcr2017222766.

Non-Hodgkin's Lymphoma of the tonsil: clinical features, treatment response and prognosis

Tonsil Non-Hodgkin Lenfoması: klinik özellikler, tedaviye yanıt ve prognoz

Fatos Dilan Koseoglu¹  Derya Demir²  Ezgi Ayhan Cinar³  Nur Soyer⁴ 
Filiz Vural⁴  Mahmut Tobu⁴  Fahri Sahin⁴  Nazan Ozsan² 
Mine Hekimgil²  Guray Saydam⁴ 

¹ Izmir Bakırçay University Faculty of Medicine Department of Hematology, Izmir, Türkiye

² Ege University Faculty of Medicine Department of Pathology, Izmir, Türkiye

³ Izmir Bakırçay University Faculty of Medicine Department of Pathology, Izmir, Türkiye

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

ABSTRACT

Aim: Tonsillar lymphomas, specifically non-Hodgkin's lymphomas in extranodal regions, are a significant subset of malignancies in the head and neck. Understanding the clinical and radiological characteristics of these lymphomas is pivotal for augmenting current knowledge and refining treatment approaches, particularly considering the notable incidence and distinctive pathophysiology of these malignancies.

Materials and Methods: A retrospective study encompassing 45 patients diagnosed with tonsillar lymphoma across two university hospitals was undertaken. Comprehensive data, including demographics, symptoms, clinical and pathological findings, and treatment details, were analyzed. Various statistical tests explored factors influencing treatment responses and prognosis.

Results: Patients predominantly presented with dysphonia, dysphagia, and dyspnea, alongside a notable prevalence of comorbidities such as hypertension and diabetes mellitus. Diagnosis largely leaned on excisional biopsy, revealing diffuse large B-cell lymphoma as the most common subtype. Treatment was majorly initiated with R-CHOP, witnessing an encouraging initial response. A mean time to progression was 13 months, with a median progression-free survival of 10 months and median overall survival of 55.8 months. Variables such as age, Ann Arbor stage, lymphoma subtype, R-IPI scores, double expression status, and presence of objective response to first line treatment status evidently influenced progression-free survival and overall survival, albeit none was an independent factor in multivariate analysis.

Conclusion: The findings underscore the importance of comprehensive multi-faceted analyses in understanding tonsillar lymphomas. Although there was no independent risk factor for survival analyses, variables such as age, Ann Arbor stage, lymphoma subtype, R-IPI scores, double expression status, and presence of objective response to first line treatment were instrumental in influencing progression-free survival and overall survival, offering valuable insights for future research and potential tailoring of treatment approaches.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, tonsillar lymphoma, prognosis.

Corresponding author: Fatos Dilan Koseoglu
Izmir Bakırçay University Faculty of Medicine Department of
Hematology, Izmir, Türkiye
E-mail: fatosdilankoseoglu@gmail.com
Application date: 14.10.2023 Accepted: 27.12.2023

ÖZ

Amaç: Tonsil lenfomaları, özellikle ektranodal bölgelerdeki non-Hodgkin lenfomalar, baş ve boyun malignitelerinin önemli bir alt kümesidir. Bu lenfomaların klinik ve radyolojik özelliklerini anlamak, özellikle bu malignitelerin belirgin insidansı ve ayırt edici patofizyolojisi göz önüne alındığında, mevcut bilgiyi artırmak ve tedavi yaklaşımlarını rafine etmek için merkezi öneme sahiptir.

Gereç ve Yöntem: İki üniversite hastanesinde tonsil lenfoması tanısı alan 45 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Demografi, semptomlar, klinik ve patolojik bulgular ve tedavi detaylarını içeren veriler analiz edildi. Çeşitli istatistiksel testlerle tedavi yanıtlarını ve prognozu etkileyen faktörler incelendi.

Bulgular: Hastalar genellikle disfoni, disfaji ve dispne ile başvurdu. Hipertansiyon ve diyabet mellitus en sık saptanan iki komorbidite idi. Tanı, büyük ölçüde eksizyonel biyopsiye dayanıyordu ve en yaygın alt tip diffüz büyük B-hücreli lenfoma olarak saptandı. İlk basamak tedavide, sıklıkla R-CHOP ile başlanmış ve iyi bir objektif yanıt oranına ulaşılmıştı. Ortalama progresyona kadar geçen süre 13 ay, medyan progresyonsuz sağkalım 10 ay ve medyan genel sağkalım 55.8 ay olarak hesaplandı. Yaş, Ann Arbor evresi, lenfoma alt tipi, R-IPI skorları, double ekspresyon durumu ve birinci basamak tedaviye objektif yanıt varlığı gibi değişkenlerin, PFS ve OS'ye anlamlı etkisi olmakla beraber çok değişkenli analizde bağımsız bir faktör bulunamadı.

Sonuç: Bulgular, tonsiller lenfomaları anlamada kapsamlı, çok yönlü analizlerin önemini vurgulamaktadır. Her ne kadar sağkalım analizleri için bağımsız bir risk faktörü olmasa da yaş, Ann Arbor evresi, lenfoma alt tipi, R-IPI skorları, double ekspresyon durumu ve birinci basamak tedaviye objektif yanıt varlığı gibi değişkenler, PFS ve OS üzerinde etkili olup, gelecekteki araştırmalar ve potansiyel tedavi yaklaşımlarının kişiye özel olarak düzenlenmesi için değerli veri sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Non-Hodgkin lenfoma, tonsil lenfoma, prognoz.

INTRODUCTION

In adults, 30% of Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL) are located in extranodal areas (1). Extranodal NHL is the second most common primary malignancy in the head and neck region after squamous cell carcinoma (2, 3). Approximately 11% of NHL patients have primary lesions in the head and neck region (4). About 5-10% of NHL patients in the United States exhibit involvement in the Waldeyer ring, with the tonsils being the most frequently affected area at a rate of 51% (5-7). B-cell lymphomas are the most commonly occurring among lymphomas located in this region, with diffuse large B-cell lymphoma being the most frequent subtype (8-11). Extranodal NK/T cell lymphomas dominate among T-cell lymphomas. Hodgkin lymphoma is less frequently observed (12, 13). In our country, there are published studies on tonsillar lymphomas, mainly revealing similar patterns in cross-sectional studies (3). However, the data is typically based on case reports (14-16). We aimed to contribute to the national data by compiling the clinical and radiological features of tonsillar lymphomas diagnosed in two university hospitals.

MATERIALS and METHODS

All patients evaluated in two university hospitals for various complaints and ultimately diagnosed

with tonsillar lymphoma have been included in this retrospective study. Medical records of patients were reviewed to gather information such as demographic features (age, gender, etc.), presenting symptoms, radiological findings (tumor size, laterality, presence of cervical lymphadenopathy), laboratory findings, pathological features (histological subtype, expression patterns, grade of lymphoma, bone marrow involvement), treatment regimens, treatment responses, and prognosis (survival times, relapses). Collected data have been statistically analyzed. Categorical variables were presented as frequency and percentage, while continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (minimum-maximum) or median (25-75 percentile). Appropriate statistical tests were employed to identify factors affecting treatment responses and prognosis. The study was conducted with the approval of Izmir Bakırçay University Ethics Committee (2023/1170).

RESULTS

In this study encompassing 45 patients (Figure-1), the average age at the time of diagnosis was 62 years, with a notable 57.8% being over 60 years of age (Table-1). The gender distribution revealed a male predominance with a ratio of 1.6:1. Symptom-wise, dysphonia was observed in

60% of the patients, dysphagia in 51.1%, dyspnea in 40%, and B symptoms in 51.1%. A substantial number of patients had comorbid conditions; hypertension was the most common at 60%, followed by diabetes mellitus at 31.1%. Less prevalent comorbidities included coronary artery disease, hyperlipidemia, benign prostate hyperplasia, and congestive heart failure among others. We only had data of one case with chronic hepatitis B infection receiving proper prophylaxis; the rest of the patients were serologically negative for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses. When evaluating the patients' performance status via the ECOG scale, the majority (62.2%) scored 1, indicating minor restrictions in physically strenuous activity. Few patients fell into the more severe categories of 3 and 4, with only 4.4% scoring 3 and none scoring 4. Tonsillar involvement was more frequent on a unilateral basis (60%) as opposed to bilateral (40%). Laboratory investigations unveiled a mean hemoglobin level of 12.6 g/dL, mean white blood cell count of 8239/mm³, and lymphocyte count of 2041/mm³. Inflammatory markers were elevated with a mean sedimentation rate of 42 mm/h and C-reactive protein level of 6.8 mg/L. The albumin level averaged at 41 g/L while lactate dehydrogenase (LDH) averaged at 219 U/L, with 37.8% of the patients having an increased LDH level. Hyperuricemia was observed in a minor (13.3%) of the cohort.

Diagnosis predominantly relied on excisional biopsy (60%), with histopathological evaluation revealing DLBCL as the most common subtype. Immunohistochemical analyses highlighted high expression rates for Bcl-6 (83.3%), followed by Bcl-2 (58.3%) and c-Myc (44.4%). The proliferative index, denoted by Ki-67, had a median value of 90%. Initial staging showed a remarkable 97.8% of patients with cervical lymphadenopathy. One patient did not give consent for bone marrow biopsy. Of 44 patients, bone marrow involvement was present in 20% of cases, while the distribution across Ann-Arbor stages demonstrated a larger concentration in stage II (48.9%). The cumulative percentage for stages III and IV was 51.1%, indicating a significant portion with advanced disease. The mean revised international prognostic index (R-IPI) score was 2.7, segregating 46.7% of patients into the good risk category and 53.3% into the poor risk category.

The patients received multiple treatment lines and regimens, predominantly initiating with R-CHOP as the first-line treatment, utilized by

73.3% of the cohort (Table-2). Other first-line treatments, though considerably less common, included R-CVP, R-CHOP/DHAP, etc. Three patients died of treatment related causes before initial response evaluation. So, the initial response to treatment, evaluated in 42 patients, was encouraging with a 71.4% complete response rate. However, 9.5% experienced progressive disease, and 16.7% achieved a partial response. As the treatment journey progressed to overall treatment response, assessed in 38 patients, the complete response rate slightly increased to 81.6%, with a notable objective response rate of 89.5%. At this juncture, a small subset of 6.7% underwent autologous stem cell transplant with BEAM conditioning.

Survival analysis shed light on the long-term outcomes, revealing a mean time to progression of 13 months and a median progression-free survival (PFS) of 10 months (Figure-2). The mean follow-up time stretched to 35 months. Overall mortality was observed in 35.4% of the cohort, with disease-related mortality accounting for 75% of these cases. The median overall survival (OS) was 55.8 months, with a 2-year survival rate of 77.3% and a 5-year survival rate of 49.9%. The PFS was 10.0 months. Pertaining to PFS, a powerful contrast was evident between different age demographics. The cohort aged below 60 manifested a median PFS of 8.9 months ($p=0.887$), while those aged above 60 exhibited a notably higher PFS of 10.3 months. Similarly, a difference was noted in relation to Ann Arbor staging, with stages 1 and 2 recording a median PFS of 6.1 months ($p=0.024$), while stages 3 and 4 revealed a PFS of 10.4 months. Additionally, when evaluating based on lymphoma subtype, DLBCL patients showed a PFS of 6.1 months ($p=0.042$) as opposed to their non-DLBCL counterparts who experienced a higher PFS of 10.4 months. There was no difference in PFS for DLBCL germinal center type and activated B-cell type ($p=0.646$). Double expression status also played a pivotal role, with a PFS of 10 months ($p=0.025$) observed in its absence, while its presence was associated with a markedly diminished PFS of 3.3 months. Furthermore, the absence of an objective response yielded a PFS of 10.3 months ($p=0.286$), whereas those exhibiting an objective response manifested a PFS of 10.4 months. There was no difference in PFS between the patients with and without lymphopenia at the time of diagnosis and the patients who had undergone surgery or not ($p=0.867$ and $p=0.342$, respectively).

Table-1. Characteristics of the patients

Feature	Result
Number of patients (N)	45
Characteristics at the time of diagnosis	
Age (years) (mean±SD [min-max])	62±14 (18-94)
Age over 60 years old (n[%])	26 (57.8)
Sex (M:F)	28:17
Symptoms (n[%])	
Dysphonia	27 (60.0)
Dysphagia	23 (51.1)
Dyspnea	18 (40.0)
B symptoms	23 (51.1)
Comorbidities (n[%])	
Hypertension	27 (60.0)
Diabetes mellitus	14 (31.1)
Coronary artery disease	8 (17.8)
Hyperlipidemia	7 (15.6)
Benign prostate hyperplasia	4 (8.9)
Congestive heart failure	3 (6.7)
Others	11 (24.4)
ECOG (n[%])	
0	4 (8.9)
1	28 (62.2)
2	11 (24.4)
3	2 (4.4)
4	0 (0.0)
ECOG 3-4 (n[%])	2 (4.4)
Tonsillar involvement (n[%])	
Unilateral	27 (60.0)
Bilateral	18 (40.0)
Laboratory results (mean±SD [min-max])	
Hemoglobin (g/dL)	12.6±1.8 (8.0-16.2)
White blood cells (/mm ³)	8239±2713 (2430-18370)
Lymphocytes (/mm ³)	2041±1044 (770-5770)
Sedimentation (mm/h)	42±20 (5-108)
C-reactive protein (mg/L)	6.8±6.7 (0.1-28.0)
Albumin (g/L)	41±4 (30-49)
Lactate dehydrogenase (LDH) (U/L)	219±68 (108-428)
Increased LDH (n[%])	17 (37.8)
Hyperuricemia (n[%])	6 (13.3)
Characteristics of the histopathological diagnosis	
Diagnostic procedure (n[%])	
Punch biopsy	5 (11.1)
Incisional biopsy	13 (28.9)
Excisional biopsy	27 (60.0)
Histopathological diagnosis (n[%])	
DLBCL DLBCL, GC	20 (44.4)
DLBCL, ABC	12 (26.7)
MCL MCL	5 (11.1)
MCL, PV	1 (2.2)
PTCL, NOS	2 (4.4)
ATCL	2 (4.4)
ALCL, ALK(-)	1 (2.2)
FL, Grade 2	1 (2.2)
PEL, HHV8 (+)	1 (2.2)
Immunohistochemical analyses (n[%]) (DLBCL only)	
c-Myc (n=32)	1 (46.9)
Bcl-2 (n=32)	19 (59.4)
Bcl-6 (n=32)	28 (87.5)
Double expressors (n=32)	
Ki-67 (%) (median [25th-75th percentiles]) (all cases, n=45)	90,0 (60.0-95.0)
Characteristics of initial staging	
Presence of cervical LAP (n[%])	44 (97.8)
Bone marrow involvement (n[%]) (n=44)	9 (20.0)
Ann- Arbor stages (n[%])	
I	0 (0.0)
II	22 (48.9)
III	12 (26.7)
IV	11 (24.4)
Ann-Arbor stages III and IV (n[%])	23 (51.1)
R-IPi risk groups (n[%])	
Very good	0 (0.0)
Good	21 (46.7)
Poor	24 (53.3)

ABC: Activated B-cell type; ABCL: Anaplastic large cell lymphoma; ALK: Anaplastic lymphoma kinase; ATCL: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; Double expressors: c-Myc and Bcl-2 and/or Bcl-6 positivity; ECOG: Eastern cooperative oncology group; FL: Follicular lymphoma; GCB: Germinal center B-cell type; HHV-8: Human herpes virus-8; LAP: Lymphadenopathy; MCL: Mantle cell lymphoma; PEL: Primary effusion lymphoma; PTCL-NOS: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PV: Pleomorphic variant; R-IPi: The revised international prognostic index; SD: Standard deviation

Table-2. Characteristics of treatment lines

Feature	Result
Number of patients (N)	45
First line treatment (n[%])	
R-CHOP	33 (73.3)
R-CVP	4 (8.9)
R-CHOP/DHAP	2 (4.4)
Mini R-CHOP	1 (2.2)
CHOP	1 (2.2)
CHOEP	1 (2.2)
R-BENDA	1 (2.2)
BREN-CHOP	1 (2.2)
BREN-CHOEP	1 (2.2)
Count of cycles (median [25th-75th percentiles])	6 (4-6)
Initial treatment response (n[%]) (n=42)	
Progressive disease	4 (9.5)
Stable disease	1 (2.4)
Partial response	7 (16.7)
Complete response	30 (71.4)
Overall treatment response (n[%]) (n=38)	
Progressive disease	4 (10.5)
Stable disease	0 (0.0)
Partial response	3 (7.9)
Complete response	31 (81.6)
Objective response rate (n[%])	34 (89.5)
Autologous SCT (n[%])	3 (6.7)
BEAM+ASCT	3 (6.7)
Second-line treatment (n[%]) (n=14)	
Ibrutinib	4 (28.5)
GEMOX-ICE	3 (21.4)
Bortezomib-Dexamethasone	2 (14.2)
Brentuximab	1 (7.1)
Brentuximab-ICE	1 (7.1)
ESHAP	1 (7.1)
R-Benda-Ibrutinib	1 (7.1)
R-Lenalidomide	1 (7.1)
Treatment response (n[%]) (n=14)	
Progressive disease	6 (42.9)
Stable disease	2 (14.3)
Partial response	3 (21.4)
Complete response	3 (21.4)
Objective response rate (n[%]) (n=14)	6 (42.8)
Survival analyses	
Primary progressive disease (n[%]) (n=42)	14 (33.3)
Time to progression (months) (mean±SD [min-max])	13±11 (3-45)
Progression free survival (months) (median)	10.0
Median follow-up time (months) (min-max)	32.2 (1-148)
Overall mortality (n[%])	16 (35.4)
Disease related mortality (n[%]) (n=16)	12 (75.0)
Overall survival (months) (median)	55.8
2-year survival rate (%)	77.3
5-year survival rate (%)	49.9

ASCT: Allogeneic stem cell transplantation; BENDA: Bendamustine; CHOEP: CHOP plus etoposide; CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; DHAP: Dexamethasone, cytarabine, cisplatin; ESHAP: Etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin; GEMOX: Gemcitabine and oxaliplatin; ICE: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide; R-CHOP: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-CVP: Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone; RVD: Lenalidomide, bortezomib, dexamethasone

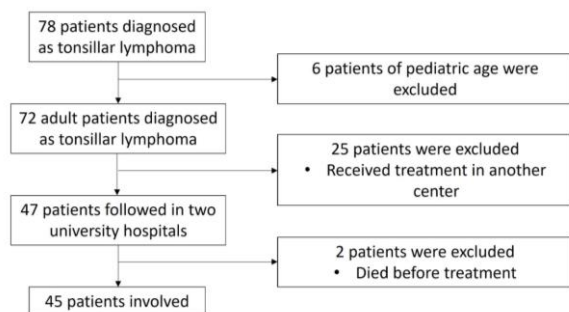
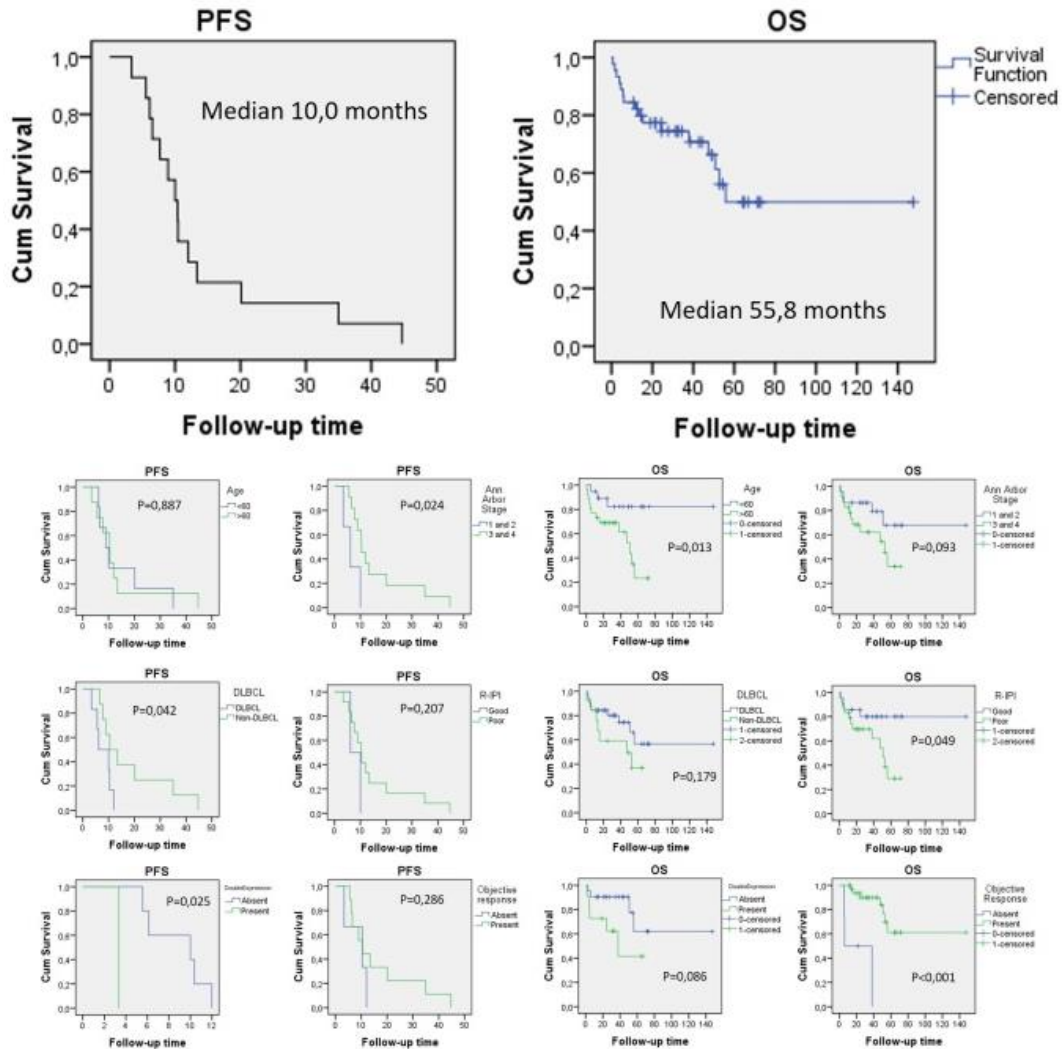


Figure-1. Flowchart for involved patients

Transitioning to OS, the younger age group (<60 years old) did not reach the median OS, albeit with a significant p-value (p=0.013), whilst those above 60 encountered a median OS of 50.6 months. Divergence was observed within Ann Arbor staging, with stages 1 and 2 not meeting the median OS (p=0.093) compared to the 52.8 months observed in stages 3 and 4. Distinctions were further pronounced upon lymphoma subtype exploration, where DLBCL presented an unmet median OS (p=0.179), contrasting with non-DLBCL that manifested an OS of 47.3 months. There was no difference in OS for DLBCL germinal center type and activated B-cell

type ($p=0.553$). Moreover, absence and presence of double expression corresponded to a median OS ($p=0.087$) and an OS of 37.8 months respectively. The role of objective response was again underscored, with those not achieving an objective response displaying a dramatically reduced OS of 5.9 months ($p<0.001$), compared to the unmet OS in their responding counterparts.

There was no difference in OS between the patients with and without lymphopenia at the time of diagnosis the patients who had undergone surgery or not ($p=0.322$ and 0.093 , respectively). In Cox regression analysis, none of these variables were found to be as an independent factor for PFS and OS.



	PFS (months, median)	p	OS (months, median)	p	
Age	<60 years	8,9	0,887	nm	0,013
	≥60 years	10,3		50,6	
Ann Arbor Stage	Stage 1 and 2	6,1	0,024	nm	0,093
	Stage 3 and 4	10,4		52,8	
R-IPI	Good	6,1	0,207	nm	0,049
	Poor	10,3		50,6	
Histology	DLBCL	6,1	0,042	nm	0,179
	Non-DLBCL	10,4		47,3	
Double expression	Absent	10	0,025	nm	0,087
	Present	3,3		37,8	
Objective Response	Absent	10,3	0,286	5,9	<0,001
	Present	10,4		nm	

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; nmc not met OS: overall survival; PFS: progression-free survival; R-IPI: The Revised International Prognostic Index

Figure-2. Survival analyses

DISCUSSION

The study involved a cohort of 45 patients, with a distinct contrast between DLBCL and Non-DLBCL subgroups in terms of survival outcomes. While the OS median remained unreached for the DLBCL subgroup, indicating potentially longer survival, their PFS median was curtailed to 6.1 months. Conversely, the Non-DLBCL subgroup demonstrated a more extended median OS of 47.3 months and a median PFS of 10.4 months. Interestingly, the presence or absence of an objective response (OR) manifested a significant disparity in OS but not in PFS, with nearly identical medians of 10.4 and 10.3 months respectively. The amalgamated data revealed an overall median OS of 55.8 months and a median PFS of 10.0 months, underscoring the diverse disease characteristics and survival outcomes among these subgroups.

Primary extranodal NHL cases in the head and neck region exhibit a wide range of age and gender distribution. According to the literature, tonsillar NHL generally occurs in individuals middle-aged and above (8-11, 17-21). In comparison, our findings resonated with the established narrative to a substantial extent with the mean age at the time of diagnosis was 62. Moreover, a significant 57.8% of the cohort were aged over 60 years, further aligning with the conventional age demographic tied to this disease entity. The gender dynamics, however, unveiled a male predominance with a male to female ratio of 1.6:1. The reasons behind this gender disparity could be manifold, potentially rooted in genetic, hormonal, or environmental factors that may render males more susceptible to tonsillar NHL, or perhaps a reflection of underlying gender-based differences in immune system functionality.

The majority of patients with tonsillar NHL present with symptoms related to the primary site of involvement. The most common complaints are sore throat, dysphagia, and neck mass (14-16). However, systemic symptoms such as night sweats, fatigue, weight loss, and fever, termed as B symptoms, are less common in these patients. In one study, B symptoms were found in 27 out of 129 patients (9). In another study, B symptoms were observed in 12 out of 38 patients; symptoms such as dysphagia and hoarseness were detected in 28 patients (18). It can be said that the rate of B symptoms in this population is approximately 15% (11, 20). Our study delineated

a considerably higher prevalence of B symptoms, accounting for 51.1% of the cohort. Additionally, the frequency of dysphagia, closely mirrored the literature at 51.1%, while dysphonia, not hoarseness as previously documented, was present in 60% of the patients.

The distribution of pathological subtypes of tonsillar NHLs shows similar characteristics in various studies. Without a doubt, the most common subtype is diffuse large B-cell lymphoma (8, 22). In the study conducted by Lee et al. using national data, approximately 60% of diseases affecting the Waldeyer's ring were located in the tonsils (11). Among all cases, B-cell origin NHL (281 patients, 85.6%) was dominant over T-cell origin NHL. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL; 241/281 patients, 85.8%) was the most common subtype of B-cell lymphoma. Peripheral T-cell lymphoma (14 patients, 4.3%) and NK/T-cell lymphoma (14 patients, 4.3%) were the most common subtypes of T-cell origin NHL. Other subtypes included extranodal marginal zone B-cell lymphoma (11 patients, 3.4%), mantle cell lymphoma (nine patients, 2.7%), and follicular lymphoma (four patients, 1.2%). In this study, other NHL subtypes, excluding DLBCL, had a lower prevalence compared to other studies. In the study by Yan et al., 100 patients with primary extranodal NHL in the head and neck region were examined (9). Among these patients, 76 cases of B-cell lymphoma were identified: sixty cases of diffuse large B-cell lymphoma, six cases of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, three cases of follicular lymphoma, three cases of Burkitt lymphoma, one case of B small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia, two cases of B-lymphoblastic lymphoma, and one case of mantle cell lymphoma. DLBCL was determined as the most common subtype. Twenty-four of the cases were identified as T-cell lymphoma. Among them, twenty-one cases were extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, two cases were peripheral T-cell lymphoma, and one case was anaplastic large cell lymphoma with ALK positivity. In the study by Solomides et al., among 71 lymphomas, the dominant immunologic phenotype was of B-cell origin (92%); the dominant histologic type was diffuse large B-cell lymphoma (68%). Follicular lymphomas were observed at a low frequency (4-5%). Low-grade MALT lymphomas constituted 11% of the cases in this study (10).

Our analysis unveiled DLBCL as the most prevalent subtype, harmonizing with the established narrative. However, the prevalence of other NHL subtypes, aside from DLBCL, was lower in our cohort compared to other studies. This deviation might be reflective of demographic, geographic, or methodological disparities across studies, or potentially indicative of evolving epidemiological trends.

There are various studies on prognostic factors in NHL originating from the oropharynx and Waldeyer's ring. In general, elderly patients, patients with B symptoms, tumors originating from the soft palate, and T-cell lymphomas have been significantly associated with decreased survival (8). The five-year disease-specific survival is better in MALToma and chronic lymphocytic leukemia subtypes. In multivariate analyses conducted in different studies, similarly, male gender, T-cell NHL, being 62 years and older, bone marrow involvement, and not achieving a complete response after the initial treatment have all been reported as significant poor prognostic factors for OS (9-11).

There are several data on the survival of tonsillar lymphoma. Two series with long term results were reported from Saudi Arabia and Iran followed-up at late 90's to early 2000's. Ezzat et al reported the data of 130 adult patients with localized Non-Hodgkin's Lymphoma of Waldeyer's Ring focused on identifying clinical features, management approaches, and prognosis over a median follow-up period of 49 months (20). The patient outcomes demonstrated a notable variation: 58% were alive and disease-free, 4% were alive but with disease evidence, and the remaining 38% had passed away. Although the median OS was not determined, the estimated 5-year OS was 58%. Importantly, no significant OS difference was observed between stage I and II patients. The Cox proportional hazards model pinpointed primary tonsillar site and a low-risk group, as categorized by the modified International Prognostic Index, to be correlated with a favorable OS. Similarly, favorable event-free survival was associated with a primary tonsillar site and a low-risk group as per the modified IPI. In a distinct study documenting a 10-year experience with tonsillar lymphoma, the researchers obtained complete follow-up data (21). Remarkably, until the time of documenting the study, all but one patient was alive, with the exception having succumbed to radiation-induced chondrosarcoma 90 months

post-initial treatment. The follow-up durations for the subjects varied between 18 to 141 months, presenting a median of 60 and an average of 60.4 months. A noteworthy outcome was that the overall cause-specific survival rate at 5 years stood at an impressive 100%, and the median OS for the 19 patients was recorded at 60 months, with a 95% confidence interval of 18–141 months. It should be noted that these results were achieved before the era of current treatment regimens involving rituximab. One recent study from Korea, Lee et al reported a nationwide data of 328 patients with NHL originating from Waldeyer's ring (WR-NHL) (11). In the study, discernable variations were observed in OS based on factors like stage and the IPI. The treatment approaches were varied: 227 patients (69.2%) underwent chemotherapy alone, 63 patients (19.2%) received chemotherapy plus radiotherapy, 16 patients (4.9%) had radiotherapy alone, 17 patients (5.2%) were part of the surgical resection group, and 5 patients (1.5%) received supportive care. The median follow-up duration was 24.2 months, with a range from 0.2 to 106.1 months. Interestingly, the surgical resection group exhibited a marginally better disease-free survival (DFS) when compared to the chemotherapy alone group (2-year DFS rate: 100% vs. 84.6% ± 4.8%; p = 0.097) and chemotherapy plus radiotherapy group (2-year DFS rate: 100% vs. 92.1% ± 3.8%; p = 0.088). In terms of OS, the surgical resection group also displayed enhanced results compared to both the chemotherapy alone group (2-year OS rate: 100% vs. 83.1% ± 4.2%; p = 0.036) and the chemotherapy plus radiotherapy group (2-year OS rate: 100% vs. 82.9% ± 5.0%; p = 0.025). This variety in treatment outcomes provides crucial insights into the potential survival impacts of different therapeutic strategies in managing WR-NHL.

Focusing on the PFS outcomes in our study, a few unexpected trends emerge when we explore different patient factors. Interestingly, patients who are above 60 years old and those who are diagnosed at a later stage (using the Ann Arbor stages 3 and 4) show better PFS, with 10.3 and 10.4 months respectively, compared to younger and early-stage patients. Usually, we might expect PFS to decrease with age and advanced disease stage, so these surprising results ask for a closer look into other variables, like different treatments or other health conditions, that might be playing a role. Moreover, when we consider

lymphoma types and gene expression, patients with non-DLBCL and without double gene expression appear to have better PFS, posing a scientific puzzle that requires a deeper exploration into the roles of molecular and genetic factors in patient outcomes.

Moving to the OS data, some clear patterns and important differences can be observed among various patient groups. A remarkable difference appears in the age groups, where the younger patients (below 60 years old) have not reached median OS with a significant p-value ($p=0.013$), while the older group (above 60) shows a median OS of 50.6 months. This substantial difference between these age groups prompts questions about other factors, such as variations in treatment approaches or disease severity, that might be influencing these outcomes. This difference becomes even more noticeable when considering treatment response, with those showing an objective response not reaching median OS, while those without an objective response having an OS of just 5.9 months. This emphasizes the critical role of effective treatment in enhancing survival. Additionally, better OS in non-DLBCL patients and those without double expression highlights a need to further investigate how genetic factors and lymphoma subtypes might influence survival outcomes, suggesting a complicated network of biological, clinical, and treatment-related variables.

The limitations of the present study are manifold and include the retrospective design which inherently carries a risk of selection bias and might overlook potential confounding variables. The study was conducted in two university hospitals, which may not be representative of the broader population, potentially limiting the generalizability of our findings. The sample size of 45 patients is relatively small from the statistical point of view which may affect the power and consequently the validity of the associations observed. Also, the data lack by the means of radiological findings. Moreover, the variation in the treatment regimens and the lack of a standardized protocol could potentially introduce treatment bias. The reliance on medical records for data collection also poses a limitation as there could be inconsistencies or omissions in the documentation. Another limitation was the lack of fluorescent in-situ hybridization for gene rearrangements, we only had immunohistochemical expression profiles.

Despite these limitations, the present study sheds light on the clinical features and outcomes of patients diagnosed with tonsillar lymphoma, which can serve as a foundation for future prospective studies.

CONCLUSION

This study has been conducted on a large patient group and provides detailed case information in comparison with the literature. The findings are consistent with both national and international studies in the literature and significantly expand the current national knowledge pool. The survival analysis underscored a dichotomy in outcomes between DLBCL and Non-DLBCL cohorts. The tangible impact of an objective response on OS, albeit not on progression-free survival, was also delineated. Despite the limitations inherent to its retrospective design and relatively small cohort, this study augments the existing knowledge base, paving the way for prospective, multicentric trials to further dissect the intricacies of tonsillar lymphoma, ultimately propelling towards enhanced patient-centric management strategies.

ACKNOWLEDGEMENTS

All authors have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted. All authors also agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

The initial draft is authored by the researchers themselves. Subsequently, the English manuscript undergoes refinement and polishing by OpenAI, adhering to native language standards. After using the tool, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Conflict of interest: There are no conflicts of interest. The authors did not receive support from any organization for the submitted work. The authors have no financial or non-financial competing interests to declare that are relevant to the content of this article.

References

1. Lee Y, Van Tassel P, Nauert C, North L, Jing B. Lymphomas of the head and neck: CT findings at initial presentation. *Am J Roentgenol* 1987;149:575–81.
2. Yuen A, Jacobs C. Lymphomas of the head and neck. *Semin Oncol* 1999;26:338–45.
3. Kaygusuz G, Cansız C, Kuzu I, Dizbay Sak S. Tonsil maligniteleri arasında lenfoproliferatif hastalıkların dağılımı. *Türk Patoloji Dergisi* 2008;24:166-7.
4. Cobleigh MA, Kennedy JL. NonHodgkin's Lymphomas of the Upper Aerodigestive Tract and Salivary Glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1986;19(4):685-710.
5. Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring. Clinicopathologic study of 68 cases. *Cancer*. 1985;56(1):157-66.
6. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:31-84.
7. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92(5):519-25.
8. Rayess HM, Nissan M, Gupta A, Carron MA, Raza SN, Fribley AM. Oropharyngeal lymphoma: A US population based analysis. *Oral Oncol*. 2017;73:147-51.
9. Yan S, Ma J, Yang M, Liu B, Li S, Yang L, et al. Analysis of the Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Head and Neck Lymphoma. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2022;2022:4936099.
10. Solomides CC, Miller AS, Christman RA, Talwar J, Simpkins H. Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. *Hum Pathol*. 2002;33(2):153-7.
11. Lee SJ, Suh CW, Lee SI, Kim WS, Lee WS, Kim HJ, et al. Clinical characteristics, pathological distribution, and prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring: nationwide Korean study. *Korean J Intern Med*. 2014;29(3):352-60.
12. Qin Y, Lu L, Lu Y, Yang K. Hodgkin lymphoma involving the tonsil misdiagnosed as tonsillar carcinoma: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9761.
13. Quiñones-Avila MdP, Gonzalez-Longoria AA, Admirand JH, Medeiros LJ. Hodgkin Lymphoma Involving Waldeyer Ring. *American Journal of Clinical Pathology*. 2005;123(5):651-6.
14. Çelebi Erdivanlı Ö, Özgerin Coşkun Z, Bedir R, Özgür A, Özdemir D, Terzi S, et al. Lymphoma of the Tonsil: A Case Report. *Acta Oncologica Turcica*. 2014;47(3):63-6.
15. Cetinkaya E, Celik M, Ensari N, Suren D, Ocal N. Non-Hodgkin Lenfoma: Bilateral Tonsil Tutulumu. *ENTCase*. 2019;5(3):172-7.
16. Topdag DO, Ozturk M, Topdag M, Buday MC, Ila K. Non-Hodgkin lymphoma presenting with bilateral tonsillar hypertrophy: A case report. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Archives of Otolaryngology*. 2013;49(4):78-80.
17. Kolokotronis A, Konstantinou N, Christakis I, Papadimitriou P, Matiakis A, Zaraboukas T, et al. Localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity and maxillofacial region: a clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):303-10.
18. Salplahla D, Comănescu MV, Anghelina F, Ioniță E, Mogoantă CA, Anghelina L. Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(4):1057-60.
19. Makepeace AR, Fermont DC, Bennett MH. Non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil. Experience of treatment over a 27-year period. *J Laryngol Otol*. 1987;101(11):1151-8.
20. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, AlJurf M, Martin JM, et al. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head Neck*. 2001;23(7):547-58.
21. Mohammadianpanah M, Omidvai S, Mosalei A, Ahmadloo N. Treatment results of tonsillar lymphoma: a 10-year experience. *Ann Hematol*. 2005;84(4):223-6.
22. Abdelwahed Hussein MR. Non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity and maxillofacial region: a pathologist viewpoint. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):737-48.

İzmir Polen Alerji Bülteni karar destek sisteminin kullanıcılar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of the effectiveness of Izmir Pollen Allergy Bulletin decision support system on users

Su Özgür^{1,2}  Burak Yönyü³  Ulaş Uğuz⁴  Aykut Güvensen⁴ 
Tuncay Göksel^{1,5}  Özlem Göksel^{1,6} 

¹ Ege Üniversitesi Solunum Araştırmaları Merkezi-EgeSAM, İzmir, Türkiye

² WHO/IARC GICR, Kuzey Afrika, Orta-Batı Asya, Kanser Kayıtlılığı için Bölgesel Hub-IARC İzmir Hub

³ Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mesleki/Çevresel Solunum Hastalıkları ve Astım Akciğer, İmmünoloji ve Alerji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Alerjik hastalıklar hala dünyadaki en çok araştırılan hastalık gruplarından. Patogenez, risk faktörleri ve tedavi stratejileri hakkındaki bilgilerimize rağmen, alerjik hastalıkların prevalansının artması önlenememiştir. İnsanların polen ve alerji ilişkisi konularında bilgilenmelerini sağlamak ve alerjik hastalıklara sahip bireylerin günün riskli saatlerinde polene maruziyet etkilenimlerinin azaltılması amacıyla hazırlanan "İzmir Polen Alerji Bülteni Karar Destek Sistemi"nin kullanıcılar üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Şubat 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında <https://polenalerji.ege.edu.tr/> adresindeki İzmir Polen Alerji Bülteni Anketini dolduran 1261 kişinin sonuçları değerlendirilmiştir. Verilere ait değerlendirmeler sayı, yüzde değerleriyle sunulmuş ve karegorik veriler ki kare analiziyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bülteni takip eden bireylerin %49,4'ü anketi yanıtlamıştır. Bu bireylerin 1057 (%83,8)'sinin alerjisi, 1027'sinin (%82,1) polen alerjisi bulunmaktadır. Ankete katılan 791 (%63,9) kişinin polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitemizi takip ettiğini bildirmiştir. Bireylerin 791'i (%59,1) günlük yaşam faaliyetlerini planlarken "İzmir Polen Alerji Bülteni"ndeki uyarıları dikkate almaktadır. İzmir Polen Alerji Bülteni"ndeki uyarılar bireylerin 603'ünün (%49,2) alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirmiştir. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye edeceğini bildiren 1114 (%90,4) birey bulunmaktadır. Katılımcıların 1053'ü (%85,7) <https://polenalerji.ege.edu.tr> linki ile ulaşılabilen polen alerji bülteninden memnun olduğunu bildirmiştir.

Sonuç: Astım, alerjik rinit gibi polene maruziyette alevlenmelerin ortaya çıkabildiği hastalıklarda bireylerin kendilerini polen maruziyetinden korumaları önemlidir. Polen maruziyeti arttığında sağlık kurumlarına yapılan başvuruların da pozitif şekilde artması beklenmektedir. İzmir Polen Alerji Bülteni Karar Destek Sistemi çıktıları göz önüne alındığında hastalara ait korunma desteğinin sağlanabileceği ve sağlık sistemine binen yükün azaltılabileceği görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Alerjik hastalıklar, Polen, Karar destek sistemi.

Sorumlu yazar: Özlem Göksel
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mesleki/Çevresel Solunum Hastalıkları ve Astım Akciğer, İmmünoloji ve Alerji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye
E-posta: goksel.ozlem@gmail.com
Başvuru tarihi: 12.12.2023 Kabul tarihi: 25.12.2023

ABSTRACT

Aim: Allergic diseases remain among the most extensively researched diseases worldwide. Despite our knowledge about the pathogenesis, risk factors, and treatment strategies, the increase in the prevalence of allergic diseases has not been prevented. The 'Izmir Pollen Allergy Bulletin Decision Support System' was developed to inform people about pollen and allergy relationships and support individuals with allergic diseases in protecting themselves during high-risk hours. This study aims to evaluate the impact of the system on users.

Materials and Methods: Our study analyzed the results of 1261 individuals who completed the Izmir Pollen Allergy Bulletin Survey on <https://polenalerji.ege.edu.tr/> between February 2021 and August 2023. Evaluations of the data were presented with numerical values and percentages, and categorical data were analyzed using chi-square analysis.

Results: 49.4% of individuals following the bulletin responded to the survey. Among these individuals, 1057 (83.8%) had allergies, and 1027 (82.1%) had pollen allergies. 791 of survey participants (63.9%) reported following our website regarding the risk of pollen exposure. 791 of individuals (59.1%) consider the warnings in the 'Izmir Pollen Allergy Bulletin' when planning their daily activities. Warnings in the 'Izmir Pollen Allergy Bulletin' resulted in a decrease in allergy symptoms for 603 of individuals (49.2%). 1114 of participants (90.4%) stated that they would recommend our website to others. 1053 of participants (85.7%) reported satisfaction with the pollen allergy bulletin accessible through the link <https://polenalerji.ege.edu.tr>.

Conclusion: It is crucial for individuals with diseases such as asthma and allergic rhinitis to protect themselves from pollen exposure, where exacerbations can occur due to pollen exposure. An increase in healthcare facility visits is expected with the rising pollen exposure. Considering the outputs of the Izmir Pollen Allergy Bulletin Decision Support System, it is observed that support for protection measures for patients can be provided, and the burden on the healthcare system can be reduced."

Keywords: Allergic diseases, Pollen, Decision support system.

GİRİŞ

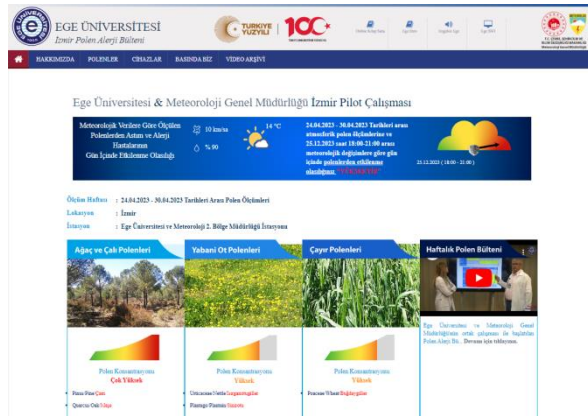
Atmosferik polen orijinli alerjik hastalıklar toplumumuzun %15-18 kadarını etkilemekte olup, yarattığı işgücü kaybı ve maddi kayıplar nedeniyle önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar arasında alerjik rinit (saman nezlesi), alerjik konjonktivit (göz nezlesi), alerjik astım (nefes darlığı, hırıltı, hışıltı, öksürük atakları) ve akut ürtiker (ciltte kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık) olarak sayılabilir. Bu nedenlerle havadaki polenlerin kalitatif ve kantitatif analizlerinin ortaya konulması önem taşımaktadır (1). Polenler, bitkilerin üreme hücreleridir ve rüzgar ya da böcekler tarafından taşınırlar. Polenler atmosferde doğal olarak bulunan ancak atmosfere çıkış zamanları ve yoğunlukları coğrafi bölgelere göre farklılık gösteren bitkisel kaynaklı alerjenlerdir (2). Polenler "Alerjik Bünyeli" insanlarda alerjik hastalıklara neden olabilmektedir (3). Polen alerjisinin görülme sıklığı ve etyolojisi bölgeler arasında değişmekte olup İzmir gibi polenden zengin Ege ve Akdeniz coğrafi bölgelerinde sıklığının %20'lere kadar yükseldiği tahmin edilmektedir (4, 5).

Hava kirliliği, endüstriyel kirlilik atmosferde polenler dışında doğal olarak bulunmayan insan yapımı zararlı partiküllerin ortaya çıkmasına neden olmakta, bu partiküller polen taşınım hızlarını ve hastalık yapma potansiyellerini değiştirebilmektedir. Bu nedenle polenlerin eş zamanlı olarak partiküller ile sayılabilmesi, atmosferde tespit edilen partiküllerin ortaya çıkış zamanları ve yoğunluklarının bilinmesi, astım ve alerji hastalarının bu hava değişiklikleri hakkında gerçek zamanlı olarak bilgilendirilmesi hastalığın yönetiminde çok önem kazanmaktadır. Polen ve partiküllerin artış zamanlarında astım ve alerji hastalarında, alerjik rinit (saman nezlesi), alerjik konjonktivit (göz nezlesi), alerjik astım (nefes darlığı, hırıltı, hışıltı, öksürük atakları) ve akut ürtiker (ciltte kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık) duyarlı kişilerde ortaya çıkabilen klinik durumların bazılarındandır. Çok duyarlı hastalarında yoğun atmosferik polen ve hava kirlenici partiküllerin varlığı ağır astım ataklarına ve sık acil servis başvurularına neden olmaktadır (6).

Astım ve alerjik hastalıkların yönetiminde bu protein yapılarının bu görünüm ve yoğunluklarının takibi, hastaların uygun korunma önlemlerini almasının sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Hastaların

maruziyet oranları bir takım çevresel faktörlere bağlıdır. Bir bitkinin polenizasyon mevsiminin başlaması duyarlı hastalar için riskin başladığının göstergesidir. Fakat polen maruziyet riskini etkileyen bazı çevresel faktörler bulunmaktadır. Meteorolojik hava durumu değişiklikleri bunların başında gelmektedir. Polenler solunum yoluyla vücuda girer ve astım semptomlarına neden olabilirler. Bu semptomların tetiklenmesinde; polen miktarı, polen türü, hava kalitesi ve bireysel duyarlılık temel risk faktörleri olarak sayılabilmektedir.

Polen yoğunluğunun tespit edilebilmesi için sayımı çok önemlidir. Ülkemizdeki pek çok merkezde manuel klasik polen sayım sistemleri bulunmaktadır. Ancak sadece İzmir için Ege Üniversitesi bünyesinde Nisan 2018 yılından beri polen sayımları halk sağlığı yararına düzenli olarak gerçekleştirilmektedir. Ege Üniversitesi EgeSAM Aerobioloji Grubu-Tarım ve Orman Bakanlığı Meteoroloji Genel Müdürlüğü iş birliği ile yürürlüğe giren çalışmada, sadece polen sayımı yapılmakla kalmayıp, aynı zamanda meteorolojik hava durumu tahminlerine göre hastaların polene maruziyet riskleri de hesaplamakta ve elde edilen veriler düzenli olarak <https://mgm.gov.tr/> ve <https://polenalerji.ege.edu.tr/> adreslerinden paylaşılmaktadır. Polenlere maruz kalma riskleri hastalarımıza, Ege Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı yardımı ile geliştirilen bir klinik karar destek sistemi ile polen risk saati olarak bildirilmektedir (Şekil-1).



Şekil-1. İzmir Polen Alerji Bülteni, <https://polenalerji.ege.edu.tr>

İzmir Polen Alerji Bülteninde polen sayımları yapılarak alan uzmanları tarafından tanımlanan riskler için bir kural tabanlı bir karar destek sistemi oluşturulmuştur. Polen riskinin yüksek

olduğu saatleri kullanıcılara bildiren bir uyarı sistemi bulunmaktadır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, karar destek sistemlerinin kullanıldığı pek çok uygulama alanı bulunmaktadır. Pittsburg Üniversitesi'nde geliştirilen Caduceus sistemi ile dahiliye alanındaki pek çok hastalık hızlı bir şekilde teşhis edilmektedir (7). Osaka Üniversitesi Hastanesi'nde tıbbi risklerin yönetimi için OIRS (Online incident reporting) geliştirilmiştir. OIRS, rapor hazırlamasının yanı sıra, klinik risk yönetim komitesi ile günlük risk yönetimi ve kalite geliştirme planları hazırlamaktadır (8).

DR.CAD (Computer Aided Diagnosis) ise CEBİT 2003 İstanbul fuarında sergilenen internet tabanlı, erişimi ve kullanımı kolay bir tanı destek programı olup, binlerce tıbbi veri ve hastalık arasında kaybolmadan dolaşmayı ve en doğru tanıya ulaşmayı sağlamaktadır (9).

İngiltere, tıbbi tavsiye gerektiren telefon çağrılarını yönetebilmek için standart algoritma kullanan hemşirelerin bulunduğu tek ülkedir. Tıp uzmanları tarafından oluşturulan bir dizi soru seti bu sistemde kullanılmaktadır (10-12). Böylelikle yüksek riskle ilişkili semptomları olan bireylerin belirlenmesi uygun triyaj kararı için sistemde çevrimiçi hasta portallarında görüntülemeler yapılmaktadır (13).

İlaç etkileşimlerini, ilaç alerjilerini ve diğer potansiyel sorunları otomatik olarak kontrol edebilen klinik bilgisayarlı order sistemleri bulunmaktadır. Bu sistemler, güvenli olmayan bir istemin sisteme girişi yapıldığında güvenlik uyarıları tetiklenmekte ve kullanıcılarına daha ucuz ve hastane protokollerine uygun alternatifler sunmaktadır. Hemşireler bu sistemleri kullanarak potansiyel ilaç-laboratuvar ve ilaç-ilaç kombinasyonlarını eşleştirir. Ayrıca, bu sistemler hemşirelere ilaçların komplikasyonlarını ve mikrobiyoloji sonuçlarını izlemeye ve hastaların semptomları ile ilişkilendirmelerine yardımcı olmaktadır. Elektronik olarak sunulan ilaç, laboratuvar ve radyoloji istemleri daha hızlı alınmakta, zamandan tasarruf edilmesine ve verimliliğin artmasına destek olmaktadır (9, 10).

Bu çalışmada, İzmir Polen Alerji Bülteni internet sitesini kullanan bireylerin/hastaların polen ve alerji ilişkisi konularında bilgilenmelerini sağlamak ve alerjik hastalıklara sahip bireylerin günün riskli saatlerinde polene maruziyet etkilenimlerinin azaltılması amacıyla hazırlanan "İzmir Polen

Alerji Bülteni Karar Destek Sistemi'nin kullanıcılar üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

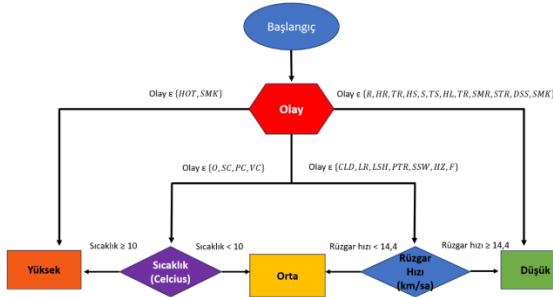
GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Şubat 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında <https://polenalerji.ege.edu.tr/> adresindeki İzmir Polen Alerji Bülteni Anketini dolduran 1261 kişiye ait bulgular değerlendirilmiştir. Çalışmanın analizleri IBM SPSS V25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı özellikler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesin χ^2 testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık $p < 0,05$ önem düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.04.2023 tarihli ve 23-4.1T/5 sayılı karar numarası ile alınmıştır.

Polen Karar Destek Sistemi

Polen karar destek sistemi birliktelik kuraları (association rules) tabanlı bir sistemdir. Bu sistemdeki tüm senaryolar, alan uzmanları tarafından belirlenerek, algoritmada tanımlanan durumlar, risklerin belli değerlerin üstüne çıkma ya da altında kalma yaklaşımı üzerinden tanımlanmaktadır (Şekil-2).



O: Açık, SC: Az Bulutlu, VC: Çok Bulutlu, SMK: Dumanlı, HL: Dolu, GGB: Güney Kuvvetli Rüzgar, TR: Fırtınalı ve Yağmurlu, LSN: Hafif Kar, LSH: Hafif Sağanak Sağanak, LR: Hafif Yağmur, S: Karlı, DSS: Toz veya Kum Fırtınası, STR: Şiddetli Gök Gürültülü Sağanak Yağmurlu, SKB: Kuvvetli, Kuzey Rüzgarı, SMR: Yağmurla kar karışık, HS: Yoğun Sağanak Yağışlar, HR: Şiddetli Yağmur, PTR: Parçalı Sağanak Yağmur, PC: Parçalı Bulutlu, HZ: Puslu, W: Rüzgarlı, HOT: Sıcak, CLD: Soğuk, F: Sis, TR: Sağanak Yağış, R: Yağmurlu, TS: Yoğun Karlı

Şekil-2. Kural destek tabanlı sistemler için algoritmanın çalışma prensibi

İzmir Polen Alerji Bülteni Anketi

İzmir Polen Alerji Bülteni Anketi 7 sorudan oluşmakta olup Ege Üniversitesi Polen Alerji Bülteni Proje Ekibi tarafından hazırlanmıştır. Bu anket ile bireylerin polen risk saatinin yönlendirmelerine göre günlük hayatlarında davranış değişiklikleri yapıp yapmadıkları ve bu internet sitesinden memnuniyet durumları araştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında sistemdeki sonuçlar değerlendirilerek sistemin çalışırılığı ve bireylerin geri bildirimleri kontrol edilmektedir.

BULGULAR

Alerji bültenine giren 2546 kişiden 1261 (%49,4) kişi anketi yanıtlamıştır. Bireylerin 1057'sinin (%83,8'inin) alerjisi, 1027'sinin (%82,1) polen alerjisi bulunmaktadır. Ankete katılanların 791'i (%63,9) polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitemizi takip ettiğini bildirmiştir. Bireylerin 791'i (%59,1) günlük yaşam faaliyetlerini planlarken "İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarıları dikkate almaktadır. İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarılar bireylerin 603'ünün (%49,2) alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirdi. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye edeceğinizi bildiren 1114 (%90,4) birey vardı. Katılımcıların 1053'ü (%85,7) <https://polenalerji.ege.edu.tr> linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun olduğunu bildirdi (Tablo-1).

Alerjisi olan 991 (%94,7) kişinin polen alerjisi olduğu ($p < 0,001$), 723 (%69,6) kişinin polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitesini takip ettikleri ($p < 0,001$), 668 (%64,4) kişinin günlük yaşam faaliyetlerini planlarken İzmir Polen Alerji Bülteni'ni dikkate aldıkları ($p < 0,001$), 547 (%53,2) kişinin İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarılarla alerji şikâyetlerinizde azalma meydana geldiği ($p < 0,001$), 968 (%93,6) kişinin internet sitesini çevresindekilere tavsiye edeceği ($p < 0,001$), ve 915 (%88,6) kişinin polen alerji bülteninden memnun olduğu ($p < 0,001$) anket sonuçlarından elde edilmiştir (Tablo-2, Grafik-1).

Polen alerjisi olan 715 (%70,4) kişi, polene maruz kalma riski ile ilgili web sitesini takip ettiklerini ($p < 0,001$), 661 kişinin (%65,2) günlük yaşam faaliyetlerinizi planlarken "İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarıları dikkate aldığını ($p < 0,001$), 541 (%53,9) kişi "İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarılar ile alerji şikâyetlerinde azalma meydana geldiğini ($p < 0,001$), 944 (%93,7) kişi internet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye edeceğinizi ($p < 0,001$), 897 (%89,1) kişi polen alerji bülteninden memnun olduğunu ($p < 0,001$) bildirmiştir (Tablo-3).

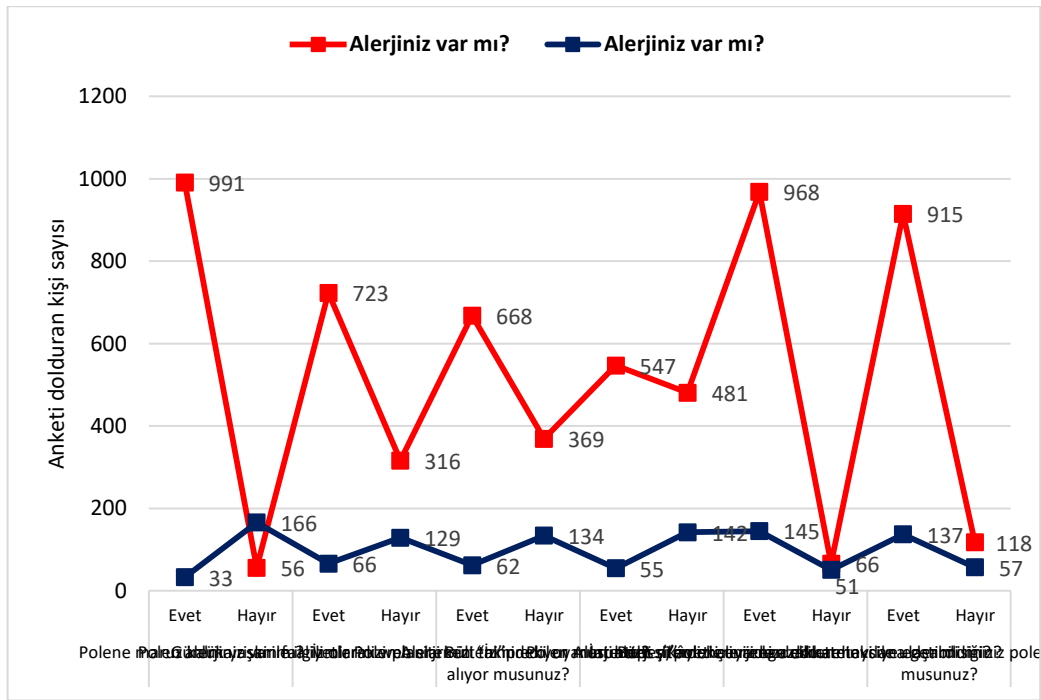
Tablo-1. Polen Alerji bülteni anketini dolduran bireylere ait tanımlayıcı özellikler.

	n	%
1. Alerjiniz var mı?		
Evet	1057	83,8
Hayır	204	16,2
Toplam	1261	100,0
2. Polen alerjiniz var mı?		
Evet	1027	82,1
Hayır	224	17,9
Toplam	1251	100,0
3. Polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitemizi takip ediyor musunuz?		
Evet	791	63,9
Hayır	447	36,1
Toplam	1238	100,0
4. Günlük yaşam faaliyetlerinizi planlarken “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarıları dikkate alıyor musunuz?		
Evet	731	59,1
Hayır	506	40,9
Toplam	1237	100,0
5. “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarılar alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirdi mi?		
Evet	603	49,2
Hayır	623	50,8
Toplam	1226	100,0
6. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye eder misiniz?		
Evet	1114	90,4
Hayır	118	9,6
Toplam	1232	100,0
7. https://polenalerji.ege.edu.tr linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun musunuz?		
Evet	1053	85,7
Hayır	176	14,3
Toplam	1229	100,0

Tablo-2. Alerji varlığına göre anket sorularının değerlendirilmesi.

Sorular	Yanıtlar	1. Alerjiniz var mı?			p değeri
		Evet n (%)	Hayır n (%)	Toplam n (%)	
2. Polen alerjiniz var mı?	Evet	991 (94,7)	33 (16,6)	1024 (82,2)	p<0,001
	Hayır	56 (5,3)	166 (83,4)	222 (17,8)	
	Toplam	1047 (100)	199 (100)	1246 (100)	
3. Polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitemizi takip ediyor musunuz?	Evet	723 (69,6)	66 (33,8)	789 (63,9)	p<0,001
	Hayır	316 (30,4)	129 (66,2)	445 (36,1)	
	Toplam	1039 (100)	195 (100)	1234 (100)	
4. Günlük yaşam faaliyetlerinizi planlarken “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarıları dikkate alıyor musunuz?	Evet	668 (64,4)	62 (31,6)	730 (59,2)	p<0,001
	Hayır	369 (35,6)	134 (68,4)	503 (40,8)	
	Toplam	1037 (100)	196 (100)	1233 (100)	
5. “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarılar alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirdi mi?	Evet	547 (53,2)	55 (27,9)	602 (49,1)	p<0,001
	Hayır	481 (46,8)	142 (72,1)	623 (50,9)	
	Toplam	1028 (100)	197 (100)	1225 (100)	
6. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye eder misiniz?	Evet	968 (93,6)	145 (74,0)	1113 (90,5)	p<0,001
	Hayır	66 (6,4)	51 (26,0)	117 (9,5)	
	Toplam	1034 (100)	196 (100)	1230 (100)	
7. https://polenalerji.ege.edu.tr linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun musunuz?	Evet	915 (88,6)	137 (70,6)	1052 (85,1)	p<0,001
	Hayır	118 (11,4)	57 (29,4)	175 (14,3)	
	Toplam	1033 (100)	194 (100)	1227 (100)	

p<0,05 Anlamlılık düzeyi



Grafik-1. Bireylerdeki alerji varlığına göre değerlendirmeler

Tablo-3. Polen alerjisi varlığına göre anket sorularının değerlendirilmesi.

Sorular	Yanıtlar	2. Polen alerjiniz var mı?			p değeri
		Evet n (%)	Hayır n (%)	Toplam n (%)	
3. Polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitemizi takip ediyor musunuz?	Evet	715 (70,4)	74 (33,8)	789 (63,9)	p<0,001
	Hayır	300 (29,6)	145 (66,2)	445 (36,1)	
	Toplam	1015 (100)	219 (100)	1234 (100)	
4. Günlük yaşam faaliyetlerinizi planlarken "İzmir Polen Alerji Bülteni"ndeki uyarıları dikkate alıyor musunuz?	Evet	661 (65,2)	68 (30,9)	729 (59,1)	p<0,001
	Hayır	353 (34,8)	152 (69,1)	505 (40,9)	
	Toplam	1014 (100)	220 (100)	1234 (100)	
5. "İzmir Polen Alerji Bülteni"ndeki uyarılar alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirdi mi?	Evet	541 (53,9)	60 (27,3)	601 (49,5)	p<0,001
	Hayır	462 (46,1)	160 (72,7)	622 (50,9)	
	Toplam	1003 (100)	220 (100)	1223 (100)	
6. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye eder misiniz?	Evet	944 (93,7)	168 (76,0)	1112 (90,5)	p<0,001
	Hayır	64 (6,3)	53 (24,0)	117 (9,5)	
	Toplam	1008 (100)	221 (100)	1229 (100)	
7. https://polenalerji.ege.edu.tr linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun musunuz?	Evet	897 (89,1)	153 (70,5)	1050 (85,8)	p<0,001
	Hayır	110 (10,9)	64 (29,5)	174 (14,2)	
	Toplam	1007 (100)	217 (100)	1224 (100)	

p<0,05 Anlamlılık düzeyi

Tablo-4. Web sitesinin takip edilmesi durumuna göre anket sorularının değerlendirilmesi.

Sorular	Yanıtlar	3. Polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitemizi takip ediyor musunuz?			p değeri
		Evet	Hayır	Toplam	
4. Günlük yaşam faaliyetlerinizi planlarken “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarıları dikkate alıyor musunuz?	Evet	671 (85,0)	58 (13,2)	729 (59,3)	p<0,001
	Hayır	118 (15,0)	383 (86,8)	501 (40,7)	
	Toplam	789 (100)	441 (100)	1230 (100)	
5. “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarılar alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirdi mi?	Evet	532 (67,5)	69 (15,9)	601 (49,2)	p<0,001
	Hayır	256 (32,5)	364 (84,1)	620 (50,8)	
	Toplam	788 (100)	433 (100)	1221 (100)	
6. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye eder misiniz?	Evet	771 (97,8)	342 (77,9)	1113 (90,7)	p<0,001
	Hayır	17 (2,2)	97 (22,1)	114 (9,3)	
	Toplam	788 (100)	439 (100)	1227 (100)	
7. https://polenalerji.ege.edu.tr linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun musunuz?	Evet	745 (94,5)	303 (70,1)	1048 (85,9)	p<0,001
	Hayır	31 (5,0)	99 (30,4)	130 (13,8)	
	Toplam	619 (100)	326 (100)	945 (100)	

p<0,05 Anlamlılık düzeyi

Tablo-5. İzmir Polen Alerji bültenindeki uyarıları dikkate alma durumuna göre soruların değerlendirilmesi.

Sorular	Yanıtlar	4. Günlük yaşam faaliyetlerinizi planlarken “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarıları dikkate alıyor musunuz?			p değeri
		Evet	Hayır	Toplam	
5. “İzmir Polen Alerji Bülteni”ndeki uyarılar alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirdi mi?	Evet	524 (72,0)	77 (15,6)	601 (49,2)	p<0,001
	Hayır	204 (28,0)	417 (84,4)	621 (50,8)	
	Toplam	728 (100)	494 (100)	1222 (100)	
6. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye eder misiniz?	Evet	713 (97,8)	399 (80,0)	1112 (90,6)	p<0,001
	Hayır	16 (2,2)	100 (20,0)	116 (9,4)	
	Toplam	729 (100)	499 (100)	1228 (1000)	
7. https://polenalerji.ege.edu.tr linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun musunuz?	Evet	693 (95,1)	355 (72,0)	1048 (85,8)	p<0,001
	Hayır	36 (4,9)	138 (28,0)	174 (14,2)	
	Toplam	729 (100)	493 (100)	1222 (100)	

p<0,05 Anlamlılık düzeyi

Tablo-6. Alerji şikayetlerinde azalma meydana gelmesi durumuna göre anket sorularının değerlendirilmesi.

Sorular	Yanıtlar	5. "İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarılar alerji şikâyetlerinizde azalma meydana getirdi mi?"			p değeri
		Evet	Hayır	Toplam	
6. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye eder misiniz?	Evet	595 (98,7)	513 (82,7)	1108 (90,6)	p<0,001
	Hayır	8 (1,3)	107 (17,3)	115 (9,4)	
	Toplam	603 (100)	620 (100)	1223 (100)	
7. https://polenalerji.ege.edu.tr linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun musunuz?	Evet	582 (96,8)	462 (75,1)	1044 (85,3)	p<0,001
	Hayır	19 (3,2)	153 (24,9)	172 (14,1)	
	Toplam	601 (100)	615 (100)	1216 (100)	

p<0,05 Anlamlılık düzeyi

Tablo-7. Siteyi tavsiye etme ve memnuniyet durumunun değerlendirilmesi.

Sorular	Yanıtlar	6. İnternet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye eder misiniz?			p değeri
		Evet	Hayır	Toplam	
7. https://polenalerji.ege.edu.tr linki ile ulaşabildiğiniz polen alerji bülteninden memnun musunuz?	Evet	1033 (93,3)	16 (13,9)	1049 (85,8)	p<0,001
	Hayır	74 (6,7)	99 (86,1)	173 (14,2)	
	Toplam	1107 (100)	115 (100)	1222 (100)	

p<0,05 Anlamlılık düzeyi

Polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitemizi takip olan bireylerin 671'i (%85,0) günlük yaşam faaliyetlerini planlarken "İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarıları dikkate aldığını (p<0,001), 532'si (%67,5) "İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarılar ile alerji şikâyetlerinde azalma meydana geldiğini (p<0,001), 771'i (%97,8) internet sitemizi çevrenizdekilere tavsiye edeceğini (p<0,001) ve 745'i (94,5) polen alerji bülteninden memnun olduğunu (p<0,001) bildirmiştir (Tablo-4).

Günlük yaşam faaliyetlerini planlarken Polen Alerji Bültenini dikkate alan bireylerin 524'ü (%72,0) alerji şikâyetlerinde azalma meydana geldiğini (p<0,001), 713'ü (%97,8) internet sitesini çevresindekilere tavsiye edeceğini (p<0,001), 693'ü (%95,1) polen alerji bülteninden memnun olduğunu (p<0,001) bildirmiştir (Tablo-5).

İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarılar ile alerji şikâyetlerinizde azalma meydana geldiğini bildiren bireylerin 595'i (%98,7) internet sitemizi çevresindekilere tavsiye edeceğini (p<0,001), 582'si (%96,8) polen alerji bülteninden memnun olduğunu bildirmiştir (p<0,001) (Tablo-6).

İnternet sitesini tavsiye edeceklerden 1033'ü (%93,3) polen alerji bülteninden memnundur (p<0,001) (Tablo-7).

TARTIŞMA

Karar destek sistemlerinin karar verme, hastalık yönetimi, teşhisi ve tedavisi üzerine etkileriyle literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır (14). Boston Brigham Women's Hospital'da yapılan bir çalışma, hekim order giriş sistemi kullanılarak klinikte hekim kaynaklı hataların %55'inin, önlenebilir ilaç advers etkilerinin %17'sinin azaltılmasını sağlamıştır. Böylelikle yıllık 480.000 Amerikan doları tasarruf sağlandığı bildirilmiştir (15).

Amerika'daki tüberküloz vakalarındaki artış nedeniyle karar destek sistemi kullanılarak tüberkülozu önleme ve koruma rehberleri hazırlanmıştır. Bu sistemi kullanan doktorların zamanlarını %95 oranında uygun bir tedavi yöntemi için harcarken, kâğıda dayalı sistemlerle çalışan doktorların ise zamanlarının sadece %56'sını uygun tedavi için harcadıkları tespit edilmiştir (16). Kliniklerde karşılaşılan ihmal hataları, test numunelerinin kaybolması ya da hatalı test sonuçlarının bilgisayar destekli hatırlatma sistemleri kullanılarak azaltılmasının mümkün olduğu görülmüştür (17, 18). Indiana Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre bilgisayar destekli hatırlatma sisteminin klinik uygulamalarda rehber olarak kullanılması durumunda bu tip hataların %25 azaltılabileceği ortaya konmuştur (19, 20).

Araştırmamızın sonuçları da literatürdeki çalışmaların olumlu sonuçlarını destekler nitelikte olup bireylerin %69,6'sının polene maruz kalma riski ile ilgili olarak web sitesini takip ettikleri, %64,4'ünün günlük yaşam faaliyetlerini planlarken İzmir Polen Alerji Bülteni'ni dikkate aldıkları, %53,2'sinin İzmir Polen Alerji Bülteni'ndeki uyarılarla alerji şikâyetlerinizde azalma meydana geldiği, %93,6'sının internet sitesini çevresindekilere tavsiye edeceğini ve %88,6'sının polen alerji bülteninden memnun olduğunu bildirmiştir. Bilgi toplumunda insanların internet kullanım alışkanlıklarının giderek yaygınlaşması, hastalıkların yönetimine ve hekim-hasta ilişkisine de yansiyabilmektedir. Diğer bir deyişe internet kullanımı ile bireyler kendi sağlıklarından sorumlu hale gelebilmektedir. Bu nedenle bireylere internet yoluyla yapılan yönlendirmelerde/koruyucu önlemlerde doğru bilginin aktarımı önem kazanmıştır.

ABD'de günlük yaklaşık 100 milyon kişinin düzenli internete girdiği ve kullanıcıların %66'sının, yetişkinlerince %80'i sağlık bilgisi edinmek için internete başvurduğu görülmüştür. Gelişen teknolojilere paralel olarak her geçen gün sağlıkla ilgili yeni web siteleri oluşturulmakta ve kullanıcı talebi artmaktadır (21). Yine ABD'de PEW Internet ve American Life projesinden alınan verilere göre kronik hastalığa sahip olan kişilerin %75'inin internetten öğrendikleri tedavi yöntemlerini uyguladıkları görülmüştür (22). Türkiye'de 2013 yılında doktorsitesi.com ve Social Touch tarafından 8 bin kişi üzerinde yapılan araştırmada, katılımcılara sağlık konusunda herhangi bir bilgiye ihtiyaç duyduklarında hangi kaynaklara başvurdukları

solmuş ve bireylerin %78,77'sinin internetten yönlendirme aldıkları bulgusuna ulaşılmıştır (23). Bizim çalışmamızda da takipçilerin %64,4'ünün günlük yaşam faaliyetlerini planlarken İzmir Polen Alerji Bülteni'ni dikkate aldıkları görülmüştür. Bu nedenle bilgiye en hızlı ulaşım yöntemlerinden biri olan internetten, kişilerin sağlık konusunda doğru bilgiye ulaşabilmeleri gerekmektedir. Çağın getirdiği yenilikçi yaklaşımların sağlık sistemlerine, internet uygulamalarına entegrasyonu hem kişilerin/hastaların doğru bilgiye ulaşmalarına hem de doğru yönlendirilmelerine destek olarak koruyucu önlemleri almalarını sağlayacaktır.

SONUÇ

Karar destek sistemleri günlük hayatımızda pek çok yerde uygulama alanı bulan, en iyi kararların verebilmesi için destek sağlayan bilişim sistemi uygulamalarıdır. Artan bilgi miktarına bağlı olarak hekimlerin karar vermesinin güçleştiği bir hale geldiği durumlarda karar almaya yardımcı olmaktadır. Çalışmamızın çıktıları göz önüne alındığında bu tip karar destek sistemlerinin yaygınlaştırılarak kullanılması hem hastaların polen maruziyetinden korunmalarını sağlayacak hem de halk sağlığının korunmasına paralel olarak sağlık sistemine binen yükün azaltılmasında önemli katkılar sağlayacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Teşekkür: Desteklerinden dolayı Ege Üniversitesi EgeSAM Aerobioloji Grubu'na ve T.C. Çevre Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı, Meteoroloji Genel Müdürlüğü'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar


1. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, Jansen K, Koch J, Liu C, Ma S, Mitamura Y, Peng Y, Radzikowska U, Rinaldi AO, Satitsuksanoa P, Globinska A, van de Veen W, Sokolowska M, Baerenfaller K, Gao YD, Agache I, Akdis C. Advances and recent developments in asthma in 2020. (2020). *Allergy*, 75(12), 3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>
2. Suanno C, Aloisi I, Fernández-González D, Del Duca S. Pollen forecasting and its relevance in pollen allergen avoidance (2021). *Environmental research*, 200, 111150. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111150>
3. Sapan N. Importance of Pollens in Allergic Diseases, Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics. 2011;4(1):1-4
4. Uğuz U, Güvensen A. Olea europaea L. Polenlerinin Aydın, Manisa ve Muğla Atmosferindeki Dağılımları, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (2019). 23 (3), 936-942. DOI: 10.19113/sdufenbed.565330
5. Güvensen A, Uğuz A, Buluç E, Şengonca Tort N, Eşiz Dereboylu A, Şik L. Manisa Atmosferinde Önemli Allerjenik Polenler, MCBÜ Sosyal Bilimler Dergisi (2018), 16(1/2). Doi: 10.18026/cbayarsos.424083
6. Bıçakçı A, Tosunoğlu A. Çevresel ve Atmosferik Değişkenlerin Allerjenik Polenler Üzerindeki Etkileri, Astım Allerji İmmünoloji (2016), 14(3); 107-116.


7. Babalık A. Uzman Sistemlerin Tıpta Teşhis Amaçlı Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniv. FBE, Ankara, p. 32, 2000.
8. Takeda H, Matsumura Y, Nakajima K. Health care quality management by means of an incident report system and an electronic patient record system. *International Journal of Medical Informatics*, 69: 285293, 2003.
9. Özata M, Aslan Ş., Klinik Karar Destek Sistemleri ve Örnek Uygulamalar, *Kocatepe Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe* (2004). 5: 11 – 17.
10. North FRD, Bremseth KA, Lee MR, Cox DL, Varkey P, Stroebel RJ. Clinical decision support improves quality of telephone triage documentation - an analysis of triage documentation before and after computerized clinical decision support. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, (2014); 14, 20.
11. Yıldız Çiriş C, Başbüyük M, Yıldırım D. Klinik Karar Destek Sistemlerinin Hemşirelikte Kullanımı, İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi (2020), 8 (2); 483-495.
12. Poole S. (2004). *Providing Telephone Triage and Advice in a Family Practice*. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics.
13. Delbanco T, Walker J, Bell SK, Darer JD, Elmore JG, Farag N, Leveille SG. Inviting patients to read their doctors' notes: A Quasi-experimental study and a look ahead. *Ann Intern Med*, (2012), 157(7), 461–470.
14. Raymond B and Dold C. *Clinical Information Systems: Achieving the Vision*, (Report) Kaiser Permanente Institute for Health Policy, One Kaiser Plaza, Oakland, CA 94612, 2002
15. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ et al: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors, *JAMA*, 280(15):1311-1316., 1998.
16. Dayton CS, Ferguson JS, Hornick DB, et al: Evaluation Of An İnternet-Based Decision-Support System For Applying The ATS/CDC Guidelines For Tuberculosis Preventive Therapy. *Medical Decision Making*, 20: 1-6, 2000.
17. McDonald CJ, Hui SL, Smith DM, et al: Reminders To Physicians From An İntrospective Computer Medical Record: A Two-Year Randomized Trial. *Annals Of Internal Medicine*, 100: 130-138, 1984.
18. Litzelman DK, Dittus RS, Miller ME, et al: Requiring Physicians To Respond To Computerized Reminders İmproved Their Compliance With Preventive Care Protocols. *J Gen Intern Med*, 8: 311-317, 1993.
19. Overhage JM, Tierney WM, Zhou X, et al: A Randomized Trial Of "Corollary Orders" To Prevent Errors of Omission. *J Amer Med Informatics Assoc*, 4(5):364-375, 1997.
20. Raymond B and Dold C: *Clinical Information Systems: Achieving the Vision*, (Report) Kaiser Permanente Institute for Health Policy, One Kaiser Plaza, Oakland, CA 94612, 2002.
21. Conrad, P., Stults, C. (2010), "The İnternet and The Experience of İllness", *Handbook Of Medical Sociology*, Ed. Chloe E. Bird, Peter Conrad, Allen M. Fremont and Stefan Timmermans, Tennessee: Vanderbilt University Press. Sixth Edition. S. 179-191.
22. Kayabalı, K. (2011), "İnternet ve Sosyal Medya Evreninde Sağlık", *İstanbul Kültür Üniversitesi Dergisi*, Sayı: 25. S. 14-20
23. Gunler EO, Bilgi Toplumunda İnternetin Önemi ve Sağlık Üzerindeki Etkileri, *KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi* 17 (29): 33-40, 2015 ISSN: 2147 - 7833, www.kmu.edu.tr

Comparison of non-COVID-19 critically ill patients between pre-pandemic and pandemic period admitted from emergency department to internal medicine intensive care unit

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde acil servisten iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 dışı kritik hastaların karşılaştırılması

Sukriye Miray Kilincer Bozgul¹ 


Ilkce Akgun Kurtulmus¹ 

Figen Yargucu Zihni² 


Mumtaz Yılmaz³ 

Funda Karbek Akarca⁴ 


Deniz Can Aydoğan¹ 

Baris Ozkiliç⁵ 

Karya Islamoglu⁵ 

Gunes Ak⁶ 

Fatma Feriha Cilli⁷ 

Devrim Bozkurt¹ 

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

² Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Izmir, Türkiye

³ Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Izmir, Türkiye

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

⁵ Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

⁶ Ege University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Biochemistry, Izmir, Türkiye

⁷ Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: During the COVID-19 pandemic, a large number of intensive care unit beds have been organized for critically ill COVID-19 patients. However, the need for intensive care for non-COVID-19 critical patients continues. In our study, we aimed to compare non-COVID-19 critically ill patients admitted to the internal medicine intensive care unit from the emergency department before and during the pandemic period.

Materials and Methods: Patients who were admitted to the internal medicine intensive care unit from the emergency department were grouped as pre-pandemic (March 2018-March 2020) and during the pandemic (March 2020-March 2022) and compared retrospectively in terms of the number of hospitalisations, demographic characteristics, length of intensive care unit stay and mortality.

Results: The number of emergency department patient admissions other than surgical reasons was 579.657 during the study period. 63.33 % of these patients were admitted before the pandemic and 36.67% during the pandemic period. The number of patients included in our study was 493 before the pandemic and 460 during the pandemic period. Median age was 61 (30) in the pre-pandemic period and 64 (26.8) in the pandemic period, $p=0.022$. There was no significant difference in terms of comorbidities. The main reason for hospitalization was similar and sepsis was the leading reason for hospitalization. The frequency of acute renal failure in intensive care unit was significantly higher during the pandemic period. Mortality was 25.2% before the pandemic and 24.3% during the pandemic period, $p=0.760$.

Conclusion: Although emergency department admissions decreased, the number of non-COVID-19 internal medicine intensive care unit hospitalizations did not decrease. This situation reveals the importance of organizing intensive care beds for hospitalization for non-COVID-19 reasons in order not to disrupt health services during the pandemic period.

Keywords: Intensive care unit, mortality, pandemic, COVID-19.

Corresponding author: Sukriye Miray Kilincer Bozgul
Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal
Medicine, Izmir, Türkiye
E-mail: miraybozgul@gmail.com
Application date: 04.09.2023 Accepted: 30.11.2023

ÖZ

Amaç: COVID-19 pandemisi boyunca birçok yoğun bakım ünitesi yatağı kritik COVID-19 hastaları için ayrılmıştır. Ancak COVID-19 dışı kritik hastalar için yoğun bakım ihtiyacı devam etmektedir. Bu çalışmada pandemi öncesi ve pandemi dönemi boyunca acil servisten iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatan COVID-19 dışı kritik hastaların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Acil servisten iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar pandemi öncesi (Mart 2018-Mart 2020) ve pandemi boyunca (Mart 2020-Mart 2022) olarak gruplanıp hasta yatış sayısı, demografik özellikler, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite oranı açısından retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma dönemi boyunca cerrahi neden dışı acil servis hasta başvuru sayısı 579.657 olup bu hastaların %63,33'ü pandemi öncesi, %36,67'si pandemi dönemi boyunca başvurmuştur. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatan ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı pandemi öncesinde 493 ve pandemi döneminde 460'tır. Medyan yaş, pandemi öncesi dönemdeki hastalarda 61 (30), pandemi döneminde ise 64 (26.8) olarak saptandı, $p=0.022$. Komorbiditeler açısından anlamlı fark saptanmadı. Başlıca yatış nedeni benzer olup sepsisin önde gelen yatış sebebi olduğu görüldü. Yoğun bakımda akut böbrek yetmezliği görülme sıklığı pandemi döneminde anlamlı yüksek saptandı. Yoğun bakımda kalış süresi iki grupta benzer saptandı. Mortalite pandemi öncesinde %25,2 ve pandemi döneminde %24,3 saptandı, $p=0.760$.

Sonuç: Acil servis başvuruları azalmasına rağmen COVID-19 dışı iç hastalıkları yoğun bakım hasta yatış sayısı azalmamıştır. Bu durum pandemi döneminde sağlık hizmetlerinin aksamaması için yoğun bakım alanlarının COVID-19 dışı nedenlerle yatış için de organize edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım ünitesi, mortalite, pandemi, COVID-19.

INTRODUCTION

During the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, intensive care beds around the world were tried to be organized for critically ill COVID-19 patients especially in the first months. One of the challenges in dealing with the pandemic was the need to continue to provide services to non-COVID-19 patients who needed intensive care unit admission, although non-COVID-19 emergency department visits due to urgent medical conditions decreased both in our country and in the world (1-4). Soon after intensive care beds were organized for COVID-19 patients, non-COVID-19 intensive care units were faced with high and complicated patient numbers. Another point emphasized in the current literature is the increased critically ill patient mortality (5-9); whereas it was also reported that mortality did not change compared to pre-pandemic in different studies (10,11). It is also noteworthy that lockdown periods increased in-hospital mortality (12). In addition to increased mortality, other points investigated were interventions such as intensive care unit (ICU) length of stay, renal replacement therapy (RRT), mechanical ventilation (MV), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (9,11). Among studies conducted in our country, it was determined that

the duration of ICU hospitalization had prolonged during the pandemic (13), and mortality had increased (14). When non-COVID-19 patients were evaluated according to the course of the waves, hospitalization during the first pandemic wave in 2020 was determined as an independent risk factor for non-COVID mortality with longer hospital stays (15). Also in another study, higher mortality was observed during the first lockdown compared with the second and third lockdowns (16).

In this retrospective cohort study, we aimed to compare the characteristics and outcomes of patients admitted to internal medicine ICU from emergency department without COVID-19 infection in Ege University Hospital between two time points: the first 2 years of the COVID-19 pandemic (March 2020-March 2022) and the same 2-year period before the pandemic (March 2018-March 2020).

MATERIALS and METHODS

We performed a retrospective study on patients followed up in the Ege University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine ICU between 2018–2022. The study was approved by the Ege University Ethics Committee, number 23-5.1T/15 and adhered to the principles of the

Declaration of Helsinki. The first case of COVID-19 in Turkey was diagnosed on March 11th, 2020 (17). As a matter of hospital policy, our intensive care unit was designated to be COVID-19 free critical care admissions. We included adult patients ≥ 18 years old without a COVID-19 diagnosis who were admitted to internal medicine ICU from emergency department. We excluded patients admitted to ICU from inpatient services, other ICUs, outpatient clinics, COVID-19 ICU and died shorter than 24 hours. Flowchart of the inclusion is shown in Figure-1.

The primary outcome was number of patient hospitalizations. Secondary outcomes included ICU length of stay and ICU mortality.

To assess the possible effect of the pandemic on ICU mortality and patient hospitalizations, the period under examination was divided into four periods, according to the increase in the number of cases per day reported by the Ministry of Health of Turkey¹⁷.

1. Wave 1, from 11 March 2020 to 1 June 2020
2. Wave 2, from 5 August 2020 to 11 January 2021
3. Wave 3, from 23 March 2021 to 16 May 2021
4. Wave 4, from 28 December 2021 to 10 March 2022.

Demographic characteristics, comorbidities, ICU admission diagnosis, and laboratory results were recorded from the electronic medical records. Comorbidities were confirmed with clinical records and recorded including hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD), chronic kidney disease (CKD), and heart failure (HF), cerebrovascular disease (CVD), dementia, malignancy and chronic liver disease were sufficient. The Sepsis-3 criterion was used to define sepsis (18). Comorbidity was assessed using the Charlson Comorbidity Index (CCI) (19). For detecting acute kidney injury (AKI) at any stage, the international definition of AKI according to the KDIGO criteria was used (20). Time-to-treatment initiation was defined as the number of days from symptom onset to initiation of first treatment. If there was any infection suspected, clinically documented, and supported by diagnostic imaging findings without microbiological documentation or with microbiological documentation, the related organ or system to the infection was considered to be the source of sepsis.

Origin of infection was recorded as hospital or community acquired. Culture positive samples

were classified as Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria and fungal infections. More than one bacteria in the same sample was recorded as polymicrobial. Antimicrobial resistances were recorded according to multiple drug resistant (MDR) (resistant to at least one agent in three or more antimicrobial categories) and extensively drug resistant (XDR) (resistant to all antimicrobial agents except in two or less antimicrobial categories) definitions (21). The sequential organ failure assessment (SOFA) score was calculated.

We compared outcomes of the “pandemic cohort” to a “pre-pandemic cohort” in adult patients admitted to ICU from emergency department.

Statistics

Data were analyzed using the statistical package program IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Descriptive statistics were presented as number of units (n), percentage (%), median (M), interquartile range (IQR) values. The Shapiro–Wilk test and Q-Q graphics were used to check the normality of the continuous variables. Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test were used to compare continuous variables between groups. Pearson chi-square test was used to compare categorical variables. Survival time was calculated by Kaplan-Meier analysis and logrank test. Factors affecting survival time were investigated by Cox proportional hazard regression. In Cox regression analysis, variables were included in the model by Backward Wald method. p -value < 0.05 was determined statistically significant.

RESULTS

Overall, 579.657 non-surgical patients were admitted to emergency department during study period. Of these patients, 63.33% (n=367.154) were pre-pandemic period and 36.67% (n=212.503) were in the pandemic period. During the pre-pandemic period, number of patients hospitalized in the ICU was 630 and it was 581 during the pandemic period. Among these patients we included 493 in the pre-pandemic cohort and 460 patients in the pandemic cohort. Flowchart for patient inclusion is shown in Figure-1.

Table-1 summarizes patient characteristics and baseline comorbidities in the pre-pandemic and pandemic cohorts. Median age was 64 in the pandemic cohort and 61 in the pre-pandemic

cohort; $p=0.022$. Gender distribution was similar between both cohorts. Previous history of DM, HT, HF, CKD, patients on dialysis, CVD, dementia, malignancy, and chronic liver diseases were similar between the groups. A higher proportion of patients in the pandemic cohort had COPD compared with the pre-pandemic cohort (10% vs 5.9%; $p=0.018$). Fewer patients had a previous history of CAD in the pandemic cohort (15.7% vs 22.1%; $p=0.011$). Despite these differences among comorbidities, median CCI was higher in the pre-pandemic cohort.

Table-2 summarizes patient outcomes. The leading major diagnosis was sepsis on ICU admission in both cohorts. Although it is not statistically significant; malignancies, hematological and rheumatologic emergencies, ESRD admissions were less in the pandemic cohort compared with the pre-pandemic cohort. Patients hospitalized in ICU due to AKI in the pandemic cohort was higher than the pre-pandemic cohort (19.8% vs 12.6%); however, it was not statistically significant. ESRD admissions significantly decreased in the pandemic cohort (2.4% vs 3.4%; $p=0.002$). There was not a significant increase in mortality among patients in the pandemic cohort compared with the pre-pandemic cohort (24.3% vs 25.2%; $p=0.760$). Length of ICU stay and time from first symptom onset to initiation of treatment was similar between two cohorts. There was a significant increase in AKI frequency in the pandemic cohort (41.3% vs 33.3%; $p=0.01$). Frequencies of acute

hemodialysis was similar but significantly higher proportion of patients were discharged on routine hemodialysis program in the pandemic cohort (50% vs 30%; $p=0.032$). Median SOFA scores were similar in both cohorts. Origin of infections were community-acquired and Gram-negative bacteria were the most frequent microorganism in both cohorts; there was a significant decrease in the Gram-positive bacterial growth in the pandemic cohort (25.9% vs 19%; $p=0.001$). The leading source of infections was urinary tract followed by bloodstream infections in both cohorts. MDR and XDR bacterial growth frequencies were similar in both cohorts and there was not a significant difference in vasopressor requirements.

Figure-2 shows survival curve of pre-pandemic and pandemic cohorts in ICU. The overall survival time of the 953 patients included in the study was 29.90 ± 2.57 days. In addition, the groups had no effect on survival time ($p=0.910$). The survival time of pre-pandemic cohort was 31.39 ± 3.32 days, while that of pandemic cohort was 24.18 ± 1.49 days. Factors affecting survival time were determined as need for vasopressors and SOFA score; $p<0.001$ and $p=0.003$, respectively. Table-3 shows the results.

Table-4 summarizes number of weekly patient hospitalizations and mortality during the COVID-19 wave dates in the pandemic cohort. There was not a significant difference in the ICU admissions and mortality among the four waves; $p=0.347$ and $p=0.297$, respectively.

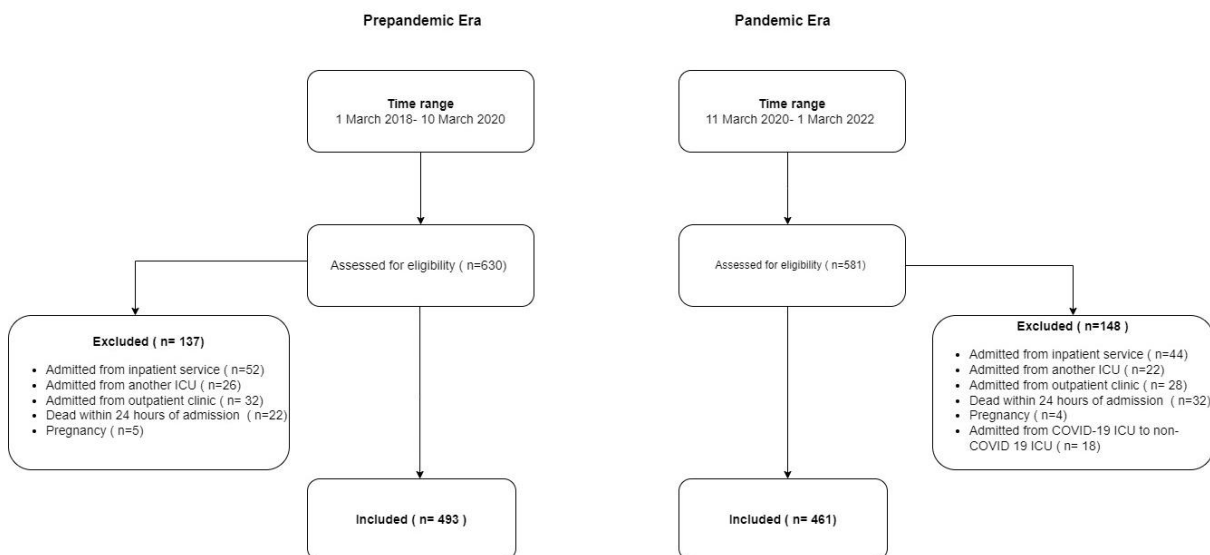


Figure-1. Flowchart of patient inclusion.

Table-1. Baseline characteristics of patients on ICU admission.

Characteristics	Pre-pandemic cohort (n=493)	Pandemic cohort (n=460)	<i>p</i>
Age, years	61 (30)	64 (26.8)	0.022
Gender, female n(%)	246 (49.9)	214 (46.5)	0.297
Comorbidities, n (%)			
Diabetes melitus	159 (32.3)	142 (30.9)	0.631
Hypertension	218 (44.2)	210 (45.7)	0.657
Heart failure	65 (13.2)	61 (13.3)	0.972
Coronary artery disease	109 (22.1)	72 (15.7)	0.011
COPD	29 (5.9)	46 (10.0)	0.018
Chronic kidney disease	105 (21.3)	87 (18.9)	0.359
On dialysis	43 (8.7)	29 (6.3)	0.158
Serebrovascular disease	27 (5.5)	20 (4.4)	0.426
Dementia	18 (3.7)	23 (5.0)	0.305
Malignancy	135 (27.4)	111 (24.1)	0.252
Cirrhosis	6 (1.2)	11 (2.4)	0.172
Charlson comorbidity index	4 (4)	3 (5)	0.001

ICU: intensive care unit, COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

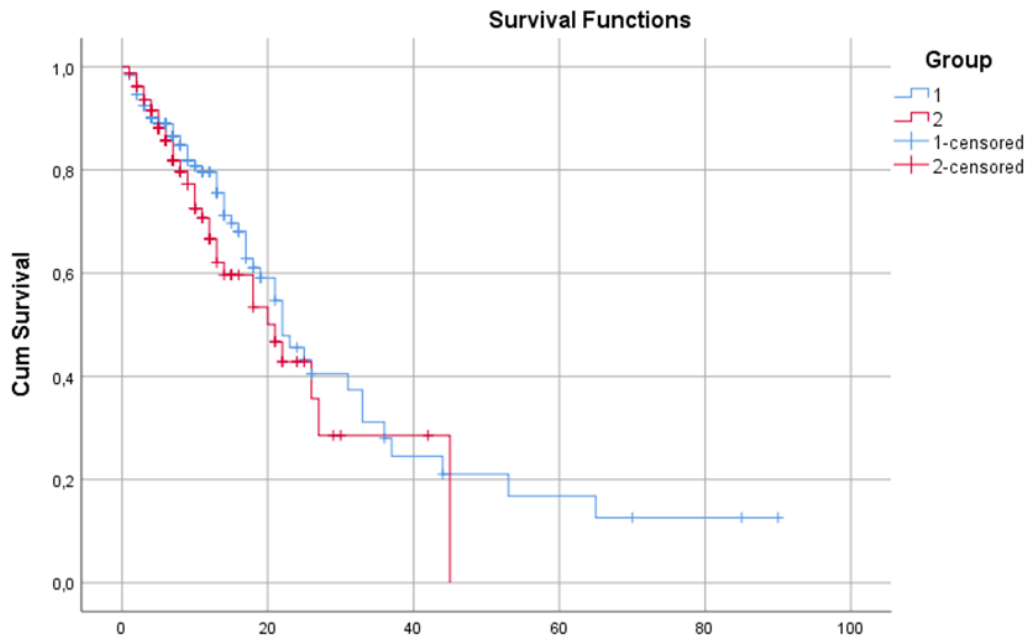


Figure-2. Survival curves of pre-pandemic (group 1) and pandemic (group 2) cohorts in non-COVID-19 intensive care unit.

Table-2. Outcomes of ICU patients by admission period.

	Pre-pandemic cohort (n=493)	Pandemic cohort (n=460)	<i>p</i>
Major diagnosis on ICU admission			
Sepsis	100 (20.3)	99 (21.5)	
Malignancy	52 (10.5)	39 (8.5)	
AKI	62 (12.6)	91 (19.8)	
Hematological emergencies	51 (10.3)	21 (4.6)	
Rheumatologic emergencies	41 (8.3)	29 (6.3)	
Heart Failure	30 (6.1)	27 (5.9)	
ESRD	17 (3.4)	11 (2.4)	0.002
Others	140 (28.4)	143 (31.1)	
Time-to-treatment, days	4 (5)	4 (5)	0.782
Length of ICU stay, days	6 (6)	7 (5)	0.057
Mortality in ICU, n (%)	124 (25.2)	112 (24.3)	0.760
AKI, n(%)	164 (33.3)	190 (41.3)	0.010
Acute Hemodialysis, n(%)	88 (17.8)	86 (18.7)	0.736
SOFA score	4 (4)	4 (4)	0.428
Method of discharge, on dialysis, n (%)	18 (30.0)	25 (50.0)	0.032
Origin of infection, n(%)			0.333
Community-acquired	25 (67.6)	81 (75.7)	
Hospital-acquired	12 (32.4)	26 (24.3)	
Source of infection, n(%)			
Urinary tract	78 (41.7)	72 (45.2)	
Catheter and bloodstream	72 (38.5)	42 (26.4)	
Hepatobiliary tract	26 (13.9)	25 (15.7)	
Respiratory system	8 (4.3)	10 (6.2)	
Skin-soft tissue	2 (1.1)	6 (3.7)	
Endocarditis	1 (0.5)	4 (2.5)	
Microorganism, n(%)			
Gram negative bacteria	70 (49.0)	75 (71.4)	
Gram positive bacteria	37 (25.9)	20 (19.0)	0.001
Fungal infections	17 (11.9)	7 (6.7)	
Polymicrobial infections	19 (13.3)	3 (2.9)	
MDR, present (%)	61 (54.5)	38 (43.2)	0.113
XDR, present (%)	16 (23.9)	11 (18.0)	0.418
Vasopressors, present (%)	136 (27.6)	133 (28.9)	0.649

ICU: intensive care unit, ESRD: end stage renal disease, AKI: acute kidney injury, SOFA: sequential organ failure assesment, MDR: multidrug-resistant, XDR: extensively-drug resistant

Table-3. Factors affecting survival time in Pandemic Cohort.

	β	S.E.	Wald Statistics	p	HR	95% C.I. for HR	
						Lower	Upper
Vasopressors							
No (Ref)							
Present	-2,460	0,342	51,744	<0,001	0,085	0,044	0,167
SOFA score	0,103	0,034	9,113	0,003	1,109	1,037	1,186

SOFA: sequential organ failure assesment

Table-4. Comparisons according to COVID-19 wave dates in the pandemic cohort.

Variables	Wave				p
	1	2	3	4	
Number of hospitalizations, weekly	6 (5)	3 (4)	3.5 (3.7)	4 (2)	0.347
Mortality, n(%)					0.297
Alive	52 (80)	68 (72.3)	19 (67.9)	36 (83.7)	
Deceased	13 (20)	26 (27.7)	9 (32.1)	7 (16.3)	

DISCUSSION

In our retrospective single-center cohort study, in which non-COVID-19 patients hospitalized from the emergency department to the internal medicine ICU before and during the pandemic period were evaluated, we observed that the number of intensive care patient admissions remained similar despite the decrease in non-surgical emergency department admissions. Mortality and overall survival time during ICU admission was similar between the two cohorts. In addition, four waves of the pandemic period were evaluated and no difference in mortality rates was observed.

Many studies have reported a decrease in emergency department visits (1-4, 22, 23). However, with the similar number of ICU hospitalizations between the two cohorts despite the decrease in patient admissions in our country, our study has revealed the need for non-COVID-19 ICU during the COVID-19 pandemic.

In the current study median age was higher in the pandemic cohort, no significant difference was determined in gender. Among comorbidities; there was a significant increase in COPD frequency. This particularly is a result of the fact that Pulmonary ICU in our hospital was assigned for the critically ill Covid-19 patients. CAD frequency significantly reduced in the pandemic cohort, possibly as a result of the decrease in the

rate of admissions for acute medical conditions (24). Our results were compatible with the current literature in terms of comorbidities and demographic characteristics in our country (13, 14). However; in a population-based cohort study comparing the first 4 months of the pandemic cohort with the pre-pandemic cohort, preexisting cardiovascular comorbidities were fewer in the pandemic cohort (9). These different outcomes may be due to different inclusion periods in the studies.

ICU mortalities and length of ICU stay have been reported in many different studies. Among these, from Austria, ICU mortality and median length of stay was similar compared between pre-pandemic and pandemic cohort (11). Leafloor et al reported an increase in all-cause in-hospital mortality in ICU patients without COVID-19 infection but there was no different in ICU length of stay (9). Butt et al reported shorter length of stay but there was not a change in in-hospital mortality rate in COVID-19 vs. pre-COVID-19 era (25). Among studies reported from Turkey, the length of ICU stay (14) and the rate of mortality increased (13) during the pandemic period. The cause of increased mortality in reported studies are multifactorial; including different baseline characteristics, severity of illness, fewer admissions, fear of contracting COVID-19, lack of ICU beds for non-COVID-19 patients (9). In our study, ICU length of stay and mortality was

similar between the two cohorts. Although emergency department admissions decreased, there was not a decrease in ICU admissions due to rational use of ICU beds.

In our study, major diagnosis on ICU admission was similar with the leading cause sepsis in both cohorts. Admissions with ESRD decreased significantly in the pandemic cohort. AKI frequency during hospitalization significantly increased, while acute hemodialysis requirement was similar. On discharge, frequency of patients included in routine hemodialysis program increased significantly. The reason for the increase in the number of patients discharged from ICU on the dialysis program was thought to be delayed dialysis preparations due to failure of patients to attend routine outpatient clinic controls. Other countries have reported different clinical outcomes for various conditions. Bologheanu et al reported sepsis as the major medical diagnosis (11), while it was circulatory system in a research reported by Watanabe et al (10) and Butt et al reported increased admissions for respiratory tract infections (25). Among studies from Turkey, major diagnosis category in non-surgical conditions was respiratory system diseases (13). AKI among non-COVID-19 patients during pandemic were researched by Singh et al and in-hospital mortality was reported as 42% and the leading cause of AKI was sepsis (26). Dialysis requirement was 47.5% during ICU stay in the same study which is remarkably higher than our results. The reason may be related with patient characteristics; our ICU does not include post-surgery, multitrauma and acute cardiovascular diseases admissions. SOFA score and need for vasopressors were not different in pre-pandemic and pandemic period,

but when compared with survivors and non-survivors in the pandemic period, need for vasopressor and SOFA score were associated with worse survival.

Finally, we compared mortality according to wave dates and found no difference. Watanabe et al also reported that in-hospital mortality of non-COVID-19 ICU patients did not change during the waves (10). Bord et al reported high mortality during the first lockdown compared with the second and the third (16). When compared with pre-pandemic period, mortality was increased during the first wave in Spain; these patients were older, with longer hospital stay and increased disease severity (15). Our results particularly show that the in-hospital outcomes were not affected by the accessibility of ICU beds.

This study had some limitations. Firstly, it is retrospective and single study. Secondly, due to small number of subgroups we could not compare the mortality according to admission diagnosis. Finally, trauma and post-surgical patients are not hospitalized in our ICU, this study only involved medical ICU patients.

CONCLUSION

In conclusion, due to decreased number of emergency department admissions, our ICU admissions did not decrease. We believe that adequate treatment in the ICU was readily available and the time to treatment was not longer than usual. It is necessary to provide routine health care delivery during pandemics.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interests.



References

1. Santi L, Golinelli D, Tampieri A, et al. Non-COVID-19 patients in times of pandemic: Emergency department visits, hospitalizations and cause-specific mortality in Northern Italy. *PLoS One* 2021;16(3):e0248995.
2. Jeffery MM, D'Onofrio G, Paek H, et al. Trends in Emergency Department Visits and Hospital Admissions in Health Care Systems in 5 States in the First Months of the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Intern Med* 2020;180(10):1328-33.
3. Van Damme W, Dahake R, Delamou A, et al. The COVID-19 pandemic: diverse contexts; different epidemics-how and why? *BMJ Glob Health* 2020;5(7):e003098.
4. Tartari F, Guglielmo A, Fuligni F, Pileri A. Changes in emergency service access after spread of COVID-19 across Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(8):350-51.
5. Zampieri FG, Bastos LSL, Soares M, Salluh JI, Bozza FA. The association of the COVID-19 pandemic and short-term outcomes of non-COVID-19 critically ill patients: an observational cohort study in Brazilian ICUs. *Intensive Care Med* 2021;47(12):1440-49.

6. Dang A, Thakker R, Li S, Hommel E, Mehta HB, Goodwin JS. Hospitalizations and Mortality From Non-SARS-CoV-2 Causes Among Medicare Beneficiaries at US Hospitals During the SARS-CoV-2 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2022;5(3):e221754.
7. Birkmeyer JD, Barnato A, Birkmeyer N, Bessler R, Skinner J. The impact of the COVID-19 pandemic on hospital admissions in the United States. *Health Aff (Millwood)* 2020;39(11):2010-17.
8. Bodilsen J, Nielsen PB, Søgaard M, et al. Hospital admission and mortality rates for non-covid diseases in Denmark during covid-19 pandemic: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2021;373(n1135):n1135.
9. Leafloor CW, Imsirovic H, Qureshi D, et al. Characteristics and Outcomes of ICU Patients Without COVID-19 Infection-Pandemic Versus Nonpandemic Times: A Population-Based Cohort Study. *Crit Care Explor* 2023;5(4):e0888.
10. Watanabe S, Shin JH, Okuno T, et al. Medium-term impacts of the waves of the COVID-19 epidemic on treatments for non-COVID-19 patients in intensive care units: A retrospective cohort study in Japan. *PLoS One* 2022;17(9):e0273952.
11. Bologheanu R, Maleczek M, Laxar D, Kimberger O. Outcomes of non-COVID-19 critically ill patients during the COVID-19 pandemic: A retrospective propensity score-matched analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(17-18):942-50.
12. Bartolomeo N, Giotta M, Trerotoli P. In-Hospital Mortality in Non-COVID-19-Related Diseases before and during the Pandemic: A Regional Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(20):10886.
13. Özgüner Y, Altinsoy S, Ermiş Y, Atar F, Sayin MM, Ergil J. Comparison of demographic and clinical characteristics between pandemic and pre-pandemic period in non-COVID intensive care units: a retrospective study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2023;29(5):560-65.
14. Kömürçü Ö, Beldağlı M, Ülger F. Pandemi Sürecinde Non-COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite. *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2022; 20(3): 148 - 53.
15. Gasch-Illescas A, Calle-Serrano M, Vallejo-Vaz AJ, et al. Impact of the first wave of the COVID-19 pandemic on non-COVID inpatient care in southern Spain. *Sci Rep* 2023;13(1):1634.
16. Bord S, Tur-Sinai A, Basis F. High Non-COVID-19 in-Hospital Deaths during the First Lockdown in Israel Compared with the Second and Third Lockdowns. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(20):13134.
17. Ministry of Health of Turkish Republic. (2020). Genel koronavirüs tablosu [cited 10 August 2023]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
19. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613-19.
20. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-c184.
21. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.
22. Çatal Y, Altıntop İ. COVID-19 Pandemisi'nin Acil Servis Başvuruları Üzerine Etkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2022; 75(3): 421 - 27.
23. Açıksarı K, Kınık K. Türkiye'de bir Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Koronavirüs Hastalığı 2019 Pandemi Sürecinin Yönetimi ve Sonuçları. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* 2020; 25(Special Issue on COVID 19): 263-83.
24. Kiss P, Carcel C, Hockham C, Peters SAE. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7(1):18-27.
25. Butt AA, Kartha AB, Masoodi NA, et al. Hospital admission rates, length of stay, and in-hospital mortality for common acute care conditions in COVID-19 vs. pre-COVID-19 era. *Public Health* 2020;189:6-11.
26. Singh B, Dogra PM, Sood V, et al. Spectrum, Outcomes, and Mortality Predictors of Acute Kidney Injury among Non-COVID-19 Patients during COVID-19 Pandemic: Data from Four Intensive Care Units. *Indian J Crit Care Med* 2023;27(2):119-26.

Nörofibromatozis tip 1 yeni tanı kriterlerine sahip çocukluk çağındaki hastaların klinik ve moleküler özellikleri

Clinical and molecular characteristics of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 new diagnostic criteria

Burcu Yeter¹  Yasemin Kendir Demirkol² 

¹ Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nörofibromatozis tip 1 *cafe-au-lait* makülleri, koltuk altı ve inguinal bölgelerde çillenme, Lisch nodülleri ve kutanöz veya pleksiform nörofibromlar ile karakterize sık görülen otozomal dominant kalıtmı, nörokutanöz genetik bir hastalıktır. Son yıllarda Nörofibromatozis tip 1 yeni tanı kriterleri geliştirilmiş olup çalışmamızda bu güncellenen tanı kriterleri ile çocukluk çağındaki hastaların klinik ve moleküler özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve fenotip-genotip korelasyonu yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nörofibromatozis tip 1 ön tanısı ile çocuk genetik polikliniğine başvuran ve *NF1* gen dizi analizinde patojenik varyant saptanan pediatrik yaş grubundaki toplam 21 hastanın klinik bulguları ve moleküler sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların *NF1* gen dizi analizleri sonucunda 9 nonsense, 6 frameshift, 5 splice bölgesi varyantı ve 1 de tüm gen delesyonu tespit edilmiştir. Bunlardan 3'ü ise daha önce bildirilmemiş yeni varyantlardır. Hastaların hepsinde *cafe-au-lait* makülleri mevcut olup yaklaşık yarısında da koltuk altı ya da kasık bölgesinde çillenme vardı. Üç olguda cilt nörofibromu, 1 olguda ise Lisch nodülü gözlemlendi. Eski ve yeni tanı kriterleri karşılaştırıldığında 16 hasta eski tanı kriterlerini karşılarken, yeni tanı kriterlerine göre ise hastaların tamamı tanı almıştır.

Sonuç: Yeni tanı kriterleri hastaların tanı alma oranını önemli derecede yükseltmiştir. Çalışmamızdaki hastaların tamamı yeni tanı kriterlerini karşılamıştır. Bu durum küçük yaşlarda tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda *NF1* moleküler analizinin önemini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmayla daha önce tanımlanmamış üç yeni varyantla birlikte *NF1* mutasyon spektrumunu genişlettik.

Anahtar Sözcükler: *Cafe-au-lait* makül, *NF1*, nörofibromatozis tip 1, yeni nesil dizileme.

ABSTRACT

Aim: Neurofibromatosis type 1 is a common autosomal dominant inherited neurocutaneous genetic disease characterized by cafe-au-lait macules, axillary and inguinal freckling, Lisch nodules, and cutaneous or plexiform neurofibromas. New diagnostic criteria for Neurofibromatosis type 1 have been developed in recent years. Our study aims to retrospectively evaluate childhood patients' clinical and molecular characteristics and make a phenotype-genotype correlation with these updated diagnostic criteria.

Materials and Methods: The clinical and molecular findings of 21 patients in the pediatric age group who were admitted to the pediatric genetics outpatient clinic with a preliminary diagnosis of neurofibromatosis type 1 and who were also found to have a pathogenic variant in the *NF1* gene sequence analysis were retrospectively analyzed.

Sorumlu yazar: Yasemin Kendir Demirkol
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik
Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dryasminkendir@yahoo.com
Başvuru tarihi: 15.11.2022 Kabul tarihi: 25.08.2023

Results: As a result of the *NF1* gene sequence analysis of the patients, 9 nonsense, 6 frameshift, 5 splice site variants, and 1 whole gene deletion were detected. Three of these are novel variants that have not been reported before. All the patients had *cafe-au-lait* macules, and about half of them had freckles in the armpit or groin area. In addition, skin neurofibroma was observed in three cases, and Lisch nodule was observed in one case. When the old and new diagnostic criteria were compared, 16 of the patients met the old diagnostic criteria, while all the patients were diagnosed according to the new diagnostic criteria.

Conclusion: The new diagnostic criteria have significantly increased the diagnosis rate of patients. All the patients in our study met the new diagnostic criteria. This shows the importance of *NF1* molecular analysis in patients who do not meet the diagnostic criteria at an early age. We also expanded the *NF1* mutation spectrum with this study, with three new variants not previously identified.

Keywords: *Cafe-au-lait* spot, neurofibromatosis type 1, *NF1*, next-generation sequencing.

GİRİŞ

Nörofibromatozis tip 1 (*NF1*; OMIM #162200) von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinen otozomal dominant kalıtmı, insidansı yaklaşık 1:3000 olan, etnik köken ve ırk ayrımı yapmayan, dünya genelinde görece sık görülen nörokutanöz bir genetik hastalıktır (1, 2). Nörofibromatozis tip 1 multisistemik tutulum göstermekle birlikte bazı bulgular doğumda görülürken bulguların büyük çoğunluğu ise yaşla birlikte ortaya çıkar. Hastalığın temel klinik özellikleri *cafe-au-lait* makülleri, koltuk altı ve inguinal bölgelerde çillenme, kutanöz veya pleksiform nörofibromlar, optik glioma, Lisch nodülleri, sfenoid kanat displazisi ve tibial psödoartrozdur. Nadiren boy kısalığı, göreceli makrosefali, skolyoz, kardiyovasküler anomaliler, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite de görülmektedir (3, 4). Ayrıca bu hastalarda periferik sinir kılıfı tümörü, santral sinir sistemi tümörleri, rabdomyosarkom, feokromasitoma ve meme kanseri gibi kanserlere yatkınlık da görülebilmektedir (5, 6). Nörofibromatozis tip 1 tam penetrans göstermesine rağmen klinik bulgular aynı aile içinde dahi oldukça farklılık göstermektedir (değişken ekspresivite) (7). Nörofibromatozis tip 1 hastalarının yaklaşık yarısında, *de novo* mutasyon (ailenin bir üyesinde ilk kez görülen mutasyon) nedeniyle hastalık ortaya çıkar. (8). On yedinci kromozomun uzun kolunun 11.2 bandında yer alan, bir tümör supresör gen olan *NF1* geninin fonksiyon kaybettiren germline heterozigot patojenik varyantları hastalığa yol açar (9). *NF1* geni yaklaşık 350 kb büyüklüğünde, yaygın transkriptine (NM_001042492.3) göre 58 ekzonlu bir gen olup ras-GTPaz-aktivatör protein olarak fonksiyon gösteren nörofibromini kodlar. Altı farklı fonksiyonel domaine sahip olan nörofibromin RAS'a (rat sarkom protein) bağlı GTP'nin hidrolizini hızlandırarak RAS/MAPK (mitojen

aktive protein kinaz) yolu aktivitesini negatif olarak düzenler ve tümör supresör olarak fonksiyon gösterir (10, 11). Nörofibrominin haployetmezliğinde RAS hiperaktivasyonu ile hücresel proliferasyonda artış olur, bu nedenle hem benign hem de malign tümör görülme riski artar (12). Nörofibromin çoğu dokuda düşük miktarda üretilirken, santral sinir sisteminde ise en yüksek seviyede bulunur (13). National Institutes of Health (NIH) tarafından 1988 yılında *NF1* için tanı kriterleri tanımlanmıştır (14). Tablo-1'de gösterilen bu 7 kriterden 2 veya daha fazlasını karşılayan bir bireye *NF1* tanısı konulur. Bu tanı kriterleri 1988'den beri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, aile öyküsü olmayan ve izole *cafe-au-lait* makülleri ile seyreden küçük yaş grubu hastalarda, pek çok klinik bulgunun da sonraki dönemde ortaya çıkmaya başladığı düşünüldüğünde erken dönemde tanı koymak zordur. Bu durum hastaların tanısında gecikmelerin yanı sıra, risk altındaki aile bireylerinin tespiti ve önlenabilir komplikasyonlar açısından da gecikmelere neden olmaktadır. Bununla birlikte *cafe-au-lait* makülleri ile seyreden Legius sendromu gibi benzer diğer genetik hastalıkların varlığı da tanı aşamasındaki güçlükleri artırmaktadır. Bu ve bunun gibi sebepler neticesinde 2021 yılında uluslararası fikir birliği önerisi ile *NF1* tanı kriterleri yeniden düzenlenip yayınlanmıştır (Tablo-1) (15). Bu yeni tanı kriterlerine *NF1* gen analizi eklenmiş, çocukluk dönemi hastaların da erken teşhis edilebilmesi sağlanmıştır.

Bu çalışmada çocuk genetik polikliniğine başvuran 21 *NF1* hastasının yeni *NF1* tanı kriterleri esas alınarak klinik özellikleri ve moleküler sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve fenotip-genotip korelasyonu yapılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk genetik polikliniğine başvuran klinik olarak NF1 tanısı düşünülen ve moleküler olarak *NF1* varyantı pozitif olan pediatrik yaş grubundaki toplam 21 hastanın verileri geriye dönük incelenerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Periferik kan lökositlerinden EZ1 Advanced XL (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany) cihazında EZ1 DNA Blood 200 µl kitini (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany) kullanarak tam kandan DNA izolasyonu yapıldı. QIAGEN QIAseq Targeted DNA (NGS-NF1- CDHS-14640Z-199) (QIAGEN GmbH, Hilden Germany) kiti kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirildi ve Illumina Miseq (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) cihazında dizileme işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen ham veriler QIAGEN QCI Analyze Universal 1.6.0 (QIAGEN GmbH, Hilden Germany) platformuyla işlendi ve VCF dosyaları oluşturuldu. Varyant değerlendirmeleri QIAGEN Clinical Insight QCI (QIAGEN GmbH, Hilden Germany) yazılımı ile yapıldı.

İlk olarak gnomAD ve lokal veri tabanında minor allel frekansı %1'den fazla olan varyantlar dışlandı. Sonrasında nonsense (anlamsız), frameshift (çerçeve kayması) ve standart splice bölge (kırılma bölgesi) (+1, +2, -1, -2) varyantlar gibi protein üzerine etkisi daha belirgin olan varyantlar değerlendirildi. Aday varyantlar Clinvar, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), LOVD (<https://www.lovd.nl>), HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) veri tabanlarında ve yayınlarda kontrol edildi. Ayrıca varyantlar mevcut bilgisayar tahmin algoritmaları (DANN, DEOGEN2, EIGEN, FATHMM-MKL, LIST-S2, M-CAP, MVP, MutationTaster, Polyphen-2, PrimateAI ve SIFT) ile analiz edildi. Elde edilen varyantlar hakkındaki nihai sınıflama ACMG'nin (American College of Medical Genetics and Genomics) sekans varyantlarını değerlendirme kılavuzuna göre yapıldı (16).

Çalışma için Üsküdar Üniversitesi tıbbi araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (Karar numarası: 61351342- Ekim 2022-10).

BULGULAR

NF1 patojenik varyantı saptanan toplam 21 olgunun kadın erkek oranı 8:13 idi. Tanı anındaki ortalama yaşları 8.5 idi. Toplam 10 olgunun aile öyküsü pozitifti. Hastaların hepsinde *cafe-au-lait* makülleri mevcuttu. On olguda koltuk altı ya da kasık bölgesinde çillenme, üç olguda cilt nörofibromu ve bir olguda ise Lisch nodülü gözlemlendi. Tanı anında çekilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) altı hastada T2-

ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar, iki hastada ise düşük grade glioma ile uyumlu bulgular tespit edildi. Hastaların hiçbirinde öğrenme güçlüğü ya da entelektüel gerilik yoktu. İki olguda skolyoz, dört olguda ise boy kısalığı mevcuttu. Hastaların hepsine ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve sadece bir hastada hiperekojen odak-fibroma ile uyumlu patolojik bulgu tespit edildi. Batın ultrasonografisinde ise iki hastada splenomegali, bir hastada ise hepatomegali görüldü ve rastlantısal bulgular olarak yorumlandı. Olgu 2'de NF1'in nadir bir cilt lezyonu olan juvenil ksantogranülom mevcuttu (Şekil-1). Olgu 10'da sol ulna metafizinde histopatolojik olarak gösterilen fibröz displazi saptandı. Olgu 21'de ise pektus ekskavatum ve sol ön kolda eğrilik gözlemlendi (Şekil-2).



Şekil-1. Sırtta oklarla gösterilen üç adet juvenil ksantogranülom



Şekil-2. Sol ön kolda eğrilik

NF1 tüm gen dizi analizi yapılan hastaların tamamında farklı bir varyant saptanmıştır. Bu varyantların dokuz tanesi nonsense, altı tanesi frameshift, beş tanesi splice bölge ve bir tanesi de tüm gen delesyonu şeklindedir. Saptanan varyantlardan üç tanesi daha önce bildirilmemişti.

NF1 geninde c.288+1G>A varyantı olan olgu 9'da Griselli sendromu bulguları da eşlik ettiği için yapılan RAB27A gen dizi analizinde homozigot c.514_518delCAAGC (p.Q172Nfs*2) varyantı tespit edilmiştir. Tablo-2'de olguların klinik ve moleküler özellikleri gösterilmektedir.

Tablo-1. Legius ve arkadaşları tarafından revize edilen yeni NF1 tanı kriterleri ile eski NIH tanı kriterlerinin karşılaştırılması

2021 yılında Legius ve arkadaşlarına göre yeniden düzenlenmiş NF1 tanı kriterleri ¹	1988 yılında NIH (National Institutes of Health)' a göre düzenlenmiş eski NF1 tanı kriterleri ²
<p>(A) Anne ya da babası NF1 tanısı almamış hastalarda aşağıdaki bulgulardan iki ya da daha fazlası varlığında;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Puberte öncesi 5 mm'den büyük, puberte sonrası da 15 mm'den büyük olmak üzere 6 ya da daha fazla sayıda cafe-au-lait makülleri³ ▪ Koltuk altı ya da kasıl bölgesinde çillenme³ ▪ İki veya daha fazla sayıda nörofibrom ya da bir adet pleksiform nörofibrom ▪ Optik yol gliomu ▪ İki veya daha fazla Lisch nodülü veya <i>optik koherens tomografisi yöntemi ile tespit edilmiş iki ya da fazla sayıda parlak, yamalı nodüller şeklinde görüntülenen koroidal anomali</i> ▪ Sfenoid kanat displazisi⁴, tibianın anterolateral eğilmesi ya da uzun kemiklerin psödoartrozu gibi ayırt edici kemik lezyonları ▪ <i>Normal dokularda örneğin beyaz kan hücrelerinde allel frekansı %50 olan heterozigot patojenik NF1 gen varyantı tespit edilmesi</i> <p>(B) Anne ya da babası⁵ yukarıdaki NF1 tanı kriterlerini taşımak suretiyle NF1 tanısı olan hastalarda ise bir ya da daha fazla kriter varlığı yeterlidir.</p>	<p>Aşağıdaki bulgulardan iki ya da daha fazlası varlığında;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Puberte öncesi 5 mm'den büyük, puberte sonrası da 15 mm'den büyük olmak üzere 6 ya da daha fazla sayıda cafe-au-lait lekeleri ▪ Koltuk altı ya da kasıl bölgesinde çillenme ▪ İki veya daha fazla sayıda nörofibrom ya da bir adet pleksiform nörofibrom ▪ Optik gliom ▪ İki veya daha fazla Lisch nodülü ▪ Sfenoid kanat displazisi, uzun kemiklerin korteksinde incelleme ya da psödoartrozu gibi ayırt edici kemik lezyonları ▪ Birinci derece akrabalarda (ebeveyn, kardeş ya da evlat) yukarıdaki kriterleri karşılayan NF1 tanısı

¹Legius et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med. 2021;23(8):1506-1513.

²Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol. 1988;45(5):575-8.

³Yalnız cafe-au-lait makülleri ve çillenme varlığında teşhis büyük olasılıkla NF1'dir ancak, istisnai olarak Legius sendromu ya da başka bir sendrom olabilir. İki pigmenter bulgudan en az biri (café-au-lait makülleri veya çiller) iki taraflı olmalıdır.

⁴Aynı taraflı orbital pleksiform nörofibrom varlığında sfenoid kanat displazisi ayrı bir kriter olarak kabul edilmez.

⁵Birinci derece akrabalarda (anne-baba, kardeş, evlat) NF1 tanısı yerine sadece ebeveynlerden birinin NF1 tanısının olması şeklinde değiştirilmiştir.

Tablo-2. Olguların klinik ve moleküler özellikleri.

Yaş	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cinsiyet	16 y	2 y	10 aylık	6 aylık	7 y	9 y	3 y	13 y	4 y	4 y
Cafe-au-lait	K	E	K	E	E	K	K	E	K	E
Koltukaltı/kasık çilleri	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nörofibromlar	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
Lisch Nodülü	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Beyin tutulumu	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
Boy kısalığı	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Öğrenme güçlüğü/ Zeka geriliği	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alle hikayesi	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+
NF1 varyantı	c.5406_5407insT p.I1803Lis*61	c.574C>T p.R192*	c.5205+1G>T	c.6791dupA p.Y2264*	c.6841C>T p.Q2281*	c.1924C>T p.Q642*	c.6167_6168delAT p.I2057Cis*17	c.999delC p.Y333*	c.288+1G>A	c.6829_6835dup p.Lys2279THis*9
Varyant tipi	Yeni	Anlamsız	Kırpılma bölgesi	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız	Çerçeve kayması	Anlamsız	Kırpılma bölgesi	Çerçeve kayması
Varyant durumu	Yeni	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Yeni	Tanımlı	Tanımlı	Yeni
İlave bulgular/Hastalık	Skolyoz	Juvenil ksantogranulom					Atrakoid kist		Griselli Sendromu	Fibroz displazi

Tablo-2'nin Devamı. Olguların klinik ve moleküler özellikleri.

Yaş	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Cinsiyet	10 y	10 y	15 y	7 y	5 y	14 y	17 y	10 y	16 y	4 y	12 y
Cafe-au-lait	E	E	K	K	E	K	E	E	E	E	E
Koltukaltı/kasık çilleri	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nörofibromlar	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+
Lisch Nodülü/ Koroidal anomaliler	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Beyin tutulumu	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
Boy kısalığı	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-
Öğrenme güçlüğü/ Zeka geriliği	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alle hikayesi	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+
NF1 varyantı	c.2991-3T>G Kırpılma bölgesi	c.7285C>T p.R2429*	c.2034delinsCA p.Ile679Asnfs*21	c.4537C>T p.Arg1513*	c.7486C>T p.Arg2496*	Tüm gen delesyonu Büyük delesyon	c.3314+1G>A Kırpılma bölgesi	c.6641+1G>T Kırpılma bölgesi	c.567delA p.Lys189Asnfs*2	c.2027delC p.P678Rfs*10	c.808C>T p.Q270*
Varyant tipi	Anlamsız	Anlamsız	Çerçeve kayması	Anlamsız	Anlamsız	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Çerçeve kayması	Çerçeve kayması	Anlamsız
Varyant durumu	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı	Tanımlı
İlave bulgular	Splenomegali				Hepatomegali		Splenomegali		Skolyoz		ekskavatum 'sağ atriumda hiperekolen odak, sol ön kolda eğrilik

TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1 vücutta birçok sistemi etkileyen, önemli derecede morbidite ve mortalite ile ilişkili, sık görülen kompleks genetik bir hastalıktır. Basit bir Mendelyen kalıtım sergilediği halde değişken ekspresivitesi nedeniyle aynı aile içerisinde yani, aynı mutasyona sahip bireylerde dahi hastalık oldukça farklı seyredebilmektedir. Bu sebeple klinik bulguların ne zaman ortaya çıkacağını öngörebilmek de şu an için mümkün değildir. Bu durum modifiye edici genler ve çevresel faktörler gibi çeşitli etkenlerin de hastalığın klinik seyrine tesir edebileceğini düşündürmektedir. *Cafe-au-lait* makülleri, tibial psödoartroz, optik glioma ve eksternal pleksiform nörofibrom genellikle hayatın ilk yıllarında ortaya çıkarken, koltuk altı ve/veya kasık çillenmesi ve skolyoz ise daha ileri yaşlarda gözlenmektedir (17). Güneş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cilt nörofibromları ve Lisch nodüllerinin 12 yaş üstünde daha yaygın görüldüğü tespit edilmiştir (18).

NF1 geni en yüksek spontan mutasyon oranına (1/10.000) sahip genlerden biridir (9). Bu yüzden hastaların neredeyse yarısında *de novo* mutasyon nedeniyle hastalık ortaya çıkar. *De novo* mutasyonların yaklaşık %90'ı babadan gelen kromozom kaynaklıdır (19). *NF1*'i diğer birçok genden ayıran bir başka özellik ise intronlarından biri içerisinde üç farklı gen (*EVI2A*, *EVI2B*, *OMG*) barındırmasıdır. Ayrıca *NF1* ile yüksek benzerlik gösteren psödogen-benzeri diziler birçok farklı kromozomda gözlenmiştir. Bu dizilerin varlığı, genin oldukça büyük olması ve uzun intronik DNA içermesi *NF1*'in moleküler analizini zorlaştırmaktadır. Bu zamana kadar LOVD'e göre (Leiden Open Variation Database; <https://databases.lovd.nl/>) (Ocak,2023) 2000'den fazla patojenik ya da muhtemel patojenik *NF1* varyantı tespit edilmiştir. Bu varyantlar tüm genomda rastgele dağılım gösterdiğinden genin *hot spot* bölgesi tanımlanamamıştır. En sık görülen mutasyon tipleri (LOVD'e göre) sırasıyla frameshift, nonsense ve splice bölge mutasyonlarıdır. Çalışmamızdaki hasta serisinde de benzer bir sıralama (9 nonsense, 6 frameshift, 5 splice bölgesi varyantı ve 1 de tüm gen delesyonu) gözlenmiştir.

Cafe-au-lait makülleri en sık görülen semptom olup doğumda ya da ilk birkaç yılda ortaya çıkarlar. Bu maküller genellikle düzgün sınırlıdır ve homojen bir pigmentasyona sahiptirler. Literatürle uyumlu olarak *cafe-au-lait* makülleri hastalarımızın tamamında (%100) mevcuttu ve polikliniğe ilk başvuru şikayetini oluşturuyorlardı. İkinci en sık görülen bulgu ise koltuk altı ve/veya

kasık bölgelerindeki çillenmedir ancak, genellikle 2-3 yaşından sonra gözlenir (20,21). Dolayısıyla aile öyküsü olmayan ve izole *cafe-au-lait* maküllerinin görüldüğü küçük yaşta çocuklarda *NF1* moleküler analizi zorunlu hale gelmektedir. National Institutes of Health tanı kriterlerinin dışında kalan 5 olgumuz Legius ve arkadaşları tarafından oluşturulan yeni tanı kriterleri ile değerlendirildiklerinde erken dönemde tanı almaları sağlanmıştır.

Cilt nörofibromları da *NF1*'in sık rastlanan bulgularından olup çoğunlukla 10'lu yaşlardan itibaren ortaya çıkarlar ve yetişkin *NF1* hastaların birçoğunda gözlenirler. Cilt nörofibromları tamamen benign lezyonlardır ve malign dönüşümleri beklenmemektedir. Çalışmamızda pediatrik yaş grubundaki toplam 21 hastadan sadece 3'ünde nörofibrom görüldü, literatürle uyumlu olarak hepsi 10 yaşın üzerindedir.

İzole Lisch nodülleri genel popülasyonda oldukça nadir rastlanır. Diğer birçok *NF1* bulgusu gibi bunun da yaşla birlikte görülme olasılığı artar. Üç yaşından küçük *NF1* hastalarının sadece %5'inde Lisch nodülü vardır (22). Yapılan başka bir çalışmada ise *NF1*'li çocukların %52'sinde Lisch nodülleri bildirilmiştir; bu hastalarda da Lisch nodüllerinin ortalama görülme yaşı, 8.8 ($\pm 3,6$) olarak hesaplanmıştır (20). Çalışmamızda ise 12 yaşındaki bir hastamızda Lisch nodülü saptanmıştır.

Taramalı lazer oftalmoskop ve oküler koherens tomografi ile yakın kızılötesi yansıma yoluyla fundus muayenesi, *NF1* hastalarında koroid anomalilerinin sık olduğunu göstermiştir (23, 24). Koroidal anomaliler de yaşla birlikte ortaya çıkar ve yetişkin hastaların tamamında bu bulguya rastlanır (25). Yapılan bir çalışmada 16 yaş altındaki *NF1* hastalarının %78.9'unda koroidal anomali saptanmıştır (26). Daha da önemlisi 2 yaşından itibaren bu anomalilerin tespit edilebildiği gösterilmiştir (24). Ancak koroidal anomalilerin asemptomatik olması ve standart oftalmoskopik muayene ile tespit edilememesi gözden kaçabilen bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Koroidal anomaliler erken yaşlardan itibaren ve neredeyse tüm hastalarda görülmesi nedeniyle Legius ve arkadaşları tarafından oluşturulan yeni tanı kriterlerine eklenmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise hastalarımız koroidal anomaliler açısından taranmamıştır. Ancak, yeni tanı kriterlerine koroidal anomaliler eklendiği için *NF1* düşünülen hastaların bu açıdan da takip edilmesi tanı açısından kolaylık sağlayacaktır.

Hastalığın bir diğer bulgusu beyin MRG'de T2-ağırlıklı sekanslarda saptanan hiperintens lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle bazal

ganglionlarda, beyin sapında ve serebellumda bulunurlar ve 2-10 yaşlarında görünür hale gelip sıklıkla ikinci dekatta da gerileme eğilimi gösterirler. Kontrast tutulumu ya da kitle etkisi gösteren lezyonlarda ise düşük grade gliomalardan şüphelenilmelidir. Bu gliomalar beyin herhangi bir yerinde gözlenmekle birlikte sıklıkla beyin sapında yerleşiktirler (27). Aynı zamanda beyin sapı gliomaları sıklıkla benignir ve çoğu zaman klinik müdahale veya tedavi gerektirmez (28). Bizim çalışmamızda 6 hastada çoğunlukla bazal ganglionlar ve serebellum seviyesinde olmak üzere hiperintens lezyonlar görüldü ve hastaların hiçbirinde nörolojik bir bulgu saptanmadı. İki hastada da düşük gradeli glioma görülmüş olup beyin cerrahisi tarafından takibe alınmıştır.

Sfenoid kanat displazisi NF1'in bir diğer karakteristik bulgusu olup, yapılan bir çalışmada tüm NF1 hastalarının %3-11'inde gözlemlendiği gösterilmiştir (29). Aynı zamanda bu antite orbital ya da periorbital pleksiform nörofibromlarla birlikte ortaya çıkabilmektedir (30). Bu açıdan yeni tanı kriterlerine göre aynı taraflı orbital pleksiform nörofibrom varlığında sfenoid kanat displazisi ayrı bir kriter olarak kabul edilmemektedir (15). Çalışmamıza dahil edilen olguların ise hiçbirinde sfenoid kanat displazisine rastlanmamıştır.

Juvenil ksantogranülom (JKG) Langerhans hücreli olmayan histiyositozlar grubunda yer alan, sıklıkla hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan yaygın görülen bir dermatozdur (31). Granülomatöz histiositik reaksiyonun tetiklediği infeksiyon ya da fiziksel stimülasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmekle birlikte sebebi tam olarak aydınlatılmamıştır. Tek ya da çoklu, sarı-turuncu-kahverengi sert papüller veya nodüllerden oluşurlar ve en sık yüz, boyun ve üst gövdede görülürler (32). Juvenil ksantogranülom'lar NF1 hastalarının yaklaşık %5-10'unda, iki yaşından küçük NF1 hastalarının ise %30'unda rapor edilmiştir (33, 34). Aynı zamanda JKG'ler juvenil myelomonositik lösemi (JMML) ile de ilişkilendirilmiştir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında JMML insidansı 1:2000 ile 1:5000 olduğu bilinmektedir. Ancak, JKG ve NF1 birlikteliğinde JMML görülme riski, tek başına NF1'e göre 20-32 kat artmaktadır (35). Bizim çalışmamızda 2 yaşındaki bir olguda yüzde, saçlı deride ve sırtta çok sayıda JKG vardı (Resim-1). Hastamızda saptanan c.574C>T (p.Arg192*) patojenik varyantı daha önce literatürde bildirilmiş ancak, JKG gösterilmemiştir (36, 37).

Bir olgumuzda sol ulna proksimalinde fibröz displazi ile uyumlu bir lezyon mevcuttu. Bu hastada, fibröz displazilerin eşlik ettiği bir sendrom olan Mc-Cune Albright Sendromu açısından değerlendirilmek üzere dokudan yapılan biyopsi örneğinden çalışılan somatik GNAS geni dizi analizinde patojenik varyant saptanmadı. Bu hastanın annesi de NF1 açısından pozitif idi ancak, annesinde fibröz displazi tespit edilmedi. Literatürde NF1 ve fibröz displazi birlikteliği gösterilmiş ancak, yapılan çalışmada moleküler analize yer verilmemiştir (38). NF1 frameshift mutasyonu olan bu hastada bulunan fibröz displazi insidental bir bulgu olarak düşünüldü.

Literatür tarandığında günümüze kadar az sayıda genotip-fenotip korelasyonu tanımlandığı görülmektedir. Tüm NF1 gen delesyonları zekâ geriliği, çok sayıda nörofibrom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri ve kardiovasküler malformasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (39). Çalışmamızdaki olgulardan sadece birinde tüm gen delesyonu olup *cafe-au-lait* makülleri, koltuk altı ve kasık çillenmesi dışında başka bir bulgusu yoktu. Bir çerçeve içi delesyon tipi olan c.2970_2972delAAT (p.Met992del) patojenik varyantı ise nörofibromların eşlik etmediği sadece *cafe-au-lait* makülleri ve koltuk altı ve/veya kasık bölgelerinde çillenme ile presente olan hafif bir fenotip ortaya çıkarmaktadır (40). Santral sinir sistemi tutulumu olmayan ve hafif fenotip ile ilişkilendirilen mutasyonlar arasında p.Arg1809 değişimi ve p.Arg1038Gly de bulunmaktadır (41). NF1 geni 844-848 kodonları arasındaki missense (yanlış anlamlı) varyantlar ise pleksiform nörofibromlar, semptomatik spinal nörofibromlar, optik glioma ve iskelet anomalileri ile karakterize daha ağır bir fenotip sergilemektedir (42). Çalışmamıza dahil edilen olgu serisinde ise bu varyantlara rastlanmamıştır. Missense patojenik varyantlarda ise daha az Lisch nodüllerinin görüldüğü gösterilmiştir (43).

SONUÇ

Bu çalışmada pediatrik yaş grubundaki toplam 21 hasta, NF1 yeni tanı kriterleri ile değerlendirilerek tanı aldı. Eski tanı kriterlerine göre 21 hastanın 16'sına tanı konulabilirken moleküler tanının da yeni tanı kriterlerine eklenmesiyle çalışmamızdaki hastaların tamamı NF1 tanısı almıştır. Literatür incelendiğinde şimdiye kadar yeni tanı kriterleri ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Son yıllarda geliştirilen yeni nesil dizileme (Next-generation sequencing) teknolojileri sayesinde moleküler tanı kolaylaşmıştır. Moleküler testlerin

bir diğ er önemli faydası ise gelecekte planlanan gebeliklere yönelik olarak ebeveynler için uygun bir genetik danışmanlık verilmesine ve preimplantasyon genetik tanıya imkân sağlamasıdır.

Aynı zamanda bu çalışmamız, bulunan üç yeni frameshift varyant (p.I1803Lfs*61, p.I2057Cfs*17 ve p.Lys2279Thrfs*9) ile klinik bulgular ve

moleküler spektrum açısından literatüre katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak, çocukluk döneminde eski tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda, erken tanı ve takip sürecinin şekillenmesi açısından *NF1* moleküler analizinin önemini vurgulamak istedik.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.


Kaynaklar


1. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:75-86.
2. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141(1):71-4.
3. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:939-55.
4. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
5. Evans DGR, Kallionpaa RA, Clementi M, Trevisson E, Mautner VF, Howell SJ, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genet Med.* 2020;22(2):398-406.
6. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpaa RA, Poyhonen M, Leppavirta J, Ylä-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):1978-86.
7. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA.* 1997;278(1):51-7.
8. Valero MC, Pascual-Castroviejo I, Velasco E, Moreno F, Hernandez-Chico C. Identification of de novo deletions at the NF1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients. *Hum Genet.* 1997;99(6):720-6.
9. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
10. Bergoug M, Doudeau M, Godin F, Mosrin C, Vallee B, Benedetti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells.* 2020;9(11).
11. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17004.
12. Koczkowska M, Callens T, Chen Y, Gomes A, Hicks AD, Sharp A, et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat.* 2020;41(1):299-315.
13. Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol R, Swaroop M, Wallace MR, Andersen LB, et al. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics.* 1991;11(4):931-40.
14. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988;45(5):575-8.
15. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506-13.
16. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405–24
17. Barrea C, Vaessen S, Bulk S, Harvengt J, Misson JP. Phenotype-Genotype Correlation in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics.* 2018;49(3):180-4.
18. Gunes N, Yesil G, Geyik F, Kasap B, Celkan T, Kebudi R, et al. Neurofibromatosis type 1: Expanded variant spectrum with multiplex ligation-dependent probe amplification and genotype-phenotype correlation in 138 Turkish patients. *Ann Hum Genet.* 2021;85(5):155-65.
19. Ben-Salem S, Al-Shamsi AM, Ali BR, Al-Gazali L. The mutational spectrum of the NF1 gene in neurofibromatosis type I patients from UAE. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(7):1183-9.
20. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child.* 1998;78(5):408-12.


21. Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive value of cafe au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2009;145(8):883-7.
22. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med.* 1991;324(18):1264-6.
23. Cassiman C, Casteels I, Jacob J, Plasschaert E, Brems H, Dubron K, et al. Choroidal abnormalities in cafe-au-lait syndromes: a new differential diagnostic tool? *Clin Genet.* 2017;91(4):529-35.
24. Vagge A, Camicione P, Capris C, Sburlati C, Panarello S, Calevo MG, et al. Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):e667-71.
25. Viola F, Villani E, Natacci F, Selicorni A, Melloni G, Vezzola D, et al. Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1. *Ophthalmology.* 2012;119(2):369-75.
26. Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, Alpfidan I, Uzun M, Sakarya R, et al. Frequency of choroidal abnormalities in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51(4):204-8.
27. Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, MacCollin MM, Guha A, Inskip PD, et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology.* 2002;59(5):759-61.
28. Ullrich NJ, Raja AI, Irons MB, Kieran MW, Goumnerova L. Brainstem lesions in neurofibromatosis type 1. *Neurosurgery.* 2007;61(4):762-6; discussion 6-7.
29. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet.* 2005;67(5):378-90.
30. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology.* 2017;124(1):123-32.
31. Oliveira TE, Tarle RG, Mesquita LAF. Dermoscopy in the diagnosis of juvenile xanthogranuloma. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):138-40.
32. Szczerkowska-Dobosz A, Kozicka D, Purzycka-Bohdan D, Biernat W, Stawczyk M, Nowicki R. Juvenile xanthogranuloma: a rare benign histiocytic disorder. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(3):197-200.
33. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(2):97-101.
34. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):42-6.
35. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol.* 1995;131(8):904-8.
36. Chen L, Xue F, Xu J, He J, Fu W, Zhang Z, et al. Five novel NF1 gene pathogenic variants in 10 different Chinese families with neurofibromatosis type 1. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e904.
37. Ece Solmaz A, Isik E, Atik T, Ozkinay F, Onay H. Mutation spectrum of the NF1 gene and genotype-phenotype correlations in Turkish patients: Seventeen novel pathogenic variants. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;208:106884.
38. Schotland HM, Eldridge R, Sommer SS, Malawar M. Neurofibromatosis 1 and osseous fibrous dysplasia in a family. *Am J Med Genet.* 1992;43(5):815-22.
39. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(6):E1506-18.
40. Koczkowska M, Callens T, Gomes A, Sharp A, Chen Y, Hicks AD, et al. Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): an update of genotype-phenotype correlation. *Genet Med.* 2019;21(4):867-76.
41. Wang W, Wei CJ, Cui XW, Li YH, Gu YH, Gu B, et al. Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. *Front Neurol.* 2021;12:704639.
42. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S, et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet.* 2018;102(1):69-87.
43. Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2003;40(10):e109.


Nilotinib exerts a therapeutic approach via JAK/STAT pathway and cytokine network in chronic myeloid leukemia cells

Nilotinib, kronik miyeloid lösemi hücrelerinde JAK/STAT yolu ve sitokin ağı üzerinden terapötik bir yaklaşım uygular


Tunzale Yavuz¹ 


Burcin Tezcanli Kaymaz² 

Besne Celik² 


Leila Sabour Takanlou² 

İlayda Alcitepe² 

Maryam Sabour Takanlou² 

Cigir Biray Avcı² 

Nur Selvi Gunel² 

Nur Akad Soyer³ 

Fahri Sahin³ 

Guray Saydam³ 

¹ Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Intensive Care Unit, İzmir, Türkiye

² Ege University Faculty of Medicine, Medical Biology Department, İzmir, Türkiye

³ Ege University Faculty of Medicine, Department of Hematology İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Chronic myeloid leukemia (CML) displays a constitutive tyrosine kinase (TK) activity which in turn leads to the activation of various signaling pathways and the outcome of leukemic phenotype. Activated STAT5A and STAT5B from JAK/STAT pathway induce cell growth, proliferation, differentiation, and survival of leukemic cells which are promoted by a cytokine network. Since the second-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib has the advantage of inhibiting this oncogenic TK activity; we aimed to investigate the underlying mechanism of its therapeutic approach and how it induced apoptosis via analyzing the forthcoming molecular targets of the pathway.

Materials and Methods: By Nilotinib treatments, cell viability and proliferation assays, apoptotic analysis, expressional regulations of STAT5A&5B mRNA transcripts, protein expression levels, and also cytokines' expressional assessments were determined in CML model K562 cells, *in vitro*.

Results: Nilotinib treatment in a time and dose-dependent manner assessed a therapeutic approach by decreasing leukemic cell proliferation and survival; inducing leukemic cell apoptosis, down-regulating STAT5A&5B mRNA, and protein expression levels, and regulating cytokine expressional network.

Conclusion: Nilotinib-mediated therapeutics could be dependent on targeting JAK/STAT pathway members STAT5A and STAT5B, besides; regulating the cytokine network might be another underlying mechanism for sensitization and response of K562 cells to nilotinib in leukemia pathogenesis.

Keywords: Nilotinib, chronic myeloid leukemia, JAK/STAT pathway, cytokines, apoptosis.

ÖZ

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna ve lösemik fenotipin sonucuna yol açan yapıcı bir tirozin kinaz (TK) aktivitesi gösterir. JAK/STAT yolundan aktive edilmiş STAT5A ve STAT5B, bir sitokin ağı tarafından teşvik edilen lösemik hücrelerin büyümesini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını indükler. İkinci nesil tirozin kinaz inhibitörü nilotinib, bu onkojenik TK aktivitesini inhibe etme avantajına sahip olduğundan; terapötik yaklaşımının altında yatan mekanizmayı ve yolun gelecekteki moleküler hedeflerini analiz ederek apoptozu nasıl indüklediğini araştırmayı amaçladık.

Corresponding author: Burcin Tezcanli Kaymaz
Ege University Medical School, Medical Biology Department,
İzmir, Türkiye
E-mail: burcin.tezcanli@ege.edu.tr
Application date: 07.12.2022 Accepted: 31.08.2023

Yöntem: Nilotinib tedavileri ile hücre canlılığı ve proliferasyon deneyleri, apoptotik analiz, STAT5A&5B mRNA transkriptlerinin ekspresyonel düzenlemeleri, protein ekspresyon seviyeleri ve ayrıca sitokinlerin ekspresyonel değerlendirmeleri, in vitro olarak CML model K562 hücrelerinde belirlendi.

Sonuç: Nilotinib tedavisi, zamana ve doza bağlı bir şekilde lösemik hücre proliferasyonunu ve sağkalımını azaltarak terapötik bir yaklaşımı değerlendirdi; lösemik hücre apoptozunu indüklemek, STAT5A&5B mRNA'yı aşağı regüle etmek ve protein ekspresyon seviyelerini düzenlemek ve sitokin ekspresyon ağını düzenlemek.

Çözüm: Nilotinib aracılı terapötikler, JAK/STAT yolu üyeleri STAT5A ve STAT5B'nin hedeflenmesine bağlı olabilir, ayrıca; sitokin ağının düzenlenmesi, lösemi patogenezinde K562 hücrelerinin nilotinibe duyarlılığı ve tepkisi için başka bir altta yatan mekanizma olabilir.

Anahtar Sözcükler: Nilotinib, kronik miyeloid lösemi, JAK/STAT yolu, sitokinler, apoptoz.

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal, myeloproliferative disease that develops the Philadelphia chromosome (Ph). The *Abelson (Abl1)* gene on chromosome 9 is translocated to the *Breakpoint cluster region (Bcr)* on chromosome 22, forming a fused oncogene *Bcr-Abl* on the truncated chromosome 22; referred to as t(9;22) (q34;q11) reciprocal translocation (1). This oncogene encodes the *BCR-ABL* oncoprotein, which promotes the constitutive stimulation of *ABL*-related tyrosine kinase activity.

Tyrosine kinases have an extracellular ligand-binding domain; thus, it induces dimerization and phosphorylation of the cytoplasmic domain of tyrosine kinases, resulting in further regulation of several cytoplasmic signaling pathways (2). Dysregulation of these pathways causes physiological changes such as cell proliferation and differentiation, which in turn develops cancer, and *ABL*-related tyrosine kinase activity specifically plays a crucial role as the sole driver in the pathogenesis of CML (3, 4). *ABL*-dependent tyrosine kinase activity is responsible for malignant transformation by activating downstream signaling pathways; specifically, JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription); which causes abnormal cell survival and proliferation of leukemic cells.

The JAK/STAT signaling pathway plays a key role in various cytokines, immune system regulators, hormones, and hematopoiesis factors (5). There is a receptor on the surface of the target cell that binds to specific cytokines. Cytokines are secreted by diverse types of cells in response to different stimuli including infection or tissue damage, thus modulating the immune response and other biological activities. The proliferation of leukemic cells is promoted by a

cytokine network which is constructed by the leukemic cells and their microenvironment (6). Among the cytokines, interleukins (ILs) and interferons (IFNs) are crucial for microenvironment-modulated myeloid leukemia progression (7). Due to STAT5A/B signaling, activated STAT5 proteins are known to be crucial to the development of myeloproliferative diseases and hematopoietic cancers by playing a critical role in *Bcr-Abl*-mediated anti-apoptotic response and leukemic cell survival (8). Thus, the disruption of cytokine signaling through STAT5 results in a variety of cellular effects, ranging from an impaired immune system and damaged erythropoiesis to hematological malignancies such as CML (9).

The STAT family consists of seven members, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, and STAT6, and each participates in the signalization; depending on which cytokine binds to its receptor on the cell surface (10). Activation of JAK2 via many hematopoietic and other cytokines leads to phosphorylation, thus activation of STATs (11). Each STAT member is characterized by certain domains that perform specific functions in the activation and transcription process. The N-terminal and SH2 domains are responsible for binding and interactions between dimers and proteins. Also, the N-terminal domain is involved in STAT phosphorylation. In this process, STATs bind to the promoter region of target genes via the DNA binding domain, forming a protein-DNA complex to regulate transcription (12). Since the suppression of *STAT* gene expression resulted in inhibition of oncogenesis and leukemogenesis, as well as induction of tumor cell apoptosis; STATs become the primary target of emerging anticancer agents (13).

In the last decade, specific inhibitors against tyrosine kinases have been developed to control tumor progression and have proven to be highly effective compared to other treatments (2). Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are potentially competitive inhibitors for ATP binding sites and inhibit substrate binding at the kinase domain. TKIs can inhibit the phosphorylation of *BCR-ABL* oncoprotein (14). Nilotinib is a second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), which is highly effective in the treatment of CML patients after the failure of imatinib therapy and has increased selectivity for *BCR-ABL* and is highly effective in treating CML patients after failure of imatinib therapy (15); which makes it worthy to further clinical research (16). Since JAK2/STAT5 signaling is a vital therapeutic target in CML and its inhibition by the TKI nilotinib accelerates the contribution of obtaining disease eradication (17), we aimed to clarify the possible underlying mechanism for the action of nilotinib; whether it exerted this therapeutic effect upon expressional regulation of STAT5A, STAT5B, and the cytokines.

MATERIALS and METHODS

Culturing Conditions for K-562 Cells and Nilotinib Treatment

Human chronic myelogenous leukemia cell line K-562 was purchased from the ECACC (European Collection of Cell Cultures) company. They were cultured in RPMI 1640 medium containing 100 U/ml of penicillin-streptomycin, 1% L-glutamine, and 10% heat-inactivated fetal calf serum, at 37°C in humidified air containing 5% CO₂. Cells exhibiting a 95% survival rate and 85% confluency with the logarithmic growth phase were undertaken for further experimental studies.

The powder form of Nilotinib (Tasigna) was kindly provided by Novartis Oncology (Basel, Switzerland) and was dissolved in Dimethylsulfoxide (DMSO) to achieve the stock solution. Serial concentrated dilutions of nilotinib were prepared from this stock solution in a serum-free medium and an experimental setup was generated for the assays.

Cytotoxicity assay for Nilotinib

Cell viability and proliferation of untreated control and nilotinib-treated cells were assessed by Cell Proliferation Reagent WST-1 (Cat. No. 11644807001, Roche Applied Science,

Mannheim, Germany) to obtain the IC₅₀ value with a duration of 72 hours. K562 cells at a density of 30 x10³ cells/ml were seeded in 96 well plates in 0.1 ml medium per well. Then, cells were treated with increasing doses of nilotinib in a 0.1 ml serum-free medium to maximally 100 nM. Following the cell proliferation assay, the absorbance of each sample was measured spectrophotometrically at 450-620 nm with a microplate reader (Multiscan FC Thermo Fisher Scientific Thermo, Vantaa, Finland) in triplicates. All experimental setup was carried out in triplicates with x5 repeats in each assay. The obtained data was assessed with the GraphPad Prism 5.01; cell proliferation curves were generated and thus IC₅₀ value was calculated for nilotinib in K562 cells.

Apoptotic Analyses Assays

The amount of apoptotic and alive cells for untreated control and IC₅₀ dose of nilotinib treated cells were analyzed via two different methods: The first apoptosis assay was a photometric enzyme immunoassay as "Cell Death Detection ELISA Kit" (Cat No: 11774425001, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) which allowed the detection of mono- and oligo nucleosomes and thus gave rise to measuring apoptotic cell death. The absorbance of each sample was measured spectrophotometrically at 405 nm with a microplate reader (Thermo, Vantaa, Finland). Secondly, Caspase-3 activity was measured in both nilotinib-treated and untreated cells by using the Caspase-3 Colorimetric Assay Kit (Cat. No: K106, abID: ab39401, BioVision Research Products, Mountain View, CA, USA) and measured the absorbance spectrophotometrically at 405 nm. In conclusion, apoptotic cell rates were calculated after taking the average values of triplicated absorbance measurements for each sample.

Determining STAT and Pro-inflammatory Cytokine Gene Expression Profiles by real-time qRT-PCR

In the mRNA expression analyses assay, leukemic cells were reverse transfected with the determined 48th h IC₅₀ dose of nilotinib for a 24-96 h time course; also, another set of cells was incubated for the same time interval without treatment that served as untreated control cells. At the end of 96 hours of incubation, all cells were collected, and total RNA extraction was performed from both nilotinib-treated and

untreated control cells using the guidelines” MagnaPure LC RNA Isolation Kit” (Cat. No: 04802993001, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) manual in MagNA Pure Compact Instrument (Cat. No: 03731146001, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). The amount and quality of isolated RNAs were measured by NanoDrop™ 2000/2000c spectrophotometer (Cat. No: ND2000CLAPTOP, Thermo Fisher Scientific™, Waltham, Massachusetts, U.S.), and 100 ng RNA was reverse transcribed into cDNA via ”Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit” (Cat. No:5081955001, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) following the instructions. STAT5A (NM_003152) and STAT5B (NM_012447) mRNA expression levels were evaluated by using the “LightCycler – h-G6PDH

Housekeeping Gene Set” (Cat No: 3261883, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) and “LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe” (Cat No: 03003248001, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) in LightCycler® 2.0 Instrument (Product No: 03531414001, Roche LifeScience, Mannheim, Germany) as relative quantification, in triplicates. In brief, the gained mRNA copy number of target genes either STAT5A or -5B was divided by the reference housekeeping G6PDH; referred to as the relative ratio. The copy numbers were obtained from the standard curve which was derived from standards ranging between 5×10^2 and 5×10^6 copy numbers of G6PDH. The primers and hybridization probes used for the amplification of STAT5A and STAT5B are given in Table-1.

Table-1. The primers and hybridization probes used for the amplification of STAT5A and STAT5B.

NO	Genes	Fold Change	Fold Regulation (Log2 Transformation)	p-value
1	IFNA16	0.03	-5.06	<i>P</i> < 0.05
2	IFNA2	0.07	-3.84	<i>P</i> < 0.05
3	IFNA7	0.08	-3.64	<i>P</i> < 0.05
4	IL6	0.14	-2.84	<i>P</i> < 0.05
5	IL16	0.16	-2.64	<i>P</i> < 0.05
6	IL8	0.21	-2.25	<i>P</i> < 0.05
7	IL4	0.25	-2.00	<i>P</i> < 0.05
8	IFNG	0.25	-2.00	-
9	IL13	0.26	-1.94	-
10	IL17A	0.26	-1.94	-
11	TNF	0.30	-1.74	-
12	IL15	0.32	-1.64	-
13	LTA	0.34	-1.56	-
14	IL1B	0.37	-1.43	-
15	IL18	0.40	-1.32	-
16	Hs18s	0.49	-1.03	-
17	IL5	0.49	-1.03	-
18	IL3	0.50	-1.00	-
19	GUSB	0.55	-0.86	-
20	IL2	0.57	-0.81	-
21	IL1A	0.63	-0.67	-
22	IL12A	0.87	-0.20	-
23	IL12B	0.91	-0.14	-
24	IL10	1.04	0.06	-
25	IFNA6	1.13	0.18	-
26	IL9	1.22	0.29	-
27	IFNA1	1.89	0.92	-
28	IFNA17	5.21	2.38	<i>P</i> < 0.05
29	IFNA8	160.90	7.33	<i>P</i> < 0.05
30	IFNB1	216.77	7.76	<i>P</i> < 0.05

Table-2. Effect of Nilotinib on Expression of Cytokine and Proinflammatory Genes in K-562 Cells.

<i>STAT5A (NM_003152)</i>	<i>STAT5B (NM_012447)</i>
F:5'-GAAGCTGAACGTGCACATGAATC-3'	F:5'-AGTTTGATTCTCAGGAAAGAATGT-3'
R:5'-GTAGGGACAGAGTCTTCACCTGG-3'	R:5'-TCCATCAACAGCTTTAGCAGT-3'
FL: ACAGGACTGTGAACCTCTCCTCTGTCACGG-FL	FL: TTGGGAGACTTGAATTACCTTATCTACGT-FL
LC: CTCTGCACCCCGCCGGTCAG-p	LC: TTCCTGATCGGCCAAAAGATGAA-p

As for the cytokines' expressional evaluation, a pre-designed plate Custom 96 StellarArray™ qPCR Array (Cat no: 00201486, Lot no: 3PH290001; BAR HARBOR BioTechnology, Trenton, ME, USA) consisting of 30 genes from the cytokine network and 2 housekeeping genes [GAPDH and HPRT1; cytokines in Table-2) was used with GENECOPOEIA-BlazeTaq SYBR Green qPCR Mix (Genecopoeia, Cat. No: QP032) kit on LightCycler® 480 Instrument II System (Material No: 05015278001, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) as real-time qRT-PCR. After qRT-PCR analyses, mRNA expression values were determined using the database Qiagen Gene Globe Data Analysis System (<https://dataanalysis2.qiagen.com/pcr>). Gene expression levels were normalized using housekeeping genes, and the fold changes were calculated using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. The Student's t-test of the replicated CT values was used to calculate the *p* values.

Western blot analyses

For determining STAT5A and STAT5B protein expression levels, a similar reverse transfection of the experimental setup was organized as given in the qRT-PCR session. At the end of 96 hours, all cells were collected and lysed in the "Complete lysis-M buffer" (Cat No: 04719956001, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) with the addition of "cOmplete™ Protease Inhibitor Cocktail Tablets" (Cat No:11697498001, Roche Applied Science, Mannheim, Germany) kit following the instructions. The isolated protein amounts were calculated by the Bradford method by using bovine serum albumin (BSA) standards ranging between 0.25 and 2 mg/ml concentrations. Finally, 40 µg of each protein extract was resolved at 8% SDS-PAGE gel and transferred to PVDF membranes using a dry transfer system iBlot™ 2 Gel Transfer Device (Catalog number: IB21001, Thermo Fisher Scientific Thermo, Vantaa, Finland). The used primer antibody concentrations were; both

1:1,000 diluted STAT5A (06-968, Upstate Biotechnology, USA), STAT5B (06-969, Upstate Biotechnology), and β-Actin (#4967, Cell Signaling Technology, USA). Primary antibody incubation, blotting, and secondary antibody incubation were done via "iBlot® Western Detection Kit" (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA) for chromogenic detection of proteins in the iBlot system. The results were evaluated with gel imaging system (Chemi Smart 2000, Vilber Lourmat, Marne-la-Vallée, Cedex, France).

Statistical Analyses

The Nilotinib IC₅₀ value was calculated with the GraphPad Prism 5.01. STAT5A, STAT5B, and Pro-inflammatory cytokine gene expression levels detected by qRT-PCR and apoptotic analyses assay results were evaluated with Student T-test referring to the significance of *p* <0.05 in SPSS 15.0 software.

RESULTS

Nilotinib Displays Cytotoxic Effects upon Leukemia Cells in a time and dose-dependent manner

Cell proliferation assay WST-1 indicated that Nilotinib decreased leukemic cell proliferation significantly in a time and dose-dependent manner in K-562 cells. The IC₅₀ value of Nilotinib in K-562 cells was calculated as 34.5 nM for 48th hours (Figure-1).

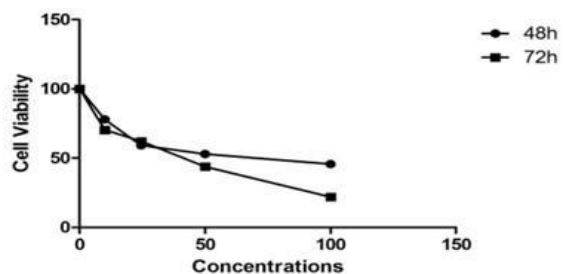


Figure-1. Cell proliferation curve for nilotinib: IC₅₀ was calculated as 34.5 nM for 48th

Nilotinib Efficiently Triggers Apoptotic Cell Death of Leukemic Cells

Apoptotic changes of both nilotinib-treated and untreated control cells were evaluated via cell death detection and caspase-3 activity measurement assays in the scope of the determined IC₅₀ dose for K562 cells. From both of the assays, the obtained absorbance levels indicated that nilotinib significantly induced leukemic cell apoptosis compared to untreated control cells. In detail, the apoptosis rate was increased by 47.36% (1.89-fold, $p=0.0012$) following the cell death detection assay in the nilotinib-treated group, compared to control cells (Figure-2). These results indicated the number of apoptotic nucleosomes was increased following nilotinib treatment in leukemic cells. As for the caspase 3 activity measurement assay results, the number of apoptotic cells was increased by 52.8% (2.1-fold, $p=0.045$) in nilotinib-treated cells (Figure-3). So, both of the assays pointed out that nilotinib triggered leukemic cell apoptosis approximately x2-fold significantly.

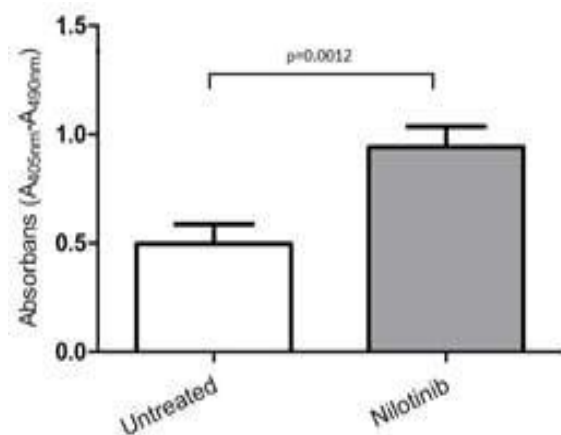


Figure-2. Apoptotic cell death detection assay result: Nilotinib triggered leukemic cell apoptosis significantly as 1.89 fold upregulation.

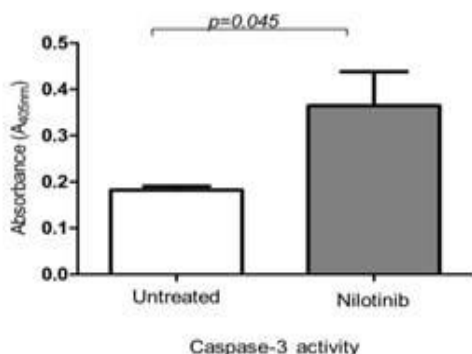


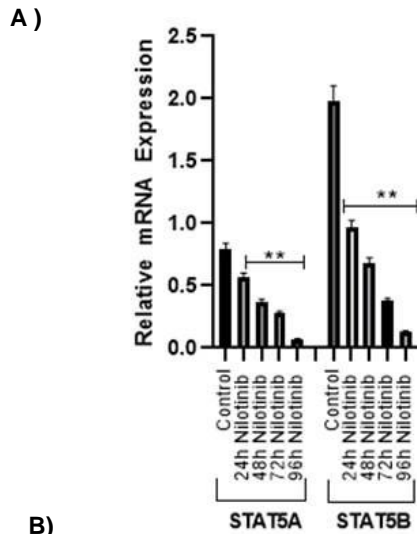
Figure-3. Measurement of caspase-3 activity assay: apoptosis was significantly induced due to nilotinib treatment as 2.1-fold increase.

Nilotinib Downregulated STAT5A & STAT5B mRNA and Protein Expression Levels and Regulated the Cytokine Expressional Network

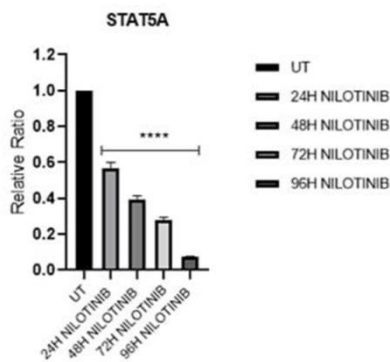
***mRNA Transcript Levels:** The expression profiles of STAT5A and STAT5B mRNA transcripts were highly expressed in untreated cells with superiority of STAT5B with ~ twice higher than STAT5A ($p < 0.005$) (Figure-4A). Due to the IC₅₀ dose of nilotinib treatment, STATs relative expressions were both significantly downregulated. STAT5A mRNA expression was downregulated by 1.41-fold and 2.15-fold respectively for the 24th and 48th hours of nilotinib treatment compared to untreated control cells (both $p < 0.05$). More significant STAT5A mRNA expressional reductions were detected as 2.87-fold ($p=0.0033$) and 10.99-fold ($p<0.0001$) at 72nd and 96th hours, respectively in nilotinib-treated K562 cells (Figure-4B). As for STAT5B, mRNA expression levels were also dramatically decreased by 2.05-fold and 2.9-fold (both $p<0.05$) at the 24th and 48th hours, respectively. The suppression rates were higher by 5.25-fold ($p=0.0032$) and 15.08-fold ($p<0.0001$) at 72th and 96th hours respectively, following nilotinib treatment compared to untreated control cells (Figure-4C).

***Protein Expression Levels:** Western Blot results indicated that both STAT5A and 5B expressions were downregulated following nilotinib treatment. While STAT5A expression was specifically highly downregulated at the 96th hour, STAT5B was decreased starting from the 24th hour to the 96th hour with increased levels of downregulation. Protein expression assay exhibited similar mRNA expression results as STAT5B being more downregulated at 96th hours following nilotinib treatment (Figure-5).

***Cytokine Expressional Network:** The cytokines' expressional profiles pointed out that nilotinib triggered expressional regulation of the network, compared to untreated control cells. Nilotinib significantly caused expressional decreases of several genes involved in pro-inflammatory cytokines such as IFNA16, IFNA2, IFNA7, IL6, IL16, IL8, IL4, and IFNG. Besides, IFNA17, IFNA8, and IFNB1 expressions were significantly upregulated in K562 cells due to nilotinib treatment. The fold changes and fold regulations of the evaluated genes are presented in Table-2. Also, a graphical presentation of the expressional regulations is given in Figure-6.



B)



C)

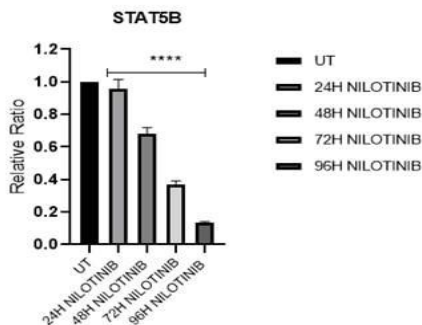


Figure-4. The mRNA expression patterns of STAT5A and STAT5B due to nilotinib treatment: A) Comparison of STAT5A and STAT5B expression profiles pointed out higher expression levels of STAT5B compared to STAT5A. B, C) Changes in STAT5A and STAT5B expression for a duration of 96 hours due to nilotinib treatment. both STAT5A and STAT5B are significantly downregulated for each hour.

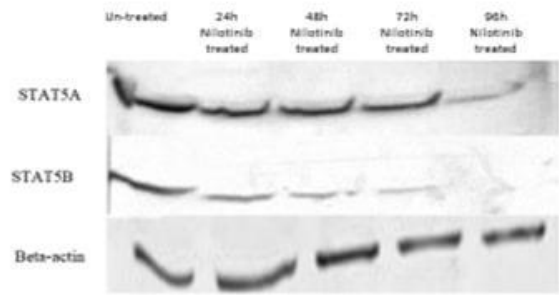


Figure-5. The protein expression patterns of STAT5A and STAT5B due to nilotinib treatment: Both STAT5A and STAT5B protein expression levels were downregulated following the IC₅₀ dose of nilotinib treatment, especially at the 96th hour.

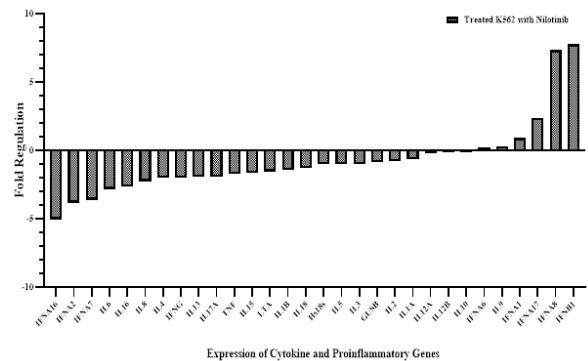


Figure-6. Graphical presentation of the expressional regulations of the genes involved in cytokine and pro-inflammatory network due to nilotinib treatment

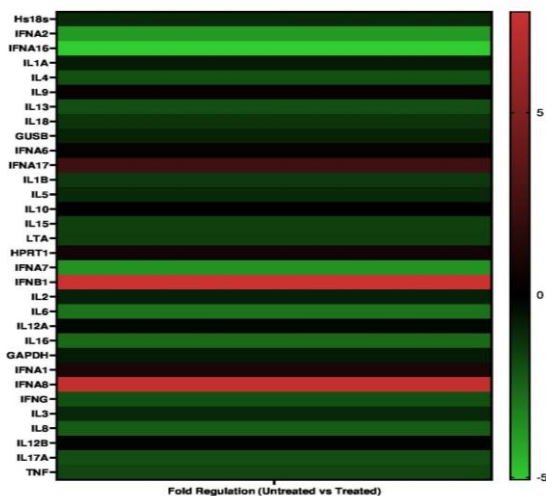


Figure-7. Representative heat maps for upregulated and downregulated genes in untreated and treated cells

DISCUSSION

STAT proteins play significant roles in the JAK-STAT signaling pathway and are activated by phosphorylation in the JAK2-STAT5 axis; which in turn accelerates the signaling network of *BCR-ABL1*, therefore triggering CML pathogenesis (17-19). Besides the usage of tyrosine kinase inhibitors, resistance to TKIs remains one of the major causes of treatment failure and patient death in CML (20). Thus, alternative strategies in the case of targeting the activation of the pathway; especially the major elements such as STAT5 trigger a potential therapeutic approach whether a TKI resistance exists or not.

This study focuses on determining the effects of second-generation TKI nilotinib upon CML cells, specialized in terms of STAT5 and cytokine network expressional regulation. Initially, we detected that STAT5B expression was higher in CML cells compared to STAT5A and, following nilotinib treatment, STAT5B exhibited higher rates of expressional reduction. The main reason for this may be related to their different functional roles in BCR-ABL signaling as being phosphorylated and activated. Both STAT5A/5B act as the critical network downstream of BCR-ABL signaling and are essential for the initiation and maintenance of CML. BCR-ABL signaling directly activates STAT5B at a higher rate than STAT5A because STAT5A remains partially in the cytoplasm, whereas STAT5B is fully activated in the nucleus (21, 22).

Then, we have shown that both STAT5A and STAT5B mRNA and protein levels expressional upregulation was decreased due to nilotinib treatment, and leukemic cell apoptosis was induced with inhibited leukemic cell proliferation in a time and dose-dependent manner. Several studies have also shown that the JAK-STAT signaling pathway is a potential survival mechanism of CML leukemia stem cells (18, 19); thus, playing roles in the regulation of cell proliferation and survival (23) via the JAK2/STAT5 axis as protecting cells from TKI-induced apoptosis (24). Similarly, Baśkiewicz-Masiuk et al. have also focused on determining the effect of suppression of STAT5A and STAT5B expression upon clonogenicity and apoptosis of CML and acute myeloid leukemia (AML) cells. They have reported that STAT5 was a potent target for a therapeutic approach, so we do, as an inducer of leukemic cell apoptosis. In another study, it was also reported that targeting

and downregulating STAT5A and STAT5B mRNA levels via oligodeoxynucleotides (ODNs) reduced the proliferative potential of CML and AML blasts and induced apoptosis (25). Some other studies have also reported an association between nilotinib treatment and induced apoptosis. Ekiz et al. showed that nilotinib-induced apoptosis in imatinib-resistant K562 CML cells with increased caspase-3 enzyme activity (26) similar to our induced apoptosis data. Since our results put forward an interaction between nilotinib therapy and STAT5 expressional regulation in CML cells; Kantarjian et al. have also reported the correlation between oral nilotinib dose and phosphorylation of AKT, CRKL, STAT1, and STAT5 proteins in 119 either imatinib-resistant CML or acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. In all four signaling molecules, phosphorylation was reported to be significantly reduced at day 15 of nilotinib treatment compared to baseline after adjusting for multiple testing (27).

Since STAT5A and STAT5B are also activated by many cytokines which result in expressional increases leading to a leukemic phenotype and escape from apoptosis; we finally analyzed the differing expressional profiles of the cytokine network members following nilotinib treatment. We investigated significant genes like IFNA2, IFNA7, IFNA8, IFNA16, IFNA17, ILs, and IFN that are relevant to immune cytokine signaling pathways (28). The genes that have roles in the immune response are overexpressed in leukemia patients such as IFNA2, IFNA7, IFNA8, IFNA10, IFNA14, and IFNA16 (29, 30). We evaluated that IFNA16 showed the highest significant reduction as 5.06-fold downregulation, then IFNA2 with 3.84-fold and IFNA7 at 3.64-fold decreases following nilotinib treatment as pointing out the therapeutic reflection of the drug. Especially IFNA7 is upregulated in leukemia as regulating interferon signaling and also JAK/STAT signaling thus should be downregulated (31). Among those that we analyzed, only IFNA8 expression was increased, whereas its immunogenomic structure was reported to have an association with survival (32). This controversy might be related to the molecular pathogenesis of CML in case of gain of resistance to TKI or nilotinib not perfectly targeting all leukemic cells. As another possibility, in a current study by Ge Q, IFNA8 has been reported to be aberrantly activated in the AKT pathway (32); thus an AKT inhibitor cotreatment might be an alternative approach in nilotinib-

based CML treatment since IFNA8 is a positive regulator of peptidyl-serine phosphorylation of STAT proteins (33). The expression of genes associated with immune system regulation, especially IFNA17 was significantly related to prognostic markers for disease-specific survival, and IFNA17 was down-regulated in many types of cancer (34). In this study, we demonstrated that IFNA17 was significantly 2.38-fold up-regulated due to nilotinib treatment in CML cells, indicating a view of its therapeutic mechanism.

As for interleukins, IL-6 is one of the anti-inflammatory cytokines that is thoroughly studied and is regarded as a significant target for clinical interventions. IL-6 has been proposed to be a worthy prognostic biomarker in CML since accelerating JAK/STAT signaling (35,36). We detected that IL-6 expression was significantly decreased by -2.84-fold due to treatment, indicating the therapeutic power of nilotinib. In a current study, IL6 serum expression levels were found to be extremely high in various phases of CML patients (37). Similarly, many other studies have focused on IL-6 as a significant immunomodulatory factor that has been closely related to the development of several cancers and should be targeted for cure (38-40).

IL-8 (or CXCL8) is a chemokine and expressional upregulated in AML and correlated with poor prognosis (41). IL-8 is also regarded to play an important role in the chronic lymphocytic leukemia (CLL) biological process. High IL-8 serum levels have been determined in most patients compared to healthy donors and it was reported that IL-8 extended leukemic cell survival (42). In the present study, IL-8 expression was significantly 2.25-fold down-regulated following nilotinib treatment, giving rise to a therapeutic benefit. Similarly, Hantschel et al has reported that IL8 expression was upregulated due to *Bcr-Abl* expression and was inhibited by nilotinib in K562 cells, giving rise to a conclusion that IL-8 played a potential pathophysiological role and could be a useful marker for monitoring CML inhibitor efficacy (43). Also, IL16 expression was

downregulated by 2.84-fold in nilotinib-treated cells. IL16 is a chemotactic cytokine that is expressional increased in various cancers and apoptosis is regulated (44, 45). Downregulation in IL16 insights the inhibition of leukemic cell proliferation and induced apoptosis due to caspase-3 activity in our nilotinib-treated K562 cells. Rather than CML, the interaction of IL-16 plasma expression levels and tumor progression has been reported for many types of cancer; especially breast cancer, multiple myeloma, and cutaneous T-cell lymphoma (46) whereas our study contributes to IL16 as a potential target in CML pathogenesis.

Finally, the *interferon-β* (*IFNB1*) expression was found to be upregulated in nilotinib-treated K562 cells. *IFNB1* belongs to the type I IFNs and exhibits antiproliferative, antiangiogenic, proapoptotic, and immune-modulatory functions. *IFNB1* is located on chromosome 9 and has been demonstrated to be rearranged or deleted in leukemia (47); thus acting via the JAK-STAT pathway to modulate the transcription of target genes (48). Due to nilotinib treatment, its expressional increase might lead to the gain of function in CML therapeutics.

CONCLUSION

STAT5A and *STAT5B* are significant molecular targets in the research of CML therapy. Nilotinib may exert its therapeutic effect by downregulating leukemic cell proliferation and inducing apoptosis by regulating the JAK/STAT pathway and the cytokine network.

Ethical Approval: This article does not contain any studies with human participants or animals.

Financial Disclosure Statement: There are no financial supports of interest to disclose.

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

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

References

1. Gardellini A, Guidotti F, Zancanella M, Maino E, Steffanoni S, Turrini M. Lichen planopilaris-like eruption in chronic myeloid leukemia patient during treatment with nilotinib as second-line therapy. *J Oncol Pharm Pract*,2022; 28(4):969-971.
2. Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemother Res Pract*, 2014;2014: 357027.
3. Wei L, Yang Y, Gupta P, Wang A, Zhao M, Zhao Y et al. A Small Molecule Inhibitor, OGP46, Is Effective against Imatinib-Resistant BCR-ABL Mutations via the BCR-ABL/JAK-STAT Pathway. *Mol Ther Oncolytics* 2020;18: 137-148.
4. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer*,2018; 17(1): 58.
5. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*, 2020;80: 106210.
6. Sanchez-Correa B, Bergua JM, Campos C, Gayoso I, Arcos MJ, Bañas H et al. (2013). Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: Survival is inversely correlated with IL-6 and directly correlated with IL-10 levels. *Cytokine*,2013; 61(3): 885-91.
7. Xu X, Ye Y, Wang X, Lu B, Guo Z, Wu S. JMJD3-regulated expression of IL-6 is involved in the proliferation and chemosensitivity of acute myeloid leukemia cells. *Biol Chem*,2021; 402(7): 815-24.
8. Nieborowska-Skorska M, Hoser G, Kossey P, Wasik MA, Skorski T. (2002). Complementary functions of the antiapoptotic protein A1 and serine/threonine kinase pim-1 in the BCR/ABL-mediated leukemogenesis. *Blood* 2002;(20 ;99(12): 4531-9.
9. Hennighausen L, Robinson GW. Interpretation of cytokine signaling through the transcription factors STAT5A and STAT5B. *Genes Dev*.2008; 15;22(6):711-21.
10. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*, 2009;228(1): 273-87.
11. Bousoik E., Montazeri Aliabadi H. "Do We Know Jack" About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front. Oncol*. 2018;8:287
12. Sanpaolo ER, Rotondo C, Cici D, Corrado A, Cantatore FP. JAK/STAT pathway and molecular mechanism in bone remodeling. *Mol Biol Rep* 2020; 47(11): 9087-9096.
13. Dorritie KA, McCubrey JA, Johnson DE. STAT transcription factors in hematopoiesis and leukemogenesis: opportunities for therapeutic intervention. *Leukemia* 2014; 28(2):248-57.
14. Na YJ, Yu ES, Kim DS, Lee DH, Oh SC, Choi CW. Metformin enhances the cytotoxic effect of nilotinib and overcomes nilotinib resistance in chronic myeloid leukemia cells. *Korean J Intern Med*, 2021;36(1):S196-s206.
15. Hegedus C, Ozvegy-Laczka C, Apáti A, Magócsi M, Németh K, Orfi L et al. Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties. *Br J Pharmacol*, 2009; 158(4):1153-64.
16. Zhang BS, Chen YP, LV JL, Yang Y. Comparison of the Efficacy of Nilotinib and Imatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29(7):631-34.
17. Gallipoli P, Cook A, Rhodes S, Hopcroft L, Wheaton H, Whetton AD, et al. JAK2/STAT5 inhibition by nilotinib with ruxolitinib contributes to the elimination of CML CD34+ cells in vitro and in vivo. *Blood*. 2014;124:1492–1501
18. Holyoake TL, Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood*, 2017;129(12):1595-1606.
19. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of the JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal* 2017;15(1): 23.
20. Wiczorek A, Uharek L. Management of Chronic Myeloid Leukemia Patients Resistant to Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment. *Biomark Insights* 2015;10(3): p. 49-54.
21. Maurer B, Kollmann S, Pickem J, Kovacic AH, Sexl V et al. STAT5A and STAT5B-Twins with Different Personalities in Hematopoiesis and Leukemia. *Cancers (Basel)*, 2019;11(11):1726

22. Schaller-Schönitz M, Barzan D, Williamson A, Griffiths JR, Dallmann I, Battmer K et al. BCR-ABL affects STAT5A and STAT5B differentially. *PLoS One* 2014;9(5): e97243.
23. Verhoeven Y, Tilborghs S, Jacobs J, Waele JD, Quatannens D, Deben C et al. The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer. *Semin Cancer Biol* 2020;60: 41-56.
24. Wang Y, Cai D, Brendel C, Barrett C, Erben P, Manley PW et al. Adaptive secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mediates imatinib and nilotinib resistance in BCR/ABL+ progenitors via JAK-2/STAT-5 pathway activation. *Blood* 2007;109(5): 2147-55.
25. Baškiewicz-Masiuk M, Machaliński B. The role of the STAT5 proteins in the proliferation and apoptosis of the CML and AML cells. *Eur J Haematol* 2004;72(6): 420-9.
26. Ekiz HA, Can G, Gunduz U, Baran Y. Nilotinib significantly induces apoptosis in imatinib-resistant K562 cells with wild-type BCR-ABL, as effectively as in parental sensitive counterparts. *Hematology*, 2010; 15(1): 33-8.
27. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassman B et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*, 2006;354(24): 2542-51.
28. Kim JW, Roh JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Interferon, alpha 17 (IFNA17) Ile184Arg polymorphism and cervical cancer risk. *Cancer Letters*, 2003;189(2): 183-8.
29. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection *Comput Biol Med*, 2021; 130: 104219.
30. Ahluwalia P, Ahluwalia M, Mondal AK, Sahajpal N, Kota V, Rojiani MV et al. Immunogenomic Gene Signature of Cell-Death Associated Genes with Prognostic Implications in Lung Cancer. *Cancers*, 2021;13(1):155
31. Guerrenne L, Beurlet S, Said M, Gorombeï P, Pogam CL, Guidez F et al. *Journal of Hematology & Oncology* 2016;9:5
32. Ge Q, P Cong, Y Ji. Serous IFNA3 predicts unfavorable prognosis in lung cancer via abnormal activation of AKT signaling. *IUBMB Life*, 2019; 71(11): 1806-14.
33. <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Computational-Genomics-and-Data-Science-Program/The-Alliance>
34. Tagliabue M, Maffini F, Fumagalli C, Gandini S, Lepanto D, Corso F et al. A role for the immune system in advanced laryngeal cancer. *Sci Rep*, 2020;10(1): 18327.
35. Nievergall E, Reynolds J, Kok CH, Watkins DB, Biondo M, Busfield SJ, et al. (2016). TGF- α and IL-6 plasma levels selectively identify CML patients who fail to achieve an early molecular response or progress in the first year of therapy. *Leukemia* 30:1263-72
36. Lokau J, Schoeder V, Haybaeck J, Garbers C. (2019). Jak-Stat Signaling Induced by Interleukin-6 Family Cytokines in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 11(11): 1704.
37. Sharma K, Singh U, Madhukar R, Shukla J, Gupta V, Narayan G et al.(2020). Interleukin 6 and disease transformation in chronic myeloid leukemia: A Northeast Indian population study. *J Cancer Res Ther*, 6(1): 30-3.
38. Manore SG, Doheny DL, Wong GL, Lo H-W. (2022). IL-6/JAK/STAT3 Signaling in Breast Cancer Metastasis: Biology and Treatment. *Front. Oncol.* 12:866014
39. Johnson D, O'Keefe R, Grandis J. (2018). Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signaling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 234–248
40. Long SF, Chen GA, Fang MS. (2015). Levels of interleukin-16 in peripheral blood of 52 patients with multiple myeloma and its clinical significance. *Int J Clin Exp Med*, 8(12): 22520-4.
41. Kuett A, Rieger C, Perathoner D, Herold T, Wagner M, Sironi S et al. (2015). IL-8 as a mediator in the microenvironment-leukemia network in acute myeloid leukemia. *Scientific Reports* 17(5):18411.
42. Risnik D, Podaza E, Almejun MB, Colado A, Elias EE, Bezares RF et al.(2017). Revisiting the role of interleukin-8 in chronic lymphocytic leukemia. *Scientific Reports* 7(1): 15714
43. Hantschel O, Gstoettenbauer A, Colinge J, Kaupe I, Bilban M, Burkard TR et al. (2008). The chemokine interleukin-8 and the surface activation protein CD69 are markers for Bcr-Abl activity in chronic myeloid leukemia. *Molecular Oncology* 2(3):272-81

44. Wilson KC, Center DM, Cruikshank WW. (2004). The Effect of Interleukin-16 and its Precursor on T Lymphocyte Activation and Growth, *Growth Factors* 22(2):97-104,
45. de Souza VH, de Alencar JB, Tiyo BT, Alves HV, Vendramini ECL, Sell AM et al. (2020). Association of functional IL16 polymorphisms with cancer and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 8:11(36):3405-17
46. Richmond J, Tuzova M, Cruikshank W, Center D. (2014). Regulation of Cellular Processes by Interleukin-16 in Homeostasis and Cancer. *Journal of Cellular Physiology* 229:139–47
47. Fountain JW, Karayiorgou M, Taruscio D, Graw SL, Buckler AJ, Ward DC et al. (1992). Genetic and physical map of the interferon region on chromosome 9p. *Genomics* 14(1): 105-12.
48. Ambjørn M, Ejlerskov P, Liu Y, Lees M, Jäätelä M, Issazadeh-Navikas S. (2013). IFNB1/interferon- β -induced autophagy in MCF-7 breast cancer cells counteracts its proapoptotic function. *Autophagy*, 9(3):287-302.

Çocuklar için özel gereksinim raporunda göz hastalıklarının rolü

The role of ophthalmology in the special needs report for children

Emine Kaya Güner^b

Duygu İnci Bozbıyık^b

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER) almak üzere başvuran hastaların göz hastalıkları açısından ayrıntılı verilerini sunmak ve rapor için başvuran her hastada oftalmolojik muayenenin gerekli olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz sağlık kuruluna ÇÖZGER almak amacıyla 01 Haziran 2022-31 Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran tüm hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Başvuran tüm hastalar göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edilmiş olup özel gereksinim raporu değerlendirmesi 30692 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan ÇÖZGER Yönetmeliği'ne göre yapılmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, oftalmolojik açıdan özel gereksinim durumu ve tanıları kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1026 olgunun %60'ı erkekti. Olguların %94,4'ünün oftalmolojik açıdan özel gereksinimi yok iken %2,5'inde özel gereksinim, %2'sinde belirgin özel gereksinim, %1'inde özel koşul gereksinimi mevcuttu. Olguların sadece 269'u herhangi bir göz hastalığı tanısı alırken en sık görülen tanılar sırası ile refraksiyon kusuru (%16,95), strabismus (%5,06) ve ambliyopiydi (%1,94). Özel gereksinim raporu alan hastalar arasında ise en sık refraksiyon kusuru (%1,07), optik atrofi (%0,77) ve kalıtsal retina distrofisi (%0,77) izlendi. Refraksiyon kusuru olan bu gruptaki hastalardan 10'unda ilave göz hastalığı mevcuttu.

Sonuç: Literatürde kısıtlı sayıda mevcut olan önceki çalışmalara göre oftalmolojik açıdan özel gereksinim gerekliliği ve erken tanının çok önemli olduğu ambliyopi çalışmamızda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. ÇÖZGER başvuru ve muayenelerinin iyi bir şekilde analiz edilip doğru planlama yapılabilmesi, toplum sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, çocuklar için özel gereksinim raporu, göz hastalıkları.

ABSTRACT

Aim: This study aimed to present the ophthalmologically detailed data of the patients who applied for the special needs report for children (SNRFC) and evaluate whether an ophthalmological examination is necessary for each patient who applied.

Materials and Methods: All patients applied to the health board of our hospital between June 01, 2022, and December 31, 2022, to receive SNRFC were retrospectively examined. An ophthalmologist examined the patients, and the evaluation for the SNRFC was performed according to the SNRFC Regulation published in Official Gazette No. 30692. Patients' gender, age, special needs regarding eye diseases and diagnoses were recorded.

Sorumlu yazar: Emine Kaya Güner
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: dr.emine_kaya@hotmail.com
Başvuru tarihi: 09.06.2023 Kabul tarihi: 17.108.2023

Results: Of the 1026 cases included, 60% were male. While 94.4% of the cases did not have special needs regarding ophthalmology, 2.5% had special needs, 2% had specific special needs, and 1% had special condition needs. Only 269 of the cases were diagnosed with any eye disease, and the most common diagnoses were refractive error (16.95%), strabismus (5.06%) and amblyopia (1.94%). Among patients with SNRFC, refractive errors (1.07%), optic atrophy (0.77%), and hereditary retinal dystrophy (0.77%) were the most common diagnoses. Ten patients had additional eye disease in this group with refractive errors.

Conclusion: Compared to previous studies, which are limited in number, a higher rate of the necessity of special needs regarding ophthalmology and amblyopia in which early diagnosis is crucial were determined in our study. Multi-center studies are needed to analyze the applications and examinations of SNRFC well, properly plan, and evaluate the effects on public health.

Keywords: Child, eye diseases, special needs report for children.

GİRİŞ

Engellilik, doğuştan ya da edinsel olarak herhangi bir nedenle bedensel, ruhsal, zihinsel ve sosyal yeteneklerin yetersiz olması, normal yaşama katılmama, yaşamın gereklerine uyamamadır (1). Özel gereksinimi olan çocuklar ise kronik bedensel hastalığı, gelişimsel, davranışsal ya da duygusal zorluğu veya riski olan ve yaşlılarının gereksinimlerinin ötesinde ihtiyaçları olan çocuklardır (2,3). Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık Araştırması 2020 verilerine göre Türkiye'de 2-14 yaş arasındaki çocukların %2,2'sinin görme açısından özel gereksinimleri vardır (4).

Ülkemizde, sağlık kurullarınca düzenlenen raporlara göre kişinin kazanacağı haklar mevzuatlara göre belirlenmektedir. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (ÇÖZGER), 20.02.2019 tarihinde yürürlüğe girmiştir (5). Bu yönetmelikte bütüncül yaklaşım hedeflenerek; çocukların özel gereksinimlerinin değerlendirilebilmesi için hizmet içi eğitim alan ÇÖZGER yetkili hekimi tanımlanmıştır. ÇÖZGER yetkili hekimi; çocuk sağlığı ve hastalıkları ana dal ya da yan dal uzmanı olmalıdır. ÇÖZGER kurulu; çocuk sağlığı ve hastalıkları ana dal ya da yan dal branşları, göz, kulak burun boğaz, çocuk cerrahisi, çocuk nörolojisi, çocuk ve ergen ruh sağlığı, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, ortopedi ve travmatoloji uzmanlık dallarından en az 4 uzman hekim, kurul başkanı ve ÇÖZGER yetkili hekimi olmak üzere 6 daimi üyeden oluşur. Sağlık kuruluna başvuru şekli ÇÖZGER yönetmeliğinde açık şekilde belirtilmiştir. Çocuk izlemine yapan ilgili hekimin değerlendirmesi sonucu ÇÖZGER yetkili hekimine yönlendirilebilir. İzleyen hekim yoksa doğrudan ÇÖZGER yetkili hekimine başvurup onun değerlendirmesi sonucu sağlık kuruluna başvurabilir. Fakat, çoğu hastanede çocuk

herhangi bir hekim tarafından değerlendirilmeden, yasal vasisi tarafından doğrudan sağlık kuruluna başvurabilmektedir.

Çalışmamızda ÇÖZGER için sağlık kuruluna başvuran tüm hastaların verileri taranarak; oftalmolojik açıdan özel gereksinim durumlarının ve ayrıntılı tanıların sunulması, ayrıca rapor için başvuran her hastada oftalmolojik muayenenin gerekli olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi sağlık kuruluna ÇÖZGER almak amacıyla 1 Haziran 2022-31 Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran 1026 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. (Tarih: 03.05.2023 Karar No: 2023/04-10). Çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. ÇÖZGER dışında yaş tespiti, durum bildirir raporu, nakil işlemleri gibi başvurular araştırmaya dâhil edilmemiştir.

Bu 1026 hastanın hepsi göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edilmiştir. Hastaların verileri geriye dönük olarak taranarak cinsiyetleri, yaşları, oftalmolojik açıdan özel gereksinim durumları ve tanıları kaydedilmiştir. Klasik muayene yöntemleri ile görme keskinliği değerlendirilemeyen çocuklarda yönetmelikte belirtildiği gibi fiksasyon ve takip, diğerlerinde ise en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bakılmıştır. Ayrıca tüm hastalara ön segment ve fundus muayeneleri yapılmıştır.

Hastaların göz hastalıkları özel gereksinim raporu değerlendirmesi, 20 Subat 2019 tarihli 30692 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan ÇÖZGER Yönetmeliği'ne göre yapılmıştır. Yönetmelikte

hastalıklar ve özel gereksinim alanları kılavuzu Ek-2'de, mevzuatla uyum arandığında kullanılacak tablo ise Ek-3'te bulunmaktadır (5).

Elde edilen verilerle SPSS v24.0 kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri (PP Plot)) ve analitik yöntemlerle ($n > 50$ olduğu için Kolmogorov-Smirnov testi ile) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için normal dağılım durumlarına göre ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) değerleri şeklinde verilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenler t-test veya Anova testi ile karşılaştırılırken, normal dağılmayan değişkenler Mann-Whitney U testi veya Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik veriler sayısal ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Pearson ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Elde edilen p değerinin 0,05 altında saptanması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza sağlık kuruluna başvuran 410'u (%40) kız, 616'sı (%60) erkek olmak üzere toplam 1026 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortancası 96 ay (min-maks:3-210) idi. Engellilik yönetmeliğine göre olguların 969'unun (%94,4) oftalmolojik açıdan özel gereksinimi (ÖG) yok iken 26'sında ÖG (%2,5), 21'inde (%2) belirgin özel gereksinim (BÖG), 10'unda (%1) özel koşul gereksinimi (ÖKG) mevcut idi. Olguların 409'u (%39,9) vizyon ifade edemiyordu. Görme keskinliği ifade edebilen olgularda, EİDGK her iki gözde ortanca 20/20 idi [min-maks: P(-)P(-) (projeksiyon ve persepsiyon yok) -20\20].

Olguların sadece 269'u (%26,2) herhangi bir göz hastalığı tanısı almıştır. En sık görülen göz hastalıkları ise sırası ile refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozuklukları (%16,95), strabismus (%5,06), ambliyopi (%1,94), nistagmus (%1,26), optik atrofi (%0,87), kalıtsal retina distrofisi (%0,87) ve prematür retinopati sekeli (PR sekeli) (%0,87) idi. Diğer görülen hastalıklar ise kolobom (%0,77), konjenital katarakt (%0,58), gelişimsel katarakt (%0,48), ptozis (%0,38), mikroftalmi (%0,38), santral kaynaklı fiksasyon olmaması (%0,38), afakik glokom (%0,29), korneal nefelyon (%0,19), enükleer göz (%0,19), duane retraksiyon

sendromu (%0,19), evisere göz (%0,09) ve travmatik katarakt (%0,09) idi (Tablo-1). Refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozukluğu olan hastalardan 24'ü ilaveten strabismus, 19'u ambliyopi, 6'sı nistagmus, 5'i PR sekeli ve 2'si retina distrofisi tanısı almıştı. Mikroftalmi olan 4 hastanın 3 tanesinde ayrıca iris ve koroid kolobomu mevcuttu. Konjenital katarakt sebebi ile opere olan 3 hastada ise afakik glokom gelişmişti. Strabismus izlenen 52 hastadan 29'unda esotropya, 20'sinde ekzotropya ve 3'ünde vertikal şaşılık mevcuttu. Ambliyop olan hastaların ise 15'inde anizometropik ambliyopi, 4'ünde izometropik ambliyopi ve 1'inde strabismik ambliyopi izlendi.

Oftalmolojik açıdan özel gereksinim raporu alan 57 hasta detaylı incelendiğinde ise hastaların 11'inde (%1,07) refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozukluğu, 8'inde (%0,77) optik atrofi, 8'inde (%0,77) kalıtsal retina distrofisi, 7'sinde (%0,68) nistagmus, 6'sında (%0,58) konjenital katarakt, 5'inde (%0,48) kolobom, 4'ünde (%0,38) mikroftalmi, 4'ünde (%0,38) santral kaynaklı fiksasyon kaybı, 3'ünde (%0,29) PR sekeli, 3'ünde (%0,29) afakik glokom, 2'sinde (%0,19) enükleer göz, 2'sinde (%0,19) strabismus, 2'sinde (%0,19) ambliyopi, 1'inde (%0,09) evisere göz, 1'inde (%0,09) travmatik katarakt, 1'inde (%0,09) gelişimsel katarakt ve 1'inde (%0,09) korneal nefelyon mevcuttu (Tablo-1). Refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozukluğu tanısı alan hastalardan 3 tanesi ek olarak nistagmus, 2 tanesi ambliyopi, 2 tanesi strabismus, 2 tanesi retina distrofisi ve 1 tanesi PR sekeli tanısı almıştı. Mikroftalmi olan 4 hastanın 3 tanesinde ayrıca iris ve koroid kolobomu mevcuttu. Konjenital katarakt sebebi ile opere olan 3 hastada ise ilaveten afakik glokom mevcuttu.

Oftalmolojik açıdan özel gereksinim olması ile cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı değilken, herhangi bir göz hastalığı tanısı alması ile cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı idi (sırasıyla $p = 0,53$; $p = 0,036$). Çalışmamızda herhangi bir tanı alma oranı erkeklerde daha yüksek oranda bulunmuştur. Oftalmolojik açıdan özel gereksinimi olması veya tanı alması ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla $p = 0,527$; $p = 0,581$).

Tablo-1. Başvuran bütün hastalardaki göz hastalıkları tanı dağılımı ve oftalmolojik açıdan özel gereksinim alan hastalar arasındaki tanı dağılımı

Göz Hastalığı	Hasta sayısı (yüzde)	Özel gereksinim alan hasta sayısı (yüzde)
Refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozukluğu	174 (16,95)	11 (1,07)
Strabismus	52 (5,06)	2 (0,19)
*esotropeya	29	
*ekzotropeya	20	
*vertikal şaşılık	3	
Ambliyopi	20 (1,94)	2 (0,19)
*anizometropik	15	
*izoametropik	4	
*strabismik	1	
Nistagmus	13 (1,26)	7 (0,68)
*albinizm	1	
Optik atrofi	9 (0,87)	8 (0,77)
Kalıtımsal retina distrofisi	9 (0,87)	8 (0,77)
Prematür retinopati sekeli	9 (0,87)	3 (0,29)
Kolobom	8 (0,77)	5 (0,48)
*İris kolobomu	2	
*iris+koroid kolobomu	4	
*koroid kolobomu	1	
*koroid+optik disk kolobomu	1	
Konjenital katarakt	6 (0,58)	6 (0,58)
Gelişimsel katarakt	5 (0,48)	1 (0,09)
Ptozis	4 (0,38)	-
Mikroftalmi	4 (0,38)	4 (0,38)
Santral kaynaklı fiksasyon olmaması	4 (0,38)	4 (0,38)
Afakik glokom	3 (0,29)	3 (0,29)
Korneal nefelyon	2 (0,19)	1 (0,09)
Enükleer göz	2 (0,19)	2 (0,19)
Duane retraksiyon sendromu	2 (0,19)	-
Evisere göz	1 (0,09)	1 (0,09)
* perforan yaralanma sekeli		
Travmatik katarakt	1 (0,09)	1 (0,09)
Toplam hasta sayısı	1026	57

TARTIŞMA

Çalışmamız üçüncü basamak bir hastaneye ÇÖZGER almak amacıyla başvuran tüm hastalar arasında oftalmolojik açıdan özel gereksinimi ve tanıları detaylı inceleyen bildiğimiz ilk çalışmadır. Değerlendirilen 1026 hasta arasında oftalmolojik açıdan çeşitli düzeylerde özel gereksinim alan hasta oranı %5,5 idi. Ülkemizde çocuk hasta grubunda sağlık kurulu raporlarını oftalmolojik açıdan ayrıntılı değerlendiren sadece bir çalışma mevcuttur. Sayın ve arkadaşlarının yaptığı bu

çalışmada 3.050 ÇÖZGER başvurusu incelenmiştir (6). Fakat çalışmanın yapıldığı hastanede ÇÖZGER hekimi mevcut olduğu için bu hastalardan sadece 170'inin (%5,5) oftalmolojik muayenesi mevcuttur. Bu hastalardan da 78 tanesi (%45,8) özel gereksinim raporu almıştır. Toplam başvuran hasta içinde oftalmolojik açıdan özel gereksinim alan hasta oranı %2,5'tir (6). Baykara ve arkadaşlarının hareket ve gelişim alanını detaylı değerlendirmek için yaptıkları çalışmada 472 hastadan

%1,48'inde görme işlevi açısından özel gereksinim mevcuttur (7). Temeltürk ve arkadaşlarının Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi sağlık kuruluna ÇÖZGER için başvurup psikiyatriden özel gereksinim alan 6-18 yaş arasındaki 1246 çocuğu değerlendirdiği çalışmada görme işlevi açısından özel gereksinimi oranı %3,85 (48) olarak bulunmuştur (8). Yıldız ve arkadaşlarının Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptıkları çalışmalarında ise ÇÖZGER hekimi tarafından çocuk psikiyatristine yönlendirilen 1061 olgudan sadece %1,8'inde ek göz hastalıkları tanısı mevcuttur (9). Literatürde farklı oranlar bulunmasının sebebi hastaneler arasındaki farklı uygulamalar olabileceği gibi bölgesel farklılıklar da olabilir. ÇÖZGER sağlık kurulu verilerine ait yapılan çalışmaların hepsi tek merkezli olduğu ve farklı bölgelere hizmet vermekte olan hastanelerden olduğu için, bunun sebebinin daha iyi anlayabilmek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uygun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hekimlerin %39,7'sinin çalıştığı hastanede tanımlı bir ÇÖZGER hekiminin mevcut olduğu belirtilmiştir (10). Hastanemizde de tanımlı bir ÇÖZGER hekimi olmadığı için başvuran bütün hastalar göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edilmektedir. Akin ve arkadaşlarının eski Engelli Sağlık Kurulu Raporu (ESKR) süreci ve ÇÖZGER yönetmeliğini kıyaslamak amacıyla yaptıkları çalışmada ailelerin yaklaşık üçte biri (%35,6) ESKR'deki rapor çıkarma sürecinin uzunluğundan şikayet etmiştir (11).

Türkiye genelinde hastaneler arasında sağlık kurulu başvuru işlemleri açısından da farklılıklar mevcuttur. Uygun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %73,1'inin herhangi bir hekim tarafından ön değerlendirmeden geçmeksizin yasal vasisinin doğrudan sağlık kuruluna başvurduğu bildirilmiştir (10). Hastanemizde de bütün çocuklar doğrudan sağlık kuruluna başvurabilmektedir.

Çalışmamızda oftalmolojik açıdan özel gereksinim durumlarını araştırdığımız için eşlik eden diğer hastalıklar ve diğer branşlardan aldıkları özel gereksinim durumları değerlendirilmemiştir. Yönetmelikte ÇÖZGER'de sonuç özel gereksinim düzeyi için, tüm bölümler içinde en yüksek aldıkları özel gereksinim düzeyi geçerli olmaktadır. Yöntem olarak birebir aynı olmasa da çalışmamızda oftalmolojik açıdan özel

gereksinim alma oranı diğer çalışmalardan daha yüksek düzeyde bulunmuştur (6-9). Bu sebeple her hastanın ön değerlendirmeden geçmeksizin tanımlı tüm branş doktorları tarafından muayene edilmesinin; aileler açısından daha çok hak kazanımı sağlayıp sağlamadığını, aksine aileler açısından sağlık kurul raporu çıkarma sürecini uzatarak zorlaştırıp zorlaştırmadığını anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda oftalmolojik açıdan özel gereksinim olması ile cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı değilken, herhangi bir göz hastalığı tanısı alması ile cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı idi (sırasıyla $p=0,53$; $p=0,036$). Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) 2004 yılı verilerinde ve Türkiye İstatistik Enstitüsü (TUIK) 2010 yılı verilerinde özürülü nüfus içerisinde erkeklerin oranı kadınlardan daha yüksektir (12,13). Çocuklarda sağlık kurulu raporlarının incelendiği diğer araştırmalarda da çalışmamızda olduğu gibi başvuru oranı erkeklerde daha yüksek izlenmiştir (14,15). Çalışmamızda herhangi bir tanı alma oranı erkeklerde daha yüksek iken özel gereksinim açısından anlamlı bir fark izlenmemesinin sebebi; önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi kızların sağlık hizmetine erişim konusunda daha geri planda kalmalarından veya ihmal edilmelerinden kaynaklanıyor olabilir (15).

Çalışmamızdaki olgulardan 269'u (%26,2) herhangi bir göz hastalığı tanısı alırken en sık refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozuklukları (%16,95), strabismus (%5,06), ambliyopi (%1,94), nistagmus (%1,26) ve optik atrofi (%0,87) izlenmiştir. Oftalmolojik açıdan özel gereksinim raporu alan hastalar detaylı incelendiğinde ise en sık görülen hastalıklar; 11'inde refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozukluğu, 8'inde optik atrofi, 8'inde kalıtsal retina distrofisi, 7'sinde nistagmus ve 6'sında konjenital katarakttır. Bu grupta refraksiyon kusuru ve akomodasyon bozukluğu tanısı alan hastalardan 3'ünde ayrıca nistagmus, 2'sinde ambliyopi, 2'sinde strabismus, 2'sinde retina distrofisi ve 1'inde PR sekeli tanısı mevcuttu. Literatürde malesefki bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sayın ve arkadaşlarının çalışması ile başvuran hastaların aldıkları tanımlar açısından kıyaslandığında ambliyopi dışında sıralamanın aynı olduğu izlenmiştir (6). Ambliyopi çalışmamızda 3. sıklıkta karşılaştığımız tanı iken Sayın ve arkadaşlarının çalışmasında 7. sırada izlenmiştir (6). ÇÖZGER raporları az görme ve körlük sebepleri ile ilgili fikir verse de Dünya

Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) görme kaybı ve görme bozukluğu tanımı ile ÇÖZGER yönetmeliğindeki özel gereksinim gereklilikleri birebir aynı olmadığı için kıyaslama yapmak doğru değildir (5,16). Ambliyopi birçok göz patolojisinin sonucu olarak ortaya çıkabilen erken tedaviye başlanmadığı takdirde kalıcı görme azlığına sebep olan bir hastalıktır. En sık neden olan durumlar şaşılık ve anizotropidir (17,18). Ambliyopinin görülme sıklığı toplumlar arasında değişmekle birlikte %1 ile %3,2 arasındadır (19,20). Burian, ambliyopiyi fonksiyonel ve organik (görme kaybının geri dönme olasılığı düşük olan formu) olarak ikiye ayırır (21). Fonksiyonel ambliyopi çocuklardaki görme azlığının en sık nedenidir (20). Çalışmamız çocukluk çağında sağlık kuruluna başvuran tüm hastaların göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edildiği ve oftalmolojik tanıları açısından ayrıntılı değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda ambliyopi tanı oranı; ÇÖZGER başvurularının ön değerlendirmeden geçirilerek sadece şikayeti olanlarda göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edildiği ve tanıları açısından değerlendirildiği Sayın ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek oranda tespit edilmiştir (6). Ambliyopinin tanınması ve tedavi edilmesi ile olası kalıcı görme kayıplarının önlenmesi toplum sağlığı açısından çok önemlidir. Çalışmamızda ambliyopi oranının daha yüksek çıkması, fonksiyonel ambliyopinin sık nedenlerinden birisi olan anizotropinin, bu çocuklarda çoğunlukla

yandaş hastalıklar sebebi ile rutin göz tarama kontrollerinin ihmal edilmesinden kaynaklı aileler tarafından fark edilmemesine ve şikayet sebebi olmamasına bağlı olabilir.

SONUÇ

Her hastanın muayene edilmesinin getirdiği iş yükü artışı sağlık kurul raporu çıkarma sürecini uzatarak ailelerin bu durumdan şikayetçi olmasına sebep olabilmektedir. Fakat çalışmamızda oftalmolojik açıdan özel gereksinim oranı; literatürde kısıtlı sayıda mevcut olan önceki çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca; erken tanı ve tedavinin önemli olduğu ambliyopi de daha yüksek oranda tespit edilmiştir. İş yükü artışına sebep olsa da daha önce saptanmamış ambliyopilerin ÇÖZGER başvurusunda saptanması toplum sağlığı açısından çok önemlidir. Elde ettiğimiz veriler her ne kadar tek merkezli olsa da ÇÖZGER başvuru ve muayenelerinin iyi bir şekilde analiz edilip, toplum sağlığı açısından etkilerinin değerlendirileceği ileride yapılacak çok merkezli çalışmalar için yol gösterici olacaktır ve doğru planlama yapılmasına katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması mevcut değildir. Bu çalışma sürecinde herhangi bir finansal destek alınmamıştır, kamu, ticari veya kar amacı güdülmemiştir.


Kaynaklar

1. Powrie B, Kolehmainen N, Turpin M, Ziviani J, Copley J. The meaning of leisure for children and young people with physical disabilities: a systematic evidence synthesis. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:993-1010.
2. McPherson M, Arango P, Fox H et al. A new definition of children with special health care needs. *Pediatrics.* 1998;102:137-40.
3. Newacheck PW, Rising JP, Kim SE. Children at risk for special health care needs. *Pediatrics.* 2006;118:334-42.
4. Türkiye İstatistik Kurumu, Sağlık Araştırması (2020) <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Cocuk-2020-37228>. tablo 17. Erişim tarihi: 29.05.2022.
5. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (ÇÖZGER). Resmi Gazete Tarihi: 20.02.2019, Resmi Gazete Sayısı: 30692 mukerrer. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1>.
6. Sayın O, Ağca O, Adam M, Dirican E. Özel gereksinim raporu için başvuran çocuk hastalardaki göz bulguları. *MN Oftalmoloji.* 2021;28:6-12.
7. Aydoğan-Baykara R, Pıhtılı-Taş N, Taşçı I. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) almak üzere sağlık kuruluna başvuran hastaların ÇÖZGER yönetmeliğine göre hareket gelişim alanının incelenmesi: Kesitsel bir araştırma. *J PMR Sci.* 2022;25:189-96.


8. Temeltürk RD, Uygun SD, Canlı M ve ark. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER)'na başvuran olguların psikiyatrik tanı ve özel gereksinim düzeylerinin önceki yönetmelikteki tanı ve özür oranları ile karşılaştırılması: Retrospektif çalışma. *Acta Med Nicomedia*. 2023;6:148-56.
9. Yıldız D, Tarakçıoğlu MC. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (ÇÖZGER) almak için başvuran hastaların klinik özellikleri, eş tanılarının incelenmesi, yeni değişen ÇÖZGER yönetmeliğine göre aldıkları tanı ve özür oranlarının eski tanı ve özür oranları ile karşılaştırılması. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Med J*. 2020;12:144-50.
10. Uygun SD, Cetinkaya M, Efe A ve ark. Çocuklar için özel gereksinim değerlendirmesine ilişkin yönetmelik (ÇÖZGER) sonrası çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında uygulamada karşılaşılan zorluklar. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2021;28:191-9.
11. Akın EO, Sandıkcı-İskenderli H, Atasoy SC, Yağbasan B, Keleş C, Bingöller-Pekcici EB. Engelli Sağlık Kurulu Raporu (Eskr) olan çocukların ailelerinin Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (Çözger) sürecinde bildirdiği deneyim farklılıkları. *Ankara Eğt Arş Hast Tıp Derg*. 2022;55:156-60.
12. Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) (2004) Türkiye Özürlüler Araştırması 2002. Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara.
13. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Özürlülerin sorun ve beklentileri araştırması, 2010. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası, 2011.
14. Kayhan M, Öztürk Y. Bir üniversite hastanesine çocuklar için özel gereksinim raporuna başvuran olguların klinik ve sosyodemografik özellikleri. *Osmangazi Tıp Derg*. 2020;42:240-8.
15. Gümüş Y, Yürümez E. Assessment of the applications to Kocaeli Derince Research and Education Hospital in 2012 and 2013 to obtain disabled children's health board report. *J Exp Clin Med*. 2015;31:231-5.
16. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th Revision (ICD-10) Version for 2010.
17. Denny M, Daniel J. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. San Francisco,CA:American Academy of Ophthalmology 2003;1:9-12.
18. Ali Şefik Sanaç: Şaşılık ve Tedavisi.2.Baskı Ankara 2002 pp75-121,235- 67.
19. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Friedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS*. 2000;4:194-9.
20. Şahin T, Buyru Özkurt Y. Çocuklarda ambliyopi ve ülkemizdeki görme tarama programı. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2017;9:79-87.
21. Von Noorden GK. Amblyopia. In:Lampert R eds. Binocular vision and ocular motility (6 th ed). St Louis; CV Mosby Company; 2002:246-97.

A case of post-colonoscopy intra/extraperitoneal free air: is surgical treatment always necessary?

Kolonoskopi sonrası intra-ekstraperitoneal serbest hava olgusu: Cerrahi müdahale her zaman gerekli midir?

Halil İbrahim Taşcı 

Erdal Karagülle 

Emin Türk 

Department of General Surgery, Başkent University Medical Faculty, Konya, Türkiye

ABSTRACT

Colonoscopy-related colonic perforation may occur through pneumatic or mechanical impact, or due to various therapeutic procedures. Mucosal herniation may develop because of an increase in post-air insufflation pressure. This condition may render the mucosa air-permeable without a distinct focal perforation point.

A 63-year-old female patient, who had had surgery for malign rectal neoplasm five years ago and followed-up for radiation proctitis, presented to the emergency department three days after she had control colonoscopy with complaints of a gradually deteriorating facial and cervical swelling along with respiratory distress that developed a day after the procedure. The results of the patient's analyses revealed that she had colonoscopy-related pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, cervical and facial subcutaneous emphysema. Medical follow-up was planned for the patient since there were no signs of peritonitis in her physical examination, her overall condition was well, and because a long time had passed after the procedure. The patient was discharged after a two-day follow-up with no problems.

Colonoscopy-related intraperitoneal or extraperitoneal free air can both be seen immediately during the procedure, or it can develop a long time after the procedure as well. Unnecessary surgical procedures can be prevented through medical follow-up under close monitoring in such patients particularly if they do not have signs or symptoms of peritonitis and their overall condition is well.

Keywords: Colonoscopy, pneumomediastinum, pneumoperitoneum, subcutaneous emphysema.

ÖZ

Kolonoskopi işlemine bağlı kalın bağırsak perforasyonu pnömotik veya mekanik etkiyle ya da terapötik işlemlere bağlı gelişebilmektedir. Hava insüflasyonu sonrası basınç artışına bağlı mukozada herniasyon gelişebilir. Bu durum, mukozayı belirgin perforasyon odağı olmaksızın havaya geçirgen hale getirebilir.

Rektum malign neoplazmı için beş yıl önce ameliyat edilmiş ve radyasyon proktiti nedeni ile takipli 63 yaşında bir kadın hasta, yapılan kontrol kolonoskopi işleminden bir gün sonra başlayan, yavaş yavaş artan yüzde ve boyunda şişlik, nefes darlığı şikayetleri ile işlemden 3 gün sonra acil servise başvurdu. Yapılan tetkiklerinde kolonoskopiye bağlı pnömoperitoneum, pnömoretroperitoneum, pnömomediastinum, servikal ve fasyal subkutan amfizem saptandı. Hastanın fizik muayenesinde peritonit bulguları olmaması, genel durumunun iyi ve işlemin üzerinden uzun süre geçmiş olması üzerine medikal takibine karar verildi. Hasta iki günlük takip sonrasında sorunsuz şekilde taburcu edildi.

Corresponding author: Halil İbrahim Taşcı

Department of General Surgery, Başkent University Medical Faculty, Konya, Türkiye

E-mail: okcu6528@gmail.com

Application date: 03.05.2021

Accepted: 09.07.2021

Kolonoskopiye bağlı intaperitoneal ya da ekstraperitoneal alanda serbest hava görülmesi hemen işlem esnasında olabileceği gibi uzun süre sonra da gelişebilmektedir. Bu hastalarda özellikle peritonit bulgusu yoksa, genel durumu iyi ise yakın gözlem altında medikal takip ile gereksiz cerrahi müdahaleler nlenebilir.

Anahtar Sözcükler: *Kolonoskopi, pnmmediastinum, pnmoperitoneum, subkutan amfizem.*

INTRODUCTION

Colonoscopy is commonly used in the diagnosis and treatment of colorectal diseases. Although it is acknowledged to be a safe and routine procedure, it may rarely lead to complications like hemorrhage and perforation (1). Although intraperitoneal perforation is seen relatively more common as a complication, extraperitoneal perforation that may accompany pneumomediastinum, pneumoperitoneum and subcutaneous emphysema is quite a rare condition (2). If the extraperitoneal area is perforated, gas progresses in the retroperitoneal area and may cause pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, pneumoscrotum and subcutaneous emphysema (3).

This case report presents, along with literature review, the case of a 63-year-old female patient, who had had rectal malignancy surgery and developed adjuvant radiotherapy-related radiation proctitis, medically followed-up for pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, cervical and facial subcutaneous emphysema that occurred following diagnostic colonoscopy.

THE CASE

A 63-year-old female patient, who had had low anterior resection because of malign rectal neoplasm five years before, had also received adjuvant chemotherapy and radiotherapy. The patient had been receiving mesalazine enema treatment for the last two years until three months ago because of radiotherapy-related radiation proctitis. The patient presented with complaints of indigestion, abdominal pain and swelling, and intermittent nausea-vomiting pending for the last couple of weeks. Upon the identification of wall thickening in her rectal area as was shown by computerized abdominal tomography, colonoscopy was planned for the patient having been pre-diagnosed with anastomotic stenosis. An edematous, inflamed, hyperemic area starting from the anal canal onwards at 15 cm and lumen stenosis were observed during the colonoscopy. The procedure was stopped because of

perforation risk and no other invasive procedure was performed. The patient was discharged after no complications were observed following colonoscopy. The patient reportedly suffered from gradually deteriorating swellings that occurred about a day after the procedure on her neck, shoulder, anterior and exterior thoracic wall. The patient, who had had no other complaints other than swelling initially, presented to the emergency department three days later when she also developed respiratory distress.

The patient's physical examination revealed that her vitals were normal. There was crepitation in the swollen areas of the patient and her respiratory sounds were partially reduced. Her abdominal examination showed no signs of sensitivity, rebound sensitivity and defense except for mild distention. The results of her laboratory analyses showed that C-reactive protein and leukocyte values were within normal bounds. Oxygen saturation level in blood gas was 95%. Her erect direct abdominal radiograph showed diffuse subdiaphragmatic free air images on both sides (Figure-1a). The patient's cervical and pulmonary tomography showed images of gas starting from the paralaringeal areas moving on to the thoracic wall as well among soft tissues that were prevalent in the whole mediastinum (Figures-1b, 1c). There were no indicators of pneumothorax.

Medical follow-up was planned for the patient based on the fact that no pneumothorax was seen in her imaging and examination results, the absence of peritoneal irritation signs in spite of the fact that three days had passed after the colonoscopy procedure, and the fact that her laboratory results were within normal values. Oral feeding was stopped, while intravenous hydration, ceftriaxone and metronidazole were started. The patient was discharged without any problems following a two-day close monitoring period through physical examination and laboratory analyses in order to prevent a possible surgical acute abdominal event. The patient had no distinctive complaints at the follow-up done 15 days after the colonoscopy. Thoracoabdominal and cervical tomography of the patient showed

that the subcutaneous emphysema was altogether gone and pneumomediastinum was almost completely gone, while pneumoperitoneum and pneumoretroperitoneum diminished (Figure-1d).

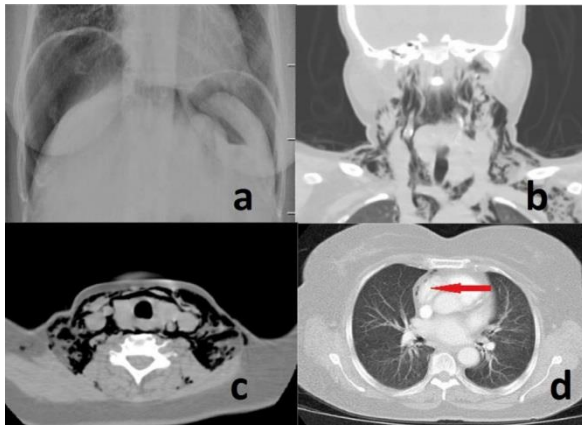


Figure-1. At the time of application: image of subdiaphragmatic free air on both sides on erect direct abdominal radiography (a), diffuse gas images originating in paralaryngeal areas proceeding on the thoracic wall among soft tissues and mediastinum on computerized tomography (b,c); after conservative treatment: minimal gas in the mediastinum (d) (red arrow: free air in the mediastinum) images on computerized tomography.

DISCUSSION

The risk of colonic perforation during diagnostic colonoscopy ranges between 0.2% and 0.4%. It was reported that such risk went up to 1% in patients receiving polypectomy while the figure went as high as 4.6% in patients receiving balloon dilatation of colonic stenosis (4). Perforation is most commonly seen in the sigmoid colon (2). Colonoscopy-related colonic perforation is explained by three different mechanisms: mechanical, pneumatic, and those related to therapeutic procedures (5). Pneumatic and mechanical perforations are frequently seen in areas where the colonic wall is weaker like anastomosis areas of patients with a history of diverticulitis, inflammatory intestinal disease, ischemic colitis or surgery (5). Mucosal herniation may as well develop due to increased intraluminal pressure because of air insufflation during the procedure resulting in pneumatic impact. This situation may render the mucosa air-permeable without a visible focal perforation point (6). Further, deep ulcerations in the colonic wall may also lead to gas leakage without a

noticeable perforation (7). Surgical anastomosis and radiation proctitis that might have set the stage for perforation were present in the case presented.

It was reported that during diagnostic and/or therapeutic colonoscopy procedures extraluminal gas brought about by the above-mentioned reasons might rarely cause pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, pneumatosis cystoides intestinalis, pneumomediastinum, pneumoscrotum, subcutaneous emphysema, pneumothorax, and pneumopericardium (3). The connection among the neck, thorax and the abdomen are maintained by subcutaneous tissues, prevertebral tissues, visceral and perivisceral areas. The visceral cavity proceeds on to the mediastinum surrounding the trachea and esophagus. Then it proceeds on to the retroperitoneal soft tissue cavity from the diaphragmatic hiatus following the esophagus (4). Air emerging in any of these areas, therefore, may pass on to other areas as well. Similarly, subcutaneous emphysema may also occur (4). In the case presented colonoscopy-related extraperitoneal free air was present in the intraperitoneal, retroperitoneal, mediastinal areas accompanied by cervical and fascial subcutaneous emphysema.

Patients' symptoms vary depending on whether the perforation is intraperitoneal or extraperitoneal. While signs and symptoms of peritonitis are frequently seen in cases with intraperitoneal perforation, patients with retroperitoneal perforation have a more silent clinical course (4). In contrast to patients with intraperitoneal perforation, patients with retroperitoneal perforation do not usually have pain. Patients with retroperitoneal perforation may contract respiratory distress due to the subcutaneous emphysema in the pneumomediastinum and the neck. Other clinical and laboratory indicators include fever and leukocytosis (8). Perforation is commonly seen in the intraperitoneal or extraperitoneal areas, yet it is rarely seen in both (5). In our case report, both areas were involved but no other signs were observed clinically other than respiratory distress due to the subcutaneous emphysema in the pneumomediastinum and the neck.

Posterior-anterior chest radiography, erect direct abdominal radiography, and computerized tomography are quite useful in the diagnosis of intraperitoneal and extraperitoneal perforations

and in the differentiation of affected areas (4). Erect direct abdominal radiography and computerized tomography were guiding in the diagnosis of our patient.

It is the patients' clinical signs that determine whether surgical intervention is called for or a conservative modality should be preferred in the treatment of such patients. Presence of subdiaphragmatic free air is not an indication for surgical intervention on its own (9). The risk of generalized peritonitis related to the colon, which remains relatively clean, is lower in colonoscopy-related perforation cases (4). The size of the perforation, elapsed time after the onset of the event, and the patient's overall condition constitute the factors that ascertain surgical or non-surgical treatment modalities (4). Yet physicians should be ready for an emergency surgical intervention in the case of a generalized peritonitis that might be seen in patients for whom a conservative treatment modality had been preferred. Our patient was discharged without any problems as she had been

diagnosed three days after the colonoscopy procedure along with the fact that she had had no distinct clinical or laboratory indicators.

Colonoscopy-related free air can be seen in both intraperitoneal and extraperitoneal areas in patients particularly with such predisposing factors as previous history of inflammatory bowel disease, surgical anastomoses, and radiation proctitis even when a partial examination was performed. It should be remembered that this condition might develop both during the procedure and a long time after the procedure. We believe that medical follow-up under close monitoring will prevent unnecessary surgical procedures specifically in patients with no signs of peritonitis and good overall condition.

Conflict of interest statement: No potential conflict of interest was reported by the authors for the drafting and publication stages of this study.

Informed Consent

Written consent was obtained from the patient that her medical data could be published.

References

1. Huh JK, No HS, Lim HH et al. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum and pneumoperitoneum after colonoscopy. *Korean J Med* 2009;77:1153-6.
2. Falidas E, Anyfantakis G, Vlachos K, Goudeli C, Stavros B, Villias C. Pneumoperitoneum, Retroperitoneum, Pneumomediastinum, and Diffuse Subcutaneous Emphysema following Diagnostic Colonoscopy. *Case Rep Surg* 2012;2012:108791.
3. Webb T. Pneumothorax and Pneumomediastinum During Colonoscopy. *Anaesth Intensive Care* 1998 Jun;26(3):302-4.
4. Fazeli MS, Keramati MR, Lebaschi AH, Bashashati M. Extensive Subcutaneous Emphysema Due to Colonic Perforation Following Colonoscopy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009 Jun;19(6):383-5.
5. Park NS, Choi JH, Lee DH et al. Pneumoretroperitoneum, Pneumomediastinum, Peumopericardium and Subcutaneous Emphysema after Colonoscopic Examination *Gut Liver* 2007 Jun;1(1):79-81.
6. Ho HC, Burchell S, Morris P, Yu M. Colon perforation, bilateral pneumothoraces, pneumopericardium, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema complicating endoscopic polypectomy: anatomic and management considerations *Am Surg* 1996 Sep;62(9):770-4.
7. Annaházi A, Polyák I, Nagy F, Wittmann T, Molnár T. "Ulcerative crepitus" - A case with subcutaneous emphysema and pneumomediastinum without colonic perforation or toxic megacolon in ulcerative colitis successfully treated conservatively. *J Crohns Colitis* 2012 Jul;6(6):717-9.
8. Mastrovich JD, Peters N, Tripathi A. Acute onset of facial swelling during colonoscopy in a 50-year-old woman. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 Mar;92(3):307-12.
9. Goerg KJ, Duber C. Retroperitoneal, mediastinal and subcutaneous emphysema with pneumothorax after colonoscopy. *Dtsch Med Wochenschr* 1996 May 24;121(21):693-6.

Dermatomiyozit ayırıcı tanısında fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi olgusu

A case of fascio-scapulo-humeral muscular dystrophy in the differential diagnosis of dermatomyositis

Duygu Kerim ^{ID}

Fatih Tastekin ^{ID}

Gonca Karabulut ^{ID}

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi yüz, skapular, üst kol, alt bacak ve kalça kuşağı kaslarını içeren, genellikle asimetric tutulumla birlikte yavaş ilerleyen kas zayıflığı ile karakterize bir genetik bozukluktur. Semptomatik olanlarda her zaman olmasa da sıklıkla en fazla 5 kata kadar kreatinin kinaz seviyesi yükselir. Elektromiyografi miyopatik özellikler gösterir. Kas biyopsisinde nonspesifik miyopatik değişiklikler izlenir. Tanıda deltoidlerin göreceli olarak korunduğu yüz, omuz kuşağı ve üst kol zayıflığı ile başvuran hastalarda şüphelenilmelidir. Genetik analiz tanıda temel yöntemdir. Özellikle tedaviye yanıtız dermatomiyozit hastalarında tanı tekrar gözden geçirilmeli, özellikle asimetric ve distal kas güçsüzlüğünün olduğu hastalarda dermatomiyozit tanısından uzaklaşılmalı, yüz ve skapular kas güçsüzlüğünün eşlik ettiği hastalarda akla Fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi gelmelidir.

Anahtar Sözcükler: Fasiyoskapulohumeral kas distrofisi, dermatomiyozit, polimiyozit.

ABSTRACT

Fascio-scapulo-humeral muscular dystrophy is a genetic disorder characterized by slowly progressive asymmetric muscle weakness involving the facial, scapular, upper arm, lower leg, and hip muscles. In symptomatic patients, creatinine kinase level is frequently, but not always, elevated up to a maximum of 5 times. Electromyography shows myopathic features. Muscle biopsy reveals nonspecific myopathic changes. It should be suspected for diagnosis in patients presenting with facial, shoulder girdle and upper arm weakness in which the deltoids are relatively spared. Genetic analysis is the basic method in diagnosis. The diagnosis should be reconsidered especially in patients with dermatomyositis unresponsive to treatment, with asymmetric and distal muscle weakness. Fascio-scapulo-humeral muscular dystrophy should be considered in patients with facial and scapular muscle weakness.

Keywords: Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy, dermatomyositis, polymyositis.

GİRİŞ

Fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi (FSHMD) yüz, skapular, omuz, bacak ve kalça kuşağı kaslarının sıklıkla asimetric etkilendiği, yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğü ile karakterize otozomal dominant kalıtmı bir genetik hastalıktır (1). Popülasyona bağlı olarak 15.000'de 1'e kadar bir yaygınlığa sahiptir (2). Semptomlar tipik olarak yaşamın ilk veya ikinci dekadında başlar ancak yaşamın daha geç döneminde de ortaya

çıkabilir. Genel olarak mortaliteyi etkilememesine rağmen, 50 yaşın üzerindeki hastalarda %20'ye varan oranlarda önemli bir sakatlığa neden olabilir (3). Dermatomiyozit (DM) karakteristik cilt döküntüsünün eşlik ettiği progresif simetric proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden idiyopatik inflamatuvar bir miyopatidir (4). Burada DM olarak yanlış teşhis edilen, klasik miyozit tedavilerine yanıtız, proksimal kas güçsüzlüğü olan genç bir kadın hastayı sunuyoruz.

Sorumlu yazar: Duygu Kerim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: duyguucar231@hotmail.com

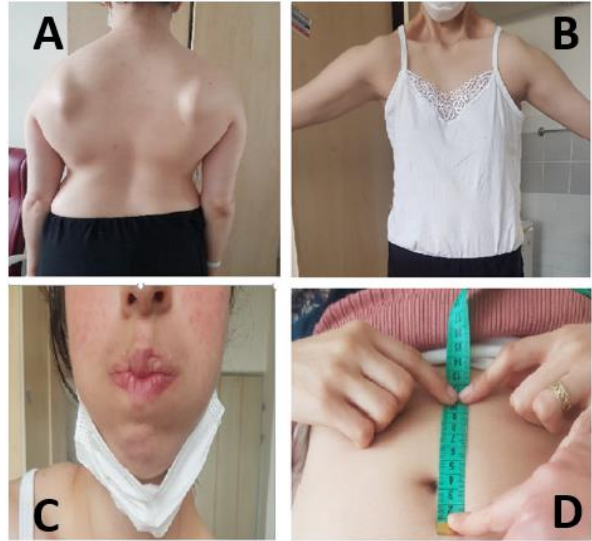
Başvuru tarihi: 06.06.2023

Kabul tarihi: 16.08.2023

Olgu sunumu

29 yaşında kadın hasta, Mart 2012 tarihinde bacaklarda güçsüzlük, yüz ve dirseklerde döküntü ile dış merkeze başvurmuş. Laboratuvar tetkiklerinde kreatinin kinaz (CK): 885 IU/L (34-145) yüksekliği; EMG'de düşük amplitüdü, polifazik motor ünite potansiyelli (MÜP) asimetrik miyopatik tutuluş lehine bulgular ve alt ekstremitelerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) miyozit şüpheli görünüm olması üzerine DM tanısı almış. Hastaya 1 mg/kg steroid ve Metotreksat (MTX) 15mg/hafta başlanmış. Tedaviden kısmi fayda gören, sonrasında takibe gitmeyen hasta Şubat 2013'de benzer şikayetlerle dış merkeze gitmiş. Kas biyopsisinde atrofik fibriller ve damar duvarında lenfositik infiltrasyon saptanmış. Bulgular miyozit ile uyumlu bulunmuş. MTX kesilerek, Azatiopürin (AZA) ve steroid başlanmış. Mayıs 2016'da saç taramada ve oturduğu yerden kalkmakta zorlanma, fotosensitivite ve yüzde eritemle gittiği başka bir dış merkezde ANA DFS-70 pozitif, Anti Jo-1 negatif, CK: 298 IU/L (34-145) yüksekliği dışında ek patoloji saptanmamış. EMG'de primer kas lifi tutuluşuna dair miyopatik bulgular izlenmiş. Ocak 2022'de değerlendirdiğimiz hastanın kas güçsüzlüğü ve kalçada mekanik karakterde ağrısı dışında baş doku sorgulamasında özellik yoktu. Soygeçmişinde abisinde skapula alata olduğu öğrenildi. Muayenesinde yüzde nasolabial sulkusu tutmayan eritem, dirsek ve diz ekstansör yüzlerde makülopapüler döküntüler mevcuttu. FABERE/FADİR ve sakroiliak eklem testleri negatifti. "Skapula alata" (Şekil-1) ve kollarda abduksiyon ile belirginleşen "Poly-hill sign" bulgusu (Şekil-1) mevcuttu. Pektoral kas zayıflığına bağlı klavikularlar horizontal görünümdeydi. Karın kası zayıflığına bağlı gövde fleksiyonu ile umbilikusun proksimale kaydığı "Beevor sign" bulgusu (Şekil-1) pozitif. Kas gücü muayenesinde orbicularis oriste sağda asimetrinin (Şekil-1) ortaya çıktığı fasiyal güçsüzlük mevcuttu. Ekstremitelerde biceps 3/5, iliopsoas ve kuadriceps 4/5 olarak saptandı. Deltoidlerin nispeten korunduğu izlendi. Laboratuvar bulgularında CK: 236 IU/L (34-145) ve ANA: 1/2560: DFS (+) dışında ek patoloji yoktu. Diğer kas enzimleri LDH: 170 U/L (135-225) ve miyogloblin: 55 µg/L (25-58) normal sınırlarda saptandı. Sakroiliak eklem MRG normaldi. EMG'de primer kas lifi tutuluşu ile uyumlu düşük

amplitüdü, polifazik MÜP'ler izlendi. Ekokardiyogram olağandı. Dermatoloji bakımında yüzde eritem demodikoz ile, eklem ekstansör yüzlerdeki döküntüler psöriazis ile uyumlu bulundu. Topikal tedavi başlandı. Aile öyküsü, yüz ve skapular kas güçsüzlüğü, patognomik Beevor sign belirtisinin pozitif olması üzerine hastada FSHMD düşünüldü. Genetik analiz istendi. AZA ve steroid kesildi. Rehabilitasyon programına alındı.



Şekil-1. Fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi fenotipi. **A)** Skapular stabilizasyondan sorumlu kasların zayıflığına bağlı ortaya çıkan bilateral skapula alata görünümü. **B)** Kollarda abduksiyon ile belirginleşen skapular elevasyona bağlı ortaya çıkan "Poly-hill sign" bulgusu. Pektoral kas zayıflığına bağlı olarak klavikularların horizontal görünümde ve biceps atrofisinin olduğu dikkati çekmektedir. **C)** Yanakları hava ile sağda şişirememe ve sağda orbicularis oris asimetrisi. **D)** Hastada karın kası zayıflığına bağlı olarak gövde fleksiyonu ile umbilikusun proksimale kaydığı "Beevor sign" bulgusu.

TARTIŞMA

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM), dermatomiyozit (DM), polimiyozit (PM) ve immün aracılı nekrotizan miyopatiyi içeren otoimmün hastalıklardır. Buna karşılık, otoimmün olmayan miyopatiler kalıtsal, metabolik, endokrin ve toksik miyopatileri içerir. Otoimmün ile otoimmün olmayan miyopatileri ayırt etmek esastır, çünkü sadece İİM'ler immünoşüpresif tedaviye yanıt verir (5).

Kalıtsal miyopatilerden özellikle musküler distrofililer olgular proksimal kas güçsüzlüğü, yüksek serum

kas enzim seviyeleri, belirgin inflamatuvar hücre koleksiyonlarını içeren kas biyopsileri ile sıklıkla otoimmün miyopati olarak yanlış teşhis alabilirler (5). Duchenne muskuler distrofi ve miyotonik distrofiden sonra en sık görülen üçüncü muskuler distrofi olan FSHMD'de genellikle asimetric tutulumla seyreden yavaş ilerleyen kas zayıflığı ile karakterize bir klinik hakimdir (1).

FSHMD'de semptomlar sıklıkla ilk olarak yüz kaslarında ve skapular bölgede fark edilir. Hasta tarafından fark edilmese bile genellikle muayenede fasiyal zayıflık mevcuttur. Omuz ve üst kol kaslarının zayıflığı karakteristiktir. Özellikle romboid kas güçsüzlüğüne bağlı olarak "skapula alata" izlenir. Deltoidler nispeten korunurken, biceps kası atrofiye olur. Bu durum "Popeye sign" olarak bilinir. Öte yandan omuz abduksiyonu ile belirginleşen skapular elevasyon "Poly-hill sign" bulgusunu ortaya çıkarır. Alt karın kaslarının zayıflığı sebebiyle, supin pozisyonda gövde fleksiyonu ile umbilikusun superiora kaydığı patognomik "Beavor sign" ortaya çıkar. Pektoral kas zayıflığına bağlı olarak klavikular yatay pozisyonda izlenir. Hastaların solunum işlevi genellikle korunur. İlerleyen dönemde ön kol fleksörleri ve ekstansörleri ve diz fleksörleri ve ekstansörleri dahil olmak üzere daha distaldeki kaslar da etkilenir (1).

Semptomatik FSHMD'lilerde her zaman olmasa da sıklıkla en fazla 5 kata kadar CK yükselir (6). EMG miyopatik özellikler gösterir. Kas biyopsisinde nonspesifik miyopatik değişiklikler izlenir. Ancak FSHMD'li hastaların üçte birinde kas biyopsisinde CD4+ ve CD8+ T-hücresi ağırlıklı inflamatuvar infiltrat gösterildiği bildirilmiştir ve diğer distrofilerin aksine FSHMD'deki inflamasyon perivasküler olma eğilimindedir (7); bu hastalara bazen yanlışlıkla polimiyozit teşhisi konur.

Tanıda deltoidlerin göreceli olarak korunduğu yüz, omuz kuşağı ve üst kol zayıflığı ile başvuran hastalarda şüphelenilmelidir. Genetik analiz tanıda temel yöntemdir. FSHMD tanısı genetik testler ile doğrulandığında elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi gerekli değildir. Ancak, standart genetik testi negatif olan ve klinik FSHMD şüphesi olan hastalar için EMG ve kas biyopsisi önerilir (8).

DM'de ise "heliotropik rash" ve "Gottron papülleri" olarak izlenen karakteristik deri döküntüsü ve proksimal simetrik kas güçsüzlüğüyle karakterize bir klinik hakimdir. Distal kas tutulumu beklenmez. Özofagus tutulumuna bağlı disfaji görülebilir. Sıklıkla interstisyel akciğer hastalığı eşlik eder. DM'de CK yüksekliği 10 kattan fazla olabilir. Miyozite özgü ve miyozit ilişkili otoantikör pozitifliği eşlik eder. EMG'de kas hasarının klasik paterni olan polifazik, kısa, küçük MÜP'lerin izlenmesi inflamatuvar miyopati tanısını destekleyebilir. Bununla birlikte, çeşitli enfeksiyöz, toksik veya metabolik miyopatilerde ortaya çıkan benzer bulgularla, bu tür değişiklikler DM veya PM için tanısız değildir. Kas biyopsisinde hem DM hem de PM'nin histolojik özellikleri arasında kas lifi nekrozu, dejenerasyon, rejenerasyon ve bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunur. Tedavide steroid, azatiopürin, metotreksat, mikofenolat mofetil, rituksimab, IVIG, siklofosamid ve kalsinörin inhibitörleri kullanılır. Hastalar mutlaka malignite açısından taranmalıdır (9, 10).

Otoimmün ile otoimmün olmayan miyopatilerin ayrımı önemlidir. Her ne kadar klinikte her iki grupta da primer kas lifi tutuluşuna dair bulgular izlense de, miyozite özgü ve miyozit ilişkili otoantikörlerin varlığı ve otoimmün miyopatilerin patofizyolojisine aracılık eden immün mekanizmalar nedeniyle immünsupresif tedaviye bu grupta alınan yanıt ayırıcı tanıda çok değerlidir.

SONUÇ

Otoimmün miyopati hastalarının çoğuna cilt, eklem veya akciğer tutulumunun olduğu multisistem bir hastalık eşlik ederken, otoimmün olmayan miyopati hastalarda bu durumun olmadığı hatırlanmalıdır. Tedaviye yanıtız DM hastalarında tanı tekrar gözden geçirilmeli, özellikle asimetric ve distal kas güçsüzlüğünün olduğu hastalarda DM tanısından uzaklaşılmalı, yüz ve skapular kas güçsüzlüğü olan hastaların eşlik eden aile öyküsü de varsa akla FSHMD gelmelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Kaynaklar

1. Wagner KR. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(6):1662-81.
2. Deenen JC, Arnts H, van der Maarel SM, et al. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology*. 2014;83(12):1056-9.
3. Wang LH, Tawil R. Facioscapulohumeral Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(7):66.
4. Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease - An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101484.
5. Mammen AL. Which nonautoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):618-22.
6. Preston MK, Tawil R, Wang LH. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *GeneReviews* [serial on the Internet]. 1993-2023. [cited 4 Aug 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/>
7. Statland JM, Shah B, Henderson D, et al. Muscle pathology grade for facioscapulohumeral muscular dystrophy biopsies. *Muscle Nerve*. 2015;52(4):521-6.
8. Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, et al. Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(5):463-70.
9. Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease - An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101484.
10. Moghadam-Kia S, Oddis CV. Current and new targets for treating myositis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;65:102257.

Aşırı aktif mesane yönetiminde sakral nöromodülasyon uygulamaları

Sacral neuromodulation in overactive bladder management

Derya Güner¹  Can Eyigör² 

¹ İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Sakral nöromodülasyon uygulamaları; aşırı aktif mesane, kronik üriner retansiyon, interstisyel sistit, fekal inkontinans ve kronik kabızlık gibi pek çok konservatif tedaviye dirençli kronik pelvik ağrı tedavisinde kullanılabilen etkin tedavi seçenekleridir. Kronik ağrıda nörostimülasyon uygulamaları giderek popüler hale gelmiştir. Aşırı aktif mesane tedavisinde sakral nöromodülasyon uygulamaları % 61 ile 90 arasında değişen oranda fayda göstermektedir. Sakral nöromodülasyon uygulaması iki aşamadan oluşur; ilk aşama deneme (trial) periyodu, ikinci aşama ise kalıcı pil yerleştirilmesidir. Gelişen teknoloji ile birlikte daha küçük boyutlu, manyetik rezonans görüntüleme uyumlu ve sarj edilebilir stimülatör seçenekleri ortaya çıkmıştır. Bu hastalar multidisipliner yaklaşımla ele alınmalı ve tedavi buna göre planlanmalıdır. Bu derlemede aşırı aktif mesane tedavi yönetiminde sakral nöromodülasyon uygulamaları literatür rehberliğinde anlatılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Aşırı aktif mesane, sakral nörostimülasyon, sakral sinir stimülasyonu, sakral nöromodülasyon.

ABSTRACT

Sacral neuromodulation is an effective treatment modality for chronic pelvic pain refractory to conventional treatments such as overactive bladder, chronic urinary retention, interstitial cystitis, fecal incontinence and chronic constipation. There is growing interest in the use of neuromodulation for chronic pain. Sacral neuromodulation has been shown to provide benefits ranging from 61% to 90% in the treatment of overactive bladder. Sacral neuromodulation is a two-step process that includes a trial period in the first step and the placement of a permanent battery in the second step. Due to the complexity of this treatment, a multidisciplinary approach is required for optimal patient management. As technology evolves, smaller, magnetic resonance imaging compatible, and rechargeable stimulator options have been developed. The treatment approach should be planned accordingly. In this review, we discuss the application of sacral neuromodulation in the management of overactive bladder with reference to the literature.

Keywords: *Overactive bladder, sacral neurostimulation, sacral nerve stimulation, sacral neuromodulation.*

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği tarafından sıkışma tarzında idrar kaçırmaya (urge inkontinans) olsun veya olmasın,

gece ve gündüz işeme sıklığı (frequency) ve nokturinin eşlik edebileceği acil işeme isteği (urge) olarak tanımlanmıştır (1).

Sorumlu yazar: Derya Güner
İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: guner.derya@yahoo.com
Başvuru tarihi: 08.08.2023 Kabul tarihi: 14.12.2023

Kadınlarda ve erkeklerde yaygın olarak görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı her iki cinsten benzerdir. AAM prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) toplumun altıda birinde, Asya'da ise toplumun beşte birinde gözlenmektedir (2, 3). Etiyolojisi net değildir, tanı diğer patolojilerin (idrar yolu enfeksiyonu, mesane çıkış tıkanıklığı ve ürolitiazis gibi) ekarte edilmesiyle konur. 2019 Amerikan Üroloji ve Ürodinami Derneği, Kadın Pelvik Tıp ve Ürogenital Rekonstrüksiyon (AUA/SUFU) kılavuzuna göre AAM tedavisi davranışsal ve farmakolojik konservatif tedaviler ile cerrahi tedaviyi içerir (4). Bununla birlikte, tüm AAM hastaları konservatif tedaviye yanıt vermez. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda AAM tanımı için tedaviye dirençli, refrakter veya etkin tedavi yanıtı olmayan AAM gibi terimler kullanılmaktadır. 2019 AUA / SUFU kılavuzlarına göre refrakter AAM, 4-8 hafta süreyle en az bir antimuskarinik ajan ile tedavi ve 8-12 hafta süreyle davranış terapisine yanıt vermeyen hasta grubu olarak tanımlanmaktadır (4). Refrakter AAM prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Refrakter AAM'de altta yatan patofizyolojiler arasında idiyopatik nörojenik mesane, tespit edilmemiş mesane çıkış obstrüksiyonu, üretral ilişkili AAM, yaşlanma süreci ve ürotelyal disfonksiyon, kronik mesane iskemisi, kronik mesane iltihabı, santral sensitizasyon ve otonomik işlev bozukluğu sayılabilir (5). Refrakter AAM farklı fenotipte alt gruplara ayrılabilir ancak her bir alt grup spesifik yeterince tedavi modalite seçeneği bulunmamaktadır. Altta yatan tedavi edilebilir etiyolojik faktörler üroloji hekimlerince detaylıca değerlendirilmelidir. Benign prostat hiperplazili (BPH) medikal tedaviye rağmen refrakter AAM gözlenen erkek hastalarda yapılan video-ürodinamik çalışmalara göre vakaların üçte ikisi benign prostat obstrüksiyonu ve mesane boyun disfonksiyonuna bağlı gözlenmektedir (6). AAM şikayeti olan kadınlarda yapılan video-ürodinamik çalışmada AAM nedenleri arasında nörojenik mesane (%11.1), stres inkontinansı ile ilişkili sebepler (%42.6), idiyopatik AAM (%50), mesane çıkış obstrüksiyonu (%6.5) saptanmıştır (7). Birden fazla komorbiditesi olan hastalarda (diabetes mellitus, hipertansiyon, ateroskleroz, nikotin kullanımı ve hiperlipidemi gibi) altta yatan hastalıkları kontrol altına almak AAM kontrolü için faydalıdır (8). Refrakter AAM'de tedavinin amacı semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini

yükseltmektir. Sakral nöromodülasyon (SNM) medikal tedaviye dirençli aşırı aktif mesane, non-obstrüktif üriner retansiyon ve interstisyel sistit tedavisinde kullanılan 3.basamak tedavi seçeneklerinden biridir. Bu yazıda refrakter AAM'de SNM tedavisinden ve güncel yaklaşımlardan bahsedilecektir. SNM etki mekanizmaları ile ilgili çok sayıda teori vardır; spinal inhibitör yolların S3 kökteki somatik afferent inputlar aracılığıyla aktivasyonu, dorsal boynuz nükleusunda kapı kontrol aktivasyonu, gama aminobütirik asit (GABA) ve adenosin gibi nörotransmitter yolların inhibisyonu bu teoriler arasında sayılabilir. Ayrıca SNM'nin posterior tibial sinir ya da pudendal sinirdeki uyarılmış potansiyellerin somatosensoryel kortikal cevaplarını arttırdığı gösterilmiştir (9).

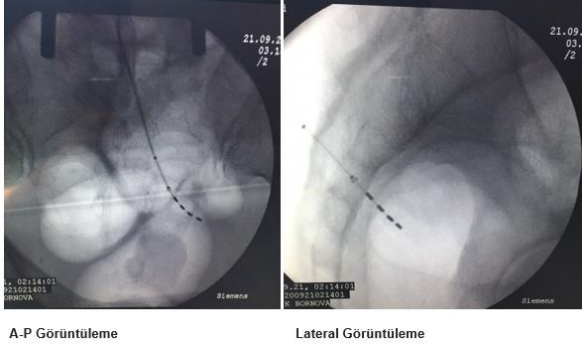
Kime? Ne zaman? Nasıl?

Aşırı aktif mesane tedavisinde ilk seçenek konservatif tedavilerdir. Konservatif tedavi seçenekleri; yaşam tarzı değişiklikleri, pelvik taban egzersizleri ve farmakolojik tedaviden oluşur. Bu tedavilere yanıt yoksa 3.basamak tedaviler arasında intravezikal onabotulinum toksin tip A (BoNTA) enjeksiyonu, posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS) veya SNM uygulamaları düşünülebilir. Bazı hastalarda bu tedavilere rağmen kalıcı AAM semptomları devam edebilir, bu gibi durumlarda invaziv cerrahi müdahaleler (augmentasyon sistoplasti, detrusor myomektomi, üriner diversiyon) düşünülebilir. Daha az invaziv ve geri dönüşümlü olan SNM uygulaması invaziv cerrahi tedavi kararı vermeden önce botulinum toksin tedavisi denenmiş ancak yanıt alınamamış aşırı aktif mesaneli hastalarda kullanılabilir ve başarı oranı yüksek bir tedavi yöntemidir. Ülkemizde sosyal güvenlik kurumu SNM tedavisini 55 yaş altında aşırı aktif mesane (antimuskarinik ve intradetrüsör botulinum toksin enjeksiyonu tedavisine cevap vermeyen ve en az 2 yıldır izlemde olan), interstisyel sistit ve non-obstrüktif üriner retansiyon tedavisi için ödeme kapsamına almaktadır. SNM uygulaması kolay ve kısadır, minimal invaziv bir girişimdir, lokal anestezi ile uygulanır, iyileşme süreci hızlıdır, güvenli ve geri dönüşümü mümkün bir tekniktir. SNM uygulaması iki aşamada gerçekleştirilir, ilki deneme (trial) aşaması ikincisi kalıcı implantasyon aşamasıdır. Bu deneme periyodu genellikle 10 -15 gün arasında değişir. Eğer deneme periyodunda hastanın belirtilen

şikayetlerinden en az birinde %50'den fazla azalma olduysa kalıcı stimülatör veya jeneratör (implante darbe jeneratörü (IPG)) konulur. Uygun hasta seçiminden sonra teknik olarak SNM iki şekilde yapılabilir. Birincisi ilk önce perkütan sinir değerlendirmesi (PNE) ile deneme aşamasını bir hafta süreyle yapmak ve ardından eğer testten başarı sağlanırsa tek aşamada hem quadripolar elektrodu hem IPG'yi ameliyathane koşullarında implante etmektir. İkinci yöntem ise quadripolar elektrodu ameliyathane şartlarında takip deneme periyodunu yapmaktır. Deneme süreci başarılı olursa hastayı tekrar ameliyathaneye alıp IPG'nin implantasyonunu yaparak işlem tamamlanır. Deneme periyodunda en iyi yanıt alınan programda stimülasyona devam edilir ve hasta takibe alınır. PNE'de geçici monopolar elektrodun %10-15 oranında migrasyon riski vardır, ağrı gibi diğer komplikasyonlar ise %2-3 oranında quadripolar elektroda göre daha az sıklıkta görülür. Quadripolar elektrotta daha uzun süre boyunca test imkanı olması ve dışlarından dolayı migrasyon riskinin daha az olması avantaj sağlar ancak özellikle zayıf hastalarda migrasyon yine de gözlenebilir (10). Geçici elektrot yerleştirilmesi için hasta prone pozisyonda operasyon masasına alınır. Geçici elektrod yerleştirme döneminde hastanın uyanık ve sorulara yanıt verebilecek biçimde olması gerekmektedir, bu nedenle aşırı sedasyon uygulanmaz. Sakrum horizontal kalacak şekilde, kalça ve dizler hafif bükülü pozisyonda kalçaya ve ayaklara yastık yerleştirilir. Steril temizlik ve örtünme sonrası gluteal pili, superior posterior iliak çıkıntı (SPİÇ) işaretlenir. Orta hatta gluteal pilinin 1,5 cm yanında geçen iki paralel çizgi üzerinde, önce SPİÇ'in 1,5 cm inferiorunda bu çizgilere denk gelen noktada S2 işaretlendikten sonra bu noktanın 1,5 cm altında diğer sakral foramenler işaretlenir. Ayrıca skopi kullanılarak bu noktanın doğruluğu AP ve lateral görüntüleme ile teyit edilir. Foramen saptandıktan sonra lokal anestezi enjeksiyonu takiben 20 G stimülasyon iğnesi ile S3 foramene doğru çizgilerin kesişim noktasının 1,5-2 cm laterali ve süperiorundan cilde 60 derecelik açı ile (sakruma yaklaşık 90 derece) ilerletilerek skopi kontrolü ile sakrum ön ucundan çıkışı izlenir. İğnenin yönünün hafif medialden laterale doğru olmasına dikkat edilmelidir. Foramene girilmediyse ve kemik teması hissediliyorsa iğne ciltten çıkarılmadan hafif geri çekilip yeniden pozisyon verilerek foramen bulunmaya çalışılmalıdır. Daha sonra

uyarı verilerek motor ve duyuşal cevap değerlendirilir. İntraoperatif motor ve duyuşal cevabın değerlendirilmesi elektrotların doğru yerde olup olmadığı konusunda bize bilgi vermektedir. S3 seviyesinden verilen uyarılarda duyuşal yanıt kadınlarda vajina ve rektumda, erkeklerde ise fallus, rektum ve skrotumda karıncalanma ve vibrasyon olarak hissedilir. Motor yanıt ise levator ani kasında refleks kontraksiyon ve ayak baş parmağında plantar fleksiyon şeklinde olmalıdır. Stimülasyon sonucu lokalizasyon kesinleşince iğnenin mandreni çıkarılarak kılavuz tel iğne içinden ilerletilir. Daha sonra floroskopide lateral pozisyondan kılavuzun ne kadar derine ilerlediğine bakılır. Kılavuz çok derine gitmemelidir sakral kemikten sonra 1-1,5 cm civarında ilerlemiş olması yeterlidir. Floroskopi ile radyopak işaretin sakrumun orta noktasında olduğu kontrol edilmelidir. Kılavuz tel üzerinden dilatör geçirilir, dilatör içinden quadripolar dişli geçici elektrod ilerletilerek aynı stimülasyon yanıtı tekrarlanır. Quadripolar elektrodun kutupları en distaldeki uyarı veren kısımdan proksimale doğru 0, 1, 2 ve 3 numara olarak adlandırılır. Floroskopik olarak elektrodun genellikle 0, 1 ve 2'nin sakrumun altında 3 numaranın ise genellikle sakrumun içinde kalması hedeflenir. Şekil-1'de S3 transforaminal uygulamada elektrodun antero-posterior (A-P) ve lateral skopi görüntüleri görülmektedir. Stimülasyon yapıldıktan sonra bağlantıların yapılması için giriş yapılan tarafa bazen de karşı tarafa iliak kanadın altında kalacak şekilde gluteal bölgeye horizontal olarak 5 cm'lik bir kesi yapılır. Bu kesi ve oluşturulan cep daha sonra IPG'nin implantasyon yeri olacaktır. Bu aşamada cilt altı tünelizasyon ile foramen iğnesinin giriş yerinden kabloya zarar vermeden girilip gluteal bölgede oluşturulan cepten çıkmak gerekmektedir. Bağlantının yapılmasından sonra uzatma kablosu da test edilir, eksternal stimülatöre bağlanmak üzere muhafaza edilir. Cilt altı ve cilt kapatılarak işleme son verilir. Eğer deneme sürecinde hastanın şikayetlerinde %50'den fazla düzelme olursa kalıcı stimülasyon uygulamasına geçilir. Bu periyot genelde monopolar elektroda 1 hafta, quadripolar elektroda 2 haftadır. Eğer birinci aşamada sadece PNE yapılmış ve cevap alınmışsa stimülasyon aşamasında quadripolar elektrod ve IPG takılır. Daha sıklıkla uygulanan yöntem olan quadripolar elektrod ile deneme periyodu başarılı tamamlanmış ise ikinci aşamada sadece IPG'nin takılması yeterlidir, yeniden elektrod takmaya gerek yoktur.

Floroskopik görüntülemeye gerek olmadan lokal anestezi ve hafif bir sedasyonla pron pozisyonda gluteal alanda oluşturulan cep tekrar açılır ve bağlantılar sökülerek direkt IPG ye bağlanır, teknik personel IPG' nin çalışıp çalışmadığını ve elektrodun ölçümlerini kontrol eder, sorun yoksa IPG' nin yazı olan kısmı üstte kalacak şekilde ciltaltı ve cilt kapatılır.



Şekil-1. Sakral Sinir Stimulatörü S3 transforaminal uygulama A-P ve Lateral skopi görüntüleri
A-P: antero-posterior

Literatür Ne Diyor?

Yapılan çalışmalarda Amerikan Üroloji Derneği rehberlerinde önerilen 3.basamak AAM tedavisinde BoNTA uygulamasının, idrar yolu enfeksiyonu ve idrar retansiyonu dahil olmak üzere daha fazla sayıda komplikasyona neden olduğu gösterilmiştir. Yine BoNTA ve PTNS tedavileri ile kıyaslandığında SNM ile üriner inkontinans epizotlarında ve işeme sıklığında daha fazla oranda düzelleme saptandığı belirtilmiştir (11). Ancak bu tedavi yöntemlerinin uzun dönem etkinliğini kıyaslayan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. AAM tedavisinde BoNTA ve SNM uygulamasının güvenlik ve maliyet karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada SNM uygulamasının çok daha maliyetli ancak yan etki görülme sıklığının daha az olduğu saptanmıştır (12). Dirençli AAM tedavisinde BonT-A ve SNM tedavilerinin maliyet-etkinlik kıyaslamasının değerlendirildiği başka bir derlemede; SNM' nin daha uzun vadede, BonT-A'nın ise 5 yıldan kısa vadede daha maliyet-etkin olduğu belirtilmektedir, ancak çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle genel bir yorum yapmak için uzun dönem takipli klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (13). Dirençli AAM tedavisinde BonT-A ve SNM uygulaması etkinlik mekanizmalarını ve tercih önceliğini değerlendiren bir derlemede ise; SNM'nin uzun vadede BoNT-A'dan daha iyi bir seçim

olabileceği; BoNT-A ve SNM'nin AAM tedavisinde ilk ve sonraki adımlar olarak tercih edilebileceği ve seçim sırasının birbirinin etkinliğini değiştirmeyeceği belirtilmiştir (14). SNM uygulaması sonrası AAM medikal tedavisine devam edilme oranına bakıldığında SNM uygulanan hastaların %80'inden fazlasının medikal tedaviye ihtiyaç duymadığı ve sadece SNM tedavisi ile devam ettiği saptanmıştır. Bu nedenle SNM dirençli AAM vakalarında medikal tedaviyi tolere edemeyen ya da ilaç yan etkisi görülen hastalar için de etkin bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Kadın hastalarda AAM' de SNM tedavisinde yaş ve komorbiditenin etkisinin değerlendirildiği retrospektif kohort bir çalışmada ileri yaşın implantasyon oranı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu ancak komorbidite varlığının herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (16). SNM döngü ayarlarının klinik etkinliğine bakıldığında; üriner inkontinans nedeniyle şarj edilemeyen SNM uygulanmış OAM tanılı kadın hastaların değerlendirildiği çok merkezli prospektif çalışmanın verilerine göre sürekli stimülasyon ile farklı döngü ayarı uygulamaları arasında günlük üriner inkontinans sıklığı ve ped değiştirme oranı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (17). Ayrıca son yıllarda SNM tedavisinin seksüel disfonksiyon üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (18, 19).

SNM tedavisi dirençli AAM, obstrüktif olmayan üriner retansiyon ve fekal inkontinans için dünya çapında 300.000'den fazla implante edilen minimal invaziv bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (20). Son zamanlarda, hem Avrupa'da hem de ABD'de şarj edilebilir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uyumlu cihazlar piyasaya sürülmüştür. Bu sistemin klinik etkinliği, mevcut şarjsız cihazıninkine benzer görünmektedir. Yeni şarj edilebilir pillerin daha küçük hacimli implante edilebilir IPG'leri mevcuttur, bu nedenle düşük vücut kitle indeksi (BMI) olan hastalar için daha fazla konfor sağlayabilir. Şu anda mevcut SNM sistemleri arasında şarjsız sistem (14 cm³ hacim) ve şarj edilebilir sistem (5.5 cm³ hacim) bulunmaktadır (21). Şarj edilebilir cihazın daha küçük boyutu bazı hastalar için önemli olsa da, hastaların büyük çoğunluğu, yaklaşık bir kalp pili boyutunda olan şarjsız sistem cihazıyla eşit derecede fayda görmektedir. Özellikle obez hastalarda yüzeysel olarak implante edilmiş IPG ile şarj cihazı arasındaki açığı ve mesafe önemli ölçüde

değişebileceğinden bu hastalarda cihazın doğru implantasyonu küçük cihazlarda zor olabilir ve sık şarj etme gerekliliğine neden olabilir. IPG'nin yağ dokusu içindeki stabilitesi tehlike yaratabilir ve hastayı Twiddler sendromuna sokabilir (22). Nörostimülatör bölgesinde oluşan ağrı daha küçük, şarj edilebilir SNM cihazları ile hastaların %2'sinden azında gözlenmiştir. IPG değişimi gereksinimine bakıldığında şarj edilebilir cihazların pil ömrü, mevcut şarjsız IPG'lerin yaklaşık 5-7 yıl olan ömrüne kıyasla 15 yıl olarak tahmin edilmektedir, bu nedenle re-operasyon gereksinimi azalmaktadır. Ancak, revizyon operasyonlarının çoğunun elektrod kırılması, migrasyonu ve etkinlik kaybı nedeniyle yapıldığı unutulmamalıdır. Doğru stimülatör seçiminde hastanın yaşam beklentisi ile haftalık veya iki haftada bir IPG'lerini yeniden şarj etmek için bilişsel yeteneklere ve el becerisine sahip olup olmadığı dikkate alınmalıdır. Modern teknolojilerle şarj etme işlemi, bir prize bağlanmadan evde rahatlıkla yapılabilir de, hastaların tedaviye uyumsuzlukları sorun oluşturabilmektedir (23). Hastayı her sistemin tüm avantaj ve dezavantajlarından haberdar ederek, hasta ve hekim arasında paylaşılan bir karar verme süreci tavsiye edilir. Bununla birlikte, geri ödeme, sosyoekonomik ve kültürel faktörler ülkeden ülkeye farklılık gösterebilir ve uygulanacak tedavi kararını etkileyebilir. Hasta ve hekim tercihlerinin de zamanla değişebileceği unutulmamalıdır. Yazarların görüşü, hastaların çoğu düzenli olarak hastalıklarını hatırlatmayan ve bakım gerektirmeyen bir sistemi tercih

edebildiğinden, şarjsız cihazların yakın gelecekte altın standart olarak kalmasının beklendiği yönündedir (20). AAM tedavisinde SNM uygulama güvenliğine bakıldığında en çok bildirilen advers olay ve cerrahi revizyon nedenleri implant bölgesinde ağrı (%3-33) ve stimülasyonda istenmeyen değişiklikler (%15-42) olarak saptanmıştır. İmplant bölgesinde enfeksiyon görülme oranı %3,4 - %6,1 arasında değişmektedir. AAM'de SNM uygulamaları % 61 ile % 90 arasında değişen fayda oranı ile oldukça etkili bir tedavi yöntemidir (24).

SONUÇ

SNM; aşırı aktif mesane, kronik üriner retansiyon, interstisyel sistit, fekal inkontinans ve kronik kabızlık gibi pek çok konservatif tedaviye dirençli kronik pelvik ağrı tedavisinde kullanılabilen etkin bir tedavi yöntemidir. Gelişen teknoloji ile birlikte kronik ağrıda nöromodülasyon uygulamaları giderek popüler hale gelmiştir. Doğru hasta endikasyonu ile kolay uygulanabilen, minimal invaziv ve etkin bir tedavi yöntemi olan SNM uygulaması bu hastalarda akla gelmeli ve üroloji, algoloji, jinekoloji, gastroenteroloji, psikiyatri, fizik tedavi ve rehabilitasyon hekimlerinden oluşan bir konsey ile multidisipliner bir yaklaşımla ele alınarak tedavi planı yapılmalıdır.

Yazarların tümü, derlemenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katkıda bulduklarını ve son halini onayladıklarını beyan etmektedir.

Çıkar çatışması: Bu makaleyle bağlantılı olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.


Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20 (6):327-36.
3. Chuang YC, Liu SP, Lee KS, et al. Prevalence of overactive bladder in China, Taiwan and South Korea: Results from a cross-sectional, population-based study. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(1):48-55.
4. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):558-563.
5. Chen LC, Kuo HC. Pathophysiology of refractory overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(4):177-81.
6. Jiang YH, Wang CC, Kuo HC. Videourodynamic findings of lower urinary tract dysfunctions in men with persistent storage lower urinary tract symptoms after medical treatment. *PLoS One.* 2018 Feb 20;13(2):e0190704. doi: 10.1371/journal.pone.0190704. PMID: 29462145; PMCID: PMC5819762..
7. Fan YH, Lin AT, Chen KK. Defining causes for overactive bladder symptoms in women. *Low Urin Tract Symptoms.* 2012;4(2):73-6.

8. Ponholzer A, Temml C, Wehrberger C, et al. The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol.* 2006;50(3):581-86.
9. Malaguti S, Spinelli M, Giardiello G, et al. Neurophysiological evidence may predict the outcome of sacral neuromodulation. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2323-26.
10. Önem K, Aşırı Aktif Mesane'de Sakral Nöromodülasyona Dair A'dan Z'ye Bilinmesi Gerekenler *Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni* 2016; 3: 84-96
11. Lo CW, Wu MY, Yang SS, et al. Comparing the Efficacy of OnabotulinumtoxinA, Sacral Neuromodulation, and Peripheral Tibial Nerve Stimulation as Third Line Treatment for the Management of Overactive Bladder Symptoms in Adults: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Toxins (Basel).* 2020 Feb 18;12(2):128.
12. Chughtai, B., Clemens, J. Q., Thomas, D. et al. Real World Performance of Sacral Neuromodulation and OnabotulinumtoxinA for Overactive Bladder: Focus on Safety and Cost. *The Journal of urology* 2020, 203(1), 179–84.
13. Tay LJ, Harry D, Malde S, et al. Cost Effectiveness of Sacral Neuromodulation and OnabotulinumtoxinA in Managing Refractory Idiopathic Overactive Bladder. *Urology.* 2021 Mar;149:1-10. doi: 10.1016/j.urology.2020.11.018. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227305.
14. Zhang Y, Ji F, Liu E, et al. Mechanism and Priority of Botulinum Neurotoxin A versus Sacral Neuromodulation for Refractory Overactive Bladder: A Review. *Urol Int.* 2021;105(11-12):929-934. doi: 10.1159/000515991. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34130295.
15. Amin K, Moskowitz D, Kobashi KC, et al. Do Patients Discontinue Overactive Bladder Medications after Sacral Neuromodulation? *J Urol.* 2019 May;201(5):973-78.
16. High RA, Winkelman W, Panza J, et al. Sacral neuromodulation for overactive bladder in women: do age and comorbidities make a difference? *Int Urogynecol J.* 2021 Jan;32(1):149-157. doi: 10.1007/s00192-020-04392-4. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32588075.
17. Siegel S, Kreder K, Takacs E, et al. Prospective randomized feasibility study assessing the effect of cyclic sacral neuromodulation on urinary urge incontinence in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018;24(4):267–71.
18. de Oliveira PS, Reis JP, de Oliveira TR, et al. The Impact of Sacral Neuromodulation on Sexual Dysfunction. *Curr Urol.* 2019 Jul;12(4):188-94.
19. Khunda A, McCormick C, Ballard P. Sacral neuromodulation and sexual function: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Int Urogynecol J.* 2019 Mar;30(3):339-52.
20. De Wachter S, Knowles CH, Elterman DS, et al. New Technologies and Applications in Sacral Neuromodulation: An Update. *Adv Ther.* 2020 Feb;37(2):637-43.
21. Cohn JA, Kowalik CG, Kaufman MR, et al. Evaluation of the axonics modulation technologies sacral neuromodulation system for the treatment of urinary and fecal dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2017;14(1):3–14.
22. Jabri A, Laiq Z, Nabeel Y. Twiddler's syndrome: an unusual cause of repeated shocks by implantable cardioverter-defibrillator in an asymptomatic patient. *Heart Views.* 2019;20(3):118–21.
23. Jin J, Sklar GE, Min Sen OhV, et al. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269–86.
24. Tutolo M, Ammirati E, Van der Aa F. What Is New in Neuromodulation for Overactive Bladder? *Eur Urol Focus.* 2018 Jan;4(1):49-53.

Yüzyıllık cumhuriyetimizde tıp eğitiminin yolculuğu

The journey of medical education in our century-old republic

Hatice Şahin 

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

ÖZ

Türkiye Cumhuriyeti'nin ilan edildiği 29 Ekim 1923 yılından bu yana yüz yıl geçti. Ne mutlu bizlere ki, Atatürk gibi ileri görüşlü bir lidere sahibiz. Cumhuriyetin kazanımları olarak adlandırılan devrimler içinde yükseköğretim ve tıp eğitimi alanında yapılan çalışmalar da yer almaktadır. Atatürk tarafından kültür / üniversite reformu olarak başlatılan çalışmalarda yüz yıllık sürede yaşanan olumlu-olumsuz değişimler bu yazıda özetlenecektir. Yazının amacı okuyucularımızı ülkemizin yükseköğretim-tıp eğitimi tarihi konusunda bir yolculuğa çıkarmak ve tıp eğitimi ile ilgilenen tüm tarafların gelecekte yapacakları çalışmalara ışık tutmaktır. Cumhuriyetimizin yaşında olan modern tıp eğitimimizin dünya çapında değerli hekimler yetiştirmesi ülkemizi muasır medeniyetler seviyesine çıkarmada anahtar özelliğindedir. Daha nice yüz yıllara dileği ile iyi okumalar.

Anahtar Sözcükler: Cumhuriyet, Atatürk, tıp eğitimi, yükseköğretim, yüzüncü yıl.

ABSTRACT

The Republic of Türkiye, which was declared on October 29, 1923, is one hundred years old. We are happy to have a visionary leader like Atatürk. Studies carried out in the field of higher education and medical education are also among the revolutions called achievements of our Republic. In this article, the positive and negative changes experienced over a hundred years in the studies initiated by Atatürk as a cultural / university reform will be summarized. The aim of the article is to take our readers on a journey about the history of higher education and medical education in our country and to shed light on the future studies of all parties interested in medical education.

Through our modern medical education, which is the same age as our Republic, valuable physicians will be trained worldwide, and our country will rise to the level of contemporary civilizations.

Wishing you many more centuries of happy reading.

Keywords: Republic, Ataturk, medical education, higher education, centenary.

GİRİŞ

Bu yıl Türkiye Cumhuriyetinin yüz yaşında oldu. Cumhuriyetin ilanı ile sağlam temellere sahip alanlardan biri de tıp eğitimi olmuştur. Bu yazıda yüzyıllık sürede ülkemizde tıp eğitimi alanında yaşanan değişimler ve gelişmeler hakkında bilgi aktarılacaktır.

Modern tıp eğitimimizin bir asırlık zaman dilimini anlatmak ve anlamak için çerçevesinin çizilmesine ihtiyaç vardır. Eğer bu çerçeveyi tıp eğitiminin bir yolculuğu ve bu yolculukta şahit olduklarımızı aktarma şeklinde algılasak,

yolculuğa hazırlanma, yolculuğun sonunda değişimlerin olması ve yeni kazanımların olacağını göz önüne almak gereklidir.

Yüzyıllık yolculuk içinde tıp eğitimini ele alan resmi kaynaklar, kitaplar, yayınlar, anılar ve sinema filmlerinin ortak özelliğinin; hekim kimdir?, nasıl hekim olunur?, tıp eğitiminde değişimler nasıl olmuş?, ilk tıp fakültesi ne zaman açılmış? gibi bazı soruların sorulması ve yanıt verilmesi olduğu görülecektir (1,2,3,4)

Sorumlu yazar: Hatice Şahin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-posta: hatice.sahin@ege.edu.tr
Başvuru tarihi: 05.02.2024 Kabul tarihi: 25.02.2024

Cumhuriyetimizle yaşıt tıp eğitiminin son yüz yılını anlayabilmek için ülkenin nüfus yapısındaki, öncelikli sağlık sorunlarındaki, sağlık hizmet örgütlenmesi ve insan gücü planlamadaki, eğitim ve sağlık politikalarındaki değişimin de dikkate alınması gereklidir.

Yüzyılın başında ülkemizdeki durum

1900'lü yılların başında ülkemizin durumu değerlendirildiğinde; savaşlardan yorgun (Balkan, I. Dünya ve Kurtuluş savaşları), üretken nüfusunu kaybetmiş (13.6 milyon), kadın ve çocuk ölümlüklerinin yoğun (bebek ölümü % 60), enfeksiyon hastalıkları yaygın (trahom, sıtma, frengi, tifüs, verem), nüfusun % 80'i kırsalda yaşamakta, sağlık hizmet sunumunun (koruyucu-tedavi edici) ve yeterli hekim - sağlık çalışanının olmadığı, elektriğin bile yalnızca İstanbul ve İzmir'in bazı semtlerinde olduğu görülmektedir (5,6,7). Bu koşullardaki bir ülkenin kalkınması ve muasır medeniyetler seviyesine ulaşması ancak Mustafa Kemal Atatürk gibi ileri görüşlü ve akıllı bir lider sayesinde olacaktır.

Mustafa Kemal Atatürk'ün 1919 yılında kurtuluş mücadelesini başlatacağı Samsun'a doğru yola çıktığı Bandırma Vapurunda yanında üç (Dr. İbrahim Tali Öngören, Dr. Refik Saydam, Dr. Behçet Adil Feyzioğlu) hekimin bulunması, hekimlerin kurtuluş mücadelesinde aktif rol aldıklarının göstergesidir (Şekil-1) (8). Sonraki yıllarda gerek kongrelerde delege, ilk mecliste mebus, gerekse bakan olarak görev alan hekimlerin olması Tıbbiyelinin her daim Atatürk'ün yanında olduğunu kanıtıdır.



Şekil-1. Bandırma Vapuru

(https://tr.wikipedia.org/wiki/Band%C4%B1rma_Vapuru)

Kurtuluş mücadelesinin başında 23 Nisan 1920 tarihinde Türkiye Büyük Millet Meclisinin açılması ile ülkenin sağlık durumu dikkate alınmış ve Umur-ı Sıhhiye ve Muavenet-i İctimaiye Vekaleti (3 numaralı Kanun; 2 Mayıs 1920) kurulmuştur

(Şekil-2). Ülkenin sağlık koşullarının iyileştirilmesi çalışmaları böylece cumhuriyetin ilanından önce başlamıştır. İlk Sağlık Bakanı Dr. Adnan Adıvar'dır (Şekil-3). Sağlık Bakanlığı'nın ile faaliyetleri sağlık personeli ve hekimlere yönelik personel envanterinin çıkarılması, merkez ve taşra sağlık kurumlarının oluşturulması, savaş sırasında göçmen sorunları, öksüz çocukların korunması ve savaş yaralarının tedavisi ile ilgilenmek olmuştur.



Şekil-2. TBMM'nin açılışı

(<https://www.aa.com.tr/tr/turkiye/19-mayis-1919dan-tbmmnin-acilisina/1459496>)



Şekil-3. Dr. Adnan Adıvar

(<https://www.biyografiya.com/biyografi/5844>)

Cumhuriyetin ilanından önce tıp eğitiminde durum değerlendirildiğinde; ülkemizde ilk tıp eğitimi 1827'de Tıphane-i Amire ve Cerrahane-i Mamure kurulması ile başlamıştır. Bunu 1839'da Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane ve 1909'da Darülfünun Tıp Fakültesinde verilen eğitimler izlemiştir (Şekil-4). Tıp eğitiminin içeriğini askeri tıp (yaralanma ve cerrahi) oluşturmakta, usta çırak teması ile öğrenme gerçekleştirilmekte ve öğrenme kaynakları da ağırlıklı olarak Fransızcadır. Mezunların istihdamı savaş gerisinde sağlanmakta ve ülkede yangın bir sağlık hizmet ağının olmadığı görülmektedir.



Şekil-4. Darülfünun Tıp Fakültesi

(<https://www.fikriyat.com/galeri/tarih/bir-egitim-yuvasinin-tarihi-darulfunun>)

1900'lü yılların başında dünyadaki tıp eğitimine bakıldığında; Abraham Flexner'in hazırladığı rapor ile tıp eğitiminde değişimler olmuş, Amerikan Tıp Birliğinin kurulmuş, Alman ekolü ile Avrupa üniversiteleri kurulmuş, hekimliğin toplumsal sorumluluğu adına eğitime odaklanılmış ve sertifikalandırılması ve denetimi başlamıştır.

Cumhuriyetin ilanı ve Tıp Eğitimi

Cumhuriyetimizin 29 Ekim 1923 ilan edilmesi ile başta sağlık ve eğitim olmak üzere pek çok gelişme yaşanmıştır (Şekil- 5). Özellikle Cumhuriyetin ilk on yılındaki çalışmalar günümüze kadar uzanan kazanımların oluşmasını sağlamıştır. Onuncu yıl marşında karşılığını bulan bu gelişmelerin tıp eğitimini ilgilendiren başlıkları şu şekilde özetlenebilir.



Şekil-5. Cumhuriyetin ilanı

(<https://www.aa.com.tr/tr/turkiye/cumhuriyetin-ilani-ve-aturkun-cumhurbaskani-unvaniyla-ilk-konusmasi-aa-arsivi-ve-tbmm-kayitlarinda/2021933>)

Cumhuriyet dönemi ilk Sağlık Bakanı Dr. Refik Saydam'dır (Şekil-6). Yurtdışındaki gözlemleri ve deneyimleri ile oluşturduğu sağlık politikası ile ülkenin en ücra köşesine kadar hizmet

götürülmesini hedeflemiştir (2,6,9). Ancak yeterli hekimin ve sağlık çalışanının olmaması nedeniyle o dönemde tıp eğitimi veren Darülfünun kontenjanlarının artırılmasını istemiş ve Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ile Hıfzıssıhha Okulunu açmıştır (Şekil-7). Tıp okuyacak öğrencilerin barınması için ücretsiz Talebe Yurtları açmıştır. Sağlık hizmetinde koruyucu hekimliğe önem vermiş, özellikle sıtma, verem, frengi ve trahom gibi yaygın enfeksiyon hastalıkları ile mücadele için dikey sağlık örgütlenmeleri (sıtma savaş, verem savaş gibi) kurmuştur. Tedavi edici hekimliğin yerel yönetimlerin sorumluluğunda olduğunu belirtmiş ve bu amaçla ülkemizde örnek olması adına Numune hastanelerinin açılmasını sağlamıştır.



Şekil-6. Dr. Refik Saydam

(https://tr.wikipedia.org/wiki/Refik_Saydam)



Şekil-7. Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

(<https://www.goethe.de/ins/tr/ank/prj/urs/geb/ges/hyg/trindex.htm>)

1924 Anayasasına göre sağlık hizmet sunumu devletin asli görevidir (10). Refik Saydam dönemi olarak da adlandırılan bu süreçte günümüzde de geçerli olan 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun (1928), 1262 sayılı Tıbbi Müstahzarlar Kanunu (1928) ve 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu (1930) ile

sağlık hizmeti güçlendirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca sağlık memuru ve ebe okulları açılmış, aşı üretimi ve kampanyaları başlatılmış, ilk nüfus sayımı (1928) yapılarak ülkenin sağlık envanteri çıkarılmıştır (11). Tıp eğitiminin içeriği disipline dayalı hastane tabanlı öğrenme ile sağlık envanterine göre öncelikli sağlık sorunları (kadın ve çocuk sağlığı ile enfeksiyon hastalıkları ile mücadele) odaklı oluşturulmuş, öğrenme hastane tabanlı ve usta çırak teması ile olmuş, eğitimin dili Fransızca ve Osmanlıca karışık olmuş ve mezunların çalışabilmesi için hükümet tabiplikleri kurulmuş, mecburi hizmet yükümlülüğü getirilmiştir.

Üniversite Reformu ve Tıp Eğitimi

Cumhuriyetin ilanını takip eden ilk beş yılda Darülfünun maddi ve idari yönden özerkliğini de kullanarak istenen nitelik ve nicelikte mezun verememiştir (1). Buna dikkati çeken uyarılar ile kuruma bir yıllık toparlanma süresi tanınmıştır. 1932 yılına gelindiğinde Darülfünunda bir değişikliğin olmadığı görülmüş ve 16 Ocak 1932'de İsviçreli Eğitimci Albert Malche ülkeye davet edilmiş ve yükseköğretime dair bir rapor hazırlaması istenmiştir (1). Dört buçuk aylık bir çalışma sonrasında yayınlanan ve Malche Raporu (29 Mayıs 1932) olarak isimlendirilen metinde özetle yükseköğretime dair şu bilgilere yer verilmiştir (1).

- Türkçe bilimsel yayınlar yeterli değildir,
- Müderrislere ve muallimlere ödenen ücretler azdır. Bu nedenle onlar yan görevler almaya yönelmekte, bu da öğretimin düzeyini düşürmektedir.
- Dersler eskimiş kuramsal yöntemlerle verilmektedir.
- Bu bilgiler pratiğe dönüştürülmemekte, uygulama yapılmamaktadır.
- Öğretim kadrosunun yabancı dil bilgileri yetersizdir. Bu ortamda geleceğin öğretim üyelerine yetiştirmeye olanak yoktur.
- Kurumun özerkliği ve öğretim üyelerinin atanmalarında izlenen yöntemler dezavantaj içermektedir.

Atatürk Malche Raporu dikkatlice okumuş ve şu değerlendirmeyi yapmıştır. "Okuduğumuz rapor bir bakıma güya Türkiye'de bir âli tahsil müessesesi (yükseköğretim kurumu) kurmak için nasihatleri ihtiva ediyor; hâlbuki hakikatte bütün Türkiye' de bir kültür programının ne olmasına, nasıl olmasına işarettir. O halde bizim için

İstanbul Darülfünunu'nu ne yapalım diye bir mesele mevcut değildir. Bizim için, bütün Türkiye'de nasıl bir kültür planı yapalım, mesele budur. İşte biz, yalnız ve ancak biz, mudil (karmaşık) bir mesele karşısındayız ve onu behemehâl halletmek mecburiyetindeyiz. Bu mesele vazih surette hallolunmadıkça İstanbul Darülfünunu'nun ıslahından bahsetmek ayıptır, abestir, bîmanadır (manasızdır)" Bu değerlendirme ile Üniversite veya Kültür Reformu'na ilişkin çalışmalar başlatılmıştır (1).

Modern Tıp Eğitimi

31.05.1933 tarihli ve 2252 sayılı İstanbul Darülfünununun İlgasına ve Maarif Vekaletince Yeni Bir Üniversite Kurulmasına Dair Kanun ile Darülfünun bir günde kaldırılarak yerine İstanbul Üniversitesi kurulmuştur. 29 Mayıs 1934 tarihinde, 2467 sayılı İstanbul Üniversitesinin Muvazene-i Umumiyyeye Alınmasına Dair Kanun kabul edilerek 1 Haziran 1934'te yürürlüğe girmiş, bu kanunla İstanbul Üniversitesi, Üniversiteyi oluşturan Fakülteler ve bunlara bağlı okullar bütçeye dahil edilmiş ve 2252 sayılı Kanun kaldırılmıştır. İstanbul Üniversite'nde ilk etapta tıp, hukuk, edebiyat ve fen fakülteleri kurulmuştur (1,12,13). Adolf Hitler'in iktidara gelmesi ile ülkeden kovulan Yahudi bilim adamlarının ülkemize davet edilmesi ve yapılan anlaşmalar ile İstanbul Üniversitesi'nde göreve başlamaları yükseköğretimde Alman ekolünün yerleşmesine neden olmuştur (1,2,13,14). Eğitim Alman ekolüne uygun olarak büyük amfilerde yürütülmüş, Alman öğretim üyeleri kendilerine eşlik eden tercümanlar vasıtası ile derslerini Türkçe anlatmış ve ilk bir yıl içinde Türkçe ders kitabı ve yayınlar yazmışlardır (13). Alman öğretim üyelerinin dışında Darülfünunda görev alan bazı eğitimciler ve yurt dışına eğitime gönderilen kişiler de İstanbul Üniversitesinde eğitici olarak görev almışlardır.

Ülkemizde çocuk sağlığı ve hastalıkları alanının kurucusu olarak adlandırılan Prof. Dr. Albert Eckstein (Şekil-8), Atatürk'ün de isteği ile Türkiye'de Çocukların Durumu raporunu hazırlamıştır (15,16). Tıp eğitimi içinde ülkede o zamanlar öncelikli olan sağlık sorunlarının ele alındığı ve kanıta-veriye dayalı bir eğitim içeriği oluşturulduğu görülmektedir. Prof. Dr. Albert Eckstein sonraki yıllarda Ankara Üniversitesi'nin kurulmasında da emeği olan öğretim üyelerinden biridir. Tıp eğitimi açısından önemli olan diğer bir faaliyet de bilginin üretilmesi ve yaygınlaştırılması faaliyetidir. 1938 yılında ilk Türk Pediatri Kongresinin düzenlenmesi buna örnektir.



Şekil-8. Dr. Albert Eckstein

(https://tr.wikipedia.org/wiki/Albert_Eckstein)

Üniversite Reformu ile birlikte tıp eğitiminde yaşanan değişimler şöyle özetlenebilir; modern anlamda tıp eğitimi uygulanmaya başlandı ve tıp fakültelerinin kurulmasına neden oldu. Eğitimde veriye dayalı bir içerik oluşturuldu, sağlıklı bir toplum yaratmak eğitimin hedefi olarak belirlendi, Türkçe eğitim ile öğrenmenin etkinliği artırıldı, kız öğrenciler tıp fakültelerine kabul edildi, kongreler ve tıp dergileri ile güncel bilgiler sunuldu, Alman hocaların kaynak kitap üretimi ile öğrenme kaynakları zenginleşti ve yurt dışına gönderilen hekimler oldu ve dünya çapında ün kazandılar.

Çok Partili Döneme Geçiş ve Tıp Eğitimi

10 Kasım 1938 yılında Atatürk'ün vefatı ile birlikte üniversite reformu kapsamında başlatılan çalışmalarda aksamalar olmuştur. Alman bilim adamları ile yapılan anlaşmalar ve yükümlülükleri yeterince takip edilememiş, öğretim üyeleri arasındaki çatışmalar ve II. Dünya Savaşı'nın sona ermesiyle birlikte Almanya'ya dönmüşler, tıp eğitimi ve sağlık hizmetinin verileceği hastanelerin yapımı aksamış ve İsmet İnönü'nün Cumhurbaşkanı olması ile farklı bir dönem başlamıştır.

Cumhuriyetin ilanı ile başlayan kalkınma hedeflerini gerçekleştirme ve tüm dünyayı etkileyen savaş ülkemizde de sıkı ekonomik tedbirlerin alınmasına neden olmuştur. İkinci Dünya Savaşı'nın sona ermesi ile Amerika Birleşik Devletleri tarafından Avrupa'yı kalkındırma amacıyla Marshal Planı ortaya konmuştur (17,18). İsmet İnönü de bu plandan yararlanmak istemiştir. Marshal Planından yararlanmada demokratikleşme ve çok partili döneme geçilmesi koşulu ile ülkemizde 1944 yılında ikinci bir partinin kurulması ve 1946 seçimleri ile de çok partili döneme geçiş yaşanmıştır. 1946 seçimlerinde iktidara gelen Adnan Menderes ve ekibi Marshal planı gereği ülkemize gelen yardımı tarımsal alanda kalkınmada kullanmış ve ülke tarihinden benzersiz bir refahın yaşanmasına neden

olmuştur. Bu dönemde Sağlık Bakanı olan Dr. Behçet Uz (Şekil-9) ile sağlık hizmet sunumu ve tıp eğitimi için de yeni bir dönem başlamıştır (6,19,20). Nüfus hareketliliği yaşanmış ve kente göçler başlamıştır. Hekim sayısındaki artış yeterli görülmemiş ve sağlık hizmetinin sunum politikası değiştirilmiştir. Ülkemizde ilk kez uzmanlık eğitimi Behçet Uz döneminde başlamıştır. Hekimlerin istihdamında hükümet tabiplikleri yerine sağlık merkezi yapısı getirilmiş, köy ebesi, köy sağlık memuru uygulaması başlatılmıştır. Tedavi edici sağlık hizmeti yerel yönetimlerden alınmış ve devletin asli görevlerinden biri olarak kabul edilmiş, devlet hastaneleri ismi ile yeni sağlık kuruluşları açılmaya başlanmıştır. Salgın hastalıkların önceki yıllardaki çabalar ile kontrol altına alınması ile birlikte dikey örgütlenmelerin bir kısmı kapatılmıştır. Yeni üniversiteler ve tıp fakülteleri kurulmuş, Alman bilim adamları sayesinde yetişen ve yurt dışında eğitim alan öğretim üyeleri tıp eğitimi içinde yer almıştır. 1946 yılında 4936 sayılı Üniversiteler Kanunu kabul edilmiş ve yükseköğretim alanını ele alan bir mevzuat yaşama geçirilmiştir (21,22). Bu kanun ile Eğitim Bakanlığına yükseköğretim alanında geniş yetki verilmiş ve üniversitelere özerklik olarak adlandırılan üniversite yönetiminde kurulların etkili olduğu bir dönem başlamıştır. 1952 yılında Türk Tabipleri Birliği'nin kurulması tıp eğitiminin kurumsallaşması ve hekimlerin örgütlenmesi bakımından önemli bir adımdır. Bu dönemde ilk kez 10 yıllık sağlık planı yapılmış ve planlı dönem başlamıştır. Yine tedavi ve ilaç temini amacıyla Sağlık ve Sosyal Hizmetler Kurumu bu dönemde kurulmuştur. Ülkemiz yedi bölgeye ayrılmış ve her bölgede tıp fakültelerinin kurulması hedeflenmiştir. Tıp fakültelerinde içerik olarak ülkenin öncelikli sorunları yer almış, eğitim hastane tabanlı ve usta çırak usulü kullanılarak verilmiştir. Marshal planının diğer bir yansıması da eğitim ekolüne olmuş, özellikle Orta Doğu Teknik Üniversitesinin kurulması ve eğitime başlaması ile yükseköğretimde Amerikan ekolünün uygulandığı bir dönem başlamıştır.



Şekil-9. Dr. Behçet Uz

(https://tr.wikipedia.org/wiki/Beh%C3%A7et_Uz)

İhtilaller ve Tıp Eğitimi

1950 seçimlerinde yine iktidara gelen Adnan Menderes hükümetinin kontrol ve baskı odaklı yönetim anlayışı başta tıp fakültesi öğretim üyeleri olmak üzere öğretim üyeleri ve üniversiteler içinde huzursuzluğa neden olmuştur. Takip eden zamanda 1960 ihtilali olmuş ve sonrasında öğretim üyelerinin desteği ile oluşturulan 1961 Anayasası ülke tarihimizde yükseköğretim adına en özgürlükçü dönemi başlatmıştır. Tüm darbe dönemlerinde olduğu gibi 1960 ihtilali de 147'likler denen bir grup öğretim üyesinin üniversiteden dönüşü olmaksızın uzaklaştırılmasına neden olmuştur (23). Tıp eğitimi adına ciddi bir eğitici kaybının yaşandığı bu dönemde Sağlık Bakanlığı'nda Müsteşar olan Dr. Nusret Fişek'in (Şekil-10) emekleri ile 224 sayılı Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkında Kanun çıkarılmıştır. Bu kanun ile ülkemizde entegre, kapsayıcı bir sağlık hizmetinin sunulması hedeflenmiştir. Bu hizmet sunumu için yetiştirilecek öğrencilerin eğitimlerinin de kırsal hekimlik stajı ile desteklenmesi planlanmış ve uygulanmıştır (6). Yine bu dönemde sağlık hizmetleri Beş Yıllık Kalkınma Planlarında yer almıştır.



Şekil-10. Dr. Nusret Fişek

(<https://www.istabip.org.tr/412-prof-dr-nusret-fiekin-yaam-oeykuesue-.html>)

Nusret Fişek Dönemi olarak adlandırılan bu dönemde tıp eğitimi; Eğitim araştırma bölgelerinin tesisi ile tolum içinde verilmeye başlanmış, yeni tıp fakülteleri açılmış, eğitimin içeriği ülkenin öncelikli sağlık sorunları olmuştur. Sağlık ocakları ve sağlık evleri açılmıştır. Sağlık ekibi kavramının ilk kez dile getirildiği bir dönemdir. Eğiticilerin tam gün esasına göre çalışması benimsenmiştir. Yine bu dönemde 1973 yılında 4936 sayılı kanun kaldırılmış ve 1750 sayılı Üniversiteler Kanunu ile ülkemizdeki yükseköğretim yeni bir mevzuatla

yönetilir hale gelmiştir (24). Ancak bu kanunun bazı maddeleri 1975 yılında iptal edilmiştir.

1980 ihtilali ile ülkemizde yeni bir dönem başlamış ve bu dönemin yükseköğretime, dolayısı ile tıp eğitimine etkileri ortaya çıkmıştır. İhtilal sonrası dönemde tam gün yasası yürürlükten kaldırılmış, devlet sağlık hizmet sunumundan çekilmiş, sağlık sigortası olmayanlar için yeşil kart uygulaması başlatılmış, liberal politikaların etkisi ile tıp fakültesi sayılarında artış yaşanmış, sağlık hizmet sunumunda özelleştirme politikaları uygulanmaya başlamış ve sağlık reformları kavramı hayatımıza girmiştir. Sağlık Bakanları (23 yılda 19 bakan) ve politikaları sıklıkla değişmiştir. Yükseköğretimde yeni bir düzenlemenin gerekli olduğunu savunanlar, eski sisteme ilişkin şu sorunları öne çıkarmışlardır (22):

- Seçime dayanan yönetim özerkliğinin istenildiği gibi işlememiştir,
- Taşra üniversitelerine öğretim üyesi bulunamamaktadır,
- Genel düzenleme ve eşgüdüm eksikliği vardır,
- Eğitim, araştırma ve yayınlarda etkin ve nesnel bir denetim söz konusu değildir.

Bu gerekçelere dayanarak 6 Kasım 1981 tarihli 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu ile Yükseköğretim Kurulu (YÖK) kurulmuş ve ülkemizde halen geçerli olan yükseköğretim mevzuatı işler hale gelmiştir (25).

1982 Anayasası'nda "Devlet, herkesin hayatını, beden ve ruh sağlığı içinde sürdürmesini sağlamak; insan ve madde gücünde tasarruf ve verimi artırarak, işbirliğini gerçekleştirmek amacıyla sağlık kuruluşlarını tek elden planlayıp hizmet vermesini düzenler. Devlet, bu görevini kamu ve özel kesimlerdeki sağlık ve sosyal kurumlarından yararlanarak, onları denetleyerek yerine getirir. Sağlık hizmetlerinin yaygın bir şekilde yerine getirilmesi için kanunla genel sağlık sigortası kurulabilir" denmektedir (26). Böylece devlet sağlık hizmeti sunumundan elini çekmekte, hizmetleri özelleştirmekte ve verilen hizmeti denetler duruma gelmektedir. Anayasadaki bu vurgu ile değişen sağlık hizmet sunumu hizmet içinde yer alacak hekimlerin eğitimine de yansıtacaktır.

Milenyum ve Tıp Eğitimi

1980 ihtilali ile öncesinde olduğu gibi "1402'lik hocalar" olarak adlandırılan öğretim üyeleri üniversitelerden uzaklaştırılmış ve tıbbiye yine

ciddi bir eğitici kaybına uğramıştır (27). 1980-2000 yılları arasında ülkemizde dünyadaki gelişmelere paralel olarak değişimlerin yaşandığı görülmektedir. Bunlar kısaca özetlenecek olursa;

- Dünyadaki değişimlerle paralel müfredat ve sınav sistemlerini değiştirme çalışmaları yapılmış,
- Eğitim programında kurul-komite yapısı ile entegre öğrenmeye geçilmiş,
- Mecburi hizmet uygulaması tekrar gündeme getirilmiş,
- 1987 yılından itibaren Tıpta uzmanlık sınavı uygulaması getirilmiş ve ÖSYM vasıtası ile yapılar hale gelmiş, TUS sınavını bypass eden yurtdışı başlangıçlı uzmanlık eğitimleri verilmiş ve hayatımıza TUS dersaneleri gerçeği girmiş,
- 1998 yılında ilki Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde olmak üzere Tıp Eğitimi Anabilim dalları kurulmuş ve Tıp Eğitimi Kongreleri ile ülkemizde verilen tıp eğitimi konuşulur hale gelmiştir.

Milenyum ile birlikte liberal politikaların ülkemizdeki sağlık sistemi ve sağlık politikalarının üzerindeki etkisi daha fazla hissedilir hale gelmiştir. Sağlıkta dönüşüm politikaları uygulanmaya başlanmış, bağlantılı olarak özelleştirmeler ve birinci basamak sağlık hizmet sunumu değişmiştir. Önceki dönemlerde mezunların %80'i sağlık ocaklarında çalışırken, sağlık politikalarının değişimi ile mezunların % 60'ı devlet hastaneleri acil serviste istihdam edilir hale gelmiştir. Tek başına mezunların istihdam özelliklerinin değişmesi bile tıp fakültesi eğitimlerinin içerik ve uygulamasında değişimlere neden olmuştur. Aile hekimliği uygulaması ile 224 sayılı kanunla getirilen dar alanda kapsayıcı ve entegre sağlık hizmeti sunumu parçalanmış, koruyucu sağlık hizmetleri ötelenmiş ve tedavi edici hizmet ön plana çıkmıştır. Bu durum da tıp eğitiminin eğitim araştırma bölgelerinde-toplum içinde uygulanmasının kaldırılmasına, tıp eğitiminin hastanelere sıkıştırılmasına neden olmuştur. Sağlık Bakanlığı'nda projeler döneminin başlaması ile birlikte koruma programları başlatılmış, her bir koruma programının tek başına hedefleri ve uygulanması tıp eğitiminde hizmet sunumunun entegre anlatılmasını engellemiştir.

2010'lu yılların başında Sağlık Bakanlığı tarafından hekim işgücü planlaması konusunda çalışma başlatılmasına rağmen halen rasyonel bir planlama söz konusu değildir. İnsan gücü planlamasının olmaması nedeniyle ülkemizin

hekim ihtiyacı ve hangi alanda ve kurumda çalışacağına ilişkin kararlar rasyonel zeminden uzaktır. Bu durumun tıp eğitimine yansıyan etkisi ise politik nedenlerle ilçelere bile tıp fakültelerinin açılması, öğrencisi olmayan tıp fakültelerinin olması, tıp fakültelerine fazla sayıda öğrenci kabul edilmesi, yurtdışından uluslararası öğrenci kabulü ile görülür hale gelmiştir.

İzlenen hükümet politikaları ve hasta memnuniyeti odaklı sağlık hizmetinin sonucu olarak başta hekimler olmak üzere sağlıkta şiddet olgularının yaşanması tıp eğitimi ve uzmanlık alanları tercihinin değişmesine neden olmuştur. Sağlık hizmetindeki defansif tıp uygulamaları nedeniyle tıp eğitimi ve uzmanlık eğitiminde öğrenilenlerin uygulanmasını olumsuz etkilemektedir. Kısacası ülkemizde benimsenen politikalar nedeniyle hekimlik mesleği değersizleştirilmiş, kazançları eğitimlerinin ağırlık ve süresi ile bağlantılı biçimde iyileştirilememiş ve genç mezunların yurtdışına göçlerine neden olmuştur.

2011 yılından itibaren uygulanan sağlıkta performans uygulaması hekimlerin yaşam boyu öğrenme ve sürekli mesleki gelişim etkinliklerini olumsuz etkilemiş, hekimliği sürekli hasta hizmeti içine sıkıştırmıştır.

Yüzyıllık sürede; ülkemizde büyük umutlarla açılan tıp fakültesi sayısı 128'e çıkmış, Türkçe tıp eğitiminin verilmesinin değeri anlaşılammış İngilizce eğitim veren ve hastanesi olmayan tıp fakülteleri kurulmuş, kabul edilecek öğrenci sayısı ülkenin gereksinimlerine ve fakültelerin olanaklarına göre belirlenmemiş, toplum içinde tıp eğitiminden vazgeçilmiş, pandemi ve depremler gibi olağandışı nedenlerle tıp eğitimine ara verilmiş ve online tıp eğitimi kavramı ile tanışmamıza vesile olmuştur.

Bu olumsuzluklara rağmen ülkemizde son yirmi yılda tıp eğitiminin daha iyi verilmesi için çabalar da vardır. Bunlardan bir kısmı aşağıda özetlenmiştir;

- Tıp Dekanları Konseyinin kurulması,
- Ulusal Çekirdek eğitim programlarının oluşturulması ve yıllar içinde güncellenmesi,
- Tıp eğitimi programlarının akredite ve re akredite edilmesi,
- Tıp eğitimi müfredatlarında içerik ulusal çekirdek eğitim programına göre güncellemelerin yapılması ve içeriğinin entegre edilmesi,
- Manken, maket, dijital olanaklar ile öğrenme kaynaklarında çeşitliliğin sağlanması,

- Mezunların tıp dışı donanım kazanması için eğitim programında davranışsal, sosyal ve beşeri bilim başlıklarının bulunması.

Son Söz

Cumhuriyetimizin ilk asrında ülkemizdeki yükseköğretim ve tıp eğitimine ilişkin yolculuğumuz bazı duygularımızı uyandırdı. Bu duyguları Cumhuriyetin eğitim ve sağlık alanındaki kazanımları ışığında SWOT ile analiz ettiğimizde aşağıdaki saptamaları yapmak mümkündür.

Cumhuriyetimiz özellikle ilk on yılda belirlenen hedefler, hissedilen aidiyet duygusu, ulusal bilinç ve yapılan çalışmalar ile çok sağlam temellere sahiptir. Hekimler ise kurtuluş savaşının başından itibaren bu ulusun en duyarlı ve çalışkan kesimini oluşturmaktadır. Böyle entelektüel kapasitesi yüksek bir kesime sahip olmak bir ulusun en büyük zenginliğidir. Cumhuriyetin ilk yıllarında ülkenin gereksinimlerinden yola çıkılarak çıkarılan ve halen yürürlükte olan yasaların varlığı atılan temellerin sağlamlığının ve akılcılığının kanıtı niteliğindedir. Yüz yıl önce temelleri atılan modern tıp eğitimi programlarımızın içeriği, ülkemizin öncelikli sağlık sorunlarına odaklanmıştır ve günümüzde de bu anlayışın devamı niteliğinde Ulusal Çekirdek Eğitim Programları hazırlanmakta ve kullanılmaktadır. Ülkemizdeki tıp eğitimi ve tıp uygulamaları dünyadaki gelişmeleri yakından takip etmektedir. Başlarda olduğu gibi tıp fakültelerini tercih eden öğrenciler ülkemizdeki en başarılı öğrenciler arasında yer almaktadır. Tıp eğitiminin yüz yıllık yolculuğunda bu konular ile gurur verici gelişmelerdir.

Ancak günlük işlerimiz içinde akademisyenler başta olmak üzere eğitim, sağlık ve tıp eğitimi tarihimizi bilmemek, tarihimize önemli katkıları

olan şahsiyetleri ve çalışmalarından haberdar olmamak, özel yaşam ve/veya ülke gündeminin içinde kaybolmak, tıp fakültesini tercihte puan bazlı yerleştirme nedeniyle mesleki aidiyet duygusu zayıf olan öğrencilerin yerleştirilmesi, bilgi üretiminin hızı, bilgi yükü ve çalışma alışkanlıklarının uygunsuzluğu nedeniyle tıp eğitiminde başarısızlık gibi zayıf yönlerimizin olduğunun da farkında olunmalıdır.

Oysa Cumhuriyet dönemi yükseköğretim/tıp eğitimi tarihimize ilişkin yolculuk bizlere Dünya çapında yarışabilecek bir tarihsel birikimimiz olduğunu göstermiştir. Tıp eğitim programlarımızı güncelleme çalışmaları ile zenginleştirebileceğimizi, hekim olmanın onur ve gururunu hatırlatacak mentorlarımız, rol modellerimiz ile birlikte olmanın mesleki aidiyet duygumuzu güçlendireceğini, kısacası eğitim ve sağlık alanındaki Cumhuriyetin kazanımları ile zayıf olan yönlerimizi güçlendirebiliriz.

Günümüzde liberal politikaların bireyi pek çok konuda sıkıştırdığı, yalnızlaştırdığı ve kendi içine hapsettiği, hekimlik mesleğine yönelik aidiyetimizi olumsuz etkileyen ekonomik ve politik tehditlerin olduğu, sağlık hizmeti sunulan ortamların şiddete açık olduğu ve hekimlerin örgütlenmede zayıf olduğu gerçeği de önümüzde aşmamız gereken tehditler olarak durmaktadır.

Ulusal Çekirdek Programı 2020'nin birinci bölümü tüm tıp fakültesi mezunlarının eğitim ile kazanması gereken yetkinlik ve yeterlikleri tanımlamaktadır. Tanımlanan yetkinliklerden biri de sağlık savunuculuğudur. Sağlık savunuculuğu yetkinliğini ancak ülke tarihimizi bilerek ve Cumhuriyetimizin kazanımlarını yaşatarak kazanabiliriz.

Geleceğin hekimleri için rehber, Cumhuriyet rejimi ve Atatürk'ün bize emanet ettiği devrimleridir.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar


1. Özata M. Atatürk, Bilim ve Üniversite Ankara: TÜBİTAK; 2007.
2. Terzioğlu A. Cumhuriyet Dönemi Türk Tıbbına ve Tıp Eğitimine Kısa Bir Bakış. Yakın Dönem Türkiye Araştırmaları. 2002;(2): p. 269-307.
3. TBMM. Tıp Eğitimi Araştırma Raporu. Ankara.; 1991.
4. Flexner A. Medical Education in the United States and Canada. ABD: Carnegie Foundation; 1910.
5. Atatürk MK. Nutuk Ankara: Kültür Bakanlığı Yayınevi; 1927.
6. Fişek N. Halk Sağlığına Giriş Ankara: Çağ Matbaası; 1983.
7. Evsile M. Cumhuriyet Döneminde Sağlık Hizmetleri (1923-1950). Kesit Akademi Dergisi. 2018; 4(13): p. 1-19.
8. Özata M. Bandırma Vapurunda Üç Hekim ve Samsun. [Online]. [cited 2023 Kasım 23. Available from: [HYPERLINK "https://astibder.org/2023/03/09/bandirma-vapurunda-uc-hekim-ve-samsun/"](https://astibder.org/2023/03/09/bandirma-vapurunda-uc-hekim-ve-samsun/) <https://astibder.org/2023/03/09/bandirma-vapurunda-uc-hekim-ve-samsun/> .

9. Ersevinç M. Atatürk Araştırma Merkezi. [Online].; 2021 [cited 2023. Available from: [HYPERLINK "atam.gov.tr" atam.gov.tr](https://atam.gov.tr) .
10. Bayram SD. Sağlık Kamu Hizmetinin Dayanağı Olan Ve Sağlık Hakkını Güvence Altına Alan Düzenlemeler İle İlkeler. YBHD. 2021;(2): p. 175-240.
11. Aksakal Hİ. Dr. Refik Saydam Önderliğinde Cumhuriyet Dönemi Sağlık Hizmetlerini Modernleştirme Çabaları. Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2017; 27(1): p. 219-231.
12. Maarif Vekilliği. İstanbul Üniversitesi Hakkında Rapor. İstanbul.; 1939.
13. Widmann H. Atatürk Ve Üniversite Reformu İstanbul: Kabalcı Yayınevi; 2010.
14. Schwartz P. Kader Birliği 1933 Sonrası Türkiye'ye Göç Eden Alman Bilim Adamları İstanbul: Belge Yayınları; 2003.
15. Akar N. Bozkır Çocuklarına Bir Umut: Dr. Albert Eckstein İstanbul: Güner Yayıncılık; 2008.
16. Toplum Hekimliğine Gönül Verenler – 20: Ord. Prof. Albert Eckstein: Çocukların Peşinde Anadolu. Çalışma Ortamı Dergisi. 2015;(142): p. 20-22.
17. Atatürk Ansiklopedisi. Marshal Planı. [Online].; 2022 [cited 2023 Kasım 23. Available from: [HYPERLINK "https://ataturkansiklopedisi.gov.tr/bilgi/marshall-plan/" https://ataturkansiklopedisi.gov.tr/bilgi/marshall-plan/](https://ataturkansiklopedisi.gov.tr/bilgi/marshall-plan/)
18. Bülbül B. Marshall Planı Ve Türkiye'de Uygulanışı 1948-1957 Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2006.
19. Ak S. Geçmişten Günümüze Türkiye'nin Sağlık Politikaları. ASHD. 2021; 20(1): p. 28-36.
20. Dirican R. Dr. Behçet Uz (1893-1986) ve Ulusal Sağlık Planı. Toplum ve Hekim. 2001; 16(6): p. 465-467.
21. Arslan A. Çok Partili Döneme Geçişten 27 Mayıs'a Türkiye'de Siyaset Ve Üniversite. Yakın Dönem Türkiye Araştırmaları. 2002;(2): p. 41-83.
22. Kılıç R. Türkiye'de Yükseköğretimin Kapsamı ve Tarihsel Gelişimi. Dumlupınar Dergisi Sosyal Bilimler Dergisi. 1999;(3): p. 289-310.
23. Şahin A. 27 Mayıs 1960 Darbesi Sonrasında 13 Kasım 1960 Tasfiyesinin Analizi Ankara: Gazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2019.
24. Kılın T, Kalaycı İ. İki Darbe Arası Dönemde Türkiye'de Üniversiteler (1960-1980). Kafdağı. 2020; 5(2): p. 191-211.
25. YÖK. 2547 Sayılı Yükseköğretim Kanunu. [Online].; 1981 [cited 2023. Available from: [HYPERLINK "www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2547.pdf" www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2547.pdf](https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2547.pdf) .
26. TBMM. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası. [Online].; 1982 [cited 2023. Available from: [HYPERLINK "https://www5.tbmm.gov.tr/anayasa/anayasa_2018.pdf" https://www5.tbmm.gov.tr/anayasa/anayasa_2018.pdf](https://www5.tbmm.gov.tr/anayasa/anayasa_2018.pdf) .
27. Ulusoy Ö, Bora T. 1402'den KHK'lara: KHK'lılar - Bir Muhasebe. [Online].; 2019. Available from: [HYPERLINK "https://birikimdergisi.com/guncel/9726/1402-den-khk-lara-khk-lilar-bir-muhasebe-1" https://birikimdergisi.com/guncel/9726/1402-den-khk-lara-khk-lilar-bir-muhasebe-1](https://birikimdergisi.com/guncel/9726/1402-den-khk-lara-khk-lilar-bir-muhasebe-1) .

Ege tıp fakültesi morfoloji kürsüsünden histoloji ve embriyoloji anabilim dalına, bilime ve eğitime adanmış bir hayat; Prof. Dr. Meral Baka

From ege school of medicine, department of morphology to the department of histology and embryology, a life dedicated to science and education;

Prof. Dr. Meral Baka

Yiğit Uyanıkgil^{1,2} 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Prof. Dr. Meral BAKA'nın Doktora Öğrencisi

ÖZ

Platon'un M.Ö. 4.yüzyılda Atina yakınlarında "Akademeia" adı verilen zeytinlikte matematik, doğa bilimleri ve yönetim biçimi gibi çeşitli konularda öğrencilerine dersler vermiştir. Modern üniversitenin babası ise 19.yy başlarında Wilhelm von Humboldt (1767-1835) olup araştırma ve eğitimin bir arada olduğu akademik yapıyı şekillendirmiştir. Akademisyenden beklenen karakter özellikleri dürüst, alçakgönüllü, çalışkan, fedakâr, vizyon sahibi, takım ruhu taşıması, toleranslı olması ve evrenselliğe inanmasıdır. Bu biyografik yazı, 21.01.2024 tarihinde yaşamını yitiren, bir cümle önce bahsedilen niteliklere sahip idealist bir bilim insanı, histoloji laboratuvarında histoteknik modifikasyonlara önem veren, doğru bildiğini söylemekten çekinmeyen, ailesine ve öğrencilerine düşkünlüğü ile her zaman örnek bir profil çizen Prof. Dr. Meral Baka'yı anmak için yazılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Ege Tıp Morfoloji, Ege Tıp Histoloji ve Embriyoloji, Prof. Dr. Meral Baka.

ABSTRACT

In the 4th century BC, Platon gave lectures to his students on various subjects such as mathematics, natural sciences and the form of government in an olive grove called "Akademeia" near Athens. The father of the modern university was Wilhelm von Humboldt (1767-1835) in the early 19th century, who shaped the academic structure in which research and education were combined. Character traits expected of an academic are honesty, humility, hard work, altruism, vision, team spirit, tolerance and belief in universality. This biographical article was written to commemorate Prof. Dr. Meral Baka, who died on 21.01.2024, who was an idealist scientist with the qualities mentioned a sentence ago, who gave importance to histotechnical modifications in the histology laboratory, who did not hesitate to say what she knew right, and who always drew an exemplary profile with her fondness for her family and students.

Keywords: Ege Morphology, Ege Histology and Embryology, Prof. Dr. Meral Baka.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Kürsüsünün Kısa Tarihi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 20 Mayıs 1955 yılında kurulmuştur. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı Kurucu Öğretim Üyesi olarak Prof. Dr. İsmail Ulutaş görevlendirilmiştir. Dr. İsmail Ulutaş'ın ilk

asistanları Dr. Saim Falakalı, Dr. Fuat Yasa, Dr. Vahit İnce, Dr. Erdoğan Cireli'dir. 1958 yılında Dr. Tarık Günbay, Dr. Yılmaz Şenyılmaz; 1959 yılında Dr. İsmet Köktürk ve 1960 yılında Dr. İlhan Kerse Büyüközer kürsüde göreve başlamışlardır.

Sorumlu yazar: Yiğit Uyanıkgil
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: yigituyanikgil@gmail.com
Başvuru tarihi: 02.02.2024 Kabul tarihi: 16.02.2024

İstanbul ve Ankara Tıp Fakültelerinde Anatomi ve Histoloji- Embriyoloji ayrı anabilim dalları olarak kurulmuş ve faaliyet göstermiştir. 4 Kasım 1981 tarih ve 2547 sayılı Yüksek Öğretim Kanunu ile diğer üniversitelerdeki özerklik ortadan kalkmış Histoloji-Embriyoloji ve Anatomi Anabilim Dalları "Morfoloji" adı altında tek bir kürsü haline gelmişlerdir. Ege Üniversitesi Morfoloji Kürsüsü bu 12 yıl sürecek süreçten etkilenmemiştir. Fakat Üniversitelerarası Kurul, 24.05.1993 tarihinde Histoloji-Embriyoloji ile Anatomi Bilim Dallarının ayrı anabilim dalları olarak ayrılması kararını almıştır. 29.09.1993 tarihinde yapılan Ege Üniversitesi Morfoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulunda YÖK'ten gelen yazıya istinaden Histoloji-Embriyoloji ve Anatomi olarak iki ayrı anabilim dalı olarak faaliyette bulunmaları kararını almıştır (Şekil-1). Anatomi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yılmaz Şenyılmaz, Prof. Dr. Saim Falakalı, Prof. Dr. Tomris Özgür ve Doç. Dr. Lokman Öztürk ile devam ederken, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalına ise Prof. Dr. İsmet Köktürk, Prof. Dr. Erdoğan Cireli, Doç. Dr. Mine Yurtseven, Yard. Doç. Dr. Meral Baka ve Yard. Doç. Dr. Ayşegül Uysal öğretim üyesi olarak atanmışlar ve kurucu kadroyu oluşturmuşlardır (Şekil-2). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, kuruluş ve yapılanma çalışmalarına ilk olarak EÜTF hastanesi zemin katta bulunan Odyovizüel Merkezde (şimdiki EMEDA) başladı. Işık ve Elektron Mikroskop Laboratuvarları oluşturulmuş yoğun bir şekilde bilimsel araştırmalar ve yeni ve kapsamlı eğitim programlarının oluşturulması süreci başlamıştır (1, 2).





Şekil-2.A. Histoloji ve Embriyoloji A.D. Öğretim Üyesi Kadrosu (2014). Soldan sağa alt sıra Prof. Dr. Ayşegül Uysal, Prof. Dr. Mine Yurtseven (Emekli), Prof. Dr. Meral Baka. Soldan sağa orta sıra Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil, Yard. Doç. Dr. Özlem Yılmaz, Prof. Dr. Altuğ Yavaşoğlu. Soldan sağa üst sıra: Doç. Dr. Utku Ateş, Prof. Dr. Gülperi Öktem, Prof. Dr. Hüseyin Aktuğ **B.** Prof. Dr. Meral BAKA üniversite akademik açılış töreni sonrası (2015). **C)** Prof. Dr. Meral Baka'nın son dersinde Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı akademik, idari personelleri ile dönemin Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Rüçhan Sertöz'ün hocamıza sürpriz ziyaretinden bir kare (16.01.2020)

Prof. Dr. Meral Baka'nın Hayatı

Prof. Dr. Meral Baka, 20 Ocak 1953 Muğla- Ula doğumludur. İlköğrenimini Ula Atatürk İlkokulunda (1959-1964) orta öğrenimini de Ula Ortaokulunda (1964-1967) tamamlamıştır. Yatılı olarak Muğla Öğretmen Lisesi (1967-1970) ve İzmir Buca Eğitim Enstitüsü Matematik Bölümünden 26.07.1974 tarihinde mezun olup Matematik öğretmeni olarak atanmıştır. Bir yıl Ankara Sincan Lisesi, bir yıl da Ula Lisesinde öğretmeni olarak görev yapmıştır. 1976 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanmıştır. 22.03.1983 tarihinde "*Flornce Nightingale'nin Hayatı*" konulu tez çalışması ile "Tıp Doktoru" unvanını kazanmıştır. Mezuniyet sonrası mecburi hizmetini Kütahya Seyit Ömer Dispanserinde (1983-1985) tamamlayan hocamız 19.04.1985 tarihinde 5 ay İzmir Tepecik SSK Hastanesinde çalışmıştır. Ege Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Morfoloji Anabilim dalında açılan Araştırma Görevlisi kadro sınavını kazanarak 31.10.1985 tarihinde akademik hayatına başlamıştır. 19.10.1988 tarihinde yapılan ihtisas sınavında başarı göstererek Anatomi konusunda Mühassıs (Uzman) unvanını almıştır. Anatomi uzmanlık tezi konusu "*Rattus albinuslarda subdiaphragmatic Truncal bilateral vagotomy'den sonra midenin değişik bölümlerindeki myelinli halkaların dağılımı*" dir.

Morfoloji Anabilim dallarının ayrılması ile ilişkili YÖK yasasının tanıdığı imkân ile 4.09.1991 de Histoloji ve Embriyoloji uzmanlık sınavına girmiş ve "*Rattus albinuslara uygulanan*

subdiaphragmatic truncal bilateral vagotomy'nin karaciğerin glikojeni ve yapısı üzerine etkisi" isimli tez çalışması ile başarılı olmuştur. Dr. BAKA, 02.03.1992 tarihinde Yardımcı Doçent, 16.05.2000 tarihinde Doçent 22.09.2004 tarihinde ise Profesör kadrosuna atanmıştır. Tıp eğitimine ve öğrencilerine oldukça önem veren Dr. BAKA kürsüdeki asistanlarla da yakından ilgilenmiş şu an anabilim dalında görev yapan 2.kuşak öğretim üyelerinin tez ve akademik yayınlarına katkıda bulunmuştur (Şekil-3). Yine Ege Tıp Fakültesine özgü bir model olan AEP'e (Araştırmacı Eğitimi Programı), ÖÇM'lere (Özel Çalışma Modülleri) özel önem göstermiş tıp fakültesi öğrencileri ile birlikte küçük grup eğitimlerini emekli olduğu 20.01.2020 tarihe kadar başarı ile sürdürmüştür (Şekil-4). Histoloji laboratuvarında mesai içerisinde en az 2 saat geçirmiş, uzmanlar, asistanlar ve farklı öğrenci grupları ile bire bir çalışmıştır. Özel çalışma konuları olarak sinir sistemi histolojisi, nörotoksitate, karaciğer ve gastrointestinal sistem histoloji ve embriyolojisi, iç kulak histoloji ve embriyolojisi. Deney hayvanları çalışmaları ile Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Bilim Dalı öğretim üyeleri ile pek çok yüksek atıf alan makaleler yayımlamış ve çok sayıda bilimsel ödüller almıştır. 2006-2012 yılları arasında Ege Üniversitesi Hayvan Etiği Kurulu Üyeliğinde bulunan Dr. BAKA deney hayvanı kurslarında Ege Üniversitesi ve farklı üniversitelerden pek çok akademisyene teorik ve pratik eğitim vermiştir. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Enstitüsünde Sinirbilim Anabilim Dalının da kurucu öğretim üyelerinden olan hocamız 2014'te kurulan Ege Üniversitesi Kordon kanı, Hücre-Doku UAM Yönetim Kurulu Üyesi olarak görev yapmıştır. Dr. BAKA çok sayıda TÜBİTAK projesinde araştırmacı, BAP projelerinde ise yürütücü ve araştırmacı olarak bulunmuştur. 3 yüksek lisans, 1 doktora ve 1 Tıpta Uzmanlık öğrencisini akademik hayata kazandıran hocamızın uluslararası indekslerde taranan çok sayıda makalesi, uluslararası ve ulusal kitap bölümleri ve editörlüğünü yaptığı kitapları mevcuttur.

Ege Üniversitesi tıp, diş hekimliği, hemşirelik lisans öğrencileri ve pek çok lisansüstü öğrencisinin yetişmesinde önemli katkılar sağlayan kıymetli hocamız 21.01.2024 tarihinde aramızdan ayrılmıştır.

Prof. Dr. Meral BAKA Seçilmiş Eserleri

Kitaplar

- **Baka M.**, Ateş U., Uyanıkgil Y., Dilsiz Yılmaz Ö. Nörohistoloji, İzmir Güven Kitapevi, ISBN:9789756240, İzmir, 2012. Editör: Meral Baka
- Uyanıkgil Y, Turgut M, **Baka M.** Development and histology of the pineal gland in humans. Chapter 4. The Pineal Gland & Melatonin: Recent Advances in Development, Imaging, Disease and Treatment", to be edited by Turgut M. and Kumar R., and published by NOVA Science Publishers. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. ISBN: 978-1-60876-717-5, 2011.
- Uyanıkgil Y., Turgut M., **Baka M.** Development and Histological Features of Cerebellum. Edited by Turgut M. published by NOVA Science Publishers. Chapter 2. Cerebellar Mutism: From Definition to Treatment" Series: Neuroanatomy Research at the Leading Edge. ISBN: 978-1-62081-506-9, 2012.
- Cetin E.O., Uyanıkgil Y., Turgut M., **Baka M.** Melatonin production and bioavailability. Chapter 1. Melatonin: Therapeutic value and Neuroprotection. Edited by Dr. Venkataramanujam, Dr. Gobbi, and Dr. Shillcutt. Taylor& Francis group, ISBN:978-1-48-222009-4, 2014.
- Uyanıkgil Y, **Baka M.** Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Ross MH, Pawlina W. Çeviri Editörü: Barış Baykal, VI. Baskıdan Çeviri,

Palme Yayıncılık. Bölüm 25- Kulak Sayfa: 928-949. ISBN: 9786053552239, 2014.

Makaleler

- Akisu, M., Ozmen, D., **Baka, M.**, Habif, S., Yalaz, M., Arslanoglu, S., Kultursay, N., & Bayindir, O. (2002). Protective effect of dietary supplementation with L-arginine and L-carnitine on hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Biology of the neonate*, 81(4), 260–265.
- Akisu, M., **Baka, M.**, Huseyinov, A., & Kultursay, N. (2003). The role of dietary supplementation with L-glutamine in inflammatory mediator release and intestinal injury in hypoxia/reoxygenation-induced experimental necrotizing enterocolitis. *Annals of nutrition & metabolism*, 47(6), 262–266.
- Lebe, E., **Baka, M.**, Yavaşoğlu, A., Aktuğ, H., Ateş, U., & Uyanıkgil, Y. (2004). Effects of preservatives in nasal formulations on the mucosal integrity: an electron microscopic study. *Pharmacology*, 72(2), 113–120.
- Ozen, S., Akisu, M., **Baka, M.**, Yalaz, M., Sozmen, E. Y., Berdeli, A., & Kultursay, N. (2005). Insulin-like growth factor attenuates apoptosis and mucosal damage in hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. *Biology of the neonate*, 87(2), 91–96.
- Turgut, M., Uyanıkgil, Y., **Baka, M.**, Tunç, A. T., Yavaşoğlu, A., Yurtseven, M. E., & Kaplan, S. (2005). Pinealectomy exaggerates and melatonin treatment suppresses neuroma formation of transected sciatic nerve in rats: gross morphological, histological and stereological analysis. *Journal of pineal research*, 38(4), 284–291.
- Uyanıkgil, Y., Turgut, M., Ateş, U., **Baka, M.**, & Yurtseven, M. E. (2005). Beneficial effects of melatonin on morphological changes in postnatal cerebellar tissue owing to epileptiform activity during pregnancy in rats: light and immunohistochemical study. *Brain research. Developmental brain research*, 159(2), 79–86.
- Turgut, M., Uyanıkgil, Y., Ateş, U., **Baka, M.**, & Yurtseven, M. E. (2006). Pinealectomy stimulates and exogenous melatonin inhibits harmful effects of epileptiform activity during pregnancy in the hippocampus of newborn rats: an immunohistochemical study. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the*

- International Society for Pediatric Neurosurgery*, 22(5), 481–488.
- Ateş, U., **Baka, M.**, Uyanıkgil, Y., Turgut, M., Yavaşoğlu, A., & Yurtseven, M. (2007). Efficacy of melatonin on offspring liver maturation in pinealectomized pregnant rats subjected to experimental epilepsy. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(4), 585–591.
 - Ateş, U., **Baka, M.**, Turgut, M., Uyanıkgil, Y., Ulker, S., Yılmaz, O., Tavmergen, E., & Yurtseven, M. (2007). Light, electron microscopic and immunohistochemical study of the effect of low-dose aspirin during the proestrus phase on rat endometrium in the preimplantation period. *Analytical and quantitative cytology and histology*, 29(2), 95–102.
 - **Baka, M.**, Uyanıkgil, Y., Ateş, U., & Kültürsay, N. (2010). Investigation of maternal melatonin effect on the hippocampal formation of newborn rat model of intrauterine cortical dysplasia. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 26(11), 1575–1581.
 - Ozer, F. D., Demirel, A., Yılmaz Dilsiz, O., Aydın, M., Özdemir, N., Uyanıkgil, Y., & **Baka, M.** (2012). Effects of Levetiracetam on neural tube development and closure of the chick embryos *in ovo*. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 28(7), 969–976.
 - Uyanıkgil, Y., Turgut, M., & **Baka, M.** (2017). Effects of Melatonin on the Cerebellum of Infant Rat Following Kaolin-Induced Hydrocephalus: a Histochemical and Immunohistochemical Study. *Cerebellum* (London, England), 16(1), 142–150. Turgut, M., **Baka, M.**, & Uyanıkgil, Y. (2018). Melatonin Attenuates Histopathological Changes in the Hippocampus of Infantile Rats with Kaolin-Induced Hydrocephalus. *Pediatric neurosurgery*, 53(4), 229–237.
 - Akisu, M., Durmaz, B., Koroglu, O. A., Unlubay, S., Yalaz, M., Akin, H., Ates, U., **Baka, M.**, Ozkinay, F., Cogulu, O., & Kultursay, N. (2021). The effects of IGF-1 and erythropoietin on apoptosis and telomerase activity in necrotizing enterocolitis model. *Pediatric research*, 90(3), 559–564.
 - Çelik, K., Bilim, P., Garip, G., Durmaz, B., Yıldırım Sözmen, E., & **Baka, M.** (2022). Acute hypoxia exposure following prenatal stress impairs hippocampus and novelty-seeking behavior in adolescent rats. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 82(1), 85–95.

Kaynaklar

1. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Web sitesi. <https://histo-med.ege.edu.tr/tr-3802/tarihce.html> (Erişim Tarihi: 27.01.2024).
2. Uyanıkgil Y., "Histoloji ve Embriyoloji Tarihçesi" Editörler Cengiz Yakıncı, Lokman H. Tanrıverdi, Mehmet Ali Erkurt, Fevzi Altuntaş, Tuğçe Nur Yiğenoğlu. Bölüm 31. Cumhuriyetin 100. Yılında Tıp Dalları Tarihçesi. ISBN: 9786053358442. Nobel Tıp Kitapevleri, 2023.



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 hayvanları 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 virgöl 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

- Development of an analytical method for determination of urine 3-phenylpyruvic acid based on liquid-liquid extraction and LC-MS/MS**
Erhan Canbay Zeynep Çelik Canbay Berrak Yeşilyurt Serçin Doğan
İrem Arabacı Ebru Demirel Sezer Eser Sözmen 1
- Marital adjustment in risky and healthy pregnant**
Gonca Karatas Baran Kadriye Kızıltepe Gamze Ozturk 13
- Protective effects of quercetin on methylglyoxal-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells**
Melisa Akol Dilek Taşkıran 25
- Investigation of the nutritional habit changes of the 3rd, 4th and 5th grade Ege University Medical Faculty students' during the COVID-19 Pandemic**
Ece Ağan Büşra Obuz Ayşe Sena Kurt Şafak Şeren Aliye Mandiracıoğlu 34
- An evaluation of the relationship between subjective tinnitus perception and COVID-19-related psychological factors**
Gulce Kirazli Gokce Saygi Uysal Pelin Pistav Akmese
Fezva Inceoglu Selmin Karatayli Ozgursoy Mehmet Fatih Ogut 45
- Midterm clinical outcomes of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade in chronic migraine**
Selin Balta Meltem Uyar Cihat Özgüncü 56
- Ethyl alcohol and its metabolites detected in decomposed bodies**
Umur Utku Yıldırım Ufuk İlingi Yasemin Balci 64
- Treatment results of our patients with acute viral hepatitis C**
Abdullah Umud Pekok Ahmet Yabalak Sedef Tavukçu Özkan
Metin Kement Mehmet Pekok Berfin Sude Pekok 71
- Pediatric cases diagnosed with drug-related acute tubulointerstitial nephritis: a single-center experience**
Özgür Özdemir Şimşek Gökçen Erfidan Caner Alparslan Cemaliye Başaran
Seçil Arslansoyu Çamlar Fatma Mutlubaş Belde Kasap Demir Demet Alaygut 78
- Non-Hodgkin's Lymphoma of the tonsil: clinical features, treatment response and prognosis**
Fatos Dilan Koseoglu Derya Demir Ezgi Ayhan Cinar Nur Soyer Filiz Vural Mahmut Tobu
Fahri Sahin Nazan Ozsan Mine Hekimgil Guray Saydam 86
- Evaluation of the effectiveness of Izmir Pollen Allergy Bulletin decision support system on users**
Su Özgür Burak Yönyül Ulaş Uğuz Aykut Güvensen 96
- Comparison of non-COVID-19 critically ill patients between pre-pandemic and pandemic period admitted from emergency department to internal medicine intensive care unit**
Sukriye Miray Kilincer Bozgul İlkce Akgun Kurtulmus Figen Yargucu Zihni Mumtaz Yilmaz
Funda Karbek Akarca Deniz Can Aydoğan Baris Ozkiliç Karya Islamoglu
Gunes Ak Fatma Feriha Cilli Devrim Bozkurt 106
- Clinical and molecular characteristics of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 new diagnostic criteria**
Burcu Yeter Yasemin Kendir Demirkol 115
- Nilotinib exerts a therapeutic approach via JAK/STAT pathway and cytokine network in chronic myeloid leukemia cells**
Tunzale Yavuz Burcin Tezcanli Kaymaz Besne Celik Leila Sabour Takanlou
İlayda Alcitepe Maryam Sabour Takanlou Cigir Biray Avci Nur Selvi Gunel
Nur Akad Soyer Fahri Sahin Guray Saydam 124
- The role of ophthalmology in the special needs report for children**
Emine Kaya Güner Duygu İnci Bozbiyik 136

CASE REPORTS

- A case of post-colonoscopy intra/extraperitoneal free air: is surgical treatment always necessary?**
Halil İbrahim Taşcı Erdal Karagülle Emin Türk 143
- A case of fascio-scapulo-humeral muscular dystrophy in the differential diagnosis of dermatomyositis**
Duygu Kerim Fatih Tastekin Gonca Karabulut 147

REVIEWS

- Sacral neuromodulation in overactive bladder management**
Derya Güner Can Eyigör 151
- The Journey of medical education in our century-old republic**
Hatice Şahin 157

LETTER TO THE EDITOR

- From ege school of medicine, department of morphology to the department of histology and embryology, a life dedicated to science and education; Prof. Dr. Meral Baka**
Prof. Dr. Yiğit Uyanıkgil 166



Volume: 63
Issue: 1
March - 2024



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113